

## 20. Sitzung der BfR-Kommission für kosmetische Mittel

Ergebnisprotokoll vom 24.10.2017

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. Mit ihrer wissenschaftlichen Expertise berät die Kommission das BfR und kann dem Institut im Krisenfall als Expertinnen- und Expertennetzwerk 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 sowohl 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 19. Sitzung

Das Protokoll der 19. 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 (DIN) und des Europäischen Komitees für Normung (CEN) berichtet. Eine Zusammenfassung der letzten Sitzung der BfR-Kommission für Vergiftungen wird gegeben. Ergebnisse aus EU-Beratungen des Ständigen Ausschusses und der Arbeitsgruppe „Kosmetische Mittel“ werden vorgestellt.

### TOP 5 Mineralöle und -wachse in Lippenpflegeprodukten

Laut Empfehlung des europäischen Kosmetik-Verbandes Cosmetics Europe zu Mineralöl in Lippenpflege sollten nur Mineralölprodukte (Öle und Wachse) eingesetzt werden, für die die EFSA einen Wert für eine akzeptable tägliche Aufnahme (ADI) festgelegt hat. Für bestimmte Wachse auf Kohlenwasserstoffbasis (LMPW, low melting point waxes), die aus Petroleum- oder synthetischen Quellen stammen, gibt es keinen ADI. Die entsprechenden Studien, die

zur Festlegung der ADIs für Öle und Wachse geführt haben, wurden in Fischer 344-Ratten durchgeführt, weil diese Tiere die höchste Sensitivität für Wachse, speziell für LMPW aufweisen; diese Studien wurden verwendet, um auf andere Kohlenwasserstoffe einschließlich Mineralöle zu extrapolieren. Ein Experte berichtet. Neuere Studien zeigen, dass in Fischer 344-Ratten n-Alkane, die natürlich in Lebensmitteln (z. B. auf der Schale von Äpfeln) vorkommen, hauptsächlich in der Leber angereichert werden; hier ist die Konzentration ungefähr 9-mal höher als in Fettgewebe. In anderen Spezies inklusive Menschen ist die Situation umgekehrt; hier werden mehr n-Alkane im Fettgewebe detektiert, in der Leber sind sie kaum nachweisbar. Auch im Blut weisen Fischer 344-Ratten in Fütterungsstudien höhere n-Alkan-Mengen als z. B. Sprague-Dawley-Ratten auf. Offensichtlich sind die meisten anderen Spezies in der Lage, n-Alkane schneller zu metabolisieren, so dass keine Anreicherung stattfindet. Bei hohen Konzentrationen von n-Alkanen kommt es in der Leber von Fischer 344-Ratten zur Auskristallisation der Wachse, wenn die Kohlenstoffketten länger als C<sub>20</sub> sind<sup>1</sup>; dies führt zu Entzündungsreaktionen und epitheloiden Granulomen. Es gibt Hinweise darauf, dass bei Fischer 344-Ratten eine Defizienz des Oxidations-Stoffwechselweges vorliegt; dies würde die Retention der n-Alkane in der Leber erklären. Im Menschen werden n-Alkane in Fettgewebe und Lymphknoten, nicht aber in der Leber retiniert. In der menschlichen Leber finden sich bei entsprechend hoher Exposition Öltropfen; diese enthalten allerdings keine n-Alkane, sondern verzweigte und cyclische Kohlenwasserstoff-Ketten. Entzündungsreaktionen werden im Menschen in diesem Zusammenhang nicht beobachtet. Natürliche Wachse enthalten vorwiegend Kohlenstoffketten mit einer ungeraden Anzahl an C-Atomen, synthetische und petroleumbasierte Wachse weisen eine gleiche Anzahl an geradzahligen und ungeradzahligen Kohlenstoffketten auf. In den Metabolisierungsraten finden sich keine Unterschiede. Diese Studien werfen die Frage auf, ob die Fischer 344-Ratte das richtige Modell für gesättigte Kohlenwasserstoffe ist, da hier keine spezifischen Enzyme für normale, iso- oder naphthenische Moleküle vorliegen. Es handelt sich daher um eine prinzipielle Fragestellung zum Metabolismus

**Im Plenum:** nicht klar ist, warum im Fettgewebe von Fischer 344-Ratten keine Granulome auftreten; möglicherweise liegt das daran, dass die Verteilung der Kohlenstoff-Kettenlängen hier anders ist. Auf Basis der obigen Daten wäre ein Ausschluss der Wachse (low melting point waxes) von der Verwendung in Lippenpflegeprodukten, wie in der Cosmetics Europe Empfehlung, nicht gerechtfertigt. Diskutiert wird auch über MOAH-Gehalte in Lippenstiften; Fütterungsstudien, die Ende der 1990er Jahre durchgeführt wurden, zeigten damals, dass die Produkte nicht kanzerogen waren; die Gehalte von MOAH sind mit denen vergleichbar, die heute gefunden werden. Es wird darauf hingewiesen, dass die Cosmetics Europe-Empfehlung wichtig ist, da in Lippenpflege nur pharmazeutische Öle bzw. durch die EFSA bewertete Öle eingesetzt werden sollen; dies sollte auch dokumentiert werden.

