

19. Sitzung der BfR-Kommission für kosmetische Mittel

Protokoll vom 20. April 2017

Die Kommission für kosmetische Mittel (Kosmetik-Kommission) berät als ehrenamtliches und unabhängiges Sachverständigengremium das *Bundesinstitut für Risikobewertung* (BfR) in Fragen aus dem Bundesministerium für Ernährung und Landwirtschaft (BMEL) und den Überwachungsbehörden der Bundesländer zur gesundheitlichen Unbedenklichkeit kosmetischer Mittel sowie zur Regulation und Fortschreibung der EU-Kosmetik-Verordnung und ihrer Anlagen. Als Instrument der externen Qualitätssicherung erhöht die Kommission die wissenschaftliche Qualität der Stellungnahmen des BfR und kann dem Institut im Krisenfall als Expertinnen- und Expertennetzwerk beratend zur Seite stehen. Die Kommission besteht aus 16 Mitgliedern, die für einen Turnus von vier Jahren über ein offenes Ausschreibungs- und Bewerbungsverfahren berufen wurden und sich durch wissenschaftliche Expertise auf ihrem jeweiligen Fachgebiet auszeichnen. Die Kommissionmitglieder sind zur Verschwiegenheit gegenüber Dritten und zur unparteilichen Erfüllung Ihrer Aufgabe verpflichtet. Eventuelle Interessenkonflikte zu einzelnen in der Sitzung behandelten Tagesordnungspunkten (TOPs) werden transparent abgefragt und offengelegt. Aus dem vorliegenden Ergebnisprotokoll geht die wissenschaftliche Meinung der BfR-Kommission hervor. Die Empfehlungen der Kommission haben allein beratenden Charakter. Die Kommission selbst gibt keine Anordnungen und keine Gutachten heraus und ist dem BfR gegenüber auch nicht weisungsbefugt (und umgekehrt) oder in dessen Risikobewertungen involviert.

TOP 1 Annahme der Tagesordnung

Der Vorsitzende, Herr Eisenbrand, begrüßt die Sitzungsteilnehmerinnen und -teilnehmer und fragt nach Änderungswünschen zur Tagesordnung. Letztere wird ohne Änderungen angenommen. Die Beschlussfähigkeit der Kommission wird festgestellt.

TOP 2 Erklärung zu Interessenkonflikten

Der Vorsitzende, Herr Eisenbrand, fragt mündlich als auch schriftlich ab, ob Interessenkonflikte zu einzelnen Tagesordnungspunkten (TOP) oder speziellen Themen bestehen. Die Mitglieder geben an, dass diesbezüglich keine Interessenkonflikte vorliegen.

TOP 3 Protokoll der 18. Sitzung

Das Protokoll der 18. Sitzung wird einvernehmlich angenommen.

TOP 4 Berichte und Anfragen

Berichtet wird über Neues aus dem Bundesinstitut für Risikobewertung, dem Bundesministerium für Ernährung und Landwirtschaft (BMEL) und aus dem Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL). Des Weiteren wird über die Sitzungen der §64 – Arbeitsgruppe „Analytik“, des Deutschen Instituts für Normung und des Europäischen Komitees für Normung (CEN) berichtet. Die Ergebnisse der letzten Sitzung des Arbeitskreises Lebensmittelchemischer Sachverständiger (ALS) werden vorgestellt. Eine Zusammenfassung der letzten Sitzung der BfR-Kommission für Vergiftungen wird gegeben. Ergebnisse aus EU-Beratungen des Ständigen Ausschusses und der Arbeitsgruppe „Kosmetische Mittel“ sowie dem Scientific Committee on Consumer Safety (SCCS) werden vorgestellt.

TOP 5 Alternativmethoden zu Tierversuchen - ZEBET

Auf OECD-Ebene werden derzeit auch verstärkt patentrechtliche Fragen im Zusammenhang mit Prüfrichtlinien diskutiert. Ziel ist es, diese Fragen ausführlicher und transparenter darzustellen sowie diese möglichst bereits bei der Einreichung neuer Methoden adäquat zu adressieren, z. B. durch Anpassung des Formulars, die Beifügung von Lizenzvereinbarungen sowie die Entwicklung einer Best Practice für Zelllinien.

Auch der grundsätzliche Umgang mit der Aufnahme vergleichbarer sogenannter Me-too-Methoden in eine Prüfrichtlinie wird adressiert. Zukünftig soll der Mehrwert dieser Methoden bereits bei der Einreichung entsprechender Projektvorschläge detaillierter beschrieben werden. Diskutiert wird auch, ob die performance-basierten Ansätze für die Validierung von Me-too-Methoden ausreichend sind.

