

## **67. und 68. Sitzung der vorläufigen Kommission für kosmetische Mittel (UV-Filtersubstanzen, oxidative Haarfarben, Vitamin A in kosmetischen Mitteln)**

Tagungsbericht vom 4. August 2004

Die Beratungsergebnisse der Kosmetik-Kommission geben den aktuellen Wissensstand auf dem Gebiet der kosmetischen Mittel wieder. Sie bilden eine Grundlage für die Fortschreibung der Kosmetik-Verordnung und bieten eine Basis für die Arbeit der Überwachungsbehörden der Bundesländer. Zur Wahrung der Kontinuität setzt die vor 35 Jahren ins Leben gerufene Kosmetikkommission des früheren BgVV ihre Arbeit vorläufig und bis zur Einberufung einer neuen Kommission im BfR in der bisherigen Arbeitsweise fort. In ihrer 67. und 68. Sitzung hat sich die Kommission mit UV-Filtersubstanzen, oxidativen Haarfarben sowie mit dem Einsatz von Vitamin A in kosmetischen Mitteln beschäftigt.

Am 3./4. Dezember 2003 und am 6. Mai 2004 fanden die 67. und die 68. Sitzung der vorläufigen Kommission für kosmetische Mittel am BfR in Berlin statt. Im Mittelpunkt der Sitzungen standen folgende Themen:

- **Zinkoxid als physikalische UV-Filtersubstanzen**
- **Gesundheitliche Bewertung von oxidativen Haarfarben:**
  - Neuere Untersuchungen zu Henna und Lawson
  - Sachstand zu neuen Teststrategien und Erkenntnissen bei der Reevaluierung von Haarfarben
- **Vitamin A (Retinol) und seine Ester in kosmetischen Mitteln**

### **Zinkoxid als physikalische UV-Filtersubstanzen**

Zinkoxid (ZnO) ist bisher nicht in der Liste der zugelassenen UV-Filtersubstanzen enthalten, die in kosmetischen Mitteln eingesetzt werden dürfen (Anhang VII der Richtlinie 76/768/EWG). Eine abschließende Risikobewertung auf europäischer Ebene durch den SCCNFP (jetzt SCCP) ist bislang nicht erfolgt, weil u.a. zusätzliche Daten zur mikronisierten Form von ZnO nachgereicht werden müssen (1).

Deutschland hat auf nationaler Ebene eine gesundheitliche Bewertung von beschichtetem mikrofeinen ZnO vorgenommen und Zinkoxid einzelstaatlich als UV-Filtersubstanzen bis Dezember 2004 zugelassen. Gegen diese zeitlich begrenzte nationale Zulassung haben weder die Kosmetik-Kommission noch das BfR selbst Bedenken, weil die vorliegenden Daten zu tierexperimentellen Untersuchungen und Prüfungen an Probanden und Patienten dafür keinen Anlass geben.

ZnO gilt in der Regel als wenig toxisch und ist kaum wasserlöslich. ZnO wird auch als pharmazeutischer Hilfsstoff zur Herstellung von Rezepturen verwendet und in Externa eingesetzt. Im klinischen Bereich ist der therapeutische Einsatz von Zinkoxid zur topischen Anwendung seit Jahrzehnten bekannt. ZnO wirkt hier überwiegend abdeckend-protektiv und sekretbindend und kann somit zur Förderung der Wundheilung beitragen. Tierexperimentelle Untersuchungen und Befunde aus dem therapeutischen Anwendungsbereich sowie neue wissenschaftliche Erkenntnisse zu Eigenschaften von Festpartikeln deuten darauf hin, dass die Substanzen die Haut wahrscheinlich nicht penetriert und somit bei äußerlicher Anwendung nicht bioverfügbar ist (2), (3), (4). Eine systemische Zinkbelastung war nach topischer Applikation in vivo nicht nachweisbar (5).

Der Einsatz von ZnO mikrofein ge-coated oder unge-coated als physikalische UV-Filtersubstanzen wird nach dem derzeitigen Informationsstand aus dermatologischer Sicht als

gesundheitlich unbedenklich für den Verbraucher eingestuft. Eine abschließende Aussage kann jedoch erst getroffen werden, wenn die geforderten Daten für die mikronisierte Form vorgelegt werden.

## **Gesundheitliche Bewertung von Haarfarben**

### Neuere Untersuchungen zu Henna und Lawson

In der Fachöffentlichkeit und Laienpresse hat die Diskussion zur gesundheitlichen Bewertung der Haarfarbe Lawson erhebliches Aufsehen erregt. Die Substanz Lawson (2-Hydroxy-1,4-naphthochinon, CAS-Nr. 83-72-7) wird als semipermanente Haarfarbe eingesetzt, ist aber auch das farbgebende Prinzip der Pflanze Lawsonia inermis (Gehalt 1-2,5 %), aus deren Blättern die weltweit gebräuchliche Pflanzenfarbe Henna hergestellt wird.