### TOP 6 Chlordioxid in Zahnbleichmitteln

Es gibt Produkte zum Zahnbleichen/-aufhellen, die Chlordioxid generieren. Typische Produkte bestehen aus 2 Komponenten: der Akzelerator (Beschleuniger) enthält eine Natriumchlorit-Lösung (NaClO<sub>2</sub>) mit einem pH-Wert von 8,2. Die zweite Komponente besteht aus einem Säuerungsmittel auf Zitronensäure-Basis mit einem pH-Wert zwischen 3,7 und 4,5. Kommen Komponente eins und zwei miteinander in Kontakt, so kommt es auf den Zähnen zur Bildung von Chlordioxid, das aus der chlorigen Säure freigesetzt wird und als bleichendes Agens

<sup>1</sup> McKee RH, Drummond JG, Freeman JJ, Letinski DJ, Miller MJ. (2012) Light white oils exhibit low tissue accumulation potential and minimal toxicity in F344 rats. *Int J Toxicol.* 31(2):175-83.

wirkt. Unverdünntes Natriumchlorit ist giftig beim Verschlucken. Es kann Hautverätzungen und Augenschäden verursachen und bei längerer oder wiederholter Exposition Organe schädigen. Chlordioxid ist sehr reaktiv, wirkt in hohen Konzentrationen stark ätzend und bereits bei niedrigen Raumluftkonzentrationen stark reizend auf Nase, Rachen, Luftröhre und Bronchien (in Konzentrationen < 5 ppm). Relevant für den Menschen im Zusammenhang mit der Benutzung von Produkten zum Zahnbleichen sind die Expositionspfade Verschlucken (systemische Effekte) sowie lokale Effekte auf den Zähnen. Obwohl sowohl Natriumchlorit als auch das hieraus entstehend Chlordioxid in Zahnbleichmitteln in vergleichsweise geringen Konzentrationen vorliegen, lassen sich systemische Effekte bei einer *worst-case*-Betrachtung durch Verschlucken der gesamten aufgetragenen Menge an Natriumchlorit nicht ausschließen. Darüber hinaus belegen Studien eine Schädigung des Zahnschmelzes nach Anwendung derartiger Produkte. Bei übermäßigem bzw. häufigerem Gebrauch ist eine irreversible Schädigung des Zahnschmelzes möglich. Das Risiko gesundheitlicher Schäden, insbesondere der lokalen Effekte, kann durch Anamnese und Erstanwendung durch einen Zahnarzt reduziert werden.

Das Thema wurde schon einmal von der Kommission für kosmetische Mittel behandelt (65. und 66. Sitzung). Schlussfolgerung: „die vorgelegten Studien belegen die gesundheitliche Unbedenklichkeit für den Verbraucher nicht mit ausreichender Sicherheit“. Beratungsergebnis war damals auch, derartige Behandlungen der Zähne nur unter Kontrolle eines Zahnarztes durchzuführen.

**Im Plenum:** Es wird festgestellt, dass es sich bei Zahnbleichmitteln um Kosmetik, nicht um Medizinprodukte handelt. Nach Anwendung eines solchen Mittels wird vom sofortigen Zähneputzen abgeraten, da der Zahnschmelz angegriffen ist und sich erst langsam regeneriert. Die Kommission kommt zu dem Ergebnis, dass das Fazit der Diskussion in der 65. und 66. Sitzung der Kommission noch gültig ist. Eventuell sei es sinnvoll, dass sich das wissenschaftliche Expertengremium der EU-Kommission (SCCS) mit dem Problem befasst. Allerdings soll zunächst in der nächsten Sitzung noch über weitere neuere Studien beraten werden.

