

# Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR)

## 65. und 66. Sitzung der vorläufigen Kommission für kosmetische Mittel (Oxidationshaarfarben, pharmakologisch wirksame Substanzen, Zahnbleichmittel, Teebaumöl)

Tagungsbericht vom 16. Juli 2003

Die Kommission für kosmetische Mittel (Kosmetikkommission) unterstützt das Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) in seiner Aufgabe, das Bundesministerium für Verbraucherschutz, Ernährung und Landwirtschaft zu Fragen der gesundheitlichen Beurteilung von kosmetischen Mitteln zu beraten. Bis zur Neuberufung setzt die Kosmetikkommission des früheren BgVV (seit 01.11.2002 BfR) ihre Arbeit als „vorläufige“ Kommission für das BfR fort. Die Beratungsergebnisse geben den aktuellen Wissensstand auf dem Gebiet der kosmetischen Mittel wieder. Sie bilden damit auch eine Grundlage für Entscheidungen im Rahmen der Fortschreibung der Kosmetik-Verordnung und der Länderüberwachungsbehörden auf dem Gebiet der kosmetischen Mittel.

Am 28. November 2002 und am 6. Mai 2003 fanden die 65. und 66. Sitzung der vorläufigen Kommission für kosmetische Mittel am BfR in Berlin statt. Neben den Mitgliedern der Kommission waren weitere externe Sachverständige zu spezifischen Einzelfragen geladen. Über folgende Themenkreise wurde u.a. beraten:

- **Verabschiedung der 7. Änderung der Kosmetik-Richtlinie der EU**
- **Teststrategien zur gesundheitlichen Bewertung von oxidativen Haarfarben**
- **Pharmakologisch wirksame Substanzen in kosmetischen Mitteln**
  - Sicherheitsbewertung bei Ausnahmegenehmigungen für *Azelainsäure* (AZA) und *N-Acetyl-L-cystein* (NAC)
  - Sicherheitsbewertung von *Polidocanol*
- **Zahnbleichmittel zur Anwendung durch den Verbraucher**
- **Teebaumöl**

### Änderung der Kosmetik-Richtlinie der EU

Im März 2003 wurde die Richtlinie (2003/15/EG) zur Änderung der Kosmetik-Richtlinie im Europäischen Amtsblatt veröffentlicht und trat somit in Kraft. Die neue Richtlinie enthält Vorschriften, die dem vorbeugenden Schutz der Gesundheit von Verbraucherinnen und Verbrauchern dienen und dazu beitragen sollen, Informationen über die auf dem Markt angebotenen Kosmetika zu verbessern. Unter anderem sind folgende Regelungen getroffen worden:

#### Verbot von CMT-/CMR-Stoffen

Die Verwendung von Stoffen in kosmetischen Mitteln, die als krebserzeugend, erbgutverändernd oder fortpflanzungsgefährdend in Kategorie 1 und 2 eingestuft sind, wird generell verboten. Stoffe der Kategorie 3, die wegen derartiger möglicher Wirkungen beim Menschen nur Anlass zur Besorgnis geben, können in kosmetischen Mitteln verwendet werden, wenn sie nach Risikobewertung durch den SCCNFP (Wissenschaftlicher Ausschuss für kosmetische Mittel und für den Verbraucher bestimmte Non-Food-Produkte der EU-Kommission) für die Verwendung in kosmetischen Mitteln als gesundheitlich unbedenklich angesehen werden.

## Deklaration potentiell allergieauslösender Riechstoffe

Für bestimmte Bestandteile von Riechstoffen, die bei Verbraucherinnen und Verbrauchern eine allergische Reaktion auslösen können, wurde eine Deklarationspflicht bei der Verwendung in kosmetischen Mitteln eingeführt. Sie müssen künftig in der Liste der Bestandteile angegeben werden, wenn ihre Konzentration 0,01% („Rinse-off-Produkte“) bzw. 0,001% („Leave-on-Produkte“) übersteigt. 26 solcher Stoffe wurden in der Richtlinie benannt.

## Mindesthaltbarkeitsdatum

Ein Mindesthaltbarkeitsdatum war bisher bereits in kosmetischen Mitteln anzugeben, wenn die Haltbarkeit des Produktes 30 Monate und weniger betrug. Bei länger haltbaren Erzeugnissen muss zukünftig angegeben werden, wie lange nach Öffnung des Produktbehältnisses das Produkt noch ohne Beeinträchtigung verwendet werden kann.

