

## **1. Sitzung der neuberufenen BfR-Kommission für kosmetische Mittel**

Protokoll vom 7. Mai 2008

Die Kommission für kosmetische Mittel wurde im Mai 2008 als BfR-Kommission neu gegründet. Sie führt die Arbeit der ehemaligen Kommission für kosmetische Mittel weiter, die seit 1968 regelmäßig getagt hat. Die Kommission besteht aus berufenen Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern aus Universitäten, den Behörden und der Industrie sowie aus benannten Experten und Sachverständigen, die bei Bedarf für spezifische und fachübergreifende Fragestellungen hinzugezogen werden können. Die Aufgabe der 10 externen unabhängigen Mitglieder und geladenen Sachverständigen besteht in der wissenschaftlichen Beratung des BfR bei Fragen aus dem Bundesministerium für Ernährung, Landwirtschaft und Verbraucherschutz (BMELV) und den Überwachungsbehörden der Bundesländer zur gesundheitlichen Unbedenklichkeit kosmetischer Mittel sowie zur Regulation und Fortschreibung der Kosmetik-Verordnung und ihrer Anlagen. Die Beratungsergebnisse und Empfehlungen der Kosmetikkommission geben den aktuellen Wissensstand auf dem Gebiet der kosmetischen Mittel zum Zeitpunkt der Beratungen wieder und können allen interessierten Kreisen als Entscheidungshilfe dienen.

### **1 Begrüßung und Vorstellung des BfR durch die Leitung**

Der Vizepräsident des BfR, Professor Dr. Wittkowski, begrüßt die Mitglieder und Gäste der neu berufenen BfR-Kommission für kosmetische Mittel. Dabei weist er auch auf das jahrzehntelange Fortbestehen der Vorläuferkommission hin, die am 3. Dezember 2008 auf ihr 40jähriges Bestehen zurückblicken konnte. In Form einer Präsentation, die unter dem Motto „Wissenschaft im Dienste des Menschen“ steht, stellt Professor Wittkowski das Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) vor. Dabei geht er auf dessen Rechtsform, dessen Tätigkeitsfelder, die hier angesiedelten Nationalen Referenzlaboratorien und die Mitarbeit des BfR in Gremien der Europäischen Behörde für Lebensmittelsicherheit (EFSA) ein.

In den neu gegründeten Kommissionen wird das BfR die wissenschaftliche Geschäftsführung übernehmen, wobei die Mitarbeiter des BfR kein Stimmrecht besitzen.

### **2 Vorstellung der Aufgaben der Kommission**

Die Aufgabe der Kommission besteht darin, das BfR in seiner Risikobewertung zu beraten und seine Stellungnahmen fachlich zu untermauern. Das BfR verspricht sich durch Berufung von Beratungskommissionen erweiterten Sachverstand und zusätzliche Impulse für seine Aufgaben sowie auch weiterführende Anregungen für die Forschungsbereiche. Den Rahmen für die Bewertung kosmetischer Mittel bieten das Lebensmittel- und Futtermittelgesetzbuch (LFGB) und die Kosmetik-Verordnung (KVO). Die KVO wiederum basiert auf der Kosmetik-Richtlinie der EU. Die Kosmetik-Kommission erarbeitet Bewertungen auf wissenschaftlicher Basis für das BfR und ist in ihren Beratungen und Entscheidungen nicht weisungsgebunden. Die Mitglieder werden gebeten, dem BfR die Erklärung zu Interessenkonflikten zu übergeben.

### **3 Wahl von Vorsitz und der Stellvertretung**

Nach der Vorstellung der Mitglieder und Gäste sowie der Mitarbeiter des BfR erfolgte die Wahl von Vorsitz und Stellvertretung.

Aus dem Kreis der Mitglieder wurde als Vorsitzender Professor Dr. Gerhard Eisenbrand und als stellvertretende Vorsitzende Professorin Dr. Regine Kahl vorgeschlagen. Auf Wunsch der Kommission erfolgte die Wahl des Vorsitzenden und der Stellvertreterin durch Akklamation ohne Gegenstimme. Beide nahmen die Wahl an. Der Vorsitzende übernahm die Leitung der weiteren Sitzung.

Im Mittelpunkt der Berichterstattung und Beratungen standen u.a. die nachfolgenden Themen.

