

Verwendung von Parabenen in kosmetischen Mitteln

Stellungnahme Nr. 009/2011 des BfR vom 28. Januar 2011

Bestimmte Parabene werden als Konservierungsmittel in kosmetischen Mitteln wie Cremes und Lotionen, aber auch in Sonnenschutzmitteln eingesetzt. Es handelt sich bei den Parabenen um eine Gruppe von Stoffen, zu denen Methyl- und Ethylparaben, Butyl- und Propylparaben sowie Isopropyl-, Isobutyl-, Pentyl-, Benzyl- und Phenylparaben gehören. Von einigen Parabenen ist aus Tierversuchen bekannt, dass sie das Hormonsystem beeinflussen können. Das Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) hat das gesundheitliche Risiko von Parabenen bei der Verwendung in kosmetischen Mitteln bewertet. Das Institut kommt zu dem Schluss, dass Methyl- und Ethylparaben aufgrund der vorliegenden toxikologischen Daten in einer Konzentration von bis zu 0,4 % als sicher für alle Bevölkerungsgruppen anzusehen sind.

Die Verwendung von Butyl- und Propylparaben sollte wegen unzureichender Daten zur Aufnahme über die Haut und zur Exposition insgesamt auf 0,19 % beschränkt werden. Diese Konzentration ist wegen des konservativen Ansatzes der Risikobewertung nach heutigem Kenntnisstand auch für Kinder als sicher anzusehen.

Für die Parabene Isopropyl-, Isobutyl-, Pentyl-, Benzyl- und Phenylparaben ist nach Auffassung des BfR die Datenlage für eine Bewertung des gesundheitlichen Risikos derzeit nicht ausreichend. Benzylparaben ist als Konservierungsmittel in kosmetischen Mitteln nicht zugelassen. Einen generellen Ersatz von Parabenen in kosmetischen Mitteln hält das Institut jedoch nicht für sinnvoll. Viele der gegenwärtig verwendeten anderen Konservierungsstoffe haben ein deutlich höheres allergenes Potenzial als Parabene.

1 Gegenstand der Bewertung

Parabene sind Alkylester der p-Hydroxybenzoesäure. Sie sind aufgrund ihrer antimikrobiellen Wirkung als Konservierungsmittel in kosmetischen Mitteln gemäß Richtlinie 76/768 EWG Anhang VI sowie nach der Kosmetik-Verordnung, Anlage 6, bis zu einer Konzentration von 0,4 % Säure bei einem Ester bzw. bis zu 0,8 % Säure bei Estergemischen zugelassen. Der Wissenschaftliche Ausschuss Verbrauchersicherheit der Europäischen Kommission (SCCP bzw. SCCS)¹ hat Stellungnahmen zu den verschiedenen Parabenen verfasst (SCCP/0874/05, SCCP/1017/06, SCCP/1183/08) und mit seiner aktualisierten Stellungnahme vom 14.12.2010 darauf hingewiesen, dass die Verwendung von Propyl- und Butylparaben in kosmetischen Mitteln auf 0,19 % gesenkt werden sollte (SCCS/1348/10).

Das Bundesministerium für Ernährung, Landwirtschaft und Verbraucherschutz bat das Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) um eine Stellungnahme aus Sicht der Risikobewertung zur Verwendung von Parabenen in kosmetischen Mitteln sowie um Benennung möglicher Handlungsoptionen, ferner um die Beurteilung weiterer Konservierungsstoffe auf der Grundlage der 4-Hydroxybenzoesäure und möglicher Ersatzstoffe auch im Hinblick auf mögliche allergene Eigenschaften.