## Tierversuchsverbot

In die Richtlinie aufgenommen wurden weitgehende Regelungen, die den Tierschutz in der Europäischen Union betreffen. Spätestens sechs Jahre nach Inkrafttreten dieser Richtlinie sollen keine kosmetischen Mittel mehr in den Verkehr gebracht werden, die in Tierversuchen getestet wurden. Für bestimmte Studien mit wiederholter Verabreichung der Prüfsubstanz wurde eine Frist von zehn Jahren festgelegt. Nach Meinung des SCCNFP, der angehört werden muss, ob die Alternativmethoden geeignet sind, stehen derzeit nur begrenzt validierte Ersatzmethoden zur Verfügung (1). ([http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/sccp/out173\\_en.pdf](http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/sccp/out173_en.pdf)) Zum Erreichen der in der Kosmetik-Richtlinie festgelegten Ziele sind noch erhebliche wissenschaftliche Anstrengungen erforderlich. In Deutschland gilt bereits ein generelles Verbot von Tierversuchen bei der Entwicklung kosmetischer Mittel. Bis zum Ablauf von Übergangsfristen zur Umsetzung der Richtlinie, wird das Verbot für Tierversuche in Deutschland beibehalten.

## **Teststrategien zur gesundheitlichen Bewertung von Haarfarben**

Für *Haarfärbemittel* gibt es zur Zeit noch keine Positivliste. Das bedeutet, dass der gesundheitliche Verbraucherschutz bei diesen Verbindungen und den daraus hergestellten Produkten weitgehend eigenverantwortlich von der Industrie getragen wird. Besorgnis im Hinblick auf ein erhöhtes Blasenkrebsrisiko (2,3,4) durch den Gebrauch von Haarfärbemitteln haben einige Publikationen ausgelöst, die Hinweise auf ein erhöhtes Risiko in einem US-amerikanischen Untersuchungskollektiv fanden. Das SCCNFP hat diese Studien bewertet und gefordert, dass alle in Europa verwendeten Haarfarben zur Vermeidung solcher Risiken toxikologisch getestet werden müssen. ([http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/sccp/out143\\_en.html](http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/sccp/out143_en.html))([http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/sccp/out172\\_en.pdf](http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/sccp/out172_en.pdf))

Die EU-Kommission hat entsprechende Maßnahmen ergriffen, die dazu führen werden, dass die europäischen Hersteller in den nächsten zwei Jahren alle in Europa vermarkteten Haarfarben umfassend testen müssen. Die Ergebnisse sind dem SCCNFP vorzulegen. Sind die getesteten Haarfarben gesundheitlich unbedenklich, erfolgt ihre Aufnahme in eine Positivliste bzw. in den Anhang III der Kosmetik-Richtlinie. Alle anderen Haarfarben werden verboten.

In der Kosmetikkommission wurde eine vertiefte Diskussion über die Konzepte des SCCNFP und der Industrie zur Prüfung der Haarfärbemittel geführt. Das SCCNFP hatte gefordert, dass die Bestandteile von Haarfärbemitteln besonders im Hinblick auf ihr erbgutveränderndes und krebserzeugendes Potential geprüft werden müssen. Dem schloss sich die Kosmetikkommission im wesentlichen an, allerdings sollte die Prüfung nicht nach einem starren Prüfplan durchgeführt, sondern eine gewisse Flexibilität zugestanden werden. Alle drei rele-

vanten Mutationstypen (Genmutation, Chromosomenmutation, Aneuploidie) sind bei der Testung zu berücksichtigen. Vorzugsweise sollten Prüfsysteme eingesetzt werden, die mehr als einen Mutationstyp erfassen (z.B. In-vitro-Mikrokernstest, Maus-Lymphoma-Test). Besonderes Augenmerk ist nach Ansicht der Kommission auf die metabolische Aktivierung in den Testsystemen zu richten, weil die Aktivierung aromatischer Amine, die essentiell für deren toxische Wirkung ist, komplexe Stoffwechselschritte erfordert. Weiterhin wurde darauf verwiesen, dass die Bedeutung der systemischen Verfügbarkeit bei der Auswahl des Prüfsystems zu betonen ist. Für nicht oder nur gering systemisch verfügbare Stoffe sollte eine Prüfung auf lokale Genotoxizität am direkt exponierten Gewebe erwogen werden (z.B. Comet-Assay). Skepsis zeigte sich gegenüber dem Vorschlag, den SHE-Test in das Testprotokoll aufzunehmen, weil dieser keine zusätzlichen Informationen bringt, wenig eingeführt ist und nicht als validiertes und standardisiertes Testsystem vorliegt.