### **TOP 7 Entzündungshemmer in Sonnenschutzmitteln**

Bei der 14. Sitzung der Kommission für kosmetische Mittel wurde das Thema Antiphlogistika in Sonnenschutzmitteln zuletzt behandelt: Frage war, ob die Beimischung von Antiphlogistika Einfluss auf die Bestimmung des Lichtschutzfaktors (LSF) haben könnte. Der LSF wird nach einem standardisierten Protokoll (EN ISO 24444:2010) bestimmt; der biologische Endpunkt ist dabei die Hautrötung. Diese Hautrötung könnte durch Entzündungshemmer verzögert auftreten; dadurch würde der LSF überschätzt werden. Ein Kommissionsmitglied stellt Ergebnisse einer Studie vor, die zu diesem Thema gemacht wurde. In der Studie wurden die Entzündungshemmer Bisabolol und Panthenol in verschiedenen Konzentrationen an 42 hautgesunden Probanden mit mitteleuropäischem Hauttyp untersucht. Der LSF wurde *in vivo* nach UV-Bestrahlung bestimmt; ausgewählte Formulierungen wurden zusätzlich in einem Hautrötungs-Modell getestet. Es ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede in der Hautrötung zwischen der Kontrolle (Formulierung ohne Entzündungshemmer) und den Test-Formulierungen mit unterschiedlichen Konzentrationen von Bisabolol und Panthenol in

der *in vivo*-Untersuchung des LSF<sup>2</sup>. Es ist also davon auszugehen, dass der Zusatz eines Entzündungshemmers die Bestimmung des LSF nicht beeinflusst.

**Im Plenum:** Der Einsatz von LSF in normaler Tagespflege wird diskutiert.

### TOP 8 Endokrin aktive Substanzen in Kosmetika

Zum endokrinen System gehören etliche Organe, Gewebe oder Zellgruppen, die spezifische Hormone produzieren, über die dann komplexe Körperfunktionen (z. B. Fortpflanzung, Metabolismus und Wachstum) koordiniert und reguliert werden. Neben körpereigenen Hormonen gibt es auch körperfremde Stoffe (Xenobiotika) mit einem hormonellen Wirkpotential: Sie können zum einen an endogene Hormon-Rezeptoren binden oder auch die Biosynthese von Hormonen bzw. deren Abbau und Transport im Körper beeinflussen. Mittels verschiedener Kurzzeittests *in vitro* und *in vivo* werden Substanzen gezielt auf hormonelle Aktivitäten und Wirkungstyp untersucht. Befunde aus solchen Tests zeigen ein Gefährdungsmerkmal an, nämlich endokrine Aktivität, sind aber *per se* noch kein Nachweis für „Endokrine Disruption“, also *adverse* Wirkungen im Tierversuch, die plausibel mit einem endokrinen Wirkmodus verknüpft sind. Als sogenannte „endokrine Disruptoren“ gelten exogene Substanzen oder Substanzgemische, welche die Funktion(en) des endokrinen Systems verändern und dadurch unerwünschte gesundheitliche Effekte in einem intakten Organismen, seinen Nachkommen oder (Sub-)Populationen verursachen (Definition WHO/IPCS 2002). Insbesondere mögliche Wirkungen solcher Substanzen während der Entwicklung verursachen Besorgnis, denn Erfahrungen bei Mensch und Tier mit potenten Arzneimitteln wie z. B. Diethylstilbestrol zeigten bei Exposition in kritischen Stadien der embryonalen Entwicklung später irreversible Effekte in den Nachkommen.

Diskutiert wurde und wird, ob endokrin aktive Substanzen allein nach ihrem Gefährdungspotential (Hazard) oder anhand einer regulären toxikologischen Risikoermittlung mit Einbeziehung der zu erwartenden Exposition beurteilt werden sollen. Bei dieser Diskussion spielen Aspekte wie Wirkschwellen, nicht-monotone Dosis-Wirkungskurven und sogenannte Niedrig-Dosis-Effekte eine Rolle. Sowohl die europäische Behörde für Lebensmittelsicherheit (EFSA) als auch das wissenschaftliche Expertengremium für Verbrauchersicherheit der EU-Kommission (SCCS) haben sich dafür ausgesprochen, Gefährdungspotential und Exposition von endokrin aktiven Substanzen zur Bewertung heranzuziehen und diese Substanzen wie andere Chemikalien zu behandeln. Das SCCS hat eine Reihe von endokrin aktiven Substanzen, z. B. Parabene, nach obigen Prinzipien bewertet und sichere Level abgeleitet; wenn dies nicht möglich war, wurde die entsprechende Substanz verboten. Die auf wissenschaftlichen Daten beruhende positive Bewertung von Parabenen wurde allerdings teilweise ignoriert, und Negativkampagnen veranlassten etliche Hersteller von kosmetischen Produkten zum Verzicht auf diese ‚sicheren‘ Konservierungsmittel. In der Folge kam es zur Verwendung einer Ersatzsubstanz, Methylisothiazolinon, die eine hohe Sensibilisierungspotenz hat und sehr hohe Allergieraten bei Verbrauchern verursachte.

