

DOI 10.17590/20200720-103116

Neue Studien zu aluminiumhaltigen Antitranspirantien: Gesundheitliche Beeinträchtigungen durch Aluminium-Aufnahme über die Haut sind unwahrscheinlich

Stellungnahme 030/2020 des BfR vom 20. Juli 2020

Das Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) hatte 2014 eine gesundheitliche Risikobewertung zu aluminiumhaltigen Antitranspirantien erstellt. Die Datenlage war zu diesem Zeitpunkt widersprüchlich. Das Institut hatte deshalb auf den Forschungsbedarf zum Thema aufmerksam gemacht. Jetzt liegen zwei neue Humanstudien vor, die eine Neubewertung von Aluminium in Antitranspirantien erforderlich machen.

Aluminiumsalze sind ein wichtiger Wirkstoff von Antitranspirantien. Sie blockieren temporär die Schweißporen, so dass das Schwitzen unter den Achseln ausbleibt. Zudem wirken sie antibakteriell, so dass die normalerweise den Schweiß zersetzenden Bakterien nicht zum Zuge kommen und so der Schweißgeruch vermindert wird. In Antitranspirantien wird vor allem Aluminiumchlorohydrat (ACH) verwendet.

Mit den neuen Studien aus den Jahren 2016 und 2019 liegen derzeit drei Humanstudien zur dermalen Bioverfügbarkeit von Aluminium aus ACH-haltigen Antitranspirantien vor (Flarend et al. 2001; TNO 2016; 2019). Alle drei Studien basieren auf der Messung der Aluminiumkonzentration im Blut und/oder Urin. Das BfR hat die Studiendesigns und die Ergebnisse dieser drei Humanstudien verglichen und auf dieser Grundlage eine Risikobewertung vorgenommen. Eine Schwierigkeit bei der Ermittlung der dermalen Bioverfügbarkeit von Aluminium besteht darin, zu unterscheiden, welche Anteile der Aluminiummenge im Körper der Aufnahme über die Haut und welche der allgemeinen Hintergrundbelastung gegenüber Aluminium aus anderen Quellen (z. B. aus Lebensmitteln) zuzuschreiben ist. Deshalb wurden in allen drei Studien ACH-haltige Formulierungen verwendet, die mit dem extrem seltenen Radionuklid Aluminium-26 (^{26}Al) markiert waren.

Die drei Humanstudien liefern sehr unterschiedliche Ergebnisse. Den belastbarsten Wert für die Bioverfügbarkeit lieferte die Studie von 2019, die dem BfR im Original vorliegt. Für die Aufnahme von Aluminium über die Haut wurde eine Bioverfügbarkeit von 0,00192 % der aufgetragenen Aluminiummenge ermittelt. Diesen Wert hat das BfR für seine Risikobewertung zugrunde gelegt und daraus die Aufnahmemenge über die Haut in einer Modellrechnung abgeleitet.

Das Ergebnis: Gesundheitliche Beeinträchtigungen durch den regelmäßigen Gebrauch von ACH-haltigen Antitranspirantien sind nach gegenwärtigem wissenschaftlichen Kenntnisstand somit unwahrscheinlich. Bei der Risikobewertung von Aluminium ist es jedoch grundsätzlich wichtig, die Gesamtaufnahme über die verschiedenen Eintragspfade wie Lebensmittel oder aluminiumhaltige Produkte für den Lebensmittelkontakt zu betrachten. Der Beitrag von aluminiumhaltigen Antitranspirantien zur Gesamtbelastung mit Aluminium ist aber deutlich geringer als bisher angenommen.

|  | | BfR-Risikoprofil: Aluminium in Antitranspirantien Stellungnahme Nr. 030/2020 | | | |
|---|--|---|--|--|-----------|
| A Betroffen sind | Allgemeinbevölkerung  | | | | |
| B Wahrscheinlichkeit einer gesundheitlichen Beeinträchtigung bei täglicher Verwendung von Antitranspirantien | Praktisch ausgeschlossen | Unwahrscheinlich | Möglich | Wahrscheinlich | Gesichert |
| C Schwere der gesundheitlichen Beeinträchtigung bei täglicher Verwendung von Antitranspirantien | Keine Beeinträchtigung | Leichte Beeinträchtigung [reversibel/irreversibel] | Mittelschwere Beeinträchtigung [reversibel/irreversibel] | Schwere Beeinträchtigung [reversibel/irreversibel] | |
| D Aussagekraft der vorliegenden Daten | Hoch: Die wichtigsten Daten liegen vor und sind widerspruchsfrei | | Mittel: Einige wichtige Daten fehlen oder sind widersprüchlich | Gering: Zahlreiche wichtige Daten fehlen oder sind widersprüchlich | |
| E Kontrollierbarkeit durch Verbraucher | Kontrolle nicht notwendig | Kontrollierbar durch Vorsichtsmaßnahmen | Kontrollierbar durch Verzicht | Nicht kontrollierbar | |

Dunkelblau hinterlegte Felder kennzeichnen die Eigenschaften des in dieser Stellungnahme bewerteten Risikos (nähere Angaben dazu im Text der Stellungnahme Nr. 30/2020 des BfR vom 20. Juli 2020).

Erläuterungen

Das Risikoprofil soll das in der BfR-Stellungnahme beschriebene Risiko visualisieren. Es ist nicht dazu gedacht, Risikovergleiche anzustellen. Das Risikoprofil sollte nur im Zusammenhang mit der Stellungnahme gelesen werden.

BUNDESINSTITUT FÜR RISIKOBEWERTUNG (BfR)

1 Gegenstand der Bewertung

Das BfR hat erstmalig 2014 die dermale Aufnahme von Aluminium über Aluminiumchlorohydrat (ACH)-haltige Antitranspirantien gesundheitlich bewertet. In der Zwischenzeit wurden weitere Humanstudien veröffentlicht, die eine Neubewertung möglicher gesundheitlicher Risiken von ACH-haltigen Antitranspirantien erforderlich machten.

2014 war die Datenlage widersprüchlich. Das BfR stützte sich bei seiner Risikobewertung von Aluminium in Antitranspirantien auf die Studie von Flarend et al. (2001), die einzige dem BfR bekannte Humanstudie, die die dermale Aufnahme von Aluminium aus einer Formulierung mit Aluminiumchlorohydrat, dem meistverwendeten schweisshemmenden Wirkstoff in Antitranspirantien, untersucht hatte.

2015 wurde im Auftrag des Europäischen Verbands der Kosmetikerhersteller (Cosmetics Europe) eine umfangreiche Untersuchung zur Aluminiumaufnahme über die Haut unter realistischen Anwendungsbedingungen begonnen. Die Ergebnisse dieser Studie wurden im Oktober 2016 der EU-Kommission übermittelt und an den wissenschaftlichen Ausschuss für Verbrauchersicherheit (Scientific Committee on Consumer Safety, SCCS) zur Bewertung weitergeleitet. In diesem Zusammenhang wurde in einem Mandat der EU-Kommission vom 7. März 2017 (EC 2017) der SCCS um Aktualisierung seiner im März 2014 veröffentlichten Stellungnahme unter Berücksichtigung der neuen Daten gebeten. Die dafür von der EU-Kommission anberaumte Frist endete ursprünglich im Oktober 2017, wurde dann jedoch auf

Juni 2019 verschoben (EC 2017), da der SCCS zusätzliche Daten angefordert hatte, die bis November 2018 eingereicht werden sollten (SCCS 2017). Die Daten der ersten Studie wurden zwischenzeitlich in Auszügen von de Ligt et al. (2018) veröffentlicht.

Aus Sicht des BfR sind die neu veröffentlichten Humanstudien relevant für eine realistische Abschätzung der dermalen Aluminiumexposition durch ACH-haltige Antitranspirantien. Das Institut hat daher auf Grundlage dieser neuen Humanstudien eine gesundheitliche Risikobewertung vorgenommen.

2 Ergebnis

Auf Basis der aktuellen zur Verfügung stehenden Humandaten zur Hautabsorption von Aluminium unter realistischen Anwendungsbedingungen kommt das BfR zu dem Schluss, dass Verbraucherinnen und Verbraucher signifikant weniger an Aluminium aufnehmen als ursprünglich (in der BfR-Risikobewertung von 2014) abgeschätzt. Aus der geringeren Aufnahme über die Haut errechnet sich für den gesundheitlich geforderten Sicherheitsabstand (MoS), der für unbedenkliche Kosmetikinhaltstoffe mindestens 100 sein sollte, ein Wert von mindestens 3000. Gesundheitliche Beeinträchtigungen durch den regelmäßigen Gebrauch von ACH-haltigen Antitranspirantien sind nach gegenwärtigem wissenschaftlichen Kenntnisstand unwahrscheinlich.

