

28. Sitzung der BfR-Kommission für kosmetische Mittel

Protokoll vom 18. Januar 2023

Die Kommission für kosmetische Mittel berät als ehrenamtliches und unabhängiges Sachverständigen-Gremium das Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) in Fragen aus dem Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz, nukleare Sicherheit und Verbraucherschutz (BMUV) 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 nach, ob Interessenkonflikte zu einzelnen Tagesordnungspunkten (TOP) oder speziellen Themen bestehen. Die Mitglieder geben an, dass diesbezüglich keine Interessenkonflikte vorliegen. Dies wird auch in einer Liste schriftlich dokumentiert.

TOP 3 Protokoll der 27. Sitzung

Das Protokoll der 27. Sitzung war den Teilnehmern vorab zur Kenntnis gegeben und einvernehmlich angenommen worden.

TOP 4 Berichte und Anfragen

Berichtet wird über Neues aus dem Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) sowie dem Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL). Weiterhin wird über Arbeiten der §64 Arbeitsgruppe, DIN und CEN sowie aus dem Arbeitskreis Lebensmittelchemischer Sachverständiger der Länder und des Bundes, AG „Kosmetische Mittel“ berichtet. Ergebnisse aus EU-Beratungen der Arbeitsgruppe „Kosmetische Mittel“ werden vorgestellt. Eine Zusammenfassung der letzten Sitzung der BfR-Kommission für Vergiftungen wird gegeben.

TOP 5 Aluminium – Allergen des Jahres

Die American Contact Dermatitis Society (ACDS) hat Aluminium (Al) zum "Allergen of the Year 2022" gewählt¹. Dies ist insofern überraschend, als der Local Lymph Node Assay (LLNA) und der Meer-schweinchen-Maximierungstest (GPMT) mit Aluminiumsalzen (Al-Salzen) keine sensibilisierende Po-tenz anzeigten, und nach bisherigen Erkenntnissen Al-Salze fast nicht durch die intakte Epidermis auf-genommen werden. So kam auch das Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) in seiner Stellung-nahme vom 20.07.2020 zu dem Schluss, dass gesundheitliche Beeinträchtigungen durch eine Al-Auf-nahme über die Haut aus entsprechenden Antitranspirantien unwahrscheinlich sind².

Somit stellt sich die Frage, ob es neue Erkenntnisse gibt, die eine Revision dieser Einschätzung erfor-dern. Welche neuen Stellungnahmen und Untersuchungen zur dermalen Absorption bzw. Penetra-tion und zur Sicherheit von Al-Salzen wurden seit 2020 veröffentlicht?

Sanajou und Mitarbeiter geben in ihrem 2021 im Journal of Applied Toxicology veröffentlichten Re-view-Artikel eine umfassende Übersicht über ältere und neuere, größere und kleinere Studien zur dermalen Absorption von Al³.

De Ligt et al. hatten in einer Untersuchung an 12 gesunden Frauen gezeigt, dass der Gebrauch eines Aluminiumchlorohydrat (ACH) enthaltenden Roll-on-Deos nur einen sehr geringen Beitrag zur syste-mischen Al-Exposition leistet⁴. 2022 publizierte die Arbeitsgruppe eine Follow-up-Studie. Trotz der 25-fachen Erhöhung der topischen Dosis im Vergleich zur vorherigen Studie ergaben nur 12 von 186 in zeitlichen Verlauf entnommene Blutproben (bei 2 von 12 Probandinnen) Ergebnisse ober-halb der unteren Bestimmungsgrenze (0,118 fg/ml). Der größte Teil des Aluminiums in der Formulie-rung blieb in den äußeren Hautschichten gebunden, ohne die Haut zu durchdringen. Der absorbierte Al-Anteil aus dem ACH-haltigen Antitranspirant betrug 0,00052 %⁵.

In einer 2020 publizierten Studie untersuchten Letzel und Mitarbeiter die Al-Konzentration im Plasma und im Urin bei 21 gesunden Probanden, die 14 Tage lang ein kommerzielles Al-haltiges Antitranspi-rant verwendeten. Es wurden keine Erhöhungen der Al-Konzentration im Plasma oder im Urin festge-stellt; Rasuren der Achselhöhle beeinflussten das Ergebnis nicht⁶.

Namentlich gekennzeichnete Beiträge der Kommissionsmitglieder geben die Meinung der jeweiligen Autorin/ des Autoren und nicht die des Bundesinstituts für Risikobewertung wieder.

¹ Bruze M, Netterlid E, Siemund I. Aluminum-Allergen of the Year 2022. *Dermatitis*. 2022 Jan-Feb 01;33(1):10-15. doi: 10.1097/DER.0000000000000836. PMID: 35029347.

² Bundesinstitut für Risikobewertung: Neue Studien zu aluminiumhaltigen Antitranspirantien: Gesundheitliche Beeinträchtigun-gen durch Aluminium-Aufnahme über die Haut sind unwahrscheinlich. Stellungnahme 030/2020 des BfR vom 20. Juli 2020. DOI 10.17590/20200720-103116

³ Sanajou S, Şahin G, Baydar T. Aluminium in cosmetics and personal care products. *J Appl Toxicol*. 2021 Nov;41(11):1704-1718. doi: 10.1002/jat.4228. Epub 2021 Aug 15. PMID: 34396567.

⁴ de Ligt R, van Duijn E, Grossouw D, Bosgra S, Burggraaf J, Windhorst A, Peeters PAM, van der Luijt GA, Alexander-White C, Vaes WHJ. Assessment of Dermal Absorption of Aluminum from a Representative Antiperspirant Formulation Using a 26 Al Microtracer Approach. *Clin Transl Sci*. 2018 Nov;11(6):573-581. doi: 10.1111/cts.12579. Epub 2018 Jul 27. PMID: 30052317; PMCID: PMC6226111.