Im Bereich der Hautsensibilisierung wird die TG 442E nun in eine key-event basierte Prüfrichtlinie umgewandelt. Das bedeutet, dass alle Methoden, die den key event 3 des zugrundeliegenden Adverse Outcome Pathways (AOP) adressieren – die Aktivierung dendritischer Zellen - in der TG zusammengefasst werden. Die TG erhält eine key-event spezifische Einleitung, die Methoden kommen in den Annex. Zusätzlich zum human cell line activation test (hClat) werden auch der IL8 Luc und der U-Sens aufgenommen, die entsprechend überarbeitete TG 442E ist zur Verabschiedung vorgesehen.

In die TG 492 zur Bestimmung der Augenreizung unter Verwendung eines rekonstruierten Cornea-Modells wurde das SkinEthic-Modell als Me-too-Methode in Ergänzung zum EpiOcular von MatTek aufgenommen. Auch das überarbeitete Guidance Document GD 160, hier wurde die Histopathologie ergänzt, mit der die Prädiktivität von BCOP und ICE als ex-vivo-Methoden verbessert werden soll, soll verabschiedet werden. Außerdem ist ein Guidance Document zu einer integrierten Test- und Bewertungsstrategie (IATA) für Augenreizung/-ätzung zur Verabschiedung vorgesehen. Die TG 402 zur akuten dermalen Toxizität wurde in Anlehnung an orale Fixed Dose Procedure (TG 420) überarbeitet und liegt ebenfalls zur Verabschiedung vor.

TOP 6 Glyoxylsäure in Haarglättungsmitteln

Glyoxylsäure wird in für den professionellen Gebrauch vorgesehenen Haarglättungsmitteln verwendet. Die BfR-Kommission für kosmetische Mittel hatte sich auf ihrer 15. Sitzung schon einmal mit den gesundheitlichen Risiken bei systemischer Aufnahme sowie mit den hautreizenden und -sensibilisierenden Eigenschaften beschäftigt. Inhalt des jetzigen Vortrags waren die möglichen akuten, lokalen Effekte auf Lungenzellen infolge des Einatmens des Dampfes, der bei der Erhitzung der behandelten Haarsträhnen mit dem Glätteisen entsteht. Adressiert wird auch die endogene Bildung von Glyoxylsäure (genauer: Glyoxylat) im menschlichen Körper infolge des Abbaus von Hydroxyprolin (HYP), welches primär im Kollagen vorkommt. Infolge des endogenen Kollagenabbaus fallen 300 – 450 mg HYP an, zusätzlich durch Verzehr von kollagenhaltigem Fleisch bis zu 240 mg HYP pro Tag. HYP wird metabolisiert oder über den Harn ausgeschieden; 500 mg HYP werden zu ca. 280 mg Glyoxylsäure pro Tag metabolisiert. Im Vergleich zu dieser natürlichen Körperbelastung gelangt durch Auftragung des Haarglättungsmittels nur eine unwesentliche Menge an Glyoxylsäure pro Anwendung auf dermaleme Wege in den Körper; eine Haarglättung ist nur etwa zweimal pro Jahr nötig.

Um die möglichen Effekte des erzeugten Dampfes zu untersuchen, wurde vom Fraunhofer Institut für Toxikologie und Experimentelle Medizin (ITEM Hannover) eine Methodik zur Prüfung der toxischen Wirkung von inhalierbaren Aerosolen auf Lungenzellen des Menschen

(Zelllinie A549) an der Luft-Flüssigkeitsschicht (Air Liquid Interface) entwickelt. Die Expositionssituation und Partikeldeposition wurde mittels verschiedener Technologien (numerische Strömungsmechanik, Stagnationsfluss, Thermophorese) optimiert. Die Zellen wurden 1 h gegenüber dem Luftstrom mit Glyoxylsäure-Testaerosol (Partikel in der Größenordnung von 4 µm; erreichen tiefere Lungenbereiche) exponiert und danach weiter inkubiert. Nach insgesamt 24 h wurde die Zellviabilität mittels wasserlöslichem Tetrazolium (WST)-1-Assay und die Zellreizung über die Sekretion von Interleukin-8 (IL-8; Entzündungsmarker) gemessen. Das Testaerosol wurde in drei Konzentrationen unter realen Anwendungsbedingungen durch Variation der Anzahl der behandelten Haarsträhnen erzeugt. Die höchste Konzentration entsprach dem höchsten, technisch erreichbaren Wert. Die Expositionsbedingungen wurden durch chemische Analyse des Dampfes sowie durch online-Messung der Partikeldichte und der Partikelgrößenverteilung kontrolliert. Die Partikeldichte zeigte eine klare Abhängigkeit von der Anzahl der behandelten Haarsträhnen. Als Kontrollen wurden Reinluft und Aerosole von Laktose (Negativkontrollen) sowie von Natriumdodecylsulfat (SDS) und von CuSO₄ (Positivkontrollen) verwendet.