3 Begründung

3.1 Risikobewertung

3.1.1 Mögliche Gefahrenquelle

Aufgrund seiner Eigenschaften kommt Aluminium heute in so vielen Produkten und technischen Prozessen zum Einsatz, dass es nach Stahl der zweitwichtigste metallische Werkstoff ist. Im Jahr 2019 wurden weltweit etwa 64 Millionen Tonnen Aluminium hergestellt (IAI 2020).

Eine bedeutende Expositionsquelle von Aluminium für den Menschen sind Lebensmittel. Aluminium ist natürlicher Bestandteil insbesondere der pflanzlichen Nahrung des Menschen (EFSA 2008; Kolbaum et al. 2019). Das Vorhandensein von Aluminium in Lebensmitteln kann auf verschiedene Quellen zurückgeführt werden. Neben dem genannten natürlichen Vorkommen können Lebensmitteln aluminiumhaltige Zusatzstoffe beigefügt werden, und Aluminium kann aus aluminiumhaltigen Lebensmittelbedarfsgegenständen, wie z. B. Kochgeschirr, Küchengeräten und Verpackungsmaterialien, ins Lebensmittel migrieren. Zusätzlich kommt Aluminium auch in Trinkwasser, bestimmten Arzneimitteln und Verbraucherprodukten wie kosmetischen Mitteln vor. Viele Verbindungen des Metalls sind bei neutralem pH wasserunlöslich; bei saurem oder basischem pH erhöht sich jedoch die Löslichkeit.

Die europäische Datenbank kosmetischer Inhaltsstoffe CosIng¹ listet gegenwärtig 170 aluminiumhaltige Verbindungen (Suchwort „Alumin*“), die aufgrund ihrer abrasiven, desodorierenden, adstringierenden und anderen Eigenschaften in kosmetischen Mitteln verwendet werden könnten (Stand 26.03.2020).

In Antitranspirantien werden Aluminiumsalze als aktiver Inhaltsstoff zur Schweißregulation verwendet. Schweißhemmend wirken Aluminiumsalze durch die Eigenschaft, die Schweiß-

¹ Datenbank für Inhaltsstoffe kosmetischer Mittel

drüsenausführgänge zusammenzuziehen (adstringierend), sowie indem sie mit körpereigenen Proteinen gelartige Komplexe bilden, die temporär die Ausführungsgänge der Schweißkanäle blockieren (Bretagne et al. 2017). Dies führt dazu, dass weniger Schweiß an die Körperoberfläche gelangt. Zusätzlich wirken Aluminiumsalze durch ihre antibakteriellen Eigenschaften abtötend bzw. wachstumshemmend auf Bakterien, die Schweiß zersetzen, und beugen somit Gerüchen vor (Blank and Dawes 1960). In Antitranspirantien wird seit Anfang der 1960er Jahre überwiegend Aluminiumchlorohydrat (ACH, CAS-Nr. 12042-91-0) eingesetzt. ACH unterliegt gegenwärtig laut EU-Kosmetikverordnung (EG) Nr. 1223/2009 keiner regulatorischen Anwendungseinschränkung.

3.1.2 Gefährdungspotenzial

Aluminium wirkt nephrotoxisch (Bildung von Nierensteinen (Calculi), führt zur Hydronephrose (Wassersackniere) und damit Funktionseinschränkung), toxisch auf Testes und Knochen, und neurotoxisch (kognitive Einschränkungen) (Dekant 2019; Klotz et al. 2017; Krewski et al. 2007). Als sensitivster toxikologischer Endpunkt von Aluminium wird seine (Entwicklungs)-Neurotoxizität angesehen. Für eine kausale Verbindung zwischen Aluminium und der Alzheimer-Demenz oder Brustkrebs gibt es hingegen keine belastbare Datengrundlage (Drexler 2018; Klotz et al. 2017).

Langzeit-Tierstudie zur Toxizität von Aluminium

In einer 12-monatigen Studie an Sprague-Dawley-Ratten untersuchten Poirier et al. (2011) die Entwicklungs- und Neurotoxizität von Aluminium. Die GLP²-konforme Studie wurde in Anlehnung an die OECD-Prüfrichtlinie 426 durchgeführt. Aluminium wurde als Aluminiumcitrat über das Trinkwasser verabreicht. Basierend auf der Annahme einer Trinkwasseraufnahme von 120 ml/kg Körpergewicht (KG) pro Tag (T) wurden bei den Tieren Zieldosen von 30, 100 und 300 mg Aluminium/kg KG/T angestrebt. Mitgeführte Kontrollsubstanzen waren Natriumcitrat und Wasser. Das Studiendesign sah vor, die fünf Behandlungsgruppen (30, 100, 300 mg/kg KG/T und 2 Kontrollgruppen) bestehend aus anfänglich je 20 trächtigen Ratten ab dem 6. Gestationstag zu exponieren. Aus der Generation der Nachkommen (F1 Generation) wurden dann jeweils vier männliche und vier weibliche Tiere pro Muttertier ausgewählt und über einen Zeitraum von bis zu 364 Tagen ebenfalls gegenüber Aluminiumcitrat bzw. den Kontrollsubstanzen exponiert. An ausgewählten Zeitpunkten (PND³ 23, 64, 120, 364) wurden mit bzw. an den Nachkommen u. a. neurologische und neuromotorische Tests und histopathologische Untersuchungen durchgeführt.

Bei einer Dosis von 300 mg/kg KG/T wurden Anzeichen von Nierentoxizität, z. B. eine Hydronephrose (Wassersackniere), eine Erweiterung des Ureters, eine Blockade der Niere und/oder Nierensteine festgestellt. Dies führte in dieser Dosisgruppe zu einer hohen und in der Dosisgruppe von 100 mg/kg KG/T zu einer geringeren Sterblichkeit bei den männlichen Tieren. Diese adversen Effekte wurden in den Tieren, die mit Natriumcitrat behandelt worden waren, nicht beobachtet und wurden folglich durch eine Aluminiumexposition verursacht. Einen Einfluss von Aluminium auf die kognitiven Fähigkeiten der Nachkommen konnte nicht festgestellt werden. Auch waren alle anderen neuropathologischen Untersuchungen im Vergleich zu den Kontrollkohorten unauffällig.

² Gute Laborpraxis

³ postnatal day

Eine Ausnahme stellten funktionelle neuromuskuläre Tests dar. Weibliche und männliche Tiere der Dosisgruppe 100 mg/kg KG/T zeigten eine (relevante) Reduzierung der Griffstärke der Vorder- und Hinterläufe, die bei einer Dosis von 30 mg/kg KG/T nicht beobachtet wurde. Aus diesem adversen Effekt ließ sich ein NOAEL (*No Observed Adverse Effect Level*) von 30 mg/kg KG/T ableiten.

Die Verabreichung von Aluminium- und Natriumcitrat führte im Studienverlauf zu Schwankungen in der Flüssigkeitsaufnahme und damit zu einer von der nominalen Dosis abweichenden Gabe von Aluminium. Eine Analyse der tatsächlich aufgenommenen Dosis ergab, dass in der niedrigsten Dosisgruppe die Exposition der Muttertiere während der Gestation 10 – 14% unterhalb der Zieldosis von 30 mg/kg KG/T lag. Während der Laktation hingegen wurden die Tiere mit etwa 40 mg/kg KG/T mit höheren Aluminiumdosen exponiert als beabsichtigt. Gleiches galt für die Jungtiere in den ersten Wochen nach der Entwöhnung. In dieser Phase wurden die weiblichen Jungtiere durchschnittlich gegenüber 40,2 mg/kg KG/T und die männlichen durchschnittlich gegenüber 43,5 mg/kg KG/T Aluminium exponiert. In allen späteren Studienphasen kam es zu Unterdosierungen, die teilweise bis zu 50 % unter der nominalen Dosis lagen (SCHEER 2017).

Die beobachtete Reduzierung in der Griffstärke der Vorder- und Hinterläufe gerade bei jüngeren Tieren weist eher auf ein frühes Zeitfenster, z. B. *in-utero* und/oder während Laktationsphase hin, als auf Zeitfenster in späteren Entwicklungsphasen. Deshalb ist der NOAEL von 30 mg/kg KG/T ein vertretbarer Wert.