Der SCCNFP hatte außerdem gefordert, bei Oxidationshaarfarben nicht nur die Ausgangsstoffe, sondern auch die Reaktionsprodukte im Hinblick auf ihre Genotoxizität zu untersuchen. Hierzu hat die Industrie einen detaillierten Vorschlag erarbeitet, der in der Kommission erläutert und diskutiert wurde. Der Vorschlag sieht vor, die Reaktionsprodukte zunächst analytisch zu charakterisieren und zu quantifizieren. Für die relevanten Reaktionsprodukte soll an Hand der Hautpenetration die systemische Dosis abgeschätzt werden. Aus den Daten werden Prioritäten für die weitere Testung abgeleitet. Ergibt sich eine interne Exposition oberhalb eines Schwellenwertes (threshold of toxicological concern, TTC), werden die Substanzen den vorgesehenen Tests unterzogen.

Das Konzept, einen Schwellenwert für die Forderung nach toxikologischen Tests festzusetzen, wurde 1995 von der US-amerikanischen Food and Drug Administration (FDA) für Materialien in Kontakt mit Lebensmitteln eingeführt. Nach diesem Konzept werden für Substanzen mit geschätzten Expositionen unterhalb 1,5 µg pro Person und Tag in diesem Anwendungsbereich keine toxikologischen Tests gefordert. Das Konzept basiert auf mathematischen Extrapolationen zur Abschätzung eines in den USA akzeptierten zusätzlichen Krebsrisikos von 1:1.000.000, die auf der Grundlage von Dosis-Wirkungsstudien zur kanzerogenen Wirkung mehrerer hundert Substanzen in Tierversuchen erarbeitet wurden.

Der Wissenschaftliche Lebensmittelausschuss der EU-Kommission (SCF) hat sich 1997 zu diesem Konzept geäußert und dieses bezüglich nicht-krebserzeugender Effekte als stichhaltig beurteilt, mit der Einschränkung, dass die Datenbasis für bestimmte toxikologische Endpunkte (Neurotoxizität, Immunotoxizität, hormonell bedingte Effekte und Entwicklungstoxizität) im Niedrigdosisbereich unzureichend sei. Im Hinblick auf die mathematische Risikoextrapolation wurden Zweifel bezüglich der wissenschaftlichen Basis geäußert. Aufgrund der konservativen Vorgehensweise der FDA sei aber ein Schutz gegenüber vielen krebserzeugenden Substanzen gegeben.

Bisher ist in der EU ein TTC nicht eingeführt worden. *De facto* werden aber indirekt über die analytischen Nachweisgrenzen geringe Expositionen auch gegenüber bekannten kanzerogenen Substanzen toleriert. Bei Ausschöpfen dieser Grenzen ergeben sich dabei hypothetische Expositionen von 10 bzw 20 µg pro Person und Tag. In der Kosmetikkommission wurde darauf hingewiesen, dass derartige Entscheidungen im Risikomanagement zu treffen seien. Die expositionsbezogene Vorgehensweise sei hilfreich für das Setzen von Prioritäten. Eine starre Festlegung sei jedoch zu vermeiden. Vielmehr müsse eine Betrachtungsweise von Fall zu Fall auch unter Berücksichtigung von Summationseffekten und Struktur-Aktivitätsaspekten erfolgen.

## Pharmakologisch wirksame Substanzen in kosmetischen Mitteln

### Azelainsäure

In einigen europäischen Staaten wird *Azelainsäure* (AZA) in kosmetischen Mitteln zur Hautbleichung und als pharmazeutischer Hilfsstoff eingesetzt. Im EU Inventory of Cosmetic Ingredients wird AZA unter der Cas.-Nr. 123-99-9 gelistet („buffering“). AZA unterliegt in Deutschland der Verschreibungspflicht nach § 48 des Arzneimittelgesetzes (AMG) und kann daher nach § 25 des Lebensmittel- und Bedarfsgegenständegesetzes (LMBG) in kosmetischen Mitteln nur nach Zulassung verwendet werden. Voraussetzung ist eine Ausnahme genehmigung durch das BMVEL, der wiederum eine gesundheitliche Bewertung durch das BfR vorangeht. Das BfR wird dabei durch die Kosmetikkommission beraten.