#### **4 Sachstand zu Alternativmethoden zu Tierversuchen –ZEBET (Zentralstelle zur Erfassung und Bewertung von Ersatz- und Ergänzungsmethoden zum Tierversuch)**

Aus der am BfR angesiedelten Fachgruppe ZEBET (Zentralstelle zur Erfassung und Bewertung von Ersatz- und Ergänzungsmethoden zum Tierversuch) wird der Kommission und den neuen Mitgliedern über bewertende und experimentelle Aktivitäten der 1989 eingerichteten ZEBET berichtet.

Die Aufgaben der ZEBET sind im Artikel 23 der Richtlinie 86/609/EWG „zum Schutz der für wissenschaftliche und andere Zwecke verwendeten Versuchstiere“ definiert, in der die EU-Mitgliedsstaaten aufgefordert werden, Maßnahmen zu ergreifen, die geeignet sind, Tierversuche durch Alternativmethoden nach dem 3R Prinzip zu ersetzen und die Forschung und Entwicklung auf diesem Gebiet zu fördern (3R-Prinzip: Reduce = weniger Tiere, Refine = weniger Belastung der Tiere, Replace = Ersatz der Tiere). ZEBET trägt unter Mitarbeit in nationalen und internationalen Gremien dazu bei, dass gesetzlich vorgeschriebene Tierversuche reduziert oder ganz durch tierversuchsfreie Verfahren ersetzt werden, ohne dabei den Arbeits- und Verbraucherschutz zu gefährden.

Als wesentlich wird die Implementierung dieser neu entwickelten und akzeptierten Ersatzmethoden in Richtlinien angesehen. Dokumentiert wurde die Entwicklung von Alternativmethoden durch die Einrichtung der ZEBET-Datenbank im Internet (AnimAlt-ZEBET), die Wissenschaftlern aus Industrie, Universitäten und Behörden entsprechende Informationen über Alternativmethoden zur Verfügung stellt. Seit Februar 2000 ist die Datenbank (AnimAlt-ZEBET) in deutscher und englischer Sprache im Internet lizenzfrei über das Deutsche Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) erreichbar. (Siehe auch <http://www.bfr.bund.de/cd/448>).

Die ZEBET betreibt auch eigene Forschung, deren Schwerpunkte bei der Beteiligung an Validierungsstudien zur lokalen Toxizität an der Haut und am Auge, zur Phototoxizität und Reproduktionstoxizität liegen. Zurzeit liegen vier wissenschaftlich validierte Methoden zur Hautätzung und Hautreizung sowie zwei validierte Methoden zur Sensibilisierung vor. Weitere drei validierte Testmethoden betreffen die Embryotoxizität. In die OECD-Guidelines (Organisation for Economic Co-operations and Development) wurden drei Tests zur Hautätzung und der Local Lymph Node Assay (LLNA) regulatorisch akzeptiert und aufgenommen.

Nicht für alle nach der EU-Chemikalienverordnung REACH (Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals) oder den Notes of Guidance des SCCP genannten toxikologischen Endpunkte sind entsprechende Alternativmethoden vorhanden. Reproduktionstoxikologische Untersuchungen haben einen sehr hohen Tierverbrauch. Im Bereich der Reproduktionstoxikologie soll daher künftig auf eine 2-Generationsstudie (Standardforderung bei REACH) verzichtet werden zugunsten einer erweiterten 1-Generationsstudie. Bestimmte Ansätze und Schritte sind bisher eingeleitet worden, um die hohen Tierverbrauchszahlen zu senken. Als erklärtes Ziel bei der Chemikalienbewertung werden Verzicht auf eine 2-

Generationsstudie sowie Verfügbarkeit einfacher und erweiterungsfähiger Anschlussstests angesehen. Dies soll den hohen Verbrauch an Tieren einschränken, ohne Verzicht auf die Sicherheit. An einer modernisierten und ausbaufähigen 1-Generationsstudie wird zurzeit gearbeitet.