¹ (Die Namen SCCP bzw. SCCS sind als Synonyme zu betrachten, da der Namen dieses Scientific Committees aus Statutengründen wechselte. Veröffentlicht werden Stellungnahmen des Committees unter dem zum Veröffentlichungszeitpunkt geltenden Namen)

2 Ergebnis

Butyl- und Propylparaben können nach wie vor nicht abschließend bewertet werden, da wichtige Daten zur dermalen Resorption, zum Metabolismus und zur Expositionsabschätzung fehlen. Für Butyl- und Propylparaben sollte die Anwendungskonzentration daher auf 0,19 % beschränkt werden. Dabei ist sicherzustellen, dass diese Konzentration noch die gewünschte keimhemmende Wirkung besitzt. Für Methyl- und Ethylparaben werden Konzentrationen bis 0,4 % als sicher bewertet. Auf der Basis des derzeitigen Kenntnisstandes und aufgrund der konservativen Annahmen, die der Berechnung der sicheren Anwendungskonzentration zugrunde liegen, ist aus Sicht des BfR eine gesonderte Regelung dieser Parabene für Kinder nicht erforderlich.

Auf die Verwendung von Isopropyl-, Isobutyl-, Pentyl- und Phenylparaben sollte verzichtet werden, bis eine gesundheitliche Bewertung vorliegt. Benzylparaben ist nicht als Konservierungsstoff für kosmetische Mittel zugelassen.

Verschiedene Konservierungsstoffe, die zum Teil durchaus häufig in kosmetischen Mitteln eingesetzt werden, sind seit langem für ihre sensibilisierenden Eigenschaften bekannt. Einige von ihnen haben ein deutlich höheres allergenes Potenzial als Parabene. Ein genereller Ersatz von Parabenen in kosmetischen Mitteln wird aus gesundheitlicher Sicht daher nicht für sinnvoll erachtet.

3 Begründung

3.1 Butyl- und Propylparaben

Neuere Daten belegen, dass höhermolekulare Parabene endokrin aktive Substanzen sind. So zeigen Parabene *in-vitro* östrogene Wirkungen, die mit zunehmender Kettenlänge des Parabens zunehmen (SCCS/1348/2010). *In-vivo*-Studien an Ratten und Mäusen ergeben ein uneinheitliches Bild. Weibliche Ratten reagieren auf Butylparaben mit einer Erhöhung des Uterusgewichtes (Routledge et al. 1998). Bei männlichen Ratten und Mäusen verringern Butylparaben (Ratten und Mäuse) und Propylparaben (Ratten) die Sekretion von Testosteron und die Spermienanzahl (Oishi 2001; 2002a; 2002b). Zu anderen Ergebnissen kommt eine Studie von Hoberman et al (2008): hier konnte kein negativer Effekt von Butylparaben auf das männliche Reproduktionssystem von Ratten festgestellt werden. Die Studien von Oishi und Hoberman werden kontrovers diskutiert. Insbesondere ergeben sich aus den Studien sehr unterschiedliche Effektniveaus für das Butylparaben (LOAEL² 10 mg/kg KG/Tag im Gegensatz zu einem NOAEL³ von 1000 mg/kg KG/Tag). Festzuhalten ist, dass in allen Studien die östrogene Potenz der Parabene ca. um den Faktor 1000 niedriger ist als die von physiologischem Östrogen. Der SCCS stellt in seiner Opinion vom Dezember 2010 fest, dass Propyl- und Butylparaben nach wie vor nicht abschließend bewertet werden können, da wichtige Daten zur dermalen Resorption, zum Metabolismus und zur Expositionsabschätzung beim Menschen fehlen (SCCS/1348/2010).

