

## **13. Sitzung der BfR-Kommission für kosmetische Mittel**

Protokoll vom 20. Mai 2014

Die BfR-Kommission für kosmetische Mittel (Kosmetik-Kommission) wurde 2008 gegründet. Innerhalb der 3. Berufungsperiode der Kommission kamen die Mitglieder am 20. Mai 2014 zu ihrer dreizehnten Sitzung zusammen. Die Kommission führt die Arbeit der ehemaligen Kommission für kosmetische Mittel weiter, die seit 1968 regelmäßig tagte. Die BfR-Kommission besteht aus berufenen Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern von Universitäten, Behörden und der Industrie. Bei Bedarf können für spezifische und fachübergreifende Fragestellungen weitere Experten und Sachverständige hinzugezogen werden. Ihre Aufgabe besteht in der wissenschaftlichen Beratung des BfR bei Fragen aus dem Bundesministerium für Ernährung und Landwirtschaft (BMEL) und den Überwachungsbehörden der Bundesländer zur gesundheitlichen Unbedenklichkeit kosmetischer Mittel sowie zur Regulation und Fortschreibung der Kosmetik-Verordnung und ihrer Anlagen. Im Folgenden werden die Themen dargestellt, die im Mittelpunkt der Beratungen standen.

### **1 Annahme der Tagesordnung**

Der Vorsitzende begrüßt die Teilnehmer zur 13. Sitzung der BfR-Kommission für kosmetische Mittel und gleichzeitig zur ersten Sitzung der neuen Berufungsperiode. Der Leiter der Abteilung Chemikalien- und Produktsicherheit gibt einen kurzen Überblick über das Institut. Nach einer kurzen Vorstellungsrunde werden der neue Vorsitzende sowie zwei Stellvertreter gewählt. Die Tagesordnung wird einvernehmlich angenommen.

### **2 Mündliche Abfrage der Erklärung zu eventuellen Interessenkonflikten**

Nach Auskunft der Teilnehmer liegen keine Interessenkonflikte in Bezug auf die in der Sitzung behandelten Themen vor.

### **3 Protokoll der 12. Sitzung**

Das Protokoll war den Teilnehmern vorab wieder über das System FIS-VL zur Kenntnis gegeben worden. Es wird vorbehaltlich einiger redaktioneller Änderungen angenommen.

### **4 Berichte und Anfragen**

Berichtet wird über die Sitzungen der CEN/ISO/TC sowie über Neues aus dem Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittel (BVL), dem Bundesministerium für Ernährung und Landwirtschaft (BMEL) und der BfR-Kommission für Bewertungen von Vergiftungen. Des Weiteren werden aktuelle Ergebnisse aus den EU-Beratungen wie der Arbeitsgruppe „Kosmetische Mittel“ sowie dem Scientific Committee on Consumer Safety (SCCS) vorgestellt.

### **5 Zentralstelle zur Erfassung und Bewertung von Ersatz- und Ergänzungsmethoden zum Tierversuch (ZEBET)**

Der diesjährige Arbeitsplan des Prüfrichtlinienprogramms der OECD vom 5.5.2014 (Sektion 4) beinhaltet folgende Aktivitäten im Bereich der Alternativmethoden: Hautreizung/Hautätzung: der Leitfaden ‚Integrierte Ansätze zur Testung auf Hautreizung und -ätzung‘ (Federführung Dtl.) wurde akzeptiert (veröffentl. bis 7/2014). Die Prüfrichtlinie TG 431 (Federführung Dtl.) wurde um das Hautmodell epiCs erweitert (veröffentl. bis 10/2014). Eine Überarbeitung (SPSF) der TG 431 (Hautätzung) und 439 (Hautreizung) soll auf die Anwendbarkeit für die Testung sehr farbintensiver Chemikalien mittels HPLC-Methode erweitert