Bei den Reinluftkontrollen zeigten sich keine signifikanten Effekte auf die Zielparameter. Die Negativkontrolle (Laktose-Aerosol) hatte keinen signifikanten Einfluss auf die Zellviabilität, jedoch kam es bei der IL-8-Sekretion dosisabhängig zu einem leichten Anstieg. Die Aerosole der beiden Positivkontrollen bewirkten dosisabhängig eine Abnahme der Zellviabilität sowie eine starke Veränderung der IL-8-Sekretion mit unterschiedlichen Reaktionen im toxischen Dosisbereich. Das Testaerosol hatte keinen signifikanten Einfluss auf die Zellviabilität. Die IL-8-Sekretion war bei der mittleren Dosis leicht erhöht; sie lag jedoch im Bereich der Werte für die Negativkontrolle, sodass der Effekt vermutlich eher auf die Partikelbelastung der Zellen als auf einen substanzspezifischen Effekt zurückzuführen ist. Unter den Studienbedingungen ergaben sich somit für das getestete Produkt im Vergleich zur Negativkontrolle über einen großen Dosisbereich keine (biologisch) relevanten akut-toxischen Effekte. Aus dem Ergebnis der Fraunhofer-Studie lässt sich ableiten, dass das potentielle Einatmen des bei der Haarglättung erzeugten Dampfes beim Friseur (oder auch am Endkunden) nicht zu schädlichen Reaktionen an den Lungenzellen führen sollte.

Daten zur Kosmetovigilanz ergaben maximal milde Hautreaktionen auf Glyoxylsäure-haltige Haarglättungsmittel. Seit Produkteinführung gibt es keinen Fall einer medizinisch bestätigten Sensibilisierung.

Im Plenum: Hervorgehoben wird, dass mit den *in vitro* Untersuchungen methodisches Neuland betreten wurde. Das erzeugte Aerosol enthält neben der Glyoxylsäure noch Wasser sowie volatile organische Verbindungen wie Siloxane, Aldehyde, Alkohole und Ester. Diskutiert wird Formaldehyd, das im Labor bei sehr harscher Behandlung der Haarsträhnen erzeugt werden kann und gemessen wurde; unter realen Bedingungen beim Friseur sind die erzeugten Luftkonzentrationen vom Hintergrundlevel im Friseursalon nicht zu unterscheiden. Die Zelllinie A549 sei gut standardisiert und robust und damit für den Versuchsansatz am besten geeignet. Die Deposition des über die Zellen geleiteten Aerosols beträgt 30 – 40 % (das technisch maximal Mögliche). Bei der Anwendung des Haarglättungsmittels im Friseursalon ist der Beitrag der inhalativen Exposition zur Gesamtaufnahme von Glyoxylsäure in den menschlichen Körper im Vergleich zur dermalen Exposition sehr gering. Diskutiert wird die Möglichkeit weiterer endogener Stoffwechselwege, die zur Bildung von Glyoxylsäure führen könnten. Die entwickelte *in vitro* Methode und experimentellen Daten sollen in einer Fachzeitschrift veröffentlicht werden.

TOP 7 Riziningehalte in Rizinusölen für kosmetische Verwendung

Rizinin war bereits in der letzten Sitzung der Kosmetik-Kommission diskutiert worden. Unraffiniertes Rizinusöl enthält die giftigen Inhaltsstoffe Rizin und Rizinin. In kosmetischen Mitteln wird raffiniertes Rizinusöl verwendet, in dem das hochtoxische Rizin durch Erhitzen entfernt worden ist. Rizinin ist dagegen hitzestabil. Bei stichprobenartigen Untersuchungen wurde festgestellt, dass pharmazeutische Öle einen deutlich geringeren Riziningehalt aufweisen als kosmetische Öle (Gehalt bis zu 100 ppm). In Lippenstiften waren Gehalte im niedrigen ppm-Bereich nachweisbar. In anderen kosmetischen Mitteln, die Rizinusöl enthalten, war bei diesen Stichproben kein Rizinin nachweisbar.