Für die weitere Berechnung des Sicherheitsabstandes (*margin of safety*, MoS) wird der externe NOAEL von 30 mg/kg KG/T aus der Studie von Poirier et al. (2011) in einen systemischen NOAEL umgerechnet. In einer Studie zur oralen Bioverfügbarkeit von Aluminium an Ratten wurden 0,6 % des verabreichten Aluminiumcitrats aufgenommen (Zhou et al. 2008). Eine Korrektur des NOAEL für die orale Bioverfügbarkeit in der Ratte ergibt 180 µg/kg KG/T als Ausgangspunkt (PODsys, point of departure) für die Berechnung des MoS.

Das experimentelle Design der oralen Bioverfügbarkeitsstudie von Zhou et al. (2008) gilt in der Pharmako- und Toxikokinetik als Goldstandard, weil hier ein Studiendesign verwendet wurde, bei dem ²⁶Al-markiertes Aluminiumcitrat in Wasser über eine Schlundsonde (Gavage) in einer für Trinkwasser relevanten Dosis verabreicht wurde und als Referenz gleichzeitig eine ²⁷Al-haltige Lösung per Infusion gegeben wurde (Vorbereitungsphase des Experiments: 10 % Protein-haltige-Nahrung, täglich zwischen 8–16 Uhr für 7 Tage; 14 h vor bis 4 h nach oraler Gabe keine Nahrungs- bzw. Wasseraufnahme). Diese Studie lieferte eine Bioverfügbarkeit für Aluminiumcitrat von 0,61 %. Sie wird als relevant für die Festlegung der Bioverfügbarkeit angesehen, da in dieser Studie wie in der Schlüsselstudie für die Ableitung des NOAEL (Poirier et al., 2011) Aluminiumcitrat in Trinkwasser verabreicht wurde.

Eine vergleichbare Bioverfügbarkeit von 0,50 % wurde auch mit Aluminiummaltolat in der Studie von Zhou et al. (2008) beobachtet; dies spricht dafür, dass Aluminiumverbindungen, bei denen das Aluminiumion durch Carboxyl-Gruppen organischer Säuren komplexiert ist, besser aufgenommen werden als frei gelöste Aluminiumionen. Zum Vergleich: Bei der Referenzgruppe, die das Aluminium ohne Komplexbildner in Trinkwasser verabreicht bekam, lag die Bioverfügbarkeit bei 0,29 %.

Einschränkend muss man sagen, dass sich die erhöhte Bioverfügbarkeit in der Aluminiumcitrat- und Aluminiummaltolatgruppe nicht signifikant von der in der Referenzgruppe unterschied. Für die beobachtete Effektgröße war die Gruppengröße (5 Tiere pro Gruppe) zu

klein, um das Ergebnis statistisch absichern zu können. Eine Beurteilung nach dem pharmakokinetischen Konzept der Bioäquivalenz, das einen Akzeptanzbereich von 80 – 125 % für ein neues pharmazeutisches Produkt im Vergleich zu einem Referenzprodukt vorsieht, ergab, dass die Bioverfügbarkeit von Aluminiumcitrat und Aluminiummaltolat nicht als bioäquivalent zu der Bioverfügbarkeit von Aluminium ohne Citrat bzw. Maltolat angesehen werden kann. Wichtig zu erwähnen ist, dass die für die Referenzgruppe bestimmte Bioverfügbarkeit von 0,29 % in Übereinstimmung mit Daten aus einer früheren Studie derselben Arbeitsgruppe steht (Yokel et al. 2001), die für Aluminium in weichem Wasser eine Bioverfügbarkeit von 0,23 % (ohne Futter im Magen) bzw. 0,21 % (mit Futter im Magen) ergab.

Die Daten zu Aluminiumcitrat aus den beiden toxikokinetischen Studien (Yokel et al. 2001; Zhou et al. 2008) werden vom BfR dennoch so interpretiert, dass der tatsächliche Wert für die Bioverfügbarkeit von Aluminiumcitrat näher an 0,6 % als bei 0,3 % anzusiedeln ist. Der Wert von 0,3 % wird klassischerweise als Bioverfügbarkeit aus Trinkwasser zur Bewertung herangezogen (EFSA 2008). Demnach würde eine Berechnung des MoS unter Verwendung von 0,6 % zu einer leichten Unterschätzung des Risikos führen, die Verwendung von 0,3 % stellt hingegen einen konservativen Ansatz dar. Das BfR hat für beide Werte den entsprechenden MoS berechnet.

3.1.3 Exposition

Die Aufnahme über die Haut ist die maßgebliche Route für die Aufnahme von ACH aus Antitranspirantien in den Körper. Außerdem wird im Falle von Antitranspirant-Sprays Aluminium potentiell inhalativ aufgenommen.

Zur dermalen Bioverfügbarkeit von Aluminium aus Antitranspirantien liegen drei Humanstudien vor (Flarend et al. 2001; TNO 2016; 2019). Die Studien verwenden übliche toxikokinetische Ansätze, die auf der Messung der Aluminiumkonzentration im Blut und/oder Urin basieren. Diese Ansätze werden im Folgenden in allgemeiner Form kurz beschrieben, bevor dann im Einzelnen auf studienspezifische Details eingegangen wird.

Die Bioverfügbarkeit beschreibt, welcher Anteil einer Dosis wie schnell den systemischen Kreislauf erreicht. Der Standardansatz zur Bestimmung der dermalen Bioverfügbarkeit beruht darauf, die Testsubstanz einmal dermal (derm) und einmal intravenös (i.v.) zu verabreichen und anschließend zu verschiedenen Zeitpunkten Blutproben zu nehmen, um den Blutkonzentrations-Zeit-Verlauf der Testsubstanz zu rekonstruieren. Unter der Annahme, dass die Clearance (das pro Zeiteinheit von der Substanz vollständig „befreite“ Blutvolumen) bei dermalen und i.v. Gabe gleich ist, lässt sich anhand der Fläche unter der Blutkonzentrations-Zeit-Kurve (*area under the curve*, AUC) vom Zeitpunkt $t = 0$ bis unendlich sowie der verwendeten Dosis (D) lässt sich die bioverfügbare Fraktion (F) wie folgt berechnen:

$$F = \frac{AUC_{\text{derm}}}{AUC_{\text{i.v.}}} \cdot \frac{D_{\text{i.v.}}}{D_{\text{derm}}}$$

Alternativ kann zur Bestimmung der dermalen Bioverfügbarkeit die kumulative Urinausscheidung der Substanz bei dermalen und intravenöser Gabe verwendet werden:

$$F = \frac{A_{\text{derm}}}{A_{\text{i.v.}}} \cdot \frac{D_{\text{i.v.}}}{D_{\text{derm}}}$$

wobei A_{derm} und $A_{\text{i.v.}}$ die jeweils ausgeschiedenen Substanzmengen von $t = 0$ bis unendlich sind. Dieser Ansatz gilt unter der Annahme, dass das Verhältnis von renaler Clearance zu „totaler“ Clearance („Ganzkörper-Clearance“) bei dermalen und i.v. Gabe gleich ist.

Um bei der Bestimmung der Bioverfügbarkeit von Aluminium aus Antitranspirantien die dermal aufgenommene Menge von der Hintergrundbelastung gegenüber Aluminium aus anderen Quellen (z. B. aus Lebensmitteln) unterscheiden zu können, wurde in allen drei Studien die ACH-haltige Formulierung mit dem Radionuklid ^{26}Al markiert. Aufgrund seiner geringeren Masse im Vergleich zu dem in der Natur vorkommenden ^{27}Al ließen sich die Blut- und Urinkonzentrationen von ^{26}Al mit Hilfe der sehr sensitiven Beschleuniger-Massenspektrometrie (*accelerated mass spectrometry*, AMS) analytisch bestimmen.

Eine Übersicht über die Studiendesigns der drei Humanstudien findet sich in Tabelle 1.

Flarend et al. (2001)

In dieser Studie wurde zwei Probanden einmalig eine ^{26}Al -markierte, wässrige ACH-Lösung auf jeweils eine Achsel aufgetragen. Die applizierte Menge von 0,246 bzw. 0,230 g der 21%igen ACH-Lösung (entsprechend einem ^{27}Al -Gehalt von 13,3 bzw. 12,4 mg) hatte eine Aktivität von 5,6 bzw. 6,0 Bq, was einer ^{26}Al -Dosis von 7,75 bzw. 8,31 ng entsprach. Die Probanden durften in den 3 Wochen vor Applikation keine kosmetischen Produkte auf der zu exponierenden Achsel verwenden und mussten sich zwei Tage vor Applikation die Achsel rasieren. Nach Applikation und anschließender Trocknung an der Luft wurde das exponierte Hautareal mit einem haftenden Verband/Pflaster (*a large occlusive-type bandage with adhesive on the edge of the bandage*) abgedeckt. In den ersten 6 Tagen nach Applikation wurde das Pflaster jeweils morgens abgenommen und das auf der Oberfläche verbliebene ACH und die oberste tote Hautschicht durch einen zweimaligen Klebestreifenabriss („tape stripping“) entfernt. Anschließend wurde die Achsel gewaschen, an der Luft getrocknet und erneut mit einem Pflaster abgeklebt.