Für Deutschland wurde die Zulassung von AZA bis zu einer Konzentration von 1 % als pharmazeutisch-technologischer Hilfsstoff zur Viskositätseinstellung in kosmetischen Mitteln beantragt. Auf der Basis der eingereichten Dokumentation wurde auf der 65. Sitzung der Kosmetikkommission am 28. November 2002 über AZA beraten. AZA besitzt geringe akute und chronische Toxizität, ist weder mutagen noch teratogen und zeigt im Tierversuch keine sensibilisierende Wirkung. AZA wird therapeutisch in Creme-Formulierungen zur Behandlung der Akne vulgaris eingesetzt. Der Anteil von AZA beträgt hierbei 20 %. Der pharmakologische Wirkungsmechanismus ist bisher nicht vollständig aufgeklärt. Bei der klinischen Anwendung können Nebenwirkungen in Form von Brennen, Juckreiz, Rötung, Stechen sowie Schuppung der Haut auftreten. Für die beabsichtigte Verwendung in kosmetischen Mitteln in Konzentrationen bis zu 1 % zur Einstellung der Viskosität ergeben sich nach Auffassung des BfR sowie der Kosmetikkommission auf der Basis der eingereichten Unterlagen keine Hinweise auf eine gesundheitliche Gefährdung. Nach dem derzeitigen wissenschaftlichen Erkenntnisstand stehen der vorgesehenen Verwendung keine gesundheitlichen Gründe entgegen.

### N-Acetyl-L-cystein

Von einer Anwendung von N-Acetyl-L-cystein (NAC) in kosmetischen Mitteln innerhalb der EU ist auszugehen, da die Substanz im EU Inventory of Cosmetic Ingredients unter der Cas.-Nr. 616-91-1 gelistet wird („antioxidant“). Beabsichtigt ist der Einsatz von NAC in kosmetischen Mitteln in Deutschland für den Gebrauch in der Mundhöhle und als Hautpflege-mittel in Konzentrationen von 163,19 mg/L bis 1631,9 mg/L (entsprechend 0,016 bis 0,16 %) zum Schutz des dentalen bzw. dermalen Bindegewebes. NAC unterliegt der Verschreibungspflicht nach § 48 AMG und kann daher nach § 25 LMBG in kosmetischen Mitteln nur nach Zulassung verwendet werden. NAC ist ein Derivat der Aminosäure Cystein und wird als Arzneimittel aufgrund seiner sekretolytischen und sekretomotorischen Wirkung als Mukolytikum und Expektorans eingesetzt. Die Substanz wird oral und intravenös in Dosierungen bis 600 mg/Tag verabreicht und unterliegt der Verschreibungspflicht mit Ausnahme der oralen Anwendung bei akuten Erkältungen.

Auf der 65. Sitzung der Kosmetikkommission am 28. November 2002 wurde über NAC beraten. Aus der therapeutischen Zulassung liegen zahlreiche Daten zur Sicherheitstoxikologie vor, allerdings keine Daten zur Haut- und Schleimhautverträglichkeit.

Um die gesundheitliche Unbedenklichkeit für den Verbraucher zu belegen, wurde zum Nachweis der Haut- und Schleimhautverträglichkeit ein HET-CAM Test (hen's egg test on the chorioallantoic membrane of fertilized chicken eggs) durchgeführt und die Ergebnisse vorgelegt. Der HET-CAM-Test ist jedoch bisher nicht als In-vitro-Test zum Ersatz des Draize Tests validiert (SCCNFP).

Im HET-CAM Test wurden Konzentrationen von 0,5 und 5 % getestet. Bei 5 %iger Konzentration zeigte NAC eine gering reizende Wirkung im Vergleich zu einer mäßig reizenden Referenzsubstanz, bei 0,5 % iger Konzentration zeigte NAC keine Wirkung. Für die beabsichtigte Verwendung in kosmetischen Mitteln in Konzentrationen bis zu 0,16 % ergeben sich nach Auffassung des BfR sowie der Kosmetikkommission aufgrund der toxikologischen Daten und der bisherigen Erfahrungen aus der therapeutischen Anwendung, unterstützt durch die Ergebnisse des HET-CAM Tests, keine Hinweise auf eine gesundheitliche Gefährdung. Es wird davon ausgegangen, dass Produkte mit einer Höchstkonzentration von 0,16 % NAC kein hautreizendes Potential haben. Allerdings kann derzeit nicht beurteilt werden, ob NAC über ein allergenes Potential verfügt. Aus Sicht des BfR sollte die Erteilung einer Ausnahmegenehmigung nach § 37 LMBG mit der Auflage verbunden sein, Fälle von Sensibilisierung und Hautreizung im Zusammenhang mit dem Gebrauch NAC-haltiger kosmetischer Mittel zu melden.