² LOAEL Lowest Observed Adverse Effect Level = niedrigste Dosis mit einem nachteiligen Effekt auf die Gesundheit)

³ NOAEL No Observed Adverse Effect Level = die Dosis, bei der kein nachteiliger Effekt auf die Gesundheit gesehen wurde

3.1.1 Exposition

Parabene werden durch die Haut resorbiert; dabei nimmt die Resorption mit der Länge der Esterseitenkette zu. Es scheint aber deutliche Unterschiede in der dermalen Resorption zwischen Nagern und Menschen zu geben (SCCS/1348/2010). Weitere Unterschiede zwischen Mensch und Ratte sind bezüglich des dermalen Metabolismus festgestellt worden: während Ratten Parabene schnell zu 15-27 % dermal resorbieren, schnell zu Para-Hydroxybenzoesäure (PHBA) metabolisieren und schnell eliminieren, so dass in Blutanalysen nur PHBA nachgewiesen werden kann, für welches keine endokrine Aktivität gefunden wurde (SCCS/1348/2010), ist Butylparaben nach dermalen Exposition im Blut von Menschen nachweisbar (Janjua et al. 2007). Biomonitoring-Studien ergaben nachweisbare Mengen für Methyl-, Ethyl-, Propyl-, Butyl- und Benzylparaben in Urin und Plasma unterschiedlicher Bevölkerungsgruppen (Ye et al. 2006; Janjua et al. 2008; Carwile et al. 2009; Frederiksen et al. 2010). Auch die konjugierten Formen der Parabene waren nachweisbar (Ye et al. 2006). Es muss also davon ausgegangen werden, dass bei Menschen Parabene nicht vollständig zu PHBA abgebaut werden. Allerdings werden Parabene auch Lebensmitteln zur Konservierung zugesetzt. Bei den Biomonitoring-Studien werden alle Expositionen gemeinsam erfasst.

3.1.2 Risikocharakterisierung

Butyl- und Propylparaben

Pharmakokinetische Daten zum Metabolismus von Parabenen wurden an Nagern erhoben; Studien am Menschen fehlen, es gibt jedoch Hinweise, dass hier keine komplette Metabolisierung zum endokrin inaktiven PHBA stattfindet. Der SCCS hat deshalb zur Berechnung des Margin of Safety (MoS) konservative Werte aus Tierstudien zugrunde gelegt. Auf der Basis einer Studie an Ratten, bei der Effekte von Parabenen auf die männlichen Reproduktionsorgane untersucht wurden (Fisher et al. 1999), wurde ein NOEL⁴ von 2 mg/kg Körpergewicht/Tag abgeleitet. Der SCCS berechnet unter der konservativen Annahme einer dermalen Absorption von 3,5 % für Butylparaben, einer Konzentration von 0,4 % sowie einer kumulativen Exposition von 17,79 g/Tag und einem Körpergewicht von 60 kg daraus einen MoS für Propyl- und Butylparaben von 48. Geht man davon aus, dass der MoS mindestens 100 betragen soll, so ergibt sich eine Höchstkonzentration von 0,19 % für Butyl- und Propylparaben in kosmetischen Mitteln.

Methyl- und Ethylparaben

Methyl- und Ethylparaben sind in mehreren Opinions des SCCP und seiner Nachfolgeorganisation SCCS als sicher in einer Konzentration von bis zu 0,4 % bewertet worden (SCCP/0873/2005; SCCP/1017/2006; SCCP/1183/2008; SCCS/1348/2010). Obwohl sie eine schwach endokrine Wirkung im Uterotrophie-Assay zeigen, ist ihre östrogene Potenz viel geringer als die von Propyl- oder Butylparaben (Routledge et al. 1998). Neuere Daten zeigen, dass Methyl- und Ethylparaben keine negativen Auswirkungen auf die Reproduktionsfähigkeit männlicher Ratten haben (Oishi 2004).

Isopropyl-, Isobutyl-, Pentyl-, Benzyl- und Phenylparaben

Benzylparaben ist laut Kosmetikverordnung nicht als Konservierungsstoff in kosmetischen Mitteln zugelassen. Insgesamt können für die Parabene Isopropyl-, Isobutyl-, Pentyl-, Benzyl- und Phenylparaben keine Bewertungen des gesundheitlichen Risikos für den Menschen

⁴ NOEL No Observed Effect Level = die Dosis, bei der kein Effekt beobachtet wurde

vorgenommen werden, da entweder keine oder nur sehr begrenzte Daten vorliegen (SCCS/1348/2010).