Über einen Zeitraum von 53 Tagen nach der Applikation wurden zu definierten Zeitpunkten Blutproben sowie Sammelurinproben genommen (Tabelle 1). Während eine Quantifizierung von ^{26}Al in den meisten Blutproben aufgrund geringer Konzentration nicht möglich war, war ^{26}Al im Urin über mehrere Wochen nach der Applikation messbar. Der Zeitverlauf der kumulativen Urinausscheidung zeigte, dass die tägliche ^{26}Al -Ausscheidung in den ersten zwei Wochen weitgehend konstant war und danach abnahm. Über den gesamten Testzeitraum wurden 0,0082 bzw. 0,016 % (Mittelwert: 0,012 %) der aufgetragenen Menge über den Urin ausgeschieden.

Da in dieser Studie keine i.v. Gabe erfolgte, und somit keine Daten über die nach i.v. Gabe im Körper verbleibende Menge vorlagen, griffen die Autoren auf Informationen aus der Literatur zurück. So ließ sich anhand einer Humanstudie mit intravenöser Injektion von ^{26}Al -markierten Aluminiumcitrat an einem Probanden, bei dem in den ersten 7 Tagen 80 % bzw. in den ersten 40 Tagen 90 % der Dosis renal eliminiert wurden (Priest et al. 1995), der im Körper verbleibende Anteil abschätzen. Flarend et al. leiteten hieraus einen Korrekturfaktor von 0,85 ab, mit dem sich aus dem ausgeschiedenen Anteil von 0,012 % ableiten ließ, dass im Mittel 0,014 % der dermal applizierten Menge systemisch bioverfügbar wurde.

Die Analyse der Pflaster, Tape strips, Waschflüssigkeit und der Urinproben ergab eine Wiederfindungsrate von 48 % für den männlichen Probanden und 31 % für die weibliche Probandin. Die Autoren führten die geringe Wiederfindung auf Verlust in die Umgebung (die Pflaster hatten sich während des Versuchs einige Male von der Haut gelöst) bzw. auf Verbleib in Form von präzipitierten Pfropfen in den Ausführungsgängen der Schweißkanäle zurück.

TNO 2016

In dieser Studie wurde eine ²⁶Al-markierte ACH-haltige Formulierung verwendet, die wie bei handelsüblichen Antitranspirantien mit Hydroxyethylcellulose eingedickt wurde, um die für Roll-On-Produkte typische Viskosität zu erzielen (de Ligt et al. 2018). Die Formulierung wurde bei 12 Probandinnen auf beide Achseln aufgetragen. Die applizierte Gesamtmenge betrug 1,5 g, entsprechend dem 90. Perzentil der Verteilung der in der Bevölkerung verwendeten Mengen (SCCS 2018), und wies eine Radioaktivität von ~100 Bq auf, die einer ²⁶Al-Dosis von 138 ng entsprach. Nach Applikation mussten die Probandinnen über 24 h ein Baumwoll-T-Shirt tragen und durften danach duschen und die Achseln waschen; ein Pflaster zum Abkleben des behandelten Hautareals wurde nicht verwendet. Blutproben wurden zu definierten Zeitpunkten über einen Zeitraum von 28 Tagen nach dermalen Applikation genommen (Tabelle 1) mit dem Ziel, den Blutkonzentrations-Zeit-Verlauf von ²⁶Al zu rekonstruieren. Zusätzlich wurden punktuell Morgenurinproben genommen (Tabelle 1), um Hinweise auf die Urinausscheidung von ²⁶Al zu gewinnen.

Für die Studie wurde ein Überkreuzdesign (Cross-over-Design) gewählt, um den Einfluss (i) der täglichen Anwendung gegenüber Einmalanwendung von Antitranspirantien sowie (ii) der täglichen Achselrasur gegenüber keiner Rasur zu untersuchen. Dafür wurden drei verschiedene Anwendungsregimes definiert, innerhalb derer eine Exposition gegenüber der ²⁶Al-markierten Antitranspirant-Formulierung einmalig erfolgte (Abbildung 1): prä- und postexpositionelle tägliche Verwendung eines handelsüblichen (unmarkierten) Antitranspirants auf unrasierter (Regime A) bzw. rasierter Haut (Regime B) sowie Verzicht auf beide „Zusatzbehandlungen“ (Regime C). Hierfür wurden die 12 Probandinnen in drei Gruppen zu je vier Personen aufgeteilt. Die Gruppen unterschieden sich hierbei lediglich in der Reihenfolge, in der sie den drei Anwendungsregimes folgten (siehe Abbildung 1). Nach Durchlaufen der Regimes A, B und C sowie einer sich daran anschließenden 4-wöchigen Auswaschphase ohne Antitranspirantien-Gebrauch erfolgte eine einmalige i.v. Gabe⁴. Hierbei wurden 5 mL einer ²⁶Al-markierten (~1 Bq) Aluminiumcitratlösung als Bolus injiziert. Danach wurden Blutproben über einen Zeitraum von 28 Tagen sowie punktuell Morgenurinproben genommen (Tabelle 1).

Abbildung 1: Übersicht über das Studiendesign der TNO-Studie 2016 (nach de Ligt et al., 2018).

| Woche | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 | 11 | 12 | 13 | 14 | 15 | 16 | 17 | 18 | 19 | 20 | 21 | 22 | 23 | 24 |
|----------|----------|---|---|---|---------------|---|---|---|---------------|----|----|----|---------------|----|----|----|---------------|----|----|----|----|----|----|----|
| Gruppe 1 | | | | | Probennahme A | | | | Probennahme B | | | | Probennahme C | | | | Probennahme D | | | | | | | |
| | Regime A | | | | Regime B | | | | Regime C | | | | Auswaschphase | | | | | | | | | | | |
| Gruppe 2 | | | | | Probennahme C | | | | Probennahme A | | | | Probennahme B | | | | Probennahme D | | | | | | | |
| | Regime C | | | | Regime A | | | | Regime B | | | | Auswaschphase | | | | | | | | | | | |
| Gruppe 3 | | | | | Probennahme B | | | | Probennahme C | | | | Probennahme A | | | | Probennahme D | | | | | | | |
| | Regime B | | | | Regime C | | | | Regime A | | | | Auswaschphase | | | | | | | | | | | |

²⁶Al_{derm}
²⁶Al_{derm}
²⁶Al_{derm}
²⁶Al_{i.v.}

⁴ Eine Probandin schied aufgrund einer Schwangerschaft vor i.v. Gabe aus dem Versuch aus

Die ^{26}Al -Gehalte im Blut nach dermalen Gabe lagen bei nur 2 von 504 Proben oberhalb der Bestimmungsgrenze von 0,122 fg/mL, so dass keine Konzentrations-Zeit-Profile erstellt werden konnten. Eine Bestimmung der Bioverfügbarkeit anhand von Blutkonzentrations-Zeit-Verläufen war somit nicht möglich. Als Notbehelf griffen die Autoren auf die Daten der nach dermalen Gabe gewonnenen Morgenurinproben zurück und bestimmten darüber die kumulative Urinausscheidung (s. u.). In 35 % (in 87 von 252 Proben) dieser Urinproben war ^{26}Al quantifizierbar, wobei im Wesentlichen nur die an Tag 1, 2 und 3 gewonnenen Proben quantifizierbar waren.

Um die kumulative Urinausscheidung von ^{26}Al Aluminium bestimmen zu können, musste (i) für die nicht quantifizierbaren Proben ein Konzentrationswert geschätzt werden, (ii) von der ^{26}Al -Konzentration einer Morgenurinprobe auf die tägliche ^{26}Al -Ausscheidung extrapoliert werden und (iii) die ^{26}Al -Ausscheidung für Tage, an denen keine Probennahme erfolgte, durch lineare Interpolation geschätzt werden. Für die nicht quantifizierbaren Proben wurde eine *Lower-Bound*-Schätzung (*best case*-Ansatz) und eine *Upper-Bound*-Schätzung (*worst case*-Ansatz) vorgenommen. Für die *Lower-Bound*-Schätzung wurde für alle Werte unterhalb der Bestimmungsgrenze der Wert Null angenommen. Für die *Upper-Bound*-Schätzung wurde die Nachweisgrenze (für Werte unterhalb der Nachweisgrenze) bzw. die Bestimmungsgrenze (für Werte oberhalb der Nachweisgrenze, aber unterhalb der Bestimmungsgrenze) angenommen. Zur Bestimmung der täglichen ^{26}Al -Ausscheidung wurde die ^{26}Al -Konzentration einer Morgenurinprobe mit der täglichen Urinmenge multipliziert, die aus der gemessenen Kreatinin-Konzentration und einer angenommenen täglichen Kreatinin-Ausscheidung von 10 mmol geschätzt wurde. Die dermale Bioverfügbarkeit wurde schließlich anhand der kumulativen Urinausscheidung nach dermalen und i.v. Gabe bestimmt (de Ligt et al. 2018).