Für die Verwendung pharmakologisch wirksamer Substanzen, die als Wirkstoffe in Arzneimitteln der Verschreibungspflicht unterliegen und deren Einsatz in kosmetischen Mitteln in Deutschland zulassungspflichtig ist, wäre nach Auffassung des BfR ein EU-weites Zulassungsverfahren anzustreben.

### Polidocanol

Polidocanol gehört zur Stoffgruppe der Alkylpolyglykolether. Diese stellen Gemische homologer Polyglykolether dar, deren mittlerer Oxethylierungsgrad für Polidocanol mit durchschnittlich 9 angegeben wird. Zur Synthese dieser Stoffgruppe werden Fettalkohole oder Alkylalkohole aus Mineralölen mit Ethylenoxid umgesetzt. Entsprechend einer Gauß'schen Verteilungskurve erhält man eine breite Homologenverteilung mit 8, 9 und 10 Ethylenoxid-Einheiten (EO), die ca. 30 bis 40 % des Gemisches ausmachen, wobei von Hersteller zu Hersteller gewisse Varianzen möglich sind. Die gesamte Stoffgruppe scheint jedoch in ihrer biologischen Wirkung recht homogen zu sein. In kosmetischen Mitteln wird die Substanz vorrangig als Verdickungsmittel, Emulgator und Co-Surfactant in Tensid-Systemen wie Shampoos und Haarkonditionern und zur Stabilisierung der Gesamtformulierungen in einer Konzentration von 1,5 bis 4 % eingesetzt.

In den gebräuchlichen Pharmakopöen wird Polidocanol auch als Laureth-6 oder -9 definiert. Diese Substanzen werden mit lokalanästhesierenden Eigenschaften in Zusammenhang gebracht. Aus den vorliegenden umfangreichen Untersuchungen zur tierexperimentellen Sicherheitstoxikologie lassen sich bei Anwendung von Polidocanol in den eingesetzten Konzentrationen keine unmittelbaren gesundheitlichen Risiken für den Verbraucher ableiten. Als unzureichend ist jedoch die Datenlage zur Teratogenität zu beurteilen, da keine umfassende Bewertung zu dieser Substanzklasse abgegeben werden konnte.

Aus toxikologischer Sicht werden bei Polidocanol auch bei Anwendung in *Leave-on-Präparaten* keine Bedenken zur Sicherheit bei langandauernder Anwendung auf der gesunden und erkrankten Haut (hier: Psoriasis-Patienten) geäußert. Die Pharmakokinetik der Substanz ist gut untersucht und bei den angewendeten Konzentrationen konnten keine Plasmalevel ermittelt werden. Aus humanpharmakologischer Sicht kann jedoch Polidocanol in *Leave-on-Präparaten* zusätzlich zum Hilfsstoffcharakter pharmakologische Wirkung haben. Bereits bei 3%igen Konzentrationen waren lokalanästhesierende Eigenschaften aufgrund von Daten aus der therapeutischen Anwendung experimentell nachweisbar. Die Kosmetikkommission sieht es als bedenklich an, dass durch die lokalanästhesierende Wirkung von Polidocanol mögliche Symptome bzw. Warnsignale der Haut, die sich u.a. auch in Schmerz und Juckreiz ausdrücken können, unterdrückt werden oder unbemerkt bleiben und entsprechende Schutzreaktionen unterbleiben. Dies könnte dazu führen, dass ein Sonnenbrand nicht mehr gefühlt wird, eine entzündliche Reaktion nicht als solche wahrgenommen wird oder sich eine

Hautinfektion ausbreiten kann, ohne dass entsprechende Gegenmaßnahmen eingeleitet werden. Der Einsatz von Polidocanol in kosmetischen Mitteln könnte nur dann als unbedenklich für den Verbraucher angesehen werden, wenn eine Grenzkonzentration nachgewiesen werden kann, bei der Juckreiz als Ausdruck eines pathologischen Geschehens an der Haut nicht gehemmt wird. Aus den bisher vorliegenden Unterlagen ist keine Grenzkonzentration für Polidocanol ableitbar, unterhalb der ein Juckreiz nicht unterdrückt wird. Vielmehr wird aus dem Draize-Test ersichtlich, dass bei Konzentrationen von 0,3-0,5% Polidocanol der Blinkreflex am Augenlid des Kaninchens verlangsamt ist. Dies lässt Rückschlüsse auf das Einsetzen einer pharmakologischen Wirkung zu. Das BfR und die Kosmetikkommission stimmen dahingehend überein, dass ein freiverkäufliches Produkt als *Leave-on-Präparat* mit einer eindeutig juckreizstillenden oder schmerzlindernden Komponente bei dem heutigen Stand des Wissens nicht als unbedenklich für den Verbraucher angesehen werden kann. Dies gilt vor allem für den Einsatz von Polidocanol in Sonnenschutzmitteln.