werden. Die neuen Prüfrichtlinien für den Nachweis sensibilisierender Wirkungen durch den DPRA (Direct Peptide Reactivity Assay) und KeratinoSens-Assay sollen voraussichtlich 2015 verabschiedet werden. Für den H-CLAT (human Cell Line Activation Test) ist der erste Entwurf in Vorbereitung. Auf Grundlage dieser Methoden soll eine Teststrategie erstellt werden, die es ermöglicht, *in vivo*-Testungen auf Sensibilisierung (z.B. LLNA) zu ersetzen. Augenreizung/ Augenätzung: Unter Federführung der EU soll bis Anfang 2015 eine neue Prüfrichtlinie für den EpiOcular-Test auf Augenreizung fertiggestellt werden. Kanzerogene/mutagene Wirkungen: der Aktualisierung der Prüfrichtlinien TG 473 und 487 (*In vitro* Chromosomenaberrationstest und Mikronukleustest) wurde zugestimmt (veröffentl. bis 10/2014). Dem Validierungsbericht zum Bhas 42-Test (Cell Line Cell Transformation Assay) für den Nachweis genotoxischer und nicht-genotoxischer Kanzerogene wurde zugestimmt (veröffentl. bis 7/2014), nicht jedoch der neuen Prüfrichtlinie für den SHE-Zelltransformationstest (ungenügender Nachweis nicht-genotoxischer Kanzerogene). Hormonähnliche Wirkungen: Die EU plant eine performance-basierte Prüfrichtlinie für Androgenrezeptor-Transaktivierungsassays. Zum Nachweis östrogenen und antiöstrogenen Wirkungen sollen zwei Transkriptionstests in die Prüfrichtlinien TG 455 und TG 457 integriert werden, der MELN-Zell-Transkriptionstest und der ERalpha CALUX-Test als me-too Methode. Für den Transkriptionstest STTA (Stably Transfected Transcriptional Activation) soll bis Ende 2014 ein neuer Prüfrichtlinienentwurf erstellt werden. Das 'Thyroid Scoping'-Dokument wurde verabschiedet (veröffentl. bis 7/2014).

Der Anhang B der Testmethodenverordnung TMR 440/2008/EU gemäß REACH wurde durch die 4. Anpassung an den Technischen Fortschritt (4<sup>th</sup> ATP, 24.1.2014 (EC) No 260/2014) ergänzt durch: B. 52 Akute Inhalative Toxizität - akut-toxische Klassenmethode.

## 6 Die Auslobung „hypoallergen“

In der Verordnung 1223/2009 hat die EU eine EU-weite, harmonisierte Regelung für Werbeaussagen vorgesehen. 2013 wurde dazu von der Kommission eine Verordnung mit der Leitnummer 655 erlassen, die Basiskriterien für die Beurteilung von Werbeaussagen aufstellt. Anforderungen wie die Einhaltung der Rechtsvorschriften, Wahrheitstreue, Belegbarkeit, Redlichkeit, Lauterkeit und Unterstützung in der fundierten Entscheidungsfindung für den Konsumenten wurden als Kriterien in den Basiskatalog aufgenommen.

Zurzeit werden in einer Arbeitsgruppe der EU „frei von“ Werbeaussagen diskutiert. Zukünftig sollen auch für Sonnenschutzmittel und Naturkosmetika sowie für gesundheitsbezogene Werbeaussagen (z.B. „hypoallergen“) spezielle Anforderungen festgelegt werden. Der Begriff „hypoallergen“ bedeutet „weniger allergen“, wird aber von den Verbrauchern oft als „nicht allergen“ verstanden. Von der Verwendung der Auslobung „hypoallergen“ wird seitens der Arbeitsgemeinschaft der Länder-Sachverständigen (ALS), des SCCS (SCCNFP XXIV/1895/98) und des Industrieverbandes Körperpflege und Waschmittel (IKW) schon seit Jahren abgeraten. Von einigen Mitgliedsstaaten und auch von Cosmetics Europe wurden Kriterien zur Verwendung der Auslobung „hypoallergen“ ausgearbeitet. Diese Vorschläge werden momentan in der Arbeitsgruppe diskutiert.

