

3. Sitzung der BfR-Kommission für kosmetische Mittel

Protokoll des BfR vom 5. Mai 2009

Die Kommission für kosmetische Mittel wurde im Mai 2008 als BfR-Kommission neu gegründet. Sie führt die Arbeit der ehemaligen Kommission für kosmetische Mittel weiter, die seit 1968 regelmäßig getagt hat.

Die neue BfR-Kommission besteht aus berufenen Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern von Universitäten, Behörden und der Industrie sowie aus benannten Experten und Sachverständigen, die bei Bedarf für spezifische und fachübergreifende Fragestellungen hinzugezogen werden können. Die Aufgabe der externen unabhängigen Mitglieder und geladenen Sachverständigen besteht in der wissenschaftlichen Beratung des BfR bei Fragen aus dem Bundesministerium für Ernährung, Landwirtschaft und Verbraucherschutz (BMELV) und den Überwachungsbehörden der Bundesländer zur gesundheitlichen Unbedenklichkeit kosmetischer Mittel sowie zur Regulation und Fortschreibung der Kosmetik-Verordnung und ihrer Anlagen. Am 5. Mai 2009 tagte die neue BfR-Kommission zum dritten Mal. Im Folgenden werden die Themen dargestellt, die im Mittelpunkt der Beratungen standen.

Am 5. Mai 2009 tagte die neue BfR-Kommission zum dritten Mal. Im Mittelpunkt der Beratungen standen u.a. folgende Themen:

1 Toxikologische Bewertungen und Expositionsrechnungen

1.1 Ethanolhaltige Mundpflegemittel

Eine Überwachungsbehörde hat in Mundwasser-Produkten Ethanol in Konzentrationen zwischen 6 und 26 % analysiert. Eine kürzlich erfolgte Einstufung von Ethanol in Getränken als „krebserregend für den Menschen“ durch die International Agency for Research on Cancer (IARC) hat eine erneute Bewertung von ethanolhaltigen Mundwässern bzw. des Metaboliten Acetaldehyd (AA) nach sich gezogen (2) (3).

Ein mögliches Risiko dieser Produktgruppe resultiert nicht vorrangig aus der Blutalkoholkonzentration, sondern geht von lokal gebildetem Acetaldehyd durch die Mundflora aus. Aufgrund der Analyse lagen die Konzentrationen im Speichel dabei zwischen 50-100 µMol/L. Nach wissenschaftlichen Erkenntnissen sind bei diesen Konzentrationen bereits mutagene und kanzerogene Veränderungen auslösbar. Im Sinne des vorbeugenden Verbraucherschutzes und unter Berücksichtigung der Risikogruppe Kinder unter 14 Jahren wurde die Frage an die BfR-Kommission für kosmetische Mittel gerichtet, ob Alternativstoffe wie Antiseptika oder ätherische Öle Ethanol in Mundspüllösungen ersetzen sollten.

In der BfR-Kommission für kosmetische Mittel wurden die biochemischen, pharmakologischen und toxikologischen Eigenschaften von Ethanol und seines Metaboliten Acetaldehyd betrachtet. Mundspüllösungen wird häufig Ethanol als Lösungsmittel mit konservierender und stabilisierender Wirkung zugesetzt. Gleichzeitig besitzt Ethanol Antiplaque-Aktivität. In der Mundhöhle wird Ethanol durch die Mundflora und die Alkoholdehydrogenase zu Acetaldehyd oxidiert und weiter durch die Aldehyddehydrogenase in Acetat überführt.

Toxikologisches Profil

Acetaldehyd (AA) hat schwache akute, subakute und subchronische toxikologische Eigenschaften. Die Ergebnisse basieren im Wesentlichen auf Inhalationsstudien. Die Effekte sind meist irritativer und entzündlicher Natur. Bei topischer Anwendung sind die Läsionen auf den Auftragungsort begrenzt. Für sensibilisierende Wirkungen am Menschen gibt es keine Hinweise (4).