Für die verschiedenen Szenarien ergaben sich für den *best case*-Ansatz Bioverfügbarkeitswerte von 0,0056 % (Regime A) bis 0,0100 % (Regime C) und im konservativen *worst case*-Ansatz Werte von 0,0100 (Regime A) bis 0,0144 % (Regime C). Die Unterschiede zwischen den drei Regimes in Bezug auf die Bioverfügbarkeit waren aufgrund der großen Streuung der Daten statistisch nicht signifikant.

TNO 2019

In dieser Studie wurde 6 Probandinnen nach 2-wöchiger Anpassungsphase mit täglicher Nassrasur und Verwendung eines handelsüblichen Antitranspirants einmalig eine mit Hydroxyethylcellulose eingedickte, ^{26}Al -markierte ACH-haltige Formulierung auf beide Achseln appliziert. Die insgesamt aufgetragene Menge von 1,5 g wies eine Aktivität von 2695 Bq auf, was einer applizierten Menge von 3732 ng ^{26}Al entsprach. Nach Applikation von je 0,75 g auf ein jeweils ca. 100 cm² großes Hautareal pro Achsel wurde der behandelte Bereich an der Luft getrocknet und anschließend mit lose sitzendem Zellstoff (Verbandmull) semi-okklusiv abgedeckt. Die Probandinnen mussten dann ein T-Shirt über 24 h tragen. Nach dieser Zeit wurde das exponierte Hautareal gewaschen und für weitere 24 h semi-okklusiv abgedeckt. Nach weiteren 24 h wurde das Hautareal nochmals gewaschen. Die Waschlösung und verwendeten Hilfsmittel, der Verbandmull sowie die getragenen T-Shirts wurden anschließend analysiert, um den nicht absorbierten Anteil von ^{26}Al zu bestimmen. Für die i.v. Gabe wurden 5 mL einer ^{26}Al -markierten (~0,1 Bq) Aluminiumcitratlösung als Bolus injiziert.

Zu definierten Zeitpunkten (Tabelle 1) wurden bis Tag 28 nach dermalen Applikation Blutproben gewonnen. Darüber hinaus wurden über 10 Tage Urin und Fäzes vollständig gesammelt (im Folgenden als Sammelurin und Sammelkot bezeichnet); 24-h-Sammelurin wurde zusätzlich an Tag 14, 21 und 28 genommen (Tabelle 1). Außerdem wurde 7 und 35 Tage nach Applikation ein „*Tape stripping*“ an einer Achsel durchgeführt, um den Verbleib von ^{26}Al in der Hornschicht zu bestimmen. Dabei wurde die Hornschicht in einzelnen Schichten mit „*Tape*

strips“ abgezogen bis die glänzende Oberfläche der lebenden Epidermis sichtbar wurde. Zusätzlich wurde nach 35 Tagen eine Stanzbiopsie aus dem von der Hornschicht befreiten Hautareal genommen, um den ^{26}Al -Gehalt in den darunter liegenden Hautschichten zu bestimmen.

Die ^{26}Al -Gehalte im Blut lagen nach dermalen Applikation in lediglich 12 von 84 Proben oberhalb der Bestimmungsgrenze, was die Aussagekraft der resultierenden Konzentrations-Zeit-Profile schmälert. Verlässliche Aussagen zur Bioverfügbarkeit anhand von Blutkonzentrations-Zeit-Verläufen konnten in dieser Studie nicht abgeleitet werden. Die Autoren griffen daher auf die Daten der Sammelurinproben zurück.

Nach dermalen Gabe konnte über den gesamten Beobachtungszeitraum in 66 % (59 von 90 Proben) der Urinproben ^{26}Al quantifiziert werden. Bis einschließlich Tag 6 lag der Anteil an quantifizierbaren Urinproben bei 90 %. Nach i.v. Gabe betrug die Quote für den gesamten Zeitraum 98 % (88 von 90 Proben). Beim letzten Probennahmezeitpunkt (Tag 28) lag die ^{26}Al -Konzentration bei allen Proben unterhalb der Nachweisgrenze (dermale Gabe) bzw. nahe oder unter der Nachweisgrenze (i.v. Gabe). Für die Berechnung der kumulativen ^{26}Al -Ausscheidung wurden die Werte unterhalb der Bestimmungsgrenze auf die Bestimmungsgrenze gesetzt (*Upper-Bound*-Schätzung). Es wird angenommen, dass bei einer Probandin die beabsichtigte intravenöse Gabe wahrscheinlich intramuskulär oder subkutan erfolgte. Die bei dieser Probandin gewonnenen Daten wurden von der deskriptiven Statistik ausgeschlossen. Über den gesamten Versuchszeitraum wurden im Mittel 0,00036 % (dermal) bzw. 70 % (i.v.) der applizierten Dosis über den Urin ausgeschieden (Mittelwert von 5 Probanden).

Anhand des Anteils der nach dermalen Applikation im Urin ausgeschiedenen Menge an ^{26}Al uminium, verrechnet mit dem Anteil der nach i.v. Gabe im Urin ausgeschiedenen Menge, ließ sich für jede der verbleibenden 5 Probandinnen eine bioverfügbare Fraktion nach dermalen Applikation errechnen (siehe Formel auf Seite 6). Der Mittelwert der bioverfügbaren Fraktion lag bei 0,00052 %.

In den Fäzes wurden insgesamt im Durchschnitt 0,0014 % der dermalen Dosis wiedergefunden. Messungen der getragenen T-Shirts, des Verbandstoffs, der Waschlösung und der verwendeten Utensilien ergaben eine Wiederfindungsrate von 70 %. Der größte Anteil fand sich nach 24 h in der Waschlösung (62 %) und dem T-Shirt (6 %). Basierend auf der Analyse der „Tape strips“ fanden sich in der Hornschicht 0,0097 % (nach 7 Tagen) bzw. 0,0090 % (nach 35 Tagen) der applizierten Dosis. In der Stanzbiopsie (lebende Epidermis und angrenzende Dermis) wurden nach 35 Tagen 0,00004 % (Mittelwert von zwei quantifizierbaren Proben) wiedergefunden.

TNO 2019 – Nebenstudie

Um Informationen über den Verbleib des nicht-absorbierten Aluminiums zu erhalten und um die an die Umgebung verlorengegangene Menge zu bestimmen, wurde eine weitere, explorative Studie durchgeführt. Hierzu wurde 6 weiteren Probandinnen, die die gleiche Anpassungsphase wie in der Hauptstudie durchlaufen hatten, je 1,5 g der Antitranspirant-Formulierung auf die Achseln (0,75 g pro 100 cm² Hautareal pro Achsel) aufgetragen. Die Formulierung hatte eine Aktivität von ~1 Bq, was einer applizierten Menge von 1,573 ng ^{26}Al entsprach. Nach einer 20-minütigen Trocknungsphase wurde das exponierte Hautareal semiokklusiv abgedeckt und die Probandinnen zogen sich ein T-Shirt über. Zu verschiedenen Zeitpunkten nach dermalen Applikation (20 min, 1, 6 und 24 h) wurde an einer jeweils neuen Stelle im zentralen Bereich des exponierten Hautareals die Hornschicht per wiederholtem „Tape stripping“ abgezogen, um ein Tiefenprofil der Verteilung in der Hornschicht zu erhalten. Zusätzlich wurde zum letzten Probennahmezeitpunkt eine Stanzbiopsie aus dem unmittelbar zuvor von der Hornschicht befreiten Hautabschnitt genommen. Für die Massenbilanz

wurde die in einem „*Tape strip*“ bzw. in einer Stanzbiopsie wiedergefundene ^{26}Al -Menge auf die gesamte exponierte Hautfläche hochskaliert und als Anteil der Dosis ausgedrückt.