Aktivitäten auf dem Gebiet der Bewertung von endokrin aktiven Substanzen finden zurzeit in vielen weiteren Regulationsbereichen statt, darunter der Bereich Pflanzenschutz und Biozi-

---

<sup>2</sup> Werner M, Herling M, Garbe B, Theek C, Tronnier H, Heinrich U, Braun N. (2017) [Determination of the Influence of the Antiphlogistic Ingredients Panthenol and Bisabolol on the SPF Value in vivo](#). *Skin Pharmacol Physiol*. 30(6):284-291.

de. In Hinblick auf EU Roadmap-Aktivitäten zu wissenschaftlichen Kriterien fand im BfR ein Workshop statt, als dessen Ergebnis nun eine Konsensus-Erklärung zur Identifizierung von endokrinen Disruptoren vorliegt.<sup>3</sup>

**Im Plenum:** Diskutiert werden eine Gesamt-Expositions Betrachtung (aggregierte bzw. kumulative Exposition) und die Frage nach möglichen Kombinationswirkungen und Wirkschwellen. Experimentelle Studien zu Gemischen zeigen, dass keine Effekte auftreten, wenn die Mengen der Einzelkomponenten unter der jeweiligen Wirkschwelle liegen. Zunehmend sind auch Daten zu Häufigkeit und Höhe der Expositionen beim Menschen aus dem humanen Biomonitoring verfügbar, die hilfreiche Informationen zu Belastungen gegenüber endokrin aktiven Substanzen liefern können.

### TOP 09 Prostaglandin-Analoga in Wimpernwachstumsmitteln

Prostaglandine in Wimpernwachstumsmitteln wurden in der 13. Sitzung schon einmal diskutiert. Wimpernwachstumsmittel können das Prostaglandin-Analogon Dechloro-dihydroxy-difluoroethylprostenolamid enthalten. Bei dieser Substanz handelt es sich um ein Struktur analogon zu dem körpereigenen Gewebshormon Prostaglandin F<sub>2α</sub> (PGF<sub>2α</sub>). PGF<sub>2α</sub>-Analoga, wie z.B. Bimatoprost, Travoprost, Latanoprost und Tafluprost werden zur Reduzierung des Augeninnendrucks beim Glaukom (Grüner Star)-Patienten eingesetzt. Als eine Nebenwirkung der Therapie tritt bei den Patienten ein verstärktes Wimpernwachstum auf. Zu der Substanz Dechloro-dihydroxy-difluoro-ethylprostenolamid liegen keine toxikologischen Daten vor. Eine gesundheitliche Bewertung der Substanz wurde auf Basis der hohen Strukturhomologie zu den oben genannten Arzneimitteln vorgenommen. Aus Zeitgründen wurde die fachliche Diskussion der Risikobewertung des BfR auf die nächste Sitzung verschoben.

### TOP 10 Neue Forschungsarbeiten zu Tätowiermitteln

Obwohl sich immer mehr vor allem junge Leute tätowieren lassen, ist über den Verbleib der Inhaltsstoffe dieser Tätowiermittel im Körper noch wenig bekannt. Allerdings hat man bei tätowierten Menschen farbige Lymphknoten gefunden. Ziel einer Untersuchung des BfR war es, festzustellen, ob die Färbung der Lymphknoten durch im Körper wanderndes Pigment verursacht wird.<sup>4</sup> Dazu wurden die Pigmente aus der Haut und den Lymphknoten mittels (MA)LDI-ToF-MS untersucht; die gleichen organischen Pigmente waren in beiden Organen zu finden, ein Hinweis darauf, dass die Pigmente nicht in der Haut verbleiben, sondern ins Körperinnere wandern. Zusätzlich wurden sowohl in der Haut als auch in den Lymphknoten erhöhte Konzentrationen an (Schwer-)Metallen und Titandioxid gefunden (mittels Synchrotron-basiertem v-Röntgenstrahl Fluoreszenz (X-ray fluorescence (XRF)) Mapping. Weitere

---

<sup>3</sup> Solecki R, Kortenkamp A, Bergman Å, Chahoud I, Degen GH, Dietrich D, Greim H, Håkansson H, Hass U, Husoy T, Jacobs M, Jobling S, Mantovani A, Marx-Stoelting P, Piersma A, Ritz V, Slama R, Stahlmann R, van den Berg M, Zoeller RT, Boobis AR. (2017) [Scientific principles for the identification of endocrine-disrupting chemicals: a consensus statement](#). Arch Toxicol. 91(2):1001-1006.