4 Weitere Aspekte

Die Verkeimung kosmetischer Mittel, insbesondere durch Pathogene, ist aus gesundheitlicher Sicht unerwünscht. Daher werden Konservierungsstoffe kosmetischen Mitteln überwiegend zu dem Zweck hinzugefügt, die Entwicklung von Mikroorganismen in diesen Erzeugnissen zu hemmen. Konservierungsstoffe für kosmetische Mittel unterliegen einem Zulassungsverfahren. Das bedeutet, dass nur solche Konservierungsstoffe, die in Anhang VI, Richtlinie 76/768 EWG bzw. Anlage 6 der Kosmetik-Verordnung gelistet sind, in kosmetischen Mitteln eingesetzt werden dürfen. Dabei sind die in den Listen genannten Konzentrationsbeschränkungen, Einschränkungen und Anforderungen einzuhalten. Die Aufnahme in die Positivliste setzt eine Bewertung durch das Wissenschaftliche Gremium der Europäischen Kommission voraus.

Verschiedene Konservierungsstoffe sind seit langem für ihre sensibilisierenden Eigenschaften bekannt (Sasseville 2004) und werden zum Teil häufig in kosmetischen Mitteln eingesetzt (Lundov et al. 2009). Hierzu zählen neben den Parabenen hauptsächlich Formaldehyd (FA) bzw. Formaldehydabspalter, Methylchlorisothiazolinon/Methylisothiazolinon (MCI/MI), Iodpropinylbutylcarbamate (IPBC) und Methylidibromglutarnitril (MDGBN), das inzwischen als Konservierungsstoff für kosmetische Mittel verboten wurde. Vom Informationsverbund Dermatologischer Kliniken (IVDK) wurden für den Zeitraum von 1996 bis 2007 folgende Häufigkeiten möglicher allergischer Reaktionen auf Konservierungsstoffe publiziert (Schnuch et al. 2008):

	Konzentration	positiv
MDBGN	0,3 %	4,98 % (n = 51.227)
MCI/MI	0,01 %	2,24 % (n = 100.563)
Formaldehyd	1 %	1,67 % (n = 101.023)
Paraben-Mix	16 %	1,39 % (n = 100.634)
Bronopol®	0,5 %	1,18 % (n = 77.141)

In einer dänischen Studie wurden für den Zeitraum von 1985 bis 2008 folgende Häufigkeiten berichtet (Thyssen et al. 2010):

	Konzentration	positiv
MDBGN	0,3 %	3,7 % (n = 7.511)
Formaldehyd	1 %	3,1 % (n = 18.179)
MCI/MI	0,01 %	1,8 % (n = 18.058)
Diazolidinylharnstoff	2 %	1,6 % (n = 11.270)
Quaternium-15	1 %	1,0 % (n = 18.179)
Paraben-Mix	16 %	0,5 % (n = 18.178)

In beiden Studien werden für weitere Konservierungsstoffe positive⁵ Reaktionen bei weniger als 1 % der Probanden aufgeführt. Auffällig ist, dass positive Reaktionen gegenüber MDGBN, MCI/MI, Formaldehyd und -abspaltern durchaus häufiger sind als gegenüber Paraben-Mix. Einer italienische Untersuchung zufolge sind Kinder besonders gegenüber MCI/MI sensibilisiert, und MCI/MI wird als dritthäufigste Allergen nach Thiomersal und Nickel

⁵ „Positiv“ bedeutet in diesem Zusammenhang, dass der Test eine Reaktion anzeigte. Ob es sich um eine allergische, pseudo-allergische oder nicht allergische Reaktion handelt, ist damit nicht geklärt.

eingestuft (Tosti et al. 2003). Gründe hierfür werden in der häufigen Anwendung dieser Konservierungsstoffe in Baby- und Kinderprodukten gesehen (Millitello et al. 2006). Demgegenüber wird von Dermatologen häufig auf die vergleichsweise gute Hautverträglichkeit von Parabenen hingewiesen. Ein generelles Verbot von Parabenen könnte dazu führen, dass verstärkt Konservierungsstoffe mit deutlich höherem allergenen Potenzial eingesetzt würden.