Eine Reihe von tierexperimentellen Untersuchungen belegt ein reproduktionstoxisches Potenzial. Der Stoff wird in der EU nach Gefahrstoffrecht als mutagen und kanzerogen in die Kategorie CMR 3 eingestuft. Zahlreiche Studien zur Mutagenität zeigten eine schwach positive Wirkung. Die Untersuchungen zur Kanzerogenität wurden tierexperimentell per Inhalation durchgeführt. Nach sehr hohen chronischen Dosierungen zeigten sich nasale Adenokarzinome und Läsionen im Respirationstrakt der Versuchstiere.

Eine weitere Kanzerogenitätsstudie mit lebenslanger oraler Gabe von AA mit dem Trinkwasser in steigenden Konzentrationen führte bei Ratten zu unterschiedlichen Überlebenszeiten, die zwischen 6 Wochen und 3,5 Jahre lagen, wobei die unterschiedliche Lebensdauer einen Vergleich der Tumorinzidenzen der verschiedenen Dosisgruppen und die Interpretation der Daten erschwerte (1). Die Gesamtzahl der Tumorinzidenzen zeigte kein einheitliches Bild. Die Neoplasien manifestierten sich in unterschiedlichen Organen. Eine eindeutige Dosis-Wirkungs- bzw. Effektbeziehung war nicht erkennbar, um spezifische Risiken ableiten zu können.

Kinetik und Metabolismus

Die Kinetik und Metabolisierung von AA trägt im Wesentlichen zur kanzerogenen Wirkung bei. AA ist ein natürliches Intermediär-Produkt beim Abbau von Alkohol und Zucker und in geringen Konzentrationen im Blut vorhanden. Die Halbwertszeit beträgt 15 Minuten nach Inhalation und die Metabolisierung über die Leber zu Essigsäure bzw. Acetat sowie die Elimination erfolgt rasch. AA reagiert mit nukleophilen Gruppen und bildet stabile DNA-Addukte, die in der Mundhöhle schleimhautschädigend wirken.

Einstufung

Mehrere Institutionen haben sich mit der Bewertung des kanzerogenen Potenzials von AA befasst und kamen zu den derzeit gültigen Einstufungen:

- Von der DFG-Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe (MAK- und BAT-Werte-Liste, 2008) wurde AA als krebserzeugender Arbeitsstoff der Kategorie 5 eingestuft; d.h. die Wirkstärke wurde als so gering erachtet, dass unter Einhaltung des MAK-Wertes ($91 \text{ mg/m}^3 = 50 \text{ ppm}$) kein nennenswerter Beitrag zum Krebsrisiko und zum genetischen Risiko des Menschen zu erwarten ist. (Angaben in ppm entsprechen mg/kg).
- IARC der WHO: Group 2B, (möglicherweise krebserregend für den Menschen)
- EU: Carc.Cat 3 (vermutlich kanzerogen)
- MAK Commission: Cat. 5 (s.o)

Expositionsbetrachtung

Bei der Betrachtung des Gesamtrisikos von Acetaldehyd müssen die vielfältigen Expositionsquellen berücksichtigt werden. Acetaldehyd kommt natürlicherweise in vielen Lebensmitteln vor und trägt zum Geschmack dieser bei. Für Orangensaft wird ein Acetaldehydgehalt von bis zu 132 mg/kg und für Grapefruitsaft von bis zu 190 mg/kg angegeben. Als eindrucksvolles Beispiel wurden Erbsen hervorgehoben, die 400 mg/kg Acetaldehyd enthalten können.

Der vom SCF (1998) abgeleitete TDI-Wert (tolerable tägliche Aufnahme, lebenslang) betrug 0,1 mg/kg Körpergewicht (KG) entsprechend 100 µg/kg KG. (http://ec.europa.eu/food/fs/sc/scf/out16_en.html).

Beratungsergebnis

Die erwartete Acetaldehyd-Exposition durch Mundwässer (15 µg pro Tag bei 2-facher Anwendung) beträgt 0,25 µg/kg KG und ist im Vergleich zum Eintrag aus Lebensmitteln und alkoholischen Getränken (1) verschwindend gering.

Die Exposition liegt erheblich unter den Werten, die durch den Verzehr bestimmter Lebensmittel möglich sind, so dass der Eintrag aus Mundspüllösungen zu vernachlässigen ist gegenüber der Gesamtbelastung aus anderen Bereichen.