## 5 Expositions- und Risikobewertung zu oxidativen Haarfarben - Aktueller Stand aus Sicht der Industrie

Auf die Sicherheit von Haarfarbprodukten wird seit Jahrzehnten besonderes Augenmerk gerichtet. Gerade in Deutschland gibt es eine sehr lange Tradition der auf den Verbraucherschutz gerichteten gemeinsamen Bemühungen von Kosmetik-Kommission und Herstellern von Haarfarbprodukten. Kernstück dieser Aktivitäten war die Prüfung und Bewertung der von der Industrie vorgelegten toxikologischen Daten zu Haarfarbstoffen durch die Kosmetik-Kommission. Dieses Konzept wurde Ende der 1970er Jahre durch die EU-Kommission und deren wissenschaftliches Beratergremium (damals SCC) übernommen. Besorgnis im Hinblick auf ein erhöhtes Blasenkrebsrisiko durch den Gebrauch von Haarfärbemitteln hatten einige Publikationen ausgelöst, die Hinweise auf ein erhöhtes Risiko in einem US-amerikanischen Untersuchungskollektiv fanden. Das frühere SCCNFP hatte seinerzeit diese Studien bewertet und gefordert, dass alle in Europa verwendeten Haarfarbstoffe zur Vermeidung solcher Risiken nach den aktuellen wissenschaftlichen und behördlichen Anforderungen toxikologisch getestet werden müssen. (Siehe auch Tagungsbericht der 67. und 68. Sitzung).

Die EU-Kommission hat entsprechende Maßnahmen ergriffen, die dazu geführt haben, dass die europäischen Hersteller alle in Europa vermarkteten Haarfarbstoffe (Vorstufen für oxidative Farbstoffe und direktziehende Farbstoffe) umfassende toxikologische Datensätze erstellen und schriftlich zusammenfassen und bewerten müssen. Die Ergebnisse sind dem SCCNFP/SCCP vorzulegen. Nach erfolgter Prüfung erfolgt dann eine Aufnahme in eine Positivliste. Alle anderen, nicht verteidigten Haarfarbstoffe sollen verboten werden, was zum größten Teil bereits in geltendes Recht umgesetzt wurde.

Eine weitere Forderung des SCCNFP war, bei Vorstufen für oxidative Farbstoffe nicht nur die Ausgangsstoffe, sondern auch die Reaktionsprodukte im Hinblick auf ihr erbgutveränderndes und krebserzeugendes Potenzial zu prüfen. Hierzu hat die Industrie einen detaillierten Vorschlag erarbeitet, der in der Kommission erläutert und diskutiert wurde. Der Vorschlag sieht vor, die Reaktionsprodukte zunächst analytisch zu charakterisieren und zu quantifizieren. Für die relevanten Reaktionsprodukte sollte an Hand der Hautpenetration die systemische Expositionsdosis abgeschätzt werden. Aus den Daten werden Prioritäten für die weitere Testung abgeleitet. Ergibt sich eine interne Exposition oberhalb eines Schwellenwertes (Threshold of Toxicological Concern, TTC-Konzept), werden die Substanzen den vorgesehenen Tests unterzogen.

In der Kosmetikkommission wurde bereits eine vertiefte Diskussion über die Konzepte des SCCNFP und der Industrie zur Prüfung der Haarfarbstoffe und Haarfarbprodukte geführt. (Siehe auch Tagungsberichte der 60., 63. und 64., 67. und 68. Sitzung der Kommission für kosmetische Mittel: <http://www.bfr.bund.de>, Link zu kosmetische Mittel, Tagungsberichte).

Auf vergangenen Sitzungen der Kosmetik-Kommission wurde der **Status der Arbeiten zur Reevaluation oxidativer Haarfarbprodukte** der Industrie bereits mehrmals vorgestellt. Einschließlich der direktziehenden sind 115 Haarfarbstoffe für den Einsatz von Seiten der Industrie unverzichtbar. Zu diesen Haarfarbstoffen sind Daten aufbereitet bzw. neu ermittelt worden.

In der Kosmetik-Kommission wurde bereits darauf hingewiesen, dass zusätzlich zu den stabilen, farbgebenden Reaktionsprodukten mit Priorität nach den intermediären Reaktionsprodukten gesucht werden müsse, die trotz späterer Umsetzung potenziell ausreichend lange bestehen bleiben, um perkutan resorbiert werden zu können und somit für die Bestimmung der systemischen Toxizität von Bedeutung wären.