Die Ableitung einer sicheren Konzentration von 0,19 % für Butylparaben als Konservierungsmittel in kosmetischen Mitteln basiert auf konservativen Annahmen eines NOEL von 2 mg/kg KG und einer dermalen Penetration von 3,5 %. Für Propylparaben wurde ein read-across-approach zugrunde gelegt, mit dem Ergebnis, dass auch für diesen Ester eine Konzentration von 0,19 % als sicher angesehen wird. Für beide Konservierungsstoffe wird bei den vorgeschlagenen Einsatzkonzentrationen ein Sicherheitsabstand (MoS) von 100 eingehalten. Dieser Sicherheitsabstand setzt sich aus dem Faktor 10 für Intraspeziesvariationen und einem Faktor 10 für Interspeziesvariationen zusammen. Er deckt damit in der Regel auch die besonderen Bedürfnisse bestimmter Bevölkerungsgruppen, z.B. Kinder ab. Auch der wissenschaftliche Ausschuss SCCP (jetzt SCCS) geht davon aus, dass für Kinder mit intakter Haut kein zusätzlicher Sicherheitsfaktor zu berücksichtigen ist (SCCP/1017/2006). Auf der Basis des derzeitigen Kenntnisstandes und aufgrund der konservativen Annahmen, die der Berechnung einer sicheren Anwendungskonzentration zugrunde liegen, ist aus Sicht des BfR eine gesonderte Regelung dieser Parabene für Kinder nicht erforderlich. Bei der Erwägung eines Verbotes von Parabenen in kosmetischen Mittel für Kleinkinder sollte außerdem bedacht werden, dass auch andere Konservierungsstoffe besonders im Hinblick auf Allergien für Kinder durchaus bedenklich sein können. Gerade bei kosmetischen Mitteln für Kleinkinder spielen aber auch hygienische Aspekte eine große Rolle, und eine Verkeimung derartiger Produkte sollte möglichst vermieden werden.

5 Handlungsoptionen

Für Butyl- und Propylparaben sollte die Anwendung auf 0,19 % beschränkt werden. Dabei ist sicherzustellen, dass diese Konzentration noch die gewünschte keimhemmende Wirkung besitzt. Eine Dosierung unterhalb der Wirkkonzentration kann mit der Bildung von Resistenzen einhergehen.

Für Methyl- und Ethylparaben gibt es nach Ansicht des BfR derzeit keinen Handlungsbedarf, da die auf ausreichenden toxikologischen Daten basierenden Höchstkonzentrationen als sicher anzusehen sind.

Auf die Verwendung von Isopropyl-, Isobutyl-, Pentyl- und Phenylparaben in kosmetischen Mitteln sollte verzichtet werden, bis eine gesundheitliche Bewertung vorliegt. Benzylparaben ist als Konservierungsstoff nicht zugelassen.

Für spezielle Anforderungen an Produkte für Kinder wird im Hinblick auf Parabene derzeit kein Handlungsbedarf gesehen.

6 Referenzen

Carwile JL, Luu HT, Bassett LS, Driscoll DA, Yuan C, Chang JY, Xiaoyun Y, Calafat AM, Michels KB (2009). Polycarbonate bottle use and urinary bisphenol A concentrations. *Environ. Health Perspect.* 117:1368-72.