Aufgrund des vorgestellten toxikologischen Profils ist eine kanzerogene Wirkung bzw. prä-neoplastische Wirkung durch Mundspüllösungen bei kurzem Kontakt von Ethanol mit der Mucosa bei bestimmungsgemäßem Gebrauch nicht zu erwarten.

Von Alkohol in Mundwässern wird keine gesundheitliche Gefährdung hinsichtlich der Bildung von Acetaldehyd gesehen.

Die Kommission beriet auch über die Position des BfR zu Fragen der Sicherheit bei Erwachsenen und der Risikogruppe Kinder unter 14 Jahren zum Alkoholgehalt in Mund- und Zahnpflegemitteln. Die Kommission ist nicht der BfR-Empfehlung aus dem Jahre 2003 (5) gefolgt, alkoholhaltige Mundwässer zu kennzeichnen, sie bei Kindern nicht anzuwenden und mit einem entsprechenden Warnhinweis zu versehen.

Ein mögliches Missbrauchsrisiko bei alkoholhaltigen Mundspüllösungen wird von der Kommission als gering eingeschätzt. Eine entsprechende Kennzeichnungspflicht mit einem Hinweis auf den Alkoholgehalt dieser Produkte könnte hingegen den Aufmerksamkeitswert steigern.

1.2 Expositions betrachtung einer 7 %igen Panthenol-Formulierung bei topischer Anwendung

Die BfR-Kommission für kosmetische Mittel wurde um eine Expositions betrachtung eines kosmetischen Mittels mit hohem Panthenolgehalt gebeten.

Bei der ersten Beratung auf der vergangenen Sitzung der Kommission wurde berichtet, dass für topische Formulierungen mit 7%iger Konzentration von Panthenol bzw. Dexpanthenol keine Untersuchungen vorliegen. Klinische Untersuchungen aus dem Arzneimittelbereich sind mit 2,5 bis 5%igen Konzentrationen vorgenommen worden (8) (9) (10). Von der Kommission wurden Zweifel an der Sinnhaftigkeit der hohen Einsatzkonzentration in kosmetischen Mitteln geäußert.

Die Resorptionsquoten sind abhängig von der Salbengrundlage und können deshalb variieren. In Konzentrationen von über 6 % dient Dexpanthenol in einem Salbensystem als Penetrationsbeschleuniger bzw. als Enhancer für Hormone. Auch in Kombination mit lokaler Ultraschallbehandlung war ein Anstieg der Penetration und Resorption von Dexpanthenol zu verzeichnen. Angaben und Erkenntnisse zur Auftragsmenge und zur eingesetzten Konzentration wurden nicht vorgelegt. Da relevante Daten zur Toxizität von Dexpanthenol nicht vorliegen, wurden zur Berechnung der systemischen Exposition (SED) toxikologische Daten zur Bewertung von Pantothen säure aus dem Lebensmittelbereich herangezogen (6) (7).

Pantothensäure und ihre Analoga Panthenol und Dexpanthenol gehören zu den wasserlöslichen essentiellen Vitaminen. Tierexperimentelle und klinische Daten stammen hauptsächlich aus den 1950er und 1960er Jahren und zeigen keine toxikologischen Auffälligkeiten. Die Substanzen sind weder mutagen, noch teratogen sowie nicht embryotoxisch.

Die akute orale Toxizität (LD₅₀ bei der Ratte) lag zwischen 2000 und 34000 mg/kg KG.

Die Prüfung der subchronischen Toxizität zeigte bei unterschiedlichen Tierspezies bei oralen Dosierungen von 50 bis zu 2000 mg/kg pro Tag über sechs Monate keine toxischen Effekte.

Neuere Untersuchungen am Menschen sind rar und kaum verfügbar. Im Bericht des SCF, 2002, wird eine Studie zitiert, wonach bei oraler Verabreichung von 2 g Pantothensäure pro Tag über mehrere Wochen keine Nebenwirkungen auftraten. Bei täglicher Gabe von 10-20 g, teilweise über Jahre, traten gelegentlich Diarrhoe und Wasserretention auf.

Wegen des Fehlens systematischer Studien und der geringen Toxizität von Pantothensäure und ihrer Analoga konnte kein LOAEL oder NOAEL und kein TDI oder UL (upper safe level für lebenslange Gesamtaufnahme) abgeleitet werden.