Bei *Rinse-off-Präparaten* (kurzer Hautkontakt durch Abwaschen der Substanz) ist angesichts der kurzen Kontaktzeit nicht von einem lokalanästhesierenden Effekt auszugehen.

### **Zahnbleichmittel zur Anwendung durch den Verbraucher**

#### Wasserstoffperoxid (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) in Konzentrationen über 0,1%

Mund- und Zahnpflegemittel, die Wasserstoffperoxid und andere Wasserstoffperoxid freisetzende Verbindungen oder Gemische wie Carbamid-Peroxid und Zinkperoxid enthalten, sind nach der EU-Richtlinie, Anhang III, bis zu einer Konzentration von 0,1% als kosmetische Mittel zur Anwendung durch den Verbraucher zugelassen. Für alle Produkte, die mehr als 0,1% H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> enthalten, wurde die Empfehlung gegeben, dass sie ausschließlich unter der Aufsicht von Zahnärzten angewendet werden sollen, wobei die Höchstkonzentration bisher auf einen Gehalt von 3,6 % H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> limitiert wurde.

Im Januar 2002 wurde dem SCCNFP ein Dossier eingereicht, das den Einsatz von 6%igem Wasserstoffperoxid in sogenannten Zahnweißern oder Zahnaufhellungsmitteln als sicher dokumentieren soll. Von der deutschen Delegation und von der Kommission für kosmetische Mittel wurde die Besorgnis geäußert, dass diese Produkte möglicherweise den Zahnschmelz angreifen können bzw., dass bei Anwendung höherer Konzentrationen als bisher zugelassen, nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden kann, dass Zahnfleisch und Mundschleimhaut des Verbrauchers geschädigt werden.

Aus bereits publizierten Gutachten des SCCNFP der Jahre 1999 und 2002 zu H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> in Zahnweißern und Mundhygieneprodukten konnten Expositionsdaten und Sicherheitsabstände (MOS, Margin of Safety) abgeleitet werden, die die Einschätzung einer gesundheitlichen Unbedenklichkeit für den Verbraucher zu ließen (5). ([http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/sccp/out180\\_en.pdf](http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/sccp/out180_en.pdf))

Bei der Anwendung eines speziellen Produktes zur Bleichung der Zähne als Strip mit 6%igem H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (12 mg H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), 2 x täglicher Applikation auf die obere und untere Zahnreihe (4 Strips pro Tag) mit jeweils 30 und 60 minütiger Verweildauer über 14 Tage, lässt sich im Mittelwert eine gesundheitlich unbedenkliche Exposition unter Berücksichtigung der Speichelkonzentrationen und -fließgeschwindigkeit abschätzen. Als problematisch kann jedoch angesehen werden, dass für diese spezielle Darreichungsform kein gut begründbarer und belastbarer MOS für die Schleimhauttoxizität vorliegt, weil die Konzentration von H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> an der Zahnschleimhaut aufgrund von Auswaschungsprozessen aus den Strips und den fehlenden Kenntnissen zum Speichelfluss unter Strips-Anwendung nicht genau bestimmbar ist.

Zur Frage einer möglichen lokalen Kanzerogenese konnten keine Aussagen getroffen werden. Bekannt ist aus älteren Untersuchungen, dass  $H_2O_2$  ein schwaches kanzerogenes Potential besitzt. Der Wirkungsmechanismus ist unbekannt. Ein genotoxisches Potential kann ebenfalls nicht ausgeschlossen werden. Ebenfalls offen blieben Fragen zu einer möglichen Diffusion in den Zahnschmelz und deren mögliche Folgen. Die Wahrscheinlichkeit einer Freisetzung von Quecksilber aus Amalgamfüllungen wurde kontrovers diskutiert, konnte jedoch nicht völlig ausgeschlossen werden. Als weiterer Mangel wurde ebenfalls das Fehlen von Langzeitstudien bei wiederholter Anwendung angesehen.