<sup>4</sup> Schreiber I, Hesse B, Seim C, Castillo-Michel H, Villanova J, Laux P, Dreijack N, Penning R, Tucoulou R, Cotte M, Luch A (2017) [Synchrotron-based v-XRF mapping and μ-FTIR microscopy enable to look into the fate and effects of tattoo pigments in human skin](#). Sci Rep. 7:11395.

Studien beschäftigten sich mit dem Verhalten von Pigmenten unter Laserbestrahlung.<sup>5</sup> In wässriger Lösung oder Schweinehaut zersetzten sich organische Pigmente unter Einwirkung von Lasern in unterschiedliche toxische Endprodukte. Die Analyse von Hautbiopsien von Patienten mit allergischen Reaktionen auf rote Tätowierungen ergab, dass nicht in allen Fällen organische Pigmente nachgewiesen werden konnten; auch waren die nachgewiesenen roten Pigmente heterogen, so dass keine Rückschlüsse auf mögliche Ursachen der allergischen Reaktionen gezogen werden konnten.

**Im Plenum:** diskutiert wird über die Schwierigkeit, Pigmente in Organen nachzuweisen (man nimmt an, dass Pigmente sich im Körper verteilen). Die Lymphknoten, die für die Studie untersucht wurden, sind dem Tattoo benachbart, es ist aber nicht immer klar, ob sie primär drainierend sind. Kleinere Partikel gelangen möglicherweise passiv in die Lymphknoten, es wird aber auch ein Transport über Makrophagen diskutiert.

### TOP 11 Anforderungen an Rizinusöl zur Verwendung in Kosmetika

Rizinin war bereits in den letzten Sitzungen der Kosmetik-Kommission diskutiert worden. In kosmetischen Mitteln wird raffiniertes Rizinusöl verwendet, in dem das hochtoxische Rizin durch Erhitzen entfernt worden ist. Rizinin ist dagegen hitzestabil. Geklärt werden sollte, welche Reinheits-Kriterien es für Rizinusöle gibt, die in Kosmetika Verwendung finden; Hintergrund waren Befunde, wonach raffinierte pharmazeutische Öle weniger Rizinin enthalten. Die verfügbaren toxikologischen Daten reichen für eine Bewertung von Rizinin als Verunreinigung in kosmetischen Mitteln nicht aus. Vorgeschlagen wird, das TTC (Threshold of Toxicological Concern)-Konzept zur Bewertung heranzuziehen. Voraussetzung dazu wäre, ein mutagenes Potential von Rizinin auszuschließen. Die Exposition des Verbrauchers gegenüber Rizinin läge dann unter einem TTC-Wert für Substanzen der Cramer-Klasse III.

**Im Plenum:** unter bestimmten Anwendungsbedingungen könnte es zu einer höheren Exposition kommen, als für den obigen Vorschlag einer Bewertung nach dem TTC-Konzept angenommen. Für Rizinusöl, das in kosmetischen Mitteln eingesetzt wird, gibt es keine spezifischen Qualitätsstandards. Der Stand der Technik erlaubt, Rizinin zu minimieren. Beratungsergebnis der Kommission ist, zu empfehlen, den Rizinin-Gehalt im Rohstoff zu messen und gegebenenfalls zu minimieren, auch wenn es nach derzeitigem wissenschaftlichem Kenntnisstand keine Hinweise für eine gesundheitliche Gefährdung des Verbrauchers gibt.

### TOP 12 Nitrosamine in kosmetischen Mitteln

Vertagt.

---

<sup>5</sup> Schreiber I, Hutzler C, Laux P, Berlien HP, Luch A. (2015) [Formation of highly toxic hydrogen cyanide upon ruby laser irradiation of the tattoo pigment phthalocyanine blue](#). Sci Rep. 5:12915.

### **TOP 13 Festlegung der neuen Sitzungstermine**

Der 18. April 2018 wird als Termin für die nächste Sitzung der Kommission für kosmetische Mittel festgelegt. Für die übernächste Sitzung der Kommission für kosmetische Mittel wird der 16. Oktober 2018 anvisiert.

### **TOP 14 Sonstiges**

Der Vorsitzende Herr Eisenbrand bedankt sich bei allen Mitgliedern für ihre Teilnahme und schließt die heutige Sitzung.