Expositionsbeurteilung

Üblicherweise wird für kosmetische Mittel ein Panthenolgehalt von 2 % für Körper-Lotion und 5 % für Gesichtscreme empfohlen. Auch in arzneilichen Externa beträgt der Panthenolgehalt maximal 5 %.

Die zu beurteilende Formulierung hat einen Panthenolgehalt von 7 %. Bei täglich einmaliger Ganzkörperapplikation beträgt die Auftragsmenge 8 g der Gesamtformulierung nach THE SCCP'S NOTES OF GUIDANCE, 2006. Bei einer 7%igen Wirkstoffkonzentration werden pro Anwendung 560 mg aufgetragen entsprechend 9,3 mg/kg KG.

Unter Worst-case-Bedingungen bei 2maliger Ganzkörperapplikation und einer Hautpenetrationsrate von 100 % würde die Aufnahmemenge bei ca. 19 mg/kg KG liegen. Klinischen Untersuchungen (8) (10) (11) kann entnommen werden, dass bei einem bekannten Produkt in einer gängigen Formulierung von einer Hautresorptionsrate von 78 % ausgegangen werden kann.

Die tägliche Exposition mit Panthenol würde unter Worst-case-Bedingungen bei 2maliger Ganzkörperapplikation 873 mg für dieses Produkt betragen. Dies entspricht 15 mg/kg KG pro Tag.

Beratungsergebnis

Auch bei der Anwendung von 7%igem Panthenol in kosmetischen Mitteln ist ein gesundheitliches Risiko aufgrund der derzeitigen Datenlage für den Verbraucher nicht erkennbar.

2 β-Arbutin und exogene Ochronosis

In einer neueren Opinion des SCCP/1158/08 vom 15. April 2008 zu β-Arbutin kam das europäische Gremium zu der Schlussfolgerung: „...that the substance should no be used any more as a depigmentating agent in cosmetic products due to observed clinical side effects, among which exogenous ochronosis...“

Auf der 73. Sitzung im Jahre 2006 (siehe auch Tagungsbericht der 73., 74. und 75. Sitzung) der vorläufigen Kommission für kosmetische Mittel hatte die Kommission u.a. über Hautbleichmittel beraten. Bei der damaligen Expositions betrachtung in der Kommission wurde die Entstehung von Hydrochinon in kaum messbaren Konzentrationen als Wirkprinzip bereits in Betracht gezogen.

Die Konzentration an hydrolytisch aus Arbutin entstehendem Hydrochinon (HQ) ist zu gering, um eine systemische Belastung hervorrufen zu können sowie eine Depigmentierung zu verursachen. Die HQ-Konzentrationen in der Haut liegen im nmolaren-Bereich. Ein systemischer NOAEL und MoS für Hydrochinon aus Arbutin wäre nur durch die Nachweisgrenze von HQ im Harn zu definieren. Der MoS liegt sehr hoch.

Aus dieser Sicht hat die Arbeitshypothese von Arbutin als Pro-Drug von Hydrochinon wenig Wahrscheinlichkeit.

Aufgrund der neuen Opinion des SCCP sollte überprüft werden, ob eine Kausalität zwischen der unerwünschten Nebenwirkung exogene Ochronose und der Anwendung von Arbutin zur Hautbleichung besteht. Aus zahlreichen publizierten Untersuchungen geht hervor, dass das Krankheitsbild der Dyschromie mit paradoxer Hyperpigmentierung bei extremer Überdosierung und exzessiver Langzeitanwendung (mehr als 6 Monate) von Hydrochinon entstehen kann. Betroffen sind vor allem Anwender mit schwarzer Hautfarbe.

Für diesen unerwünschten Effekt ist keine Schwellendosis bekannt und es bleibt zu klären, ob Ochronose auch durch hohe Arbutin Dosierungen entstehen kann. Wissenschaftliche Gremien hatten sich wegen dieser Unsicherheiten gegen eine Verwendung von Hautbleichmitteln ausgesprochen, die Hydrochinon abspalten können. Dies gilt auch für Arbutin.