Frederiksen H, Jørgensen N, Andersson AM (2010). Parabens in urine, serum and seminal plasma from healthy Danish men determined by liquid chromatography tandem mass spectrometry (LC-MS/MS). *J. Expo. Sci. Environ. Epidemiol.* *advance online publication, 10 March 2010; doi:10.1038/jes.2010.6*

Hoberman AM, Schreur DK, Leazer T, Daston GP, Carthew P, Re T, Loretz L, Mann P (2008). Lack of effect of butylparaben and methylparaben on the reproductive system in male rats. *Birth Defects Res. B. Dev. Reprod. Toxicol.* 83:123-133.

Janjua NR, Mortensen GK, Andersson AM, Kongshoj B, Skakkebaek NE, Wulf HC (2007). Systemic uptake of diethyl phthalate, dibutyl phthalate, and butyl paraben following whole-body topical application and reproductive and thyroid hormone levels in humans. *Environ. Sci. Technol.* 41:5564-5570.

Janjua NR, Frederiksen H, Skakkebæk NE, Wulf HC, Andersson A-M (2008). Urinary excretion of phthalates and paraben after repeated whole-body topical application in humans. *Int. J. Androl.* 31:118–130.

Lundov MD, Moesby L, Zachariae C, Johansen JD (2009). Contamination versus preservation of cosmetics: a review on legislation, usage, infections, and contact allergy. *Contact Dermatitis* 60:70-78.

Militello G, Jakob SE, Crawford GH (2006). Allergic contact dermatitis in children. *Curr. Opin. Pediatr.* 18:385-390.

Oishi S (2001). Effects of butylparaben on the male reproductive system in rats. *Toxicol. Ind. Health* 17:31-39.

Oishi S (2002a). Effects of propyl paraben on the male reproductive system. *Food Chem. Toxicol.* 40:1807-1813.

Oishi S (2002b). Effects of butyl paraben on the male reproductive system in mice. *Arch. Toxicol.* 76:423-429.

Oishi S (2004). Lack of spermatotoxic effects of methyl and ethyl esters of p-hydroxybenzoic acid in rats. *Food Chem. Toxicol.* 42:1845-1849.

Routledge EJ, Parker J, Odum J, Ashby J, Sumpter JP (1998). Some alkyl hydroxy benzoate preservatives (parabens) are estrogenic. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 153:12-19.

Sasseville D (2004). Hypersensitivity to preservatives. *Dermatol. Ther.* 17:251-263.

SCCP/0873/05 - The Scientific Committee on Consumer Products (SCCP) Extended Opinion on the Safety Evaluation of Parabens, adopted by the SCCP by written procedure on 28 January 2005.

SCCP/1017/06 - The Scientific Committee on Consumer Products (SCCP) Opinion on Parabens (Colipa n° P82), adopted during the 9th plenary meeting of 10 October 2006.

SCCP/1183/08 - The Scientific Committee on Consumer Products (SCCP) Opinion on Parabens (Colipa n° P82), adopted during the 16th plenary meeting of 24 June 2008.

SCCS/1348/10 - The Scientific Committee on Consumer Products (SCCP) Opinion on Parabens (Colipa n° P82), adopted during the 9th plenary meeting of 14 December 2010.

SCCP (2006) The SCCP'S Notes of Guidance for the Testing of Cosmetic Ingredients and their Safety Evaluation, 6th Revision

Schnuch A, Uter W, Lessmann H, Geier J (2008). Kontaktallergien gegen Konservierungsmittel. *Allergo J.* 17:631-638.

Thyssen JP, Engkilde K, Lundov MD, Carlsen BC, Menne T, Johansen JD (2010). Temporal trends of preservative allergy in Denmark (1985-2008). *Contact Dermatitis* 62:102-108.

Tosti A, Voudouris S, Pazzaglia M (2003). Contact sensitization to 5-chloro-2-methyl-4-isothiazolin-3-one and 2-methyl-4-isothiazolin-3-one in children. *Contact Dermatitis* 49:215-216

Ye X, Bishop AM, Reidy JA, Needham LL, Calafat AM (2006). Parabens as urinary biomarkers of exposure in humans. *Environ. Health Perspect.* 114:1843-1846.