Bei der ersten Probennahme (nach 20 min), die an luftgetrockneter, noch nicht bedeckter Achselhaut erfolgte, fand sich die größte ^{26}Al -Menge im ersten „*Tape strip*“ wieder. Mit jedem weiteren „*Tape strip*“ fiel die wiedergefundene ^{26}Al -Menge in exponentieller Weise ab. Aufgrund der ausgeprägten Unebenheiten der Haut im Achselbereich ist davon auszugehen, dass die in den ersten weiteren „*Tape strips*“ wiedergefundene ^{26}Al -Mengen sowohl aus der Hornschicht als auch von der Hautoberfläche (aus Hautfurchen) stammten. In den Proben, die zu späteren Zeitpunkten aus semi-okklusiv abgedeckter Haut stammten, nahm die in den „*Tape strips*“ wiedergefundene ^{26}Al -Gesamtmenge mit zunehmender Zeit ab. Die hohe Wiederfindung im ersten „*Tape strip*“, das überproportional abfallende Tiefenprofil sowie die mit der Zeit abnehmenden ^{26}Al -Gehalte in den „*Tape strips*“ zeigten, dass ein beträchtlicher Anteil der applizierten Formulierung auf der Hautoberfläche verblieb und mit der Zeit durch Kontakt mit dem auf dem Körper getragenen Gewebe (Verbandmull, T-Shirt) verloren ging. Insgesamt zeigten die Ergebnisse, dass innerhalb der ersten 24 Stunden mehr als 95 % der applizierten Dosis außerhalb des Körpers blieb.

In der Stanzbiopsie konnten nach 24 h 0,08 % der aufgetragenen Menge wiedergefunden werden. Zum Vergleich: In der Hauptstudie fanden sich nach 35 Tagen in der Stanzbiopsie in nur 2 von 6 Proben quantifizierbare ^{26}Al -Gehalte (= 0,00003 bzw. 0,00004 % der Dosis). Diese Daten liefern keinen Hinweis darauf, dass die Haut ein Reservoir für Aluminium bildet.

Tabelle 1: Übersicht über die Studiendesigns der Humanstudien mit dermaler Anwendung von ²⁶Al-markierten Antitranspirantien.

| | Flarend et al. (2001) | TNO (2016) | TNO (2019) - |
|--|--|---|--|
| Anzahl der Probanden | 2 (♂ + ♀) | 12 (11) ♀ | 6 ♀ |
| Applikationsort | eine Achsel | beide Achseln | beide Achseln |
| Behandelte Hautfläche | 77 cm ² | 2 × 100 cm ² = 200 cm ² | 2 × 100 cm ² = 200 cm ² |
| Antitranspirant-formulierung | 21 % ACH (5,21 % ²⁷ Al) in wässriger Lösung | 25 % ACH (6,25 % ²⁷ Al) verdickt mit 0,625 % HEC | 25 % ACH (6,25 % ²⁷ Al) verdickt mit 0,625% HEC |
| Auftragungsmenge | 0,246 bzw. 0,230 g | 2 × 0,75 g = 1,5 g | 2 × 0,75 g = 1,5 g |
| ²⁷Al-Dosis | 13,3 bzw. 12,4 mg | 113 mg | 83 mg ⁽⁴⁾ |
| ²⁶Al-Dosis ⁽¹⁾ | 7,75 bzw. 8,31 ng | 138 ng | 3732 ng |
| Aktivität der applizierten Gesamtmenge an ²⁶Al-markierter Formulierung | 5,6 bzw. 6,0 Bq ⁽²⁾ | 100 Bq | 2695 Bq |
| Okklusivverband | ja | nein | „semi-okklusiv“ |
| Studienregime (Rasur, vorherige Verwendung eines handelsüblichen Antitranspirants) | Keine Verwendung von Antitranspirantien vor/während der Versuchsdauer, Elektrorasur 2 Tage vor Applikation | 3 Behandlungsregimes (für Details siehe Text) mit 4-wöchiger Anpassungsphase (vor der ersten Applikation) | tägliche Nassrasur und Verwendung eines handelsüblichen Antitranspirants in den 4 Wochen vor Applikation |
| Probennahme Blut | 0, 6 und 14 h sowie 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 9, 11, 14, 18, 24, 32, 42 und 53 Tage nach Applikation | 1, 2, 4, 8, 10, 12 h sowie 1, 2, 3, 7, 14, 21 und 28 Tage nach Applikation | 1, 2, 4, 6, 8, 10, 12 h sowie 1, 2, 3, 7, 14, 21 und 28 Tage nach Applikation |
| Probennahme Urin | 24-h-Sammelurin über gesamten Zeitraum bis Tag 53 nach Applikation | Morgenurin an Tag 1, 2, 3, 7, 14, 21 und 28 nach Applikation | Sammelurin 0-6 h, 6-12 h und 12-24 h, danach als 24-h-Sammelurin über die ersten 10 Tage sowie an Tag 14, 21 und 28 nach Applikation |
| Probennahme Fäzes | keine | keine | 24-h-Sammelkot über 10 Tage |
| Nachweis- (NWG) bzw. Bestimmungsgrenze (BG) | NWG (Blut und Urin): ~0,01 fg/mL ⁽³⁾ | BG (Blut / Urin): 0,122 / 0,061 fg/mL NWG (Urin): 0.034 fg/mL | BG (Blut / Urin): 0,118 / 0,109 fg/mL NWG: nicht berichtet |
| Analysierte Materialien zur Bestimmung des Verbleibs von nicht-absorbiertem ²⁶Al | Verband Waschlösung Tape strips Wattestäbchen | nicht berichtet | Verband Waschlösung Tape strips T-shirt |
| Massenbilanz / Wiederfindung von ²⁶Al | 48 % (♀) bzw. 31 % (♂) | nicht berichtet | ~ 70 % |

HEC: Hydroxyethylcellulose

(1) Berechnet aus der Aktivität (in Bq) und der massebezogenen Aktivität von ²⁶Al von 0.7221 Bq/ng. Die massebezogene Aktivität wurde berechnet nach Wiechen et al. (2013) auf Basis der Halbwertszeit von ²⁶Al von 705000 Jahren (Norris et al. 1983).

(2) Berechnet aus der berichteten Aktivität (151 bzw. 162 pCi) und Beziehung: 27 pCi = 1 Bq (BfS 2019)

(3) Dieser Wert wurde aus Flarend and Elmore (1998) entnommen, da in Flarend et al. (2001) kein Grenzwert berichtet wurde. Laut Flarend and Elmore (1998) liegt die Nachweisgrenze der Beschleuniger-Massenspektrometrie (*accelerated mass spectrometry*, AMS) für die Messung von ²⁶Al bei einem ²⁶Al/²⁷Al-Isotopenverhältnis

von etwa 10^{-14} . Bei der Probenaufbereitung wird ^{27}Al als Träger-Isotop in makroskopischen Mengen hinzugefügt, so dass die in der Probe bereits vorhandene ^{27}Al -Menge vernachlässigbar ist. Für eine Trägermenge von 1 mg ^{27}Al ergibt sich somit eine Nachweisgrenze für ^{26}Al von 0,01 fg/mL.

- (4) Berechnet aus dem mittleren $^{26}\text{Al}/^{27}\text{Al}$ -Verhältnis von $4,36 \times 10^{-5}$ der Antitranspirantformulierung, der ^{26}Al -Dosis und dem Molekulargewicht von ^{26}Al und ^{27}Al .

Fazit

Die drei Humanstudien zur Bioverfügbarkeit von Aluminium aus dermal aufgetragenen Antitranspirantien liefern sehr heterogene Ergebnisse. Die Werte reichen von 0,014 % (Flarend et al. 2001) über 0,0056 – 0,0144 % (TNO 2016) bis 0,00052 % (Urin) und 0,0014 % (Fäzes) (TNO 2019). Um mögliche Erklärungen für diese Unterschiede zu finden, sind Zufallsaspekte und systematische Faktoren zu diskutieren.