Von der Anwendung des Präparates werden bestimmte Risikogruppen ausgeschlossen und definitiv benannt. Dies trifft zu für Anwender mit Gingivitis, Anwender unmittelbar nach Zahnextraktion und -restauration sowie Anwender mit vorgeschädigter Mundschleimhaut wie Alkoholiker und Raucher.

Als Ergebnis einer Sicherheitsbewertung aus toxikologischer Sicht stimmen das BfR und die Kosmetikkommission dahingehend überein, dass es sich bei diesem Einzelprodukt zwar um ein Präparat mit spezifischer Anwendungsform und kosmetischer Zweckbestimmung handelt, jedoch sind mögliche gesundheitliche Risiken bei Anwendung durch den Verbraucher nicht auszuschließen. Das Präparat enthält einen aktiven Wirkstoff, der in der beanspruchten Konzentration als kosmetisches Mittel nicht zugelassen ist und nur unter Aufsicht eines Zahnarztes verabreicht werden sollte. Um die gesundheitliche Unbedenklichkeit für den Verbraucher überprüfen zu können, müsste der Nachweis der Unbedenklichkeit mit spezifischen Salivations-Messungen für jeden Produkttyp erbracht werden.

### Chlordioxid

Von einer staatlichen Behörde für Lebensmittelüberwachung, Tierschutz und Veterinärmedizin wurde das BfR gebeten, eine Sicherheitsbewertung für ein Zahnbleichmittel vorzunehmen, das zur Anwendung durch den Verbraucher bestimmt ist. Das Erzeugnis besteht aus 2 Komponenten und enthält als Bleichmittel Chlordioxid in stabilisierter Form als Natriumchlorit (chlorigsäures Natrium) und Citronensäure. Die Verwendung dieser Substanz in kosmetischen Mitteln ist gesetzlich nicht eingeschränkt.

Dieses Mittel enthält einen Accelerator (Reaktionsbeschleuniger) mit 2,51%iger Natriumchlorit-Lösung ( $NaClO_2$ ) bei einem pH-Wert von 8,2. Dieser Accelerator wird auf die Zähne aufgebracht. Die 2. Komponente besteht aus einem Säuerungsmittel auf Citronensäure-Basis mit einem pH-Wert von 4,5. Das Säuerungsmittel wird mit Hilfe einer Schiene auf die Zähne aufgesetzt. Dadurch kommt es zur Bildung von Chlordioxid, das aus der chlorigen Säure freigesetzt wird und als bleichendes Wirkprinzip anzusehen ist. Dies führt unter einer worst-case-Annahme von 0,5% einer 2,5%igen Lösung ohne Berücksichtigung einer Verdünnung durch Speichelfluss zu einer lokalen Konzentration im Zahn- und Zahnschleimhautbereich von 0,0095%, entsprechend 95 ppm Chlordioxid.

Die eingereichten tierexperimentellen Daten zum Irritationspotential, zur akuten oralen und inhalativen Toxizität sind für den Menschen irrelevant und lassen keine Rückschlüsse auf die gingivale Verträglichkeit beim Menschen zu.

Einer klinischen Studie an zahngesunden Versuchspersonen nach Selbstapplikation und bestimmungsgemäßem Gebrauch konnte nach subjektiven Probandenaussagen entnommen werden, dass bei mehreren Probanden Zahnschleimhautreizungen oder Mundwinkelrhagaden innerhalb der ersten 4 Tage nach Anwendung auftraten. Diese unerwünschten Wirkungen waren reversibel und traten während der 3-wöchigen Weiterbehandlung nicht wieder auf. Diese Reizerscheinungen innerhalb der ersten 4 Tage wurden von den Initiatoren der

Studie auf verstärktes und intensiviertes Zähneputzen während der Erprobungsphase zurückgeführt.

Bei einer weiteren vom Hersteller initiierten placebokontrollierten Studie konnte keine erhöhte Empfindlichkeit im Zahnbereich der Probanden festgestellt werden. In einer dritten Studie wurde die Veränderung der Zahnfärbung als Parameter der Wirksamkeit untersucht. Die Wirksamkeit konnte belegt werden, jedoch wurden zu möglichen unerwünschten Wirkungen keine Aussagen getroffen.