Zu Henna gibt es noch keine abschließende gesundheitliche Bewertung durch das Scientific Committee on Cosmetic Products and Non-Food Products (SCCNFP) der EU. Lawson dagegen wurde im Verlauf der letzten Jahre mehrfach vom SCCNFP evaluiert.

In tierexperimentellen Studien zur subchronischen Toxizität an Ratten traten unter anderem ausgeprägte hämatotoxische Effekte auf und in verschiedenen in-vitro- und in-vivo-Genotoxizitätstests wurden Befunde beobachtet. Zunächst wurde die Substanz vom SCCNFP als „eindeutig genotoxisch“ in vitro und in vivo bewertet, weil sie Genmutationen und Chromosomenaberrationen in Säugerzellen induzierte und in 3 Mikrokerntestes ein positives Ergebnis zeigte. Diese Stellungnahme wurde nach Vorlage weiterer Daten modifiziert. Nach Reevaluierung der Genotoxizität schlussfolgerte das SCCNFP, dass Lawson „in einigen Experimenten mutagen und klastogen wirkt“. Im letzten Gutachten des SCCNFP vom 16.2.2004 (6) kommt das Gremium zu dem Ergebnis, dass für Lawson kein sicherer Schwellenwert angegeben werden könne, weil ein „genotoxisches/mutagenes Potenzial“ in vitro und in vivo vorliegt. Das SCCNFP weist allerdings darauf hin, dass die Datenlage zur Genotoxizität/Mutagenität unterschiedlich interpretiert werden kann.

Auch in der vorläufigen Kommission für kosmetische Mittel wurden die zur Genotoxizität vorliegenden Daten bewertet. Insgesamt liegen jetzt 8 in-vivo-Studien zu Lawson vor. Abgesehen von zwei (allerdings nur bei Auswertung nach 72 Stunden) positiven Mikrokerntests, zeigen alle Untersuchungen negative Ergebnisse. Von schnell wirkenden und auch langsam wirkenden Klastogenen (z.B. Mitomycin C und 6-Mercaptopurin) ist bekannt, dass eine Erhöhung der Mikrokernrate bereits nach 24 und 48 Stunden nachgewiesen werden kann, nicht erst nach 72 Stunden.

Daraus wurde gefolgert, dass die Entstehung von Mikrokernen auf ein genotoxisches Ereignis hinweisen, dass sie aber auch auf ein hämatotoxisches Geschehen durch Degeneration von Erythrozyten zurückgeführt werden kann. In letzterem Fall würden die vorliegenden Befunde ein zytotoxisches Geschehen widerspiegeln.

Eine besondere Relevanz hat nach Meinung des BfR das Ergebnis des neu eingereichten Chromosomenaberrationstests an Knochenmarkzellen der Maus, bei dem nach oraler Gabe von 250 mg pro kg Körpergewicht Lawson ein Anstieg von Chromosomenaberrationen weder nach 24 noch nach 72 Stunden nachgewiesen wurde. Da der Chromosomenaberrationstest der spezifischere und damit der verlässlichere Endpunkt im Vergleich zum Mikrokerntest ist, zeigen die Ergebnisse, dass Lawson in vivo nicht klastogen (chromosomenbrechend) wirkt.

Die vorläufige Kommission für kosmetische Mittel schloss sich der Stellungnahme des BfR zur Genotoxizität von Lawson an. Das BfR weicht damit im Hinblick auf die Beurteilung der in-vivo-Genotoxizität von Lawson von der Bewertung des SCCNFP ab. (7). Die Interpretation der Daten durch das BfR wird von führenden europäischen Experten auf dem Gebiet der Genotoxizität und Mutagenese unterstützt (8).

Derzeit wird im dafür zuständigen Gremium der EU über die Regulation von Lawson und Henna beraten. Es wurde vorgeschlagen, Lawson als Haarfarbe zu verbieten, Henna jedoch befristet zuzulassen, bis ein Gutachten des SCCNFP bzw. seines Nachfolgegremiums SCCP vorliegt.

#### Sachstand zu neuen Teststrategien und Erkenntnissen bei der Reevaluierung von Haarfarben

Besorgnis im Hinblick auf ein erhöhtes Blasenkrebsrisiko durch den Gebrauch von Haarfärbemitteln haben Publikationen ausgelöst, die auf ein erhöhtes Risiko in einem amerikanischen Untersuchungskollektiv hinweisen (vgl. Tagungsbericht der 65. und 66. Sitzung der vorläufigen Kommission für kosmetische Mittel vom 16. Juli 2003 (9)).