Die exogene Ochronose kann bei topischer Anwendung von Hydrochinon auftreten, wenn der Gehalt dieser Substanz bei mindestens 1 % liegt. Auf dieser Grundlage wurde eine Expositionsabschätzung durchgeführt, um zu klären, ob es durch die gleiche Menge einer 7%igen Arbutin Anwendung zu einer ähnlichen Belastung durch Hydrochinonabspaltung kommen kann.

Das trifft jedoch nicht zu. Die zu erwartende Exposition gegenüber Hydrochinon würde 300-fach niedriger ausfallen. Das Auftreten vergleichbarer Wirkungen und Nebenwirkungen ist deshalb unwahrscheinlich.

Entscheidend für diesen Befund ist die wesentlich geringere Resorption von Arbutin durch die Haut (0,21 %), im Vergleich zu Hydrochinon (57 %).

Der Hersteller führte zwei nicht publizierte klinische Studien durch, in denen die Nebenwirkung nicht auftrat. Die Details dieser Studien liegen dem BfR nicht vor.

Es bestehen jedoch Unsicherheiten hinsichtlich der Wirkmechanismen beider Substanzen.

Hydrochinon kann die Protein- und RNA-Expression inhibieren, wogegen Arbutin als kompetitiver Tyrosinase-Inhibitor in der Fachliteratur beschrieben wird.

Aufgrund des neuen Erkenntnismaterials wurde von der BfR-Kommission eine Reevaluation der Opinion des SCCP nach Sichtung des Materials empfohlen.

Beratungsergebnis

Bei der Anwendung von β -Arbutin als Hautbleichmittel besteht keine Exposition mit Hydrochinon in nennenswerter Höhe, die eine Gefährdung für den Verbraucher bedeuten könnte. Im Gegensatz zu Hydrochinon ist für β -Arbutin kein Fall einer Ochronose bekannt, der sich kausal auf Arbutin zurückführen ließe.

Die BfR-Kommission bestätigt ihr Votum aus dem Jahre 2006 (s. o.), da sich aufgrund der neuen Hinweise keine zusätzlichen Bedenken bezüglich des Verbraucherschutzes ergeben haben.

Der Hersteller hat eine neue Submission zur Überprüfung beim SCCP/SCCS eingereicht.

3 Besprechung und Diskussion zu Triclosan, P 32

In der Arbeitsgruppe (AG) „Kosmetische Mittel“ der EU fand erneut eine Beratung zu Triclosan in kosmetischen Mitteln statt. Die AG hält es für angebracht, die Verwendung von Triclosan auf bestimmte Produktgruppen zu beschränken. Bisher ist Triclosan in einer Konzentration bis zu 0,3 % in allen kosmetischen Mitteln (14) zur Konservierung zugelassen. Die AG empfiehlt eine begrenzte spezifische Nutzung des Stoffes für Produkte wie Seifen, Shampoos, Duschbäder und Deos, um den Margin of Safety (MoS) einzuhalten. Weitere Expositionsquellen sind durch den Einsatz von Triclosan in Bedarfsgegenständen wie Lebensmittelverpackungsmaterialien gegeben (12). Ungeklärt ist eine mögliche Resistenzbildung (13). An die BfR-Kommission für kosmetische Mittel wurde die Frage gerichtet, ob die Stellungnahme des wissenschaftlichen Ausschusses zum Anlass genommen werden sollte, die Empfehlung der eingeschränkten Anwendung hervorzuheben, um die Hersteller darauf aufmerksam zu machen, im Rahmen ihrer Sorgfaltspflicht bereits im Vorfeld den Einsatz von Triclosan auf spezielle Produkte zu reduzieren.

Auf dem Lebensmittelsektor wurde bereits von Seiten des BfR versucht, die Verwendung biozidwirksamer Substanzen in Lebensmittelverpackungsmaterialien (12) zu verhindern. Die EFSA (European Food Safety Authority) hatte jedoch den Einsatz von Triclosan in Materialien mit Lebensmittelkontakt als sicher beurteilt. Deutschland war gegen eine Aufnahme von Triclosan in die Positivliste der Bedarfsgegenstände-Verordnung und ist dem EU-Votum nicht gefolgt.

Beratungsergebnis

Für den Bereich der kosmetischen Mittel stützt die BfR-Kommission das Anliegen, die Anwendungsgebiete für Triclosan einzuschränken, um hohe Expositionen zu vermeiden.

