

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

Protokoll vom 15. November 2019

Die Kommission für kosmetische Mittel berät als ehrenamtliches und unabhängiges Sachverständigen-Gremium 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 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 23. Sitzung

Das Protokoll der 23. Sitzung war den Teilnehmenden vorab zur Kenntnis gegeben worden und wird einvernehmlich angenommen.

### TOP 4 Berichte und Anfragen

Berichtet wird über Neues aus dem Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) und dem Bundesministerium für Ernährung und Landwirtschaft (BMEL). Des Weiteren wird über die Sitzungen der §64-Arbeitsgruppe „Kosmetische Mittel“, des Arbeitsausschusses „Kosmetische Mittel“ des Deutschen Instituts für Normung (DIN) und des Europäischen Komitees für Normung (CEN) berichtet. Berichtet wird auch über die letzten Sitzungen des Arbeitskreises Lebensmittelchemischer Sachverständiger der Länder und des Bundes. Eine Zusammenfassung der letzten Sitzung der BfR-Kommission für Vergiftungen wird gegeben. Ergebnisse aus EU-Beratungen der Arbeitsgruppe „Kosmetische Mittel“ werden vorgestellt. Außerdem wird ein kurzer Überblick über die neueste Arbeit des Wissenschaftlichen Ausschusses „Verbraucherprodukte“ (SCCS) gegeben.

### TOP 5 Thiamidol in Mitteln zur Depigmentierung

Berichtet wird zur toxikologischen Evaluation von Thiamidol. Thiamidol wird in kosmetischen Hautbleichmitteln eingesetzt und hemmt die humane Tyrosinase. Es ist ein kompetitiver Antagonist; die Inhibition ist reversibel (nach ca. 1 Woche). Die EC<sub>50</sub> beträgt 1,1 µM.

In Tests zur Haut- und Schleimhautreizung (OECD 431, OECD 439, OECD 437, roter Blutzelltest) ist die Substanz nicht irritierend (bis 10 %). Im Lokalen Lymphknotenassay (OECD 429) liegt die EC<sub>3</sub> bei 5,8 % in Dimethylformamid; die Substanz ist nicht phototoxisch nach OECD 432. In diversen Tests zu Mutagenität und Genotoxizität (OECD 471; 476; 487; 474; *in vitro*-Chromosomen-Aberrations-Screening Test; *in vitro*-Säugerzell-Mikronukleus Test) erwies sich die Substanz insgesamt als nicht mutagen oder genotoxisch. Tests zu akuter, subakuter, Entwicklungs- und Reproduktionstoxizität ergaben NOAELs zwischen 50 und 300 mg/kg Körpergewicht/Tag. Thiamidol zeigt keine gute Hautpenetration (log P<sub>ow</sub> 2,07), die systemische Verfügbarkeit nach dermalen Applikation beträgt ca. 20 %. Informationen aus *in silico*-Analysen unterstützen die Aussagen zur Toxizität. Es gibt keine Hinweise auf endokrine Aktivität für Thiamidol aus 90-Tage- und Reproduktionstoxizitäts-Studien. *In vitro*-Studien zur Metabolisierung von Thiamidol an Schweinehaut und an menschlichen primären Hepatozytenkulturen ergaben, dass Thiamidol schnell (t<sub>1/2</sub> = 13,5 min) und hauptsächlich über Glukuronidierung metabolisiert wird. In der Physiologie-basierten Pharmakokinetik (PBPK)-Modellierung ergab sich eine t<sub>1/2</sub> von 1,86 h. Unterstützende Daten aus einer weiteren *in-silico*-Methode, dem sogenannten „Safety Screen *in vitro* pharmakologisches Profiling“, wurden vorgestellt. In Humanstudien wurde die Wirksamkeit von Thiamidol gezeigt. Eine gesonderte Humanstudie befasste sich mit der Erkennbarkeit von Muttermalen nach Anwendung der Substanz (Anlass: die Möglichkeit, dass durch die hautaufhellende Wirkung der Substanz die Erkennung von schwarzem Hautkrebs erschwert wird). Vorab-Ergebnisse nach 4-wöchiger Anwendung ergaben, dass die Erkennbarkeit von Muttermalen nicht beeinträchtigt waren; das Design der Studie ist auf 12 Wochen mit 12 Wochen Nachbeobachtungsphase angelegt. Die Risikobewertung der systemischen Toxizität ergab einen ausreichend hohen Sicherheitsabstand (880). Eine Betrachtung der Abgrenzung zwischen Thiamidol als Inhaltsstoff kosmetischer Mittel versus Thiamidol als Präsentations- bzw. Funktionsarzneimittel („Borderline-Aspekte“) ergab eine Zuordnung zu kosmetischen Mitteln; ein therapeutischer Nutzen der Substanz ist nicht gegeben und wird auch nicht postuliert.

**Im Plenum:** Angemerkt wird, dass in der PBPK-Modellierung der hepatische Metabolismus statt des Hautmetabolismus zugrunde gelegt wurde. Als Antwort wird darauf verwiesen, dass in diesem Fall der Lebermetabolismus den „worst case“ darstellt, also durch seine Verwendung strengere Maßstäbe angelegt werden als bei Verwendung des Hautmetabolismus. Die PBPK-Modellierung auf der Basis von *in vitro*-Daten wird wegen schlechter Voraussagekraft kritisiert. Bisher ist die PBPK-Modellierung vom SCCS nicht akzeptiert, weil eine Validierung am Menschen fehlt. Generell wird diskutiert, dass aufgrund der Reversibilität der Wirkung (wird das Produkt abgesetzt, kommt die Pigmentierung zurück) von einer lebenslangen Exposition ausgegangen werden muss; eine 12-wöchige Expositionszeit in der Humanstudie zur Erkennbarkeit von Hautveränderungen wird deshalb hinterfragt.

### TOP 6 Allergene Duftstoffe und Respiration

Die Haut ist ein Zielorgan allergischer Reaktionen par excellence. Bereits quantitativ fällt auf, dass mehr als 4000 kleinmolekulare Verbindungen gezählt werden, die eine allergische Kontaktdermatitis auslösen können, während je nach Einteilungsprinzip 80-100 kleinmolekulare Substanzen bekannt sind, die ein allergisches Asthma auslösen. Toxikologische Untersuchungen an murinen Modellen, mit denen man Substanzen identifizieren kann, die zu einem

allergischen Asthma führen können, haben eine weitere Eigenschaft der Haut aufgezeigt.<sup>1</sup> Bei Allergien wird zwischen dem Erwerb einer Allergie (Sensibilisierung) und der Provokation, d.h. der Auslösung einer Allergie bei erneuter Exposition nach Sensibilisierung unterschieden. Einer Auslösung muss immer eine Sensibilisierung vorausgehen. Bei den erwähnten toxikologischen Untersuchungen zeigte sich nun, dass es nicht möglich war, alleine durch Inhalation eines potentiellen Allergens ein Asthma auszulösen, sondern es war stets zuvor eine Sensibilisierung über die Haut erforderlich und dann ließ sich in einzelnen Fällen auch ein Asthma bei Exposition nach kutaner Sensibilisierung verursachen. Grundsätzlich unterscheidet man in der Immunologie zwei Arten von allergischen Reaktionen: die Sofort-Typ-Reaktion (Typ I; IgE-vermittelt), bei der unmittelbar nach Kontakt mit dem Allergen Symptome auftreten (z.B. Asthma), und die Spät-Typ-Reaktion (Typ IV), bei der erst mit einer Verzögerung von (mehreren) Stunden bis Tagen Symptome erkennbar werden (z.B. Kontaktekzem der Haut). Von Interesse ist dabei am Beispiel der erwähnten toxikologischen Untersuchungen, dass sich durch die Sensibilisierung an der Haut bei Provokation an diesem Organ ein allergisches Kontaktekzem, also eine allergische Spättypreaktion, manifestiert, während an der Lunge zumeist ein IgE-abhängiges allergisches Asthma – also eine allergische Soforttypreaktion – auftritt. Eine Relevanz dieses Wechsels von Typ IV zu Typ I ist vor allem bei längeren und höheren Expositionen im Arbeitsumfeld gegeben.

Über die Gründe dieser besonderen Rolle der Haut bei allergischen Reaktionen gegenüber kleinmolekularen Substanzen kann spekuliert werden. Denkbare Ursachen sind, dass eine über die Haut bewirkte Sensibilisierung auf ein Immunsystem trifft, das präferentiell abwehrende Überempfindlichkeitsreaktionen bewirkt, gleichzeitig in der Haut sowohl immunkompetente Zellen einschließlich Antigen-präsentierenden dendritischen Zellen wie auch Fremdstoff-metabolisierende Enzyme vorkommen, die kleinmolekulare Substanzen chemisch aktivieren und so eine Sensibilisierung begünstigen.<sup>2</sup> Auch konnte am Beispiel des Duftstoffs Eugenol gezeigt werden, dass transmembranäre Transportmoleküle – die als Phase III des Fremdstoffmetabolismus aufgefasst werden – eine mögliche Sensibilisierungsneigung verstärken (augmentieren) können.<sup>3</sup>

Reaktionen der Lunge auf Duftstoffe („Odor-Asthma“), ebenfalls kleinmolekulare Substanzen, werden oft in Zusammenhang mit einer Allergie gebracht. Auch hier kommen viele Kasuistiken aus dem beruflichen Umfeld.<sup>4</sup> Während Untersuchungen dieses möglichen Zusammenhangs zwischen Duftstoff und Lungenbeeinträchtigungen auf Basis von Fragebögen eine solche Verbindung nahelegen, gibt es bisher aus Fallberichten keinen Nachweis von IgE abhängigem allergischem Asthma auf Duftstoffe.<sup>5</sup> Auch eine Bronchial-Obstruktion, ein weiteres Symptom von allergisch bedingtem Asthma, tritt in den berichteten Fällen nicht auf. Bei Fallberichten zu Limonen (Allergen in Zitrusfrüchten) handelte es sich um allergische Reaktionen auf ein Protein der Fruchtsamen (Kreuzreaktion auf (Erd-) Nüsse).<sup>6</sup> Interessant ist, dass atopische Ekzeme durch eine Exposition über die Lunge ohne Hautkontakt mit dem Allergen aktiviert werden können.<sup>7</sup> Das sogenannte „Odor-Asthma“ ist zumeist eine irritative Reaktion bei entzündlich aktiviertem Bronchialsystem.

**Im Plenum:** Gefragt wird nach der Größe kleinmolekularer Substanzen; die Grenze liegt bei ungefähr 500 Dalton, Peptide, Proteine oder Kohlenhydrate zählen nicht dazu. Trotz der „500

<sup>1</sup> J Pauluhn: Toxicology 319 (2014) 10 -22, CM North et al., Regulatory Toxicology and Pharmacology 80 (2016) 295-309

<sup>2</sup> Ott H et al. Chem Res Toxicol. 2009; 22: 399-405

<sup>3</sup> Skazik C et al. Arch Biochem Biophys. 2011; 508: 212-6; Heise R et al. J Invest Dermatol. 2010; 130: 305-8

<sup>4</sup> Quirce et al. Allergy 2008; 63:137-141

<sup>5</sup> Steinemann A, Air Quality Atmosphere & Health 2018; 11: 3-9

<sup>6</sup> Guarneri et al. Cont Derm 2008; 58:315-316; Glaspole IN et al. Annals of Allergy, Asthma & Immunology 2007; 98:286-289

<sup>7</sup> Schnuch A et al., Brit J Dermatol 162; 2010: 598 – 606

Dalton-Regel<sup>8</sup>, nach der Moleküle, die größer als 500 Dalton sind, von der Haut nicht resorbiert werden können, beobachtet man allergische Reaktionen einschließlich Anaphylaxien nach topischer Applikation.<sup>8</sup> Die Resorption von Substanzen wie z.B. Proteinen von über 500 Dalton ist aber so gering, dass sie mit bestehenden Methoden nicht erfasst wird, zumal zur Auslösung allergischer Reaktionen wenige Moleküle ausreichen. Auf Duftstoffe gibt es keine Anaphylaxie. Es wird darauf hingewiesen, dass es möglich ist, Asthma psychisch zu provozieren, ohne dass ein immunologischer Hintergrund besteht.<sup>9</sup> Es ist nicht für alle Fälle von Asthma auf kleinemolekulare Substanzen eine Auslösung über ein Kontaktekzem gezeigt.

### **TOP 7 Rizinin – Ergebnisse eines Mutagenitätstests (Ames)**

Rizinin war schon mehrfach Thema in Sitzungen der Kosmetik-Kommission. In kosmetischen Mitteln wird raffiniertes Rizinusöl verwendet, das Rizinin als Verunreinigung enthält. Diskutiert wurden Reinheits-Kriterien für Rizinusöle in Kosmetika. Es sind nur wenige toxikologische Daten für Rizinin verfügbar, eine Bewertung von Rizinin ist daher erschwert. Um das TTC (Threshold of Toxicological Concern)-Konzept zur Bewertung heranzuziehen, müsste ein mutagenes Potential von Rizinin ausgeschlossen werden. Deshalb wurde eine Studie zur Mutagenität von Rizinin im Ames-Test (OECD 471) durchgeführt. Die Salmonella typhimurium-Stämme TA 1535, TA 100, TA 1537, TA 98 und der Escherichia-coli-Stamm WP2 uvrA wurden mit Konzentrationen von 33 - 5000 µg Rizinin, mit oder ohne S9-Mix, inkubiert. Ein signifikanter Anstieg von his+ oder trp+-Revertanten konnte nicht beobachtet werden. Daraus lässt sich schließen, dass Rizinin im Ames-Test nicht mutagen ist. Ordnet man Rizinin nach TTC-Konzept der Cramer-Klasse III zu, für die eine Exposition bis 1,5 µg/kg Körpergewicht pro Tag abgeleitet ist, und vergleicht dies mit der Gesamtexposition durch Verwendung von Rizinusöl in Lippenstift und Bodylotion (nach Herstellerangaben die Produkte, in denen Rizinusöl hauptsächlich eingesetzt wird) von 0,19 µg/kg Körpergewicht pro Tag, so liegt diese Exposition unter dem TTC-Wert für Substanzen der Cramer-Klasse III.

**Im Plenum:** Rizinusöl kann auch in anderen kosmetischen Mitteln eingesetzt werden; dies könnte dazu führen, dass die Exposition gegenüber Rizinin doch höher ist als der Wert für Substanzen der Cramer-Klasse III. Damit wäre ein Risiko nicht mehr ausgeschlossen, eine Neubewertung wäre erforderlich. Diskutiert werden insbesondere Produkte, in denen Rizinusöl pur eingesetzt wird.

Beratungsergebnis: Rizinusöl sollte nicht pur verwendet werden.

### **TOP 8 Wimpernwelldmittel mit Natriumbromat**

Wimpernwelldmittel mit Natriumbromat waren in der letzten Sitzung der Kommission für kosmetische Mittel diskutiert worden. Kaliumbromat ist als CMR (kanzerogen, mutagen, reproduktionstoxisch) -Stoff harmonisiert nach CLP eingestuft, das strukturell sehr ähnliche Natriumbromat hingegen nicht. Die Frage war, warum Natriumbromat nicht als CMR-Stoff eingestuft ist. Zu Natriumbromat liegen keine Studiendaten vor, die als Grundlage für eine Bewertung dienen können. Das amerikanische Cosmetics Ingredients Review (CIR) hat 1994 eine wissenschaftliche Bewertung von Kalium- und Natriumbromat in Haarwelldmitteln veröffentlicht. Fehlende Daten zu Natriumbromat wurden dabei mittels Read-Across zu Kaliumbromat ergänzt. Fazit der Bewertung war, dass Natriumbromat schlecht über die Haut aufgenommen wird (0,12 %), dass es nicht dermal kanzerogen ist, dass die Expositionszeit kurz ist (ca. 5 min) und dass Natriumbromat kein Sensibilisierer ist. Deshalb bewertete das CIR Natriumbromat bis zu 10,17 % als gesundheitlich unbedenklich in Dauerwelldmitteln. Die europäische Kosmetikverordnung (KVO) unterscheidet zwischen Produkten, die am Haar angewendet

<sup>8</sup> Bos JD et al., Exp.Derm. 2009; 9: 165-169

<sup>9</sup> Claeson AS et al.: Int J Environ Health Res 26; 2016: 448-457

werden, und solchen, die an der Wimper angewendet werden. Allerdings legen Parallelen in Expositionszeit und -menge sowie in der Anwendungshäufigkeit nahe, dass auch Wimpernwachsmittel mit Natriumbromid bezüglich systemischer Exposition unbedenklich sind. Nicht betrachtet wurde allerdings eine mögliche lokale Toxizität der Substanz.

**Im Plenum:** Es wird nachgefragt, wie verhindert wird, dass die Substanz auf die Hornhaut gelangt. Dies werde dadurch erreicht, dass die Substanz mit einem Wattestäbchen aufgetragen und mit einem Kosmetik-Pad abgenommen wird. Es ist zu erwarten, dass eine Einstufung nach CLP für Natriumbromat kommen wird.

#### **TOP 9 Festlegung der neuen Sitzungstermine**

Der 11. Mai 2020 wird als Termin für die nächste Sitzung der Kommission für kosmetische Mittel festgelegt. Für die übernächste Sitzung der Kommission für kosmetische Mittel wird der 28. Oktober 2020 anvisiert.

#### **TOP 10 Sonstiges**

Der Vorsitzende Herr Eisenbrand bedankt sich bei allen Mitgliedern für ihre Teilnahme und schließt die heutige Sitzung. Die nächste Sitzung der Kommission war für den 11.05.2020 in Berlin geplant, wird aber wegen der Corona-Pandemie zu einem späteren Zeitpunkt nachgeholt.