In neueren epidemiologischen Studien in Europa fanden sich für Friseure keine Assoziationen zu einem erhöhten Blasenkrebsrisiko (10), (11). Das Gleiche gilt für den persönlichen Gebrauch von Haarfarben (12), (13). Erschwert werden sichere Aussagen durch die Tatsache, dass auch andere Faktoren bei der Entstehung von Blasenkrebs eine Rolle spielen. Unten ihnen ist Rauchen der wichtigste Risikofaktor.

Von der EU-Kommission wurde vorgeschlagen, die Haarfarben in eine Positivliste aufzunehmen, wenn die Haarfarben toxikologisch unbedenklich sind. Alle Haarfarben, für die von der Industrie kein Sicherheitsdossier vorgelegt wird, sollen verboten werden. Betroffen wären nach derzeitigem Kenntnisstand 149 Substanzen (14).

In der Vergangenheit hat man es bei Oxidationshaarfarben dabei belassen, die toxikologischen Eigenschaften der Ausgangsverbindungen (Entwickler und Kuppler) zu prüfen, da man davon ausgehen kann, dass die gebildeten Substanzen aufgrund ihrer Molekülgröße nur in geringem Maß über die Haut resorbiert werden. Aufgrund der Besorgnis, die epidemiologische Studien bezüglich eines möglichen Krebsrisikos durch Oxidationshaarfarben ausgelöst haben, wurde vom SCCNFP gefordert, dass auch die von den Haarfärbemischungen ausgehenden Risiken geprüft werden müssen, insbesondere das Risiko der Genotoxizität. Von der Industrie wurde vorgeschlagen, dass typische Reaktionsmischungen analysiert und die wichtigsten gebildeten Reaktionsprodukte identifiziert, synthetisiert und auf perkutane Resorption untersucht werden sollen. Erste Ergebnisse aus diesem Untersuchungsprogramm wurden der vorläufigen Kommission für kosmetische Mittel bereits vorgelegt und auch vom SCCNFP bewertet (15). Ein experimentelles System, in dem auf Genotoxizität der gesamten Färbemischung sinnvoll untersucht werden kann, ist bisher nicht etabliert.

#### **Retinol und Retinyl-Ester (Vitamin A und seine Ester) in kosmetischen Mittel**

In der vorläufigen Kommission für kosmetische Mittel hat die Meinungsbildung zur gesundheitlichen Bewertung von Vitamin A und seinen Estern in kosmetischen Mitteln begonnen. In kosmetischen Mitteln werden Vitamin A und die Retinyl-Ester „Palmitat“ und „Acetat“ eingesetzt. Vitamin A selbst ist durch Zersetzung und Lichteinwirkung chemisch instabil. Vorgeesehen ist der Einsatz dieser Stoffe in Leave-on-Präparaten für Gesicht und Hände, in Bodylotions für Ganzkörperapplikation und in Rinse-off-Produkten, jeweils in Konzentrationen von

0,3; 0,1 und 0,3 Retinol-Äquivalenten (% max). Im Inventar sind Vitamin A und seine Ester als Antioxidanzien gelistet.

Aus pharmakologischen Untersuchungen ist bekannt, dass Vitamin A im menschlichen Organismus zu verschiedenen Retinoiden, Retinolestern und Vitamin-A-Säuren (all-trans Retinsäure, 13-cis Retinsäure und ihre 4-Oxo-Homologe) metabolisiert wird. Es ist den Lebensmittelzusatzstoffen gleichgestellt. Aus dem Lebensmittelbereich und der Diätetik sowie aus der Substitutionstherapie bei Vitamin-A-Mangelerkrankungen liegen ausreichende tierexperimentelle und humanpharmakologische Untersuchungen und Erfahrungswerte vor (16). Einige Derivate weisen, systemisch verabreicht bei Mensch und Tier, dosisabhängig auch teratogene Eigenschaften auf.

Bei Retinol und seinen Estern handelt es sich um pharmakologisch wirksame Substanzen, die von ihrem Penetrationsvermögen und ihrer Wirksamkeit differenziert zu betrachten sind. Um eine größtmögliche Sicherheit bei topischer Anwendung für den Verbraucher gewährleisten zu können, ist es erforderlich, Untersuchungen zur Hautpenetration der zum Einsatz vorgesehenen Substanzen und ihrer Metaboliten und deren Einfluss auf den Plasmaspiegel vorzunehmen (17). Damit soll der Eintrag nach topischer Applikation bei Anwendung kosmetischer Mittel abgeschätzt werden. Diese Untersuchungen stehen aus.