Im Plenum: Diskutiert wird, welche Rizinusöl-Qualitäten in kosmetischen Mitteln eingesetzt werden. Dies, sowie die Frage, inwieweit kosmetische und pharmazeutische Öle unterschiedlich definiert sind, sollen bis zur nächsten Sitzung geklärt werden. Nach derzeitigem wissenschaftlichem Kenntnisstand gibt es keine Hinweise, dass von Rizinin in Rizinusöl eine gesundheitliche Gefährdung für den Verbraucher ausgeht. Das Thema soll weiter beobachtet werden.

TOP 8 Eden-Studie

In der letzten Sitzung der Kosmetik-Kommission war eine Studie zu para-Phenylendiamin (PPD) vorgestellt worden. Ein Mitglied des Informationsverbundes dermatologischer Kliniken (IVDK) beleuchtet einige Aspekte dieser Studie neu.

PPD war bis 2004 Bestandteil der DKG-Standardreihe zur Allergie-Testung. In dieser Zeit lag die Anzahl der positiven Befunde bei etwa 4,0 % der getesteten Patienten. Eine mathematische Extrapolation auf die Gesamtbevölkerung ergab eine Prävalenz von etwa 0,7-1,6 % für den Zeitraum 1992-2000 sowie 0,5 % für die Jahre 1995-2004. Da die damalige Testmethode (1,0 % PPD in Vaseline) eine aktive Sensibilisierung verursachen kann, wurde PPD aus der Standardreihe genommen. Eine Konzentration von 0,3 % PPD in Vaseline dagegen führt im Epikutantest nicht mehr zur Sensibilisierung, kann aber eine vorliegende Kontaktallergie bei ca. 75 % der Patienten auslösen. Verursacher der Sensibilisierung sind Haarfarben (22 %), Textil- und Lederfarben (12 %) sowie beruflich bedingte Allergene (23 %; inkl. Friseure). Für 44 % der getesteten Patienten war die Ursache unklar. Werden diese IVDK-Befunde auf die Gesamtbevölkerung extrapoliert, so wären Sensibilisierungsraten von 0,11 % über PPD-haltige Haarfarben und 0,06 % über PPD-haltige Textil- und Lederfarben zu erwarten. Etwa 0,11 % der PPD-Sensibilisierungen sind beruflich bedingt.

Die European Multicentre Fragrance Study of the European Dermato-Epidemiology Network (EDEN)-Studie ist eine deskriptive epidemiologische Untersuchung zur Inzidenz von Duftstoff-Allergien an zufällig ausgesuchten Personen aus sechs europäischen Regionen. Um die Prevalenz-Raten für Kontakallergien auf PPD in einer Population, die einen Patch-Test durchlaufen hat, und einer Kontrollpopulation zu vergleichen, wurde eine post-hoc Fall-Kontroll-Studie an zwei Patientenkollektiven durchgeführt. Das eine Kollektiv bestand aus UMCG-Patienten (University Medical Center Groningen), die positiv auf PPD in Epikutantests reagierten, das Kontroll-Kollektiv bestand aus Patienten der EDEN-Studie aus dem Großraum Groningen. Von 2539 UMCG-Patienten reagierten 84 positiv auf PPD (3,3 %). Aus dem Vergleichskollektiv wurden 478 Patienten getestet, von denen 6 (1,3 %) eine PPD Allergie aufwiesen. Aus dem Pool der 84 PPD-positiven Patienten wurden 64 zufällig ausgesucht, die dann mit 124 passenden Patienten (bez. Alter, Geschlecht) aus dem PPD-negativ-Pool der Zufallsstichprobe „gematched“ wurden. Als Risikofaktoren für eine PPD-Allergie wurden hier weder die Nutzung von Haarfarben noch das Vorhandensein von schwarzen

Henna-Tattoos identifiziert; allerdings reagieren Personen, die sich über ein schwarzes Henna-Tattoo sensibilisiert haben, stärker also solche, die sich über eine Haarfarbe sensibilisiert haben.

Auch der IVDK hat Allergiker nach der Verwendung von Haarfarben und schwarzen Henna-Tattoos befragt. Die Analyse der Datensätze ergab, dass Patienten, die sich gegenüber PPD über eine Haarfarbe sensibilisiert haben, nur schwach im Epikutantest reagieren, wogegen Patienten mit Sensibilisierung über ein schwarzes Henna-Tattoo stark reagieren.