**Im Plenum:** es wird angemerkt, dass die Nutzung gewisser Auslobungen einem Marktdruck unterliegen. Deswegen kann ein Verzicht auf die Auslobung „hypoallergen“ nicht durchgesetzt werden. Schwerwiegend sei die Tatsache, dass im Zusammenhang mit dem Claim hypoallergen häufig auch der Repeated Patch Test angefragt wird. Dieser 3-wöchige Test sei angelegt, eine Allergie auszulösen. Dazu wird ein Produkt nach einem bestimmten Zeitschema wiederholt mittels Testpflaster auf dieselbe Hautstelle aufgetragen. Nach Ablauf dieser 3-wöchigen Exposition findet eine letzte Testung mit dem Produkt statt, um das Sen-

sibilisierungspotential abzuschätzen. Diese Testung auf Sensibilisierung zur Ermöglichung einer Werbeaussage sei ethisch nicht vertretbar, es bestehe dringender Handlungsbedarf z.B. in Form einer entsprechenden Empfehlung der Kosmetik-Kommission. Zwei Mitglieder der Kosmetik-Kommission werden eine Empfehlung ausarbeiten und auf der nächsten Sitzung im November 2014 vorstellen.

## 7 Prostaglandine in Wimpernwuchsmitteln

Prostaglandin-Derivate wurden in der 8. Sitzung der Kosmetikkommission diskutiert. Dazu gibt es eine aktuelle Stellungnahme des Bundesinstitutes für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). Prostaglandine senken den Augeninnendruck und werden therapeutisch zur Behandlung des Glaukoms eingesetzt. Verstärktes Wimpernwachstum ist eine Nebenwirkung. Einige Hersteller setzen aus diesem Grund Prostaglandin-Derivate in Gel-förmigem Eyeliner ein. Erste Nebenwirkungen wie beispielsweise das Auftreten von Augenreizungen, einer verstärkten Irispigmentierung und Makula-Ödemen sind beschrieben. Schwerwiegender ist die Beobachtung, dass bei gleichzeitiger Anwendung von Prostaglandin-haltigem Eyeliner die Wirkung der Glaukommedikation herabgesetzt ist.

In Deutschland kam ein Produkt auf den Markt, dessen Sicherheitsbewertung nach dem Threshold of Toxicological Concern (TTC) - Konzept vorgenommen wurde, welches auf pharmakologisch wirksame Substanzen nicht anzuwenden ist. Von Seiten der Hersteller wurde argumentiert, dass Prostaglandin-Analoga bei der Glaukom-Behandlung über einen FP-Rezeptor-vermittelten Mechanismus wirken, diese Prostaglandin-Rezeptor-Interaktion bei den Derivaten, die für das Wimpernwachstum eingesetzt werden, aber nicht auftreten - es handele sich deshalb bei den Substanzen nicht um „im medizinischen Sinne“ wirksame Stoffe. Der BfArM-Bericht kommt allerdings zu dem Erkenntnis, dass eine FP-Rezeptor-vermittelte Wirkung weder für die Glaukom-Therapie noch für das Wimpernwachstum nötig ist. Demnach handelt es sich nach Einschätzung des BfArM bei Produkten, in denen Prostaglandin-Analoga zur Verstärkung des Wimpernwuchses eingesetzt werden, nicht um kosmetische Mittel, sondern um Funktionsarzneimittel.

## 8 Monitoring von Schwermetallen in kosmetischen Mitteln

Daten aus dem Monitoring von Schwermetallen in kosmetischen Mitteln werden vorgestellt. Hintergrund ist, dass festgestellt werden soll, ob durch den technischen Fortschritt geringere Richtwerte für Schwermetall-Kontaminationen in kosmetischen Mitteln eingehalten werden können. Untersucht wurden Blei, Cadmium (vorgegeben) sowie Arsen, Antimon, Nickel, Quecksilber (optional). Zusammenfassend ergeben die Daten, dass die bisherigen Richtwerte des Bundesgesundheitsamts meist nicht ausgeschöpft werden; eine generelle Absenkung der Richtwerte ist deshalb möglich. Allerdings kommen Überschreitungen der Höchstwerte in Einzelfällen vor. Es gibt keine Tendenzen in Bezug auf verwendete Farben (in dekorativer Kosmetik) oder Herkunft der Produkte. Anhand des 90. Perzentils der Messwerte werden neue Richtwerte vorgeschlagen.