Die Ergebnisse bisheriger Ringstudien wurden zusammengefasst und den Mitgliedern und Gästen vorgestellt:

- Aus den bisherigen Untersuchungsergebnissen kann gefolgert werden, dass die experimentellen Daten die theoretischen Modellsysteme zum Ablauf der Haarfarbreaktionen bestätigt haben.
- Jedes Paar der Vorstufen bildet nur eine kleine Anzahl definierter Reaktionsprodukte in relevanten bzw. nachweisbaren Mengen. Weitere Reaktionsprodukte sind nicht nachweisbar.
- Komplexe Mischungen (mehrere Entwickler und Kuppler) verhalten sich so, wie es auf Basis der Ergebnisse zu binären Kombinationen vorhersagbar ist.
- Man erhält hohe Wiederfindungsraten für die Summe aus Farbstoffvorstufen und Reaktionsprodukten aus der Formulierung (45 %, davon ca. 20 % Vorstufen und ca. 25 % Reaktionsprodukte) und aus dem Haar (50-55 %; 10 %/40-45 %).

Insgesamt werden in der EU in oxidativen Haarfarbprodukten 45 verschiedene Farbstoffvorstufen eingesetzt, wovon 12 der Kategorie der Entwickler und 33 derjenigen der Kuppler zuzuordnen sind. Da man nach den Ablaufschemata der Reaktionen durch die möglichen Kombinationen von 12 para-Verbindungen (Entwicklern) und 33 Kupplern eine sehr große Anzahl von Reaktionsprodukten erhält, wurde eine Priorisierung bezüglich der Exposition vorgenommen. Vorzugsweise wurden Reaktionsprodukte derjenigen Farbstoffvorstufen geprüft, welche in großen Tonnagen von der Industrie eingesetzt werden. Weitere Kriterien für die Priorisierung waren Häufigkeit des Einsatzes der betreffenden Kombinationen und die vollständige Abdeckung der verschiedenen Strukturklassen von Reaktionsprodukten und Vorstufen (z.B. Dimere, Trimere, Phenole, Amine).

Die aus den wichtigsten Kombinationen entstehenden 25 Reaktionsprodukte wurden isoliert, unter präparativ aufwendigen Verfahren chemisch synthetisiert und analytisch charakterisiert. Die priorisierten Reaktionsprodukte wurden zu Untersuchungen zur Hautpenetration zum Zweck der Expositionsberechnung herangezogen.

Bei einer Anwenderfrequenz von einmal monatlich auf einer Kopfhautoberfläche von 580 cm<sup>2</sup> ergab sich eine Exposition von max 150 ng/Tag. Bei Anwendung des TTC-Konzeptes auf Haarfarben wird ein Schwellenwert für genotoxische Cancerogene von 150 ng/Tag, für Stoffe der Cramer-Klasse III (nicht genotoxisch) von 90000 ng/Tag angegeben. Dem gegenüber steht die Exposition von max 150 ng/Tag, so dass die Industrie den Schluss zieht, dass von diesen Produkten keine Gefährdung für den Verbraucher ausgeht. Die Studie wird zur Zeit vom SCCP bewertet.

## **6 Intoxikation durch das Lösungsmittel Butyro-1,4-lacton (Gamma-Butyrolacton, GBL) in Nagellackentfernern**

Aus der Fachgruppe Vergiftungs- und Produktdokumentation des BfR wird aus aktuellem Anlass über einen Vergiftungsfall durch nichtbestimmungsgemäßen Gebrauch von Nagellackentferner-Pads mit dem Wirkstoff Butyro-1,4-lacton (GBL) berichtet.

Ein erwachsener Patient hatte Nagellackentferner-Pads, die mit dem Wirkstoff getränkt waren, in Wasser gelöst und getrunken. Danach traten Intoxikationssymptome mit psychomotorischen Störungen und behandlungsbedürftigen Tachykardien auf. Inzwischen werden von den Giftinformationszentren zunehmend ähnliche Fälle gemeldet, die durch Missbrauch von Lösemitteln in kosmetischen Produkten verursacht werden. Die Pads enthalten 40%ige Konzentrationen des Lösemittels. Es stellt sich die Frage, ob bei bestimmungsgemäßem vorhersehbarem Gebrauch auch inhalativ ein Gefährdungspotenzial gesehen wird. Dies ist aufgrund des niedrigen Dampfdrucks von 0,4 pPa, (20° C) und des hohen Siedepunktes von über 200° C nicht zu erwarten.

Um dem Missbrauch entgegen zu wirken und auch mögliche versehentliche Einnahme durch Kinder zu minimieren, wäre der Einsatz von Alternativstoffen nötig. Zur Risikobegrenzung wird von der Kommission empfohlen, diesen Problemstoff zu ersetzen.