⁵ de Ligt R, Westerhout J, Grossouw D, Buters TP, Rissmann R, Burggraaf J, Windhorst AD, Tozer S, Pappa G, Wall B, Bury D, Mason DR, Vaes WHJ. Assessment of dermal absorption of aluminium from a representative antiperspirant formulation using a (²⁶Al)Al microtracer approach: a follow-up study in humans. *Toxicol Res (Camb)*. 2022 May 31;11(3):511-519. doi: 10.1093/toxres/tfac029. PMID: 35782644; PMCID: PMC9244721.

⁶ Letzel M, Drexler H, Göen T, Hiller J. Impact of Daily Antiperspirant Use on the Systemic Aluminum Exposure: An Experi-mental Intervention Study. *Skin Pharmacol Physiol*. 2020;33(1):1-8. doi: 10.1159/000502239. Epub 2019 Sep 25. PMID: 31553995.

Das wissenschaftliche Komitee für Verbrauchersicherheit der EU-Kommission (SCCS) kam in seiner Stellungnahme SCCS/1644/22 zu der Ansicht, dass die aggregierte Al-Exposition durch Nahrungsmittel, Medikamente und Kosmetika möglicherweise Sicherheitsgrenzen überschreitet⁷. Auch das BfR hatte 2020 darauf hingewiesen, dass bei der Risikobewertung von Al alle Eintragspfade (und nicht allein Kosmetika) zu beachten sind².

In dem eingangs erwähnten Artikel „Aluminum – Allergen of the year 2022“ aus der Zeitschrift „Dermatitis“¹ steht zusammengefasst Folgendes:

Im Hinblick auf die Sensibilisierung bzw. Kontaktallergie gegen Al sind Impfstoffe und subkutane Immuntherapien (SCIT) die wichtigsten Sensibilisierungsquellen. Betroffene Patient:innen (Pat.) entwickeln juckende subkutane Knötchen, die monatelang persistieren können; in der Folge erleidet ein Teil dieser Pat. auch ein Ekzem, z. B. nach der Anwendung Al-haltiger Deos. Für die Epikutantestung wird meist Aluminiumchloridhexahydrat ($\text{AlCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$) verwendet; die Autoren empfehlen eine Testkonzentration von 10 % in Vaseline (Vas.), da mit 2 % nicht alle Fälle entdeckt würden. Zur Häufigkeit der Kontaktallergie wird ausgeführt, dass in Studien an Kindern bis zu 20 % positive Reaktionen, bei konsekutiven Patienten dagegen weniger als 1 % positive Reaktionen festgestellt wurden. Daher empfehlen sie die Aufnahme von $\text{AlCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ 10 % Vas. in eine Standardreihe für Kinder; bei Verdacht auf eine starke Sensibilisierung solle nur mit 2 % Vas. getestet werden.

In Schweden wurde den Autoren zufolge möglicherweise eine Zunahme der Al-Sensibilisierungen nach Wechsel von Aluminiumphosphat zu Aluminiumhydroxid als Adjuvans in Impfstoffen beobachtet. Die Autoren schlussfolgern, die Kontaktallergie gegen Aluminium sei früher als sehr selten angesehen worden, trete aber heutzutage häufiger auf. Dabei beziehen sie sich auf eine im selben „Dermatitis“-Heft publizierte Studie aus ihrer eigenen Arbeitsgruppe⁸.

In dem Artikel¹ werden „positive Reaktionen“ und „Kontaktallergie“ synonym verwendet, was nicht korrekt ist, da nicht berücksichtigt wird, dass eine positive Epikutantestreaktion auch falsch-positiv sein kann, oder eine nicht relevante Sensibilisierung anzeigen kann.

Bei der erwähnten Untersuchung handelt es sich um eine monozentrische Studie aus Malmö, Schweden⁸. In den Jahren 2010 bis 2017 wurden dort $\text{AlCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ 10 % Vas. und Aluminiumlactat 12 % Vas. bei 5.448 konsekutiven erwachsenen Pat. epikutan getestet. 48 Pat. (0,9 %) reagierten positiv auf mindestens eine der beiden Testzubereitungen. Atopiker:innen (Pat. mit atopischer Dermatitis, allergischer Rhinitis und/oder allergischem Asthma bronchiale) hatten eine signifikant höhere Reaktionsquote: 27/2006 (1,35 %) vs. 30/3441 (0,6 %). Von Juli 2012 bis Dezember 2017 wurde $\text{AlCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ 10 % Vas. außerdem bei 196 konsekutiven Kindern epikutan getestet. Zehn der Kinder (5,1 %) zeigten eine positive Reaktion. Auch hier hatten Atopiker:innen (Haut und/oder Atemwege) eine signifikant höhere Reaktionsquote: 8/90 (8,9 %) vs. 2/106 (1,9 %). Fragliche und irritative Testreaktionen werden in der Publikation nicht erwähnt. Die Autor:innen räumen ein, dass sie die klinische Relevanz der „Aluminium-Allergie“, also der positiven Epikutantestreaktionen, nicht systemisch untersucht haben. Allerdings ergäben sich „in vielen Fällen“ Hinweise auf eine klinische Relevanz, „zum Beispiel lokale Reaktionen wie persistierende juckende subkutane Knötchen nach allergenspezifischer Immuntherapie bei 11 von 48 Aluminium-allergischen Erwachsenen (23 %), (und) nach Impfungen bei 3 von 10

Namentlich gekennzeichnete Beiträge der Kommissionsmitglieder geