

## **Bericht über die 62. Sitzung der Kommission für kosmetische Mittel des Bundesinstituts für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin (BgVV) am 16. Mai 2001 in Berlin**

Die Kommission für kosmetische Mittel (Kosmetik-Kommission) unterstützt das Bundesinstitut für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin (BgVV) in seiner Aufgabe, das Bundesministerium für Verbraucherschutz, Ernährung und Landwirtschaft zu Fragen der gesundheitlichen Beurteilung von kosmetischen Mitteln zu beraten. Dies betrifft z.B. die Beurteilung fachlicher Fragen im Rahmen der Fortschreibung der Kosmetik-Verordnung und ihrer Anlagen sowie die wissenschaftliche Beratung des BgVV bei Fragen aus der Überwachung. Die Beratungsergebnisse der Kosmetik-Kommission geben den aktuellen Wissensstand wieder und bilden somit auch eine Grundlage für Entscheidungen der Länderüberwachungsbehörden auf dem Gebiet der kosmetischen Mittel.

Am 16. Mai 2001 fand die 62. Sitzung der Kommission für kosmetische Mittel des BgVV in Berlin statt. Folgende Themen wurden unter anderem beraten:

Östrogene Wirkungen von UV-Filtersubstanzen, Verwendung von Oxidationshaarfärbemitteln als mögliche Ursache von Blasenkrebs - Ergebnisse einer neuen Fall-Kontroll-Studie -, Glycol ether in kosmetischen Mitteln.

An der Sitzung nahmen 10 Mitglieder der Kosmetik-Kommission sowie weitere externe Sachverständige zu Einzelfragen teil. Neben den o.g. Themen standen Berichte aus der Arbeit internationaler Gremien (EU, Europarat, OECD) und über den aktuellen Stand der Methodenentwicklung auf dem Gebiet der Ergänzungs- und Ersatzmethoden zu Tierversuchen auf der Tagesordnung.

### **Östrogene Wirkungen von UV-Filtersubstanzen**

In einer kürzlich veröffentlichten Arbeit [1] wurden 6 in der EU-Kosmetik-Richtlinie zugelassene UV-Filtersubstanzen *in vitro* und *in vivo* auf östrogene Wirkungen untersucht. Die Autoren waren durch Berichte über die Bioakkumulation von UV-Filtern in der Umwelt auf diese Substanzklasse aufmerksam geworden und führten zunächst den "E-Screen"-Test, einen Proliferationstest mit östrogenabhängig wachsenden MCF-7 Brustkrebszellen, durch, der als "Screening"-Test zur Erfassung östrogenener Effekte eingesetzt wird.

In diesem Test zeigten 5 der 6 untersuchten Substanzen bei einer im Vergleich zur Positivkontrolle Estradiol ca.  $10^5$ -bis  $10^6$ -fach höheren Prüfkonzentration zellproliferierende Eigenschaften. Nur bei einer Substanz wurde die Hemmbarkeit der wachstumsfördernden Wirkung durch ein Antiöstrogen untersucht und gezeigt. Lediglich bei dieser Substanz konnte somit der beobachtete Effekt als Östrogenrezeptor-vermittelt identifiziert werden. Weiterhin induzierten 3 der 6 Substanzen signifikant die Östrogenrezeptor-vermittelte pS2-Proteinsynthese in der MCF-7 Zelllinie, wobei die UV-Filter in etwa  $10^6$ -fach höherer Dosierung als die Positivkontrolle Estradiol eingesetzt wurden. Dabei wurden maximal 50% des durch Estradiol induzierten Effektes beobachtet.

*In vivo* wurden die Substanzen in einem oralen Uterotrophie-Test an juvenilen Long-Evans Ratten getestet. Bei 2 der 6 Substanzen wurde eine dosisabhängige Vergrößerung des Ute-

rus beobachtet, eine dritte Substanz zeigte sehr schwache Wirkungen. Auch hier wurden maximal 36 % des biologischen Effektes der Kontrollsubstanz Ethinylestradiol bei einer ca.  $10^6$ -fach höheren Prüfkonzentration der Testsubstanzen erreicht. In einem dermalen Uterotrophie-Test an haarlosen Nu-Ratten wurde lediglich eine Substanz untersucht, die bei einer Konzentration, die dem Einsatz in Sonnenschutzprodukten entspricht, mit dem oralen Uterotrophie-Test vergleichbare Effekte aufwies.

In der Kosmetik-Kommission wurde vermerkt, dass beide angewandten Untersuchungsmethoden nicht dem wissenschaftlichen Standard entsprechen und nicht nach GLP durchgeführt wurden. Uterotrophieteste der fraglichen Substanzen, die nach Standardprotokollen und nach GLP durchgeführt wurden, verliefen dagegen ohne Befund.

Weiter wurde darauf hingewiesen, dass die Konzentrationen, die im oralen Uterotrophietest über 4 Tage noch keine Wirkungen zeigten (No-hormonal-effect-level), höher waren als die No-observed-adverse-effect-level aus den oralen 13-Wochen-Toxizitätsstudien an der Ratte, die der Sicherheitsbewertung durch den SCCNFP (den Wissenschaftlichen Ausschuss für kosmetische Mittel und für den Verbraucher bestimmte Non-Food-Erzeugnisse der EU-Kommission) zugrunde lagen [2,3]. Eine mögliche endokrine Wirkung der untersuchten Substanzen tritt beim oralen Uterotrophietest also erst bei höheren Konzentrationen als mögliche andere toxische Wirkungen auf.

Die Kosmetik-Kommission sah zum Zeitpunkt der Beratungen keinen Anlass, eine Änderung der gesetzlichen Regelungen für UV-Filtersubstanzen zu empfehlen. Die Autoren der veröffentlichten Studie wiesen selbst auf die begrenzte Aussagekraft ihrer Untersuchungen für die Risikobewertung der UV-Filtersubstanzen beim Menschen hin. Die Kosmetik-Kommission war aber der Auffassung, dass aussagekräftige Untersuchungsmethoden zur Bestimmung der hormonellen Aktivität für die Sicherheitsbewertung von Inhaltsstoffen kosmetischer Mittel zur Verfügung stehen müssen.

Abschließend warnte die Kosmetik-Kommission davor, sich aus Furcht vor einer möglichen gesundheitsschädlichen Wirkung von UV-Filtersubstanzen ungeschützt der Sonnenstrahlung auszusetzen und empfahl, folgende Sonnenschutzmaßnahmen zu beachten: Vermeidung direkter Sonneneinstrahlung, Schutz durch Kopfbedeckung, Bekleidung und Anwendung von Sonnenschutzmitteln mit UV-Filtersubstanzen.

### **Verwendung von Oxidationshaarfärbemitteln als mögliche Ursache von Blasenkrebs - Ergebnisse einer neuen Fall-Kontroll-Studie**

Eine insgesamt umfangreiche und sorgfältig angelegte bevölkerungsbezogene Fall-Kontroll-Studie [4] wurde von 1987 bis 1996 in Kalifornien (USA) an Patienten und Patientinnen mit Harnblasenkrebs durchgeführt. Die Studie war ursprünglich zu dem Zweck begonnen worden, einen Zusammenhang zwischen der Anwendung nichtsteroidaler Antiphlogistika und dem Auftreten von Blasen- bzw. Nierenkrebs zu ermitteln. Erst gegen Mitte der Studie (ab 1992) wurden Fragen zur Anwendung von Haarfärbemitteln in den Fragebogen eingearbeitet. Bei der Auswertung der Fälle konnte zunächst in keiner Teilstichprobe ein Risiko für die Anwendung von Haarfärbemitteln statistisch gesichert werden. Nach Einschränkung auf die ausschließliche Anwendung oxidativer (permanenter) Haarfärbemittel ergab sich, dass das Risiko für Frauen, an Blasenkrebs zu erkranken, mit der Dauer und Häufigkeit der Exposition mit oxidativen (permanenten) Haarfärbemitteln steigt. Das höchste Risiko aus der Studie ergibt sich jedoch für die Berufsgruppe der männlichen Friseure und Barbieri.

In der Kosmetik-Kommission wurden folgende Aspekte diskutiert:

- Über die Zusammensetzung der im Expositionszeitraum (60er bis 80er Jahre) in den USA verwendeten Haarfärbemittel liegen keine Informationen vor.
- Sie ist wahrscheinlich anders als die Zusammensetzung der in Europa in diesem Zeitraum verwendeten Mittel.
- Aromatische Amine, die ein mutagenes/kanzerogenes Potential besitzen können, wurden wahrscheinlich in den USA sowie in Europa in oxidativen (permanenten) Haarfarben eingesetzt.
- Seit den 60er Jahren hat sich aufgrund der Kosmetik-Regulierung in der Europäischen Union die Zusammensetzung der Haarfärbemittel, insbesondere der oxidativen (permanenten) Haarfarben geändert.
- Auf dem Markt befindliche und neu entwickelte Substanzen wurden von den Kosmetikherstellern einem toxikologischen Prüfprogramm unterworfen.
- In der Kosmetik-Kommission und im SCCNFP wissenschaftlich bewertete Substanzen wurden für eine Regulierung in der EU-Kosmetik-Richtlinie vorgeschlagen.
- Toxikologisch auffällige Substanzen wurden für die Verwendung in kosmetischen Mitteln verboten.

Zusammenfassend stellte die Kosmetik-Kommission fest, dass die Studie zwar in ihren Aussagen inkonsistent ist, dass sie aber in ihren Ergebnissen die Situation der Haarfärbemittel der 60er und frühen 70er Jahre in den USA widerspiegelt. Weitere epidemiologische Untersuchungen bleiben notwendig, auch wenn davon ausgegangen werden kann, dass die heute eingesetzten Haarfarben wahrscheinlich sehr viel sicherer geworden sind. Um dies abzuklären wird eine epidemiologische Studie in der Europäischen Union durchgeführt werden.

### **Glycolether in kosmetischen Mitteln**

Im Inventar der Inhaltsstoffe, dem "1st update of the inventory of ingredients employed in cosmetic products (section1)" [5], sind 3 Glycolether (Ethoxyethanol, Ethoxyethanol Acetate, 2-Methoxyethanol) aufgeführt, die ein erhebliches reproduktionstoxisches Potential besitzen [6]. Aufgrund dieses Potentials wurden die Substanzen in der EU-Gefahrstoff-Richtlinie 67/548/EG als "Fortpflanzungsgefährdend Kategorie 2" eingestuft. Bereits im August 1997 hat COLIPA, der Dachverband der europäischen Kosmetik-Industrie, eine Empfehlung zum Verzicht auf den Einsatz dieser Substanzen abgegeben, der sich auch der Industrieverband Körperpflege- und Waschmittel und die anderen nationalen Verbände der Kosmetikhersteller in der EU angeschlossen haben. Eine Verwendung dieser Substanzen bleibt aber grundsätzlich möglich.

Die Zubereitungsrichtlinie 1999/45/EG, die die Verwendung gefährlicher Stoffe in Zubereitungen gesetzlich regelt, nimmt explizit die kosmetischen Mittel von ihren Vorschriften aus. In der Kosmetik-Kommission wurde deshalb angeregt, diese Substanzen ebenso wie andere Chemikalien, die nach Chemikalienrecht als "Krebserzeugend", "Erbgutverändernd" oder "Fortpflanzungsgefährdend" (Kategorie 1 oder 2) eingestuft werden, in den Anhang II (Stoffe, die in der Zusammensetzung kosmetischer Mittel nicht enthalten sein dürfen) der EU-Kosmetik-Richtlinie 76/768/EWG aufzunehmen. Dies kann zur Zeit nur für jede einzelne Substanz nach Anhörung des SCCNFP von den Mitgliedstaaten beschlossen werden. Eine

schnellere und unbürokratische, dem vorbeugenden gesundheitlichen Verbraucherschutz dienende Regelung sollte angestrebt werden.

### **Literatur**

- [1] Schlumpf M, Cotton B, Conscience M, Haller V, Steinmann B, Lichtensteiger W (2001) In Vitro and in Vivo Estrogenicity of UV Screens. Environ Health Perspect 109: 239-244
- [2] SCC OPINION CONCERNING: 2-ethylhexyl-4-methoxycinnamate (S28) Adopted by the plenary session of the SCC on 24.05.96 SPC/1037/93 rev. 7/96
- [3] OPINION OF THE SCIENTIFIC COMMITTEE ON COSMETIC PRODUCTS AND NON-FOOD PRODUCTS INTENDED FOR CONSUMERS CONCERNING 3-(4'-METHYLBENZYLIDENE)-D,L-CAMPHOR Colipa n° S60 adopted by the plenary session of the SCCNFP of 21 January 1998 XXIV/1377/96 rev. 1/98
- [4] Gago-Dominguez M, Castelao JE, Yuan J-M, Yu MC und Ross RK (2001) Use of permanent hair dyes and bladder-cancer risk. Int J Cancer 91: 575 - 579
- [5] [http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/sccp/out123cm\\_en.pdf](http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/sccp/out123cm_en.pdf)
- 6] Cicolella A (1997) Evaluation des risques pour la reproduction lies aux ethers de glycol. Sante publique 9: 157-183