Nach Auswertung der Studien und Diskussion in der Kosmetikkommission, kommt das BfR zu der Schlußfolgerung, dass die vorgelegten Studien die gesundheitliche Unbedenklichkeit für den Verbraucher nicht mit ausreichender Sicherheit belegen können. Im Gegenteil sprechen subjektive Befunde bei Selbstapplikation dieses Zahnbleichmittels für eine mögliche Gefährdung der Anwender bzw. Verbraucher. In das Probandenkollektiv wurden ausschließlich junge Menschen ohne Risikofaktoren einbezogen. Auf mögliche Folgen ungeschickter und unsachgemäßer Anwendung wurde ebenfalls nicht eingegangen.

Zur Anwendung von stark wirksamen Zahnbleichmitteln, die zu kosmetischen Zwecken zur Selbstapplikation durch den Verbraucher vorgesehen sind, werden deshalb gesundheitliche Bedenken geäußert. Es wird empfohlen, diese Maßnahmen zur Verschönerung der Zähne unter der Kontrolle eines Zahnarztes durchzuführen, da dadurch mögliche Risiken für den Verbraucher minimiert werden können.

### **Teebaumöl**

Dieses ätherische Öl wird durch Wasserdampfdestillation aus Blättern und Zweigspitzen des australischen Teebaumes (*Melaleuca alternifolia*) gewonnen. Teebaumöl ist ein Gemisch aus verschiedenen Terpenen wie Terpinen-4-ol,  $\gamma$ -Terpinen,  $\alpha$ -Terpinen, 1,8-Cineol, p-Cymen,  $\alpha$ -Terpineol,  $\alpha$ -Pinen, Terpinolen, Limonen und Sabinen, die 80-90 % des Öles ausmachen. Der natürliche Gehalt der einzelnen Terpene kann dabei in Abhängigkeit der verwendeten Arten, dem Klima, dem Blattalter sowie der Destillationsdauer erheblich variieren. Vor allem in Gegenwart von Luftsauerstoff, aber auch durch Einflüsse von Licht und höheren Temperaturen altert das Öl. Durch Abbau- und Oxidationsprozesse entstehen dabei Peroxide, Epoxide und Endoperoxide, die sensibilisierende Wirkung aufweisen und allergische Hautreaktionen hervorrufen können.

Teebaumöl wird im Handel unter anderem in hochkonzentrierter und unverdünnter Darreichungsform zur Anwendung als kosmetisches Mittel angeboten. Außerdem wird es als Universalheilmittel, z.B. zur Therapie von Akne und Nagelmykosen ausgelobt. Teebaumöl ist nicht als Arzneimittel zugelassen.

In den letzten Jahren wurde vermehrt über das Auftreten kontaktallergischer Ekzeme im Zusammenhang mit der Verwendung von unverdünntem Teebaumöl berichtet. Durch Verdünnung des Öls kann das Risiko von Hautirritationen und allergischen Reaktionen jedoch minimiert werden. An Probanden konnte gezeigt werden, dass von 1 %-igem Teebaumöl keine sensibilisierende Wirkung mehr ausgeht. Das BfR empfiehlt daher, die Konzentration von Teebaumöl in kosmetischen Mitteln auf maximal 1 % zu begrenzen. Um die Bildung von Oxidationsprodukten zu minimieren, sollten kosmetische Produkte, die Teebaumöl enthalten, mit Antioxidantien versetzt und ggf. die Verwendung einer vor Lichteinfall schützenden Verpackung in Erwägung gezogen werden.

Die European Cosmetic, Toiletry and Perfumery Association (COLIPA) hat eine gleich lautende Empfehlung veröffentlicht.

## Literatur:

- SCCNFP: Memorandum concerning the actual status of alternative methods to the use of animals in the safety testing of cosmetic ingredients. Scientific Committee on Cosmetic Products and Non-Food Products intended for Consumers, 2002
- Gago-Dominguez M, et al. Use of permanent hair dyes and bladder-cancer risk. *Int J Cancer* 2001; 91: 575-579.
- Gago-Dominguez M, et al. Permanent hair dyes and bladder cancer risk. *Int J Cancer* 2001; 94: 905-906. cytochrome P4501A2 and N-acetyltransferases 1 and 2. *Carcinogenesis* 2003; 24: 483-489.
- SCCNFP: Notes of guidance for testing cosmetic ingredients for their safety evaluation. Scientific Committee on Cosmetic Products and Non-Food Products intended for Consumers, 2000
- SCCNFP: Opinion on the Scientific Committee on Cosmetic Products and Non-Food Products intended for Consumers, concerning Hydrogen (Carbamide, Zinc) Peroxide in tooth Bleaching Whitening Products, adopted by the SCCNFP, 21<sup>th</sup> plenary meeting, 17 September 2002