Um die Prävalenz für Kontakt-Allergien in der Gesamtbevölkerung zu erheben, wurden im Rahmen der EDEN-Duftstoff-Allergiestudie auch Daten zu der Nutzung von Haarfarben erhoben. Die Zufallsstichprobe dieser eingebetteten Fall-Kontroll-Studie umfasste 12377 Patienten, von denen 10425 zu PPD befragt und zufällig ausgewählte 2739 mit PPD im epikutanen Dünnschicht Schnell-Patch-Test (TRUE) Test getestet wurden. Unter den 2739 fanden sich 1532 (56 %), die sich die Haare gefärbt hatten sowie 207 (7,6 %) mit Black-Henna-Tattoo. Aus der Gruppe der 2739 mit PPD getesteten Probanden reagierten 22 (0,8 %) positiv im Epikutantest; darunter 12, welche die Haare gefärbt hatten und 7 mit Black-Henna-Tattoo. Die Sensibilisierungsrate gegen PPD betrug also bei der Gruppe von 1532 Patienten, die sich die Haare gefärbt hatten, 0,8 % und bei den 207 Tattoo-Trägern 3,4 %.

Mit Hilfe einer univariante logistischen Regressionsanalyse wurde für Black-Henna-Tattoos ein Risikofaktor von 9,3 % bestimmt, der jedoch auf lediglich 22 positiv getesteten Probanden basiert. Keinen signifikanten Einfluss hatten Alter, Geschlecht oder auch die Nutzung von Haarfarben. Stellt man diese EDEN-Daten denen des IVDK gegenüber, so ergeben sich insbesondere bei den errechneten Odds/Ratios für die Risikofaktoren große Unterschiede. Wurden aus den IVDK-Daten eher die Haarfarben und nicht Henna-Tattoos als Risikofaktoren für eine PPD-Allergie ermittelt, so war das Ergebnis der EDEN-Studie entgegengesetzt. Für diesen Unterschied sind zum einen unterschiedliche Auftragsmengen an PPD und andererseits unterschiedliche Reaktionsstärken im Epikutantest verantwortlich (über Tattoos sensibilisierte Personen reagieren stark, wogegen über Haarfarben sensibilisierte Personen schwach reagieren). Aus diesen Gründen unterschätzt die EDEN-Studie den Risikofaktor Haarfarbe, überschätzt aber den Risikofaktor Black-Henna-Tattoo. Letzteres liegt sowohl an der Sensitivität (Anteil der Test-Positiven aus der Gruppe der Erkrankten) als auch an der Spezifität (Anteil der Test-Negativen aus Gruppe der Nicht-Erkrankten) des Epikutantests, der stark davon beeinflusst wird, wie hoch die Prävalenz einer Erkrankung in eine Testpopulation ist. Durch die Verwendung des TRUE Tests werden in der EDEN-Studie schwache Sensibilisierungen unterschätzt. Zudem ist aufgrund der geringen Prävalenz der PPD-Sensibilisierung in der Bevölkerung mit vielen falsch-positiven Testergebnissen zu rechnen. Dies führt zu einer *Unterschätzung* der Häufigkeit der (meist schwach ausgeprägten) Sensibilisierungen durch Haarfarben und zu einer *Überschätzung* der Sensibilisierungen durch Henna Tattoos.

Im Plenum: Die hohe Rate von Sensibilisierungen auf PPD, die sich keiner Quelle zuordnen lassen (44 %), ist auch darauf zurückzuführen, dass PPD zu einer Gruppe von Substanzen ähnlicher Struktur gehört, für die Kreuz-Sensibilisierungen häufig sind. Eine Allergie gegen PPD kann also auch über eine Sensibilisierung gegenüber anderen Stoffen dieser Gruppe erworben werden.

TOP 11 Festlegung der neuen Sitzungstermine

Der 24. Oktober 2017 wird als Termin für die nächste Sitzung der Kommission für kosmetische Mittel festgelegt. Für die übernächste Sitzung der Kommission für kosmetische Mittel wird der 18. April 2018 anvisiert.

TOP 12 Sonstiges

Der Vorsitzende Herr Eisenbrand bedankt sich bei allen Mitgliedern für ihre Teilnahme und schließt die heutige Sitzung. Die nächste Sitzung der Kommission wird am 24. Oktober 2017 in Berlin stattfinden.