Im Rahmen des BÜp (Bundesweiter Überwachungsplan) 2009 ist vorgesehen, Triclosan in kosmetischen Mitteln zu untersuchen. Über die Ergebnisse soll der Kommission im nächsten Jahr berichtet werden.

4 Referenzen

- (1) BfR-Stellungnahme 5-4958559
Stellungnahme im Hinblick auf eine Risikobewertung von Acetaldehyd insbesondere im Zusammenhang mit dem Vorkommen in Wein (Likörwein) und Spirituosen
BfR: 22.12.2008.
- (2) Lachenmeier DW, Keck-Wilhelm A, Sauermann A, Mildau G; Sicherheitsbewertung alkoholhaltiger Mundpflegeprodukte:
SÖFW-Journal/134/10-2008.
- (3) Lachenmeier DW, Gumbel-Mako S, Sohnius E, Keck-Wilhelm A, Kratz E, Mildau G; Salivary acetaldehyde increase due to alcohol-containing mouthwash use: A risk factor for oral cancer: International Journal of Cancer Jahrgang 125 (3), 730-735 (2009).
- (4) Speit G, Fröhler-Keller M, Schütz P, Neuss S;
Low sensitivity of the comet assay to detect acetaldehyde-induced genotoxicity: Mutation Research 657 (2008) 93-97.
- (5) Fluorid-haltige Mundwässer und Alkoholgehalt in Mund- und Zahnpflegemitteln
Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) Fluorid-haltige Mundwässer und Alkoholgehalt in Mund- und Zahnpflegemitteln Stellungnahme des BgVV vom 29. November 2001 (aktualisiert am 23. Januar 2003)
http://www.bfr.bund.de/cm/206/fluorid_haltige_mundwaesser_und_alkoholgehalt_in_mund__und_zahnpflegemitteln.pdf (19041 Bytes).
- (6) Domke A, Großklaus R, Niemann B, Przyrembel H et al; Verwendung von Vitaminen in Lebensmitteln - Toxikologische und ernährungsphysiologische Aspekte, Teil 1
Auszug: Riskobewertung von Pantothenensäure: BfR Wissenschaft 03/2004, S. 191 ff.
- (7) Risk Assessment Pantothenic acid;
General information, Part 1 Water Soluble Vitamins: Aus Safe Upper Levels for Vitamins and Minerals, S. 62 ff.
- (8) Gehring W; Dexpanthenol bei trockener Haut - Regeneration der geschädigten Hautbarriere: Beilage in „Der Hautarzt“ Band 51, Heft 1, Januar 2000.
- (9) Monographie des BfArM
Dexpanthenol/Panthenol und Salze der Pantothenensäure zur topischen Anwendung, BAnz Nr. 24 v. 05.02.1993, S. 845 (Jg 45).
- (10) Wollina U, Kubicki J;
Multiaktive Eigenschaften von Dexpanthenol-haltigen Externa: Kosmetische Medizin 3/2007, S. 122 ff.
- (11) Stüttgen G, Krause H:
Die percutane Absorption von tritium-markiertem Panthenol bei Mensch und Tier: Archiv für klinische u. experimentelle Dermatologie 209, 578-582, 1960).

- (12) BfR unterstützt Verwendungsverbot von Triclosan in Lebensmittelbedarfsgegenständen - Stellungnahme Nr. 031/2009 des BfR vom 12. Juni 2009 Stellungnahme Nr. 031/2009 des BfR vom 12. Juni 2009
http://www.bfr.bund.de/cm/216/bfr_unterstuetzt_verwendungsverbot_von_triclosan_in_lebensmittelbedarfsgegenstaenden.pdf.
- (13) Ttriclosan nur im ärztlichen Bereich anwenden, um Resistenzbildungen vorzubeugen - Stellungnahme Nr. 030/2006 des BfR vom 08. Mai 2006
http://www.bfr.bund.de/cm/217/triclosan_nur_im_aerztlichen_bereich_anwenden_um_resistenzbildungen_vorzubeugen.pdf.
- (14) http://ec.europa.eu/health/ph_risk/committees/09_sccp/sccp_opinions_en.htm#4 Triclosan.