Bei der Studie von Flarend et al. (2001) mag die geringe Stichprobengröße als Zufallskomponente einen gewissen Einfluss gehabt haben („*sampling/selection bias*“, Stichprobenverzerrung). Sie ist aber aus Sicht des BfR nicht die entscheidende Einflussgröße, um die 27-fach höhere Absorption im Vergleich zur Studie von TNO (2019) zu erklären. Vielmehr kommt den physikalischen Eigenschaften und der Zusammensetzung der verwendeten Formulierung ein entscheidender Beitrag zu. So wurde eine wässrige ACH-Lösung statt einer viskosen kosmetischen Formulierung appliziert. Abgesehen vom vergleichsweise hohen Wert der dermalen Absorption an sich ist auffällig, dass bei Flarend et al. (2001) eine über 14 Tage anhaltende, mehr oder weniger konstante tägliche ^{26}Al -Ausscheidung über den Urin erfolgte, während bei TNO (2016) und auch TNO (2019) die Ausscheidung nach dem ersten Tag zunehmend abfiel. Dies lässt vermuten, dass ^{26}Al aus einem dermalen Depot schrittweise/ zeitverzögert bioverfügbar wurde. Ursache hierfür könnte ein tieferes Eindringen der wässrigen Lösung in die Ausführungsgänge der Schweißdrüsen sein, was zu einer längeren systemischen Exposition geführt haben könnte. Somit konnte trotz einmaliger dermalen Applikation eine konstante Aufnahme über 14 Tage hinweg erfolgen. Rückgerechnet ergäbe sich somit eine dermale Absorption von 0,001 % pro Tag.

Auch die Einmalgabe statt täglicher Applikation führt zu einer höheren Aufnahme. Die Studie von TNO (2016) zeigte, dass bei dem mit dem Studiendesign von Flarend et al. vergleichbaren Regime C im *best case*-Ansatz ca. doppelt so viel Aluminium durch die Haut aufgenommen wird als bei Regime A oder B (0,0056 bzw. 0,0058 vs. 0,0100 %). Schließlich ist der prozentuale Anteil der aufgenommenen Menge, sofern die dermale Aufnahme einer Sättigung unterliegt, abhängig von der aufgetragenen Menge. So erhöht sich ab einer bestimmten Menge aufgetragenen Aluminiums die Absorption nicht weiter, wenn die Aufnahmekapazität erreicht ist. Wird Aluminium über diese Sättigungsgrenze hinweg dermal appliziert, verringert sich somit die bioverfügbare Fraktion.

In der Studie von TNO (2016) wurde im Vergleich zu Flarend et al. (2001) eine 6-fach höhere Gesamtmenge der Antitranspirant-Formulierung mit einer etwa 20-fach höheren Aktivität aufgetragen. Dass entgegen der Erwartung der Autoren die ^{26}Al -Konzentration im Blut nicht bestimmbar war, ist aus Sicht des BfR maßgeblich auf die geringere dermale Verfügbarkeit aufgrund der (handelsüblichen) viskosen Eigenschaften der Formulierung sowie auf die 1–2 Größenordnungen geringere analytische Empfindlichkeit (Tabelle 1) zurückzuführen. Der Rückgriff auf die Daten der punktuell erfassten und nur partiell auswertbaren Morgenurinproben erforderte eine Reihe von Annahmen, um die kumulative ^{26}Al -Ausscheidung über den Urin schätzen zu können. Diese Schätzung ist mit großen Unsicherheiten verbunden.

Den entscheidenden Einfluss auf die so ermittelte dermale Absorptionsrate hat aus Sicht des BfR der Zeitpunkt der ersten Probennahme, die 24 h nach dermalen bzw. intravenöser Applikation erfolgte. Anhand der ^{26}Al -Konzentration der ersten Morgenurinprobe wurde die ^{26}Al -Ausscheidung für die ersten 24 h geschätzt. Dieses Zeitfenster ist eine sehr dynamische

Phase, in der sich die Form der Urinkonzentration-Zeit-Profile bei i.v. Gabe und dermalen Applikation deutlich unterscheiden. Im ersten Fall zeigt sich ein exponentieller Abfall, im zweiten Fall ein initialer Anstieg auf ein Maximum mit nachfolgendem Abfall. Die Daten aus der Studie von TNO (2019) deuten darauf hin, dass das Maximum der renalen ^{26}Al -Ausscheidung ungefähr 24 h nach dermalen Applikation erreicht wird. Auf Basis der Daten der ersten Morgenurinprobe wird daher die ^{26}Al -Ausscheidung über die ersten 24 h im Falle der i.v. Gabe unterschätzt und im Falle der dermalen Gabe überschätzt. Indem beide Werte dann miteinander verrechnet werden, setzt sich dieser Fehler fort. Die Folge ist eine deutliche Überschätzung der ^{26}Al -Ausscheidung über die ersten 24 h, die schlussendlich maßgeblich zu einer Überschätzung der dermalen Absorption beiträgt.

In der Studie von TNO (2019) wurde im Vergleich zu der von TNO (2016) die Aktivität der Antitranspirant-Formulierung nochmals um das 25-fache erhöht. Zwar erhöhte sich dadurch der Anteil der quantifizierbaren Blutproben in einem gewissen Maße, dennoch ließen sich nur begrenzt aussagefähige Blut-Konzentrationszeitprofile aus dieser Studie ableiten (s. o.). Allerdings lieferte diese Studie einen belastbaren Datensatz zur ^{26}Al -Konzentration im Sammelurin, auf den zurückgegriffen werden konnte, um die kumulative ^{26}Al -Ausscheidung zu bestimmen. Aus der Studie von TNO (2019) lässt sich somit für Aluminium in Antitranspirantien nach dermalen Applikation eine systemische Bioverfügbarkeit von 0,00192% ableiten, die sich zusammensetzt aus den in Urin und Fäzes quantifizierten Mengen von 0,00052 % und 0,0014 %.

Daneben liefert die TNO-Studie von 2019 noch weitere wertvolle Informationen, die dazu beitragen, bislang bestehende Unsicherheiten in Bezug auf die dermale Absorption von ^{26}Al aus Antitranspirantien zu auszuräumen. Dies betraf Informationen zur Massenbilanz bzw. Wiederfindung, zum Verbleib des nicht absorbierten Aluminiums, zum Tiefenprofil der ^{26}Al -Verteilung in der Haut sowie die Frage, ob die Haut als Reservoir für Aluminium dienen könnte.

3.1.4 Risikocharakterisierung

3.1.4.1 Dermale Exposition

Für die Aufnahme von Aluminium aus Antitranspirantien über die Haut wird von einer Bioverfügbarkeit von 0,00192 % basierend auf Daten der TNO-Studie von 2019 ausgegangen.

Laut SCCS *Notes of Guidance* beträgt die tägliche Exposition gegenüber Antitranspirantien 22,08 mg/kg KG (SCCS 2018). Für einen Aluminiumgehalt von 6,25 % Aluminium in einem hochwirksamen Antitranspirant ergibt sich eine externe dermale Exposition von 1380 µg Aluminium /kg KG pro Tag. Daraus errechnet sich eine tägliche systemische Expositionsdosis (SED) von 0,026496 µg/kg KG (= $1380 / 100 \% \times 0,00192 \%$).

Aus der Langzeitstudie von Poirier et al. (2011) an Ratten wurde unter Annahme einer oralen Bioverfügbarkeit von 0,6 % (Zhou et al. 2008) ein systemischer NOAEL von 180 µg/kg KG/T als Ausgangspunkt (POD_{sys}, *point of departure*) abgeleitet.

Für das Antitranspirant ergibt sich damit ein MoS (berechnet als $\text{POD}_{\text{sys}}/\text{SED}$) von 6793 (= $180 \mu\text{g/kg KG/T} / 0,026496 \mu\text{g/kg KG/T}$).

Unter Annahme einer oralen Bioverfügbarkeit von 0,3 % bei der Ratte ergäbe sich ein POD_{sys} von 90 µg/kg KG/T. Dies würde zu einer Halbierung des MoS führen, ein Sicherheitsabstand, der immer noch weit über dem erforderlichen Wert von 100 liegt.

3.1.4.2 Inhalative Exposition

Bei der Verwendung von Antitranspirantien in Spray-Form kann es neben einer dermalen auch zu einer unbeabsichtigten inhalativen Exposition gegenüber Aluminium kommen. Der SCCS hat eine Risikobewertung dieses Expositionspfads vorgenommen. Dabei stützt sich der SCCS auf Dossierdaten (Meech et al. 2011 zitiert in SCCS (2020)). Drei relevante, in der Größenverteilung unterschiedliche Aerosol-Fractionen wurden dabei berücksichtigt, die die Hauptkompartimente der Lunge (extrathorakaler, tracheobronchialer und alveolärer Bereich) erreichen können (SCCS 2020). Die über Inhalation bioverfügbare Menge an Aluminium, die aus einer Verwendung eines handelsüblichen Aerosol-Sprays resultiert, das 2,86 % Aluminium enthält, beträgt $0,010582 \mu\text{g Al/kg KG/T}$. Für eine 60 kg-Person beträgt also die systemische Exposition $0,63492 \mu\text{g Al/T}$.