**Im Plenum:** es wird angemerkt, dass es sich bei der angewendeten Methode um einen Gesamtaufschluss handelt; außerdem seien die Werte nicht toxikologisch geprüft bzw. aus toxikologischer Sicht bewertet. Es wird darauf verwiesen dass es sich bei den Werten um Empfehlungen handelt; in der Kosmetikverordnung wird gefordert, dass Werte für Kontaminationen mit Schwermetallen toxikologisch sicher sein müssen, sich aber auch an der technischen Vermeidbarkeit orientieren müssen. Die Untersuchungen spiegelten den Markt wieder, seien also geeignet, als Basis für die Überarbeitung der alten Empfehlungen zu dienen.

## 9 Mikroplastik in kosmetischen Mitteln

Kosmetische Mittel wie Peelings, Duschgele oder Zahnpasta können Mikrokunststoffpartikel enthalten, die in der Regel aus Polyethylen (PE) bestehen und zwischen 0,1 und 1 mm groß sind. Bei dieser Partikelgröße ist bei vorhersehbarem Gebrauch von Produkten wie Peelings oder Duschgelen eine Aufnahme über die gesunde und intakte Haut nicht zu erwarten. Mikrokunststoffpartikel aus Zahnpasta können durch versehentliches Verschlucken oral aufgenommen werden. Auch hier ist aufgrund der Größe davon auszugehen, dass die Partikel nicht über den Magen-Darm-Trakt resorbiert, sondern über die Fäzes ausgeschieden werden. Dass während der Passage durch den Gastrointestinaltrakt toxikologisch relevante Mengen an Ethylen aus den Mikrokunststoffpartikeln freigesetzt werden, ist unwahrscheinlich. Neben Polyethylen werden Polyurethan, Nylon (Polyamid), Polypropylen und Ethylen-Vinylacetat als Rohstoff zur Herstellung von Mikrokunststoffpartikeln in kosmetischen Mitteln verwendet. Aufgrund fehlender Daten ist eine belastbare Risikobewertung für diese Stoffe momentan nicht möglich.

Hersteller für Rinse-off Produkte suchen nach Alternativen zu PE-Mikrokunststoffpartikeln. Es ist davon auszugehen, dass diese bis ca. 2016 nicht mehr eingesetzt werden.

**Im Plenum:** Ein Kommissionsmitglied weist in diesem Zusammenhang auf die vermeintliche Nutzung von Microbeads in Baby-Windeln hin. Es wird klargestellt, dass dort Polyacryl als Absorber-Material eingesetzt wird und es sich dabei nicht um Mikrokunststoffpartikel handelt.

## 10 Antientzündliche Stoffe in Sonnenschutzmitteln

Antientzündliche Substanzen in Sonnenschutzmitteln können ein Problem darstellen, weil sie eine durch Sonnenlicht bewirkte Rötung der Haut verzögern oder verhindern; so wird ein längerer Sonnenschutz vorgetäuscht. Da die Wirkungsdauer der UV-Filter begrenzt ist, kann es so zu UV-Schäden kommen, die Hautkrebs verursachen können. Eingesetzte Substanzen sind z.B. Aloe vera, Ectoin, Bisabolol oder Panthenol. Diese Substanzen sollten auf After-care Produkte beschränkt bleiben.

**Im Plenum:** Diskutiert wird, ob der Zusatz von Entzündungshemmern auch zur falschen Bewertung von Lichtschutzfaktoren (LSF) im *in vivo*-Test führt; in diesem Zusammenhang wird die Validierung einer *in vitro*-Methode verfolgt; bisher scheitert die Etablierung aber an der zu hohen Streuung der Messwerte bei Laborvergleichsuntersuchungen. Es wird darauf hingewiesen, dass die Vergleichbarkeit von *in vivo*- und *in vitro*-Versuchen zur Feststellung des LSF auseinanderdriftet, wenn Entzündungshemmer enthalten sind, weil die Substanzen im Menschen wirken, *in vitro* aber nicht. Die Schutzwirkung des UV-Filters sollte von den Firmen im Produkt vor Zusatz des Entzündungshemmers getestet werden. Es gibt auch Substanzen, z.B. Zinkoxid, die sowohl als UV-Filter als auch als Entzündungshemmer wirken; dies könnte gerade in Produkten für Kinder ein Problem sein. Es wird die Frage aufgeworfen, welche Rolle eine Entzündung bei der Krebsentstehung spielt. Zwischen einem DNA-Schaden und einem Melanom liegen viele Schritte, bei denen Entzündungen eine Rolle spielen können. In der nächsten Sitzung sollen Erfahrungen der Industrie zum Thema Kombipräparate Sonnenschutz/Entzündungshemmung vorgestellt werden und das Thema wieder diskutiert werden.