#### Literatur

1. SCCNFP/0649/03, Opinion concerning ZINC OXIDE, Colipa n0 S 76, Adopted by the SCCNFP during the 24th plenary meeting of 24-25 June 2003
2. Weigmann, Lademann, v. Pelchrzim, Meffert, Sterry. (2000) Quantitative Bestimmung des Penetrationsverhaltens von Sonnenschutz- und Arzneimitteln in Relation zum realen Hornschichtprofil. *Akt Dermatol*; 26; 138-141
3. Lademann, Weigmann, Rickmeyer, Barthelmes, Schaefer, Mueller, Sterry. (1999) Penetration of Titanium Dioxide
4. Lademann, Otberg, Richter, Jacobi, Schaefer, Blume-Peytavi, Sterry. (2003) Follikuläre Penetration. *Hautarzt*; 54:321-323
5. Hostynek, Maibach: Tin, Zinc and Selenium: Metals in Cosmetics and Personal Care Products, 32/Cosmetics and Toiletries magazine, Vol. 117, Nr. 9/Sept. 2002
6. SCCNFP/0798/04 Opinion concerning Lawsone Colipa no C146 adopted by the SCCNFP on 16 February 2004 by means of the written procedure  
[http://europa.eu.int/comm/health/ph\\_risk/committees/sccp/documents/out254\\_en.pdf](http://europa.eu.int/comm/health/ph_risk/committees/sccp/documents/out254_en.pdf)
7. Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) Gesundheitliche Bewertung der Substanz „Lawson“, Stellungnahme des BfR vom 10. Januar 2003  
[http://www.bfr.bund.de/cm/206/gesundheitliche\\_bewertung\\_der\\_substanz\\_lawson.pdf](http://www.bfr.bund.de/cm/206/gesundheitliche_bewertung_der_substanz_lawson.pdf)
8. Kirkland D, Marzin D (2003) An assessment of the genotoxicity of 2-hydroxy-1,4-naphthoquinone, the natural dye ingredient of henna. *Mutat Res* 537: 183-199
9. Bericht über 65. und 66. Sitzung der Kosmetik-Kommission  
[http://www.bfr.bund.de/cm/206/65.\\_und\\_66\\_sitzung\\_der\\_kosmetikkommission.pdf](http://www.bfr.bund.de/cm/206/65._und_66_sitzung_der_kosmetikkommission.pdf)

10. Kogevinas M, Mannetje A, Cordier S, Ranft U, Gonzalez CA, Vineis P, Chang-Claude J, Lyng E, Wahrendorf, Tzonou A, Jöckel K-H, Serra C, Porru S, Hours M, Greiser E, Boffetta P (2003) Occupation and bladder cancer among men in Western Europe. *Cancer Causes Control* 14: 907-14
11. Czene K, Tiikkaja S, Hemminki K (2003) Cancer risk in hairdressers: assessment of carcinogenicity of hair dyes and gels. *International Journal of Cancer* 105: 108-112
12. La Vecchia C, Tavani A (1995) Epidemiological evidence on hair dyes and the risk of cancer in humans. *Europ J Cancer Prevention* 4: 31-43
13. La Vecchia C, Tavani A (2001) Hair dyes and bladder cancer: an update. *Europ J Cancer Prevention* 10: 205-8
14. SCCNFP/0807/04 Opinion concerning hair dyes without file submitted, adopted by the SCCNFP on 23 April 2004 by means of the written procedure  
[http://europa.eu.int/comm/health/ph\\_risk/committees/sccp/documents/out267\\_en.pdf](http://europa.eu.int/comm/health/ph_risk/committees/sccp/documents/out267_en.pdf)
15. SCCNFP/0808/04 Ring study on reaction products from typical combinations of hair colouring ingredients adopted by the SCCNFP on 23 April 2004 by means of the written procedure  
[http://europa.eu.int/comm/health/ph\\_risk/committees/sccp/documents/out271\\_en.pdf](http://europa.eu.int/comm/health/ph_risk/committees/sccp/documents/out271_en.pdf)
16. Opinion of the Scientific Committee on Food on the Tolerable Upper Intake Level of Preformed Vitamin A (retinol and retinyl esters), expressed on 26 Sept.2002, SCF/CS/NUT/UPPLEV/24 Final, 7 Oct. 2002
17. Appendix: TNO Project 2003/2004  
Topical Application of Retinol and Retinyl Palmitate in female Volunteers of Child-bearing Age: Effects of endogenous Levels