Der SCCS verweist in seiner Stellungnahme methodisch auf eine experimentelle Studie von Schwarz et al. (2018), in der die inhalative Exposition gegenüber Aluminium aus Sprays (ohne Alkohol) unter Gebrauchsbedingungen nachgestellt und berechnet wird. Nach Schwarz et al. (2018) werden von einem Spray, das 1,5 % Aluminium enthält, pro Anwendung weniger als $0,5 \mu\text{g}$ systemisch verfügbar. Dies entspricht einer täglichen Dosis von $0,01666 \mu\text{g/kg KG}$ bei zweimaliger Anwendung pro Tag. Wird die höhere Konzentration von 2,86 % Al aus der SCCS-Bewertung berücksichtigt, so ergibt sich eine Bioverfügbarkeit von $0,03154 \mu\text{g Al/kg KG/T}$. Unter der Annahme, dass die hier verwendeten Sprays sich in ihrer Aerosolgenerierung nicht signifikant von dem vom SCCS bewerteten Spray unterscheiden, bestätigt die Studie von Schwarz et al. die SCCS-Berechnungen.

Vergleicht man den Beitrag der inhalativen zur dermalen systemischen Exposition bei Antitranspirant-Sprays, so trägt wegen der mehrere Größenordnungen höheren Bioverfügbarkeit (im Vergleich zur dermalen Bioverfügbarkeit von 0,00192 %) die inhalative Exposition signifikant zur Gesamtexposition bei. Trotzdem ist der MoS auch für diesen Expositionspfad im Bereich von 20000 – 70000, weil die über Inhalation verfügbaren Mengen sehr gering sind.

Weitere Informationen auf der BfR-Website zum Thema ...

Fragen und Antworten zu Aluminium in Lebensmitteln und verbrauchernahen Produkten (Aktualisierte FAQ des BfR vom 13. Dezember 2019):

<https://www.bfr.bund.de/cm/343/fragen-und-antworten-zu-aluminium-in-lebensmitteln-und-verbrauchernahen-produkten.pdf>

Übersicht der Veröffentlichung zu Aluminium:

https://www.bfr.bund.de/de/a-z_index/aluminium-5067.html



„Stellungnahmen-App“ des BfR

4. Referenzen

- BfS. Strahlung und Strahlenschutz. Salzgitter: Bundesamt für Strahlenschutz; 2019
- Blank, I.H.; Dawes, R.K. Antibacterial activity of weak solutions of aluminum salts. *Arch Dermatol* 1960;81:565-569
- Bretagne, A.; Cotot, F.; Arnaud-Roux, M.; Sztucki, M.; Cabane, B.; Galey, J.B. The mechanism of eccrine sweat pore plugging by aluminium salts using microfluidics combined with small angle X-ray scattering. *Soft Matter* 2017;13:3812-3821
- de Lig, R.; van Duijn, E.; Grossouw, D.; Bosgra, S.; Burggraaf, J.; Windhorst, A.; Peeters, P.A.M.; van der Luijt, G.A.; Alexander-White, C.; Vaes, W.H.J. Assessment of Dermal Absorption of Aluminium from a Representative Antiperspirant Formulation Using a (26) Al Microtracer Approach. *Clin Transl Sci* 2018;11:573-581
- Dekant, W. Metal salts with low oral bioavailability and considerable exposures from ubiquitous background: Inorganic aluminum salts as an example for issues in toxicity testing and data interpretation. *Toxicol Lett* 2019;314:1-9
- Drexler, H. Aluminium in dermatologischen Externa – gibt es für den Einsatz Kontraindikationen aufgrund der systemischen Toxizität? *Dermatologie in Beruf und Umwelt* 2018;66:145-150
- EC. Request for a scientific opinion: Submission II on the safety of aluminium in cosmetic products. Brussels: European Commission; 2017
- EFSA. Safety of aluminium from dietary intake - Scientific Opinion of the Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Food Contact Materials (AFC). *EFSA Journal* 2008;6:754
- Flarend, R.; Bin, T.; Elmore, D.; Hem, S.L. A preliminary study of the dermal absorption of aluminium from antiperspirants using aluminium-26. *Food Chem Toxicol* 2001;39:163-168
- Flarend, R.; Elmore, D. Aluminium-26 as a biological tracer using accelerator mass spectrometry. in: Zatta P.F., Alfrey A.C., eds. *Aluminium Toxicity in Infants' Health and Disease*. Singapore: World Scientific Publishing; 1998
- IAI. Primary Aluminium Production in 2019, World Aluminium - the website of the International Aluminium Institute. 2020
- Klotz, K.; Weistenhöfer, W.; Neff, F.; Hartwig, A.; van Thriel, C.; Drexler, H. Gesundheitliche Auswirkungen einer Aluminiumexposition. *Dtsch Arztebl International* 2017;114:653-659
- Kolbaum, A.E.; Berg, K.; Muller, F.; Kappenstein, O.; Lindtner, O. Dietary exposure to elements from the German pilot total diet study (TDS). *Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess* 2019;36:1822-1836
- Krewski, D.; Yokel, R.A.; Nieboer, E.; Borchelt, D.; Cohen, J.; Harry, J.; Kacew, S.; Lindsay, J.; Mahfouz, A.M.; Rondeau, V. Human health risk assessment for aluminium, aluminium oxide, and aluminium hydroxide. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev* 2007;10 Suppl 1:1-269
- Norris, T.L.; Gancarz, A.J.; Rokop, D.J.; Thomas, K.W. Half-Life of Al-26. *J Geophys Res* 1983;88:B331-B333
- Poirier, J.; Semple, H.; Davies, J.; Lapointe, R.; Dziwenka, M.; Hiltz, M.; Mujibi, D. Double-blind, vehicle-controlled randomized twelve-month neurodevelopmental toxicity study of common aluminum salts in the rat. *Neuroscience* 2011;193:338-362
- Priest, N.D.; Newton, D.; Day, J.P.; Talbot, R.J.; Warner, A.J. Human metabolism of aluminium-26 and gallium-67 injected as citrates. *Hum Exp Toxicol* 1995;14:287-293
- SCCS. Meeting of the working group on cosmetic ingredients in cosmetic products. Luxembourg: Scientific Committee on Consumer Safety; 2017

- SCCS. The SCCS notes of guidance for the testing of cosmetic ingredients and their safety evaluation. 10th Revision.; 2018
- SCCS. Opinion on the safety of aluminium in cosmetic products – Submission II. 2020
- SCHEER. Final opinion on tolerable intake of aluminium with regards to adapting the migration limits for aluminium in toys. 2017
- Schwarz, K.; Pappa, G.; Miertsch, H.; Scheel, J.; Koch, W. A methodology for the assessment of inhalation exposure to aluminium from antiperspirant sprays. Arch Toxicol 2018;92:1383-1392
- TNO. Assessment of bioavailability of aluminium, as aluminium chlorohydrate, in humans after topical application of a representative antiperspirant formulation using a [26Al] microtracer approach. Study commissioned by the Cosmetics Industry via Cosmetics Europe. 2016
- TNO. Assessment of bioavailability of aluminium in humans after topical application of a representative antiperspirant formulation using a [26Al] microtracer approach. Study commissioned by the Cosmetics Industry via Cosmetics Europe. 2019
- Wiechen, A.; Rühle, H.; Vogl, K. Bestimmung der massebezogenen Aktivität von Radionukliden. Messanleitungen für die „Überwachung radioaktiver Stoffe in der Umwelt und externer Strahlung. Bonn: Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit (BMU); 2013
- Yokel, R.A.; Rhineheimer, S.S.; Brauer, R.D.; Sharma, P.; Elmore, D.; McNamara, P.J. Aluminum bioavailability from drinking water is very low and is not appreciably influenced by stomach contents or water hardness. Toxicology 2001;161:93-101
- Zhai, H.; Maibach, H.I. Effects of skin occlusion on percutaneous absorption: an overview. Skin Pharmacol Appl Skin Physiol 2001;14:1-10
- Zhou, Y.; Harris, W.R.; Yokel, R.A. The influence of citrate, maltolate and fluoride on the gastrointestinal absorption of aluminum at a drinking water-relevant concentration: A 26Al and 14C study. J Inorg Biochem 2008;102:798-808

Über das BfR

Das Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) ist eine wissenschaftlich unabhängige Einrichtung im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Ernährung und Landwirtschaft (BMEL). Es berät die Bundesregierung und die Bundesländer zu Fragen der Lebensmittel-, Chemikalien- und Produktsicherheit. Das BfR betreibt eigene Forschung zu Themen, die in engem Zusammenhang mit seinen Bewertungsaufgaben stehen.