## 11 Anaphylaxie durch hydrolisierte Weizenproteine (Gliadine)

Weizen kann die Ursache einer Weizen-abhängigen Anstrengungs-Anaphylaxie sein, z.B. nach einer Mahlzeit (z.B. Brötchen, Pizza etc.) gekoppelt mit einer körperlichen Anstrengung

(z.B. Sport) oder Alkoholkonsum oder der Einnahme von nicht-steroidalen Antiphlogistika (NSAID). Hydrolysiertes Weizenprotein (HWP) wird auch in Kosmetika verwendet und kann über die Haut eine Allergie verursachen. Die erfolgte Sensibilisierung ist diagnostisch bisher aber schwer nachzuweisen (neue Tests siehe unten). Zukünftiges Ziel ist eine neue Diagnostik in Bezug auf spezifische Weizenproteine zu entwickeln, wie z.B. auf Proteine des wasserunlöslichen Glutens (alkohollösliche Gliadine (mit omega-5-Gliadin -> Nahrungsbedingte Anstrengungs-Anaphylaxie) und alkoholunlösliche Glutenine). Der Nachweis einer Reaktion beim Menschen kann durch Messung des spezifischen IgE erfolgen. In Japan erfolgte ein fast endemisches Auftreten der Weizenhydrolysat-Sensibilisierung (>1300 Sensibilisierte) durch millionenfach verkaufte Seife mit darin verarbeitetem WHP. Nach Absetzen der Seife bildeten sich die allergieauslösenden IgE-Spiegel im Patientenblut zurück. Die Patienten reagierten typischerweise nicht auf omega-5-Gliadin (konventionelle Weizen-abhängige Anstrengungsanaphylaxie), sondern auf eine spezifische Weizenproteinmischung und Glutenproteine. Dadurch unterscheiden sich diese Patienten von den klassischen Weizen-Allergikern, die insbesondere auf omega-5-Gliadin reagieren. Es gibt aber auch Überlappungen bei der IgE-Reaktion zwischen beiden Gruppen. Die japanischen Patienten reagierten auch auf Glupearl 19S (industrielles Weizen-Hydrolysat, in Japan verwendet). Der Basophil-Aktivierungstest kann die Diagnostik verbessern helfen (Histaminfreisetzung, Aktivierungsmarker (CD203), Leukotrien-Freisetzung). Eine kritische Größe stellt die Exposition über die Haut dar: so können zwischen Sensibilisierung und Auftreten der Anaphylaxie zwischen 1 Monat und 5 Jahre liegen. Je länger die Personen dem sensibilisierenden Stoff (HWP) ausgesetzt sind, desto wahrscheinlicher scheint eine Reaktion zu sein. Inzwischen sind neue Weizenproteine gentechnisch hergestellt worden und wurden bereits erfolgreich diagnostisch eingesetzt. Es wird aber davon ausgegangen, dass es in Deutschland nicht zu solch hohen endemischen Sensibilisierungsraten wie in Japan kommt; ein entsprechendes, bisher weitgehend unerkanntes Patientenkollektiv scheint es aber in Deutschland zu geben. Weiterer immunologischer Aspekt: Allergen-Kontakt führt im Gastro-Intestinal-Trakt in der Regel zu einer aktiven Toleranz, also einer besseren Verträglichkeit. Anders ist es in der Haut, die allergisch reagieren kann, insb. bei Atopikern mit Hautbarrieredefekten. Atopiker waren bei den japanischen Patienten überproportional vertreten.

**Im Plenum** wurde die Frage nach dem allergieauslösenden Einfluss von Stress im Magen-Darm-Trakt diskutiert. Nicht-steroidale Antiphlogistika scheinen z.B. Resorption und Resorptionsdauer zu beeinflussen. Salben-Produkte mit Weizenhydrolysat werden von Atopikern in der Regel gut vertragen. Hier kann es klinisch zu Kombinationseffekten kommen. Mögliche Effekte von Seifen auf die Hautbarriere, auch während des Waschvorganges, wurden diskutiert. Es wurde auch diskutiert, ob ggf. ein Hinweis auf den Produkten hilfreich sein könnte. Auf EU-Ebene beschäftigt sich der SCCS damit. Es wurde vorgeschlagen, medizinisches Fachpersonal auf die verschiedenen Arten der Weizen-abhängigen Anstrengungsanaphylaxie und die (bald) neuen Tests hinzuweisen. Die Kommission wird das Thema weiter verfolgen und sich auch zukünftig damit beschäftigen.

## 12 Zinksalze in Mundpflegemitteln und Zahnpasta

Zinkhaltige Mundhygiene-Produkte wie Zahnpasta und Mundwasser wurden bereits in den beiden vorangegangenen Kosmetik-Kommissions-Sitzungen diskutiert. Anlass war eine hohe Überdosierung eines Medizinproduktes (zinkhaltige Gebisshaftcreme) gewesen, welche neuromotorische und sensorische Störungen ausgelöst hatte. Die hohe Zink-Exposition hatte bei den Betroffenen zu einem Kupfermangel geführt, der ursächlich für das Auftreten der Polyneuropathie verantwortlich war. Laut Kosmetik-Verordnung ist der Zusatz von Zinksalzen bis zu einer Konzentration von 1 % (an freien Zink-Ionen) zulässig. Wird jedoch diese zulässige Höchstkonzentration in Mundwässern eingesetzt, so wird das von der EFSA festgesetzte

Upper Limit (UL) für Erwachsene von 25 mg Zink / Tag fast vollständig durch die tägliche Nutzung eines zinkhaltigen Mundwassers ausgeschöpft. Die Anwendung einer Zahnpasta, die 1 % an freien  $Zn^{2+}$ -Ionen enthält, schöpft das UL für Erwachsene im zulässigen Rahmen (konventionsgemäß  $\leq 10$  % des UL) aus. Laut Informationen des IKW werden von den Herstellern in der Regel 0,1 % an Zink-Ionen in Mundwässern und bis zu 1 % in Zahnpasta eingesetzt. Mundhygiene-Produkte für Kinder sollten frei von Zink sein. Eine mögliche Gefährdung für Kinder besteht darin, dass diese unwissentlich Zahnpasta nutzen, die Zink enthält, ohne dass dies gesondert ausgelobt ist. Um einen ersten Eindruck zu bekommen, mit welchen  $Zn^{2+}$ -Expositionen für Kinder durch die Nutzung marktüblicher Zahnpasta zu rechnen ist, wurden 10 zinkhaltige Produkte untersucht. Zusammenfassend wird festgestellt, dass diese ersten Untersuchungen belegen, dass Kinder vereinzelt hohen Zinkexpositionen ausgesetzt sein können, da diese unwissentlich Produkte mit hohen Zink-Konzentrationen nutzen. Von Seiten der Kommission wurde eine Expositionsrechnung angeregt, welche die für Kinder und Jugendliche geltenden ULs der EFSA für die Gesamtaufnahme berücksichtigt.

### **13 Aluminium in kosmetischen Mitteln**

In den vergangenen Sitzungen wurde bereits mehrfach über die Verwendung Aluminiumhaltiger Antitranspirantien diskutiert. Ein Vertreter der Industrie stellte das Studiendesign der geplanten dermalen Bioverfügbarkeitsstudie von Aluminium aus einer Antitranspirant-Formulierung durch die menschliche Haut *in vivo* vor. Ziel der Studie ist es, die Penetration von Aluminium unter realistischen Anwendungsbedingungen sowohl auf gesunder als auch auf rasierter Haut zu ermitteln, um so die systemische Exposition bei täglicher Benutzung abschätzen zu können.

### **14 Festlegung der neuen Sitzungstermine**

Der 06. November 2014 und der 05. Mai 2015 wurden als Termine für die nächsten Sitzungen der Kommission für kosmetische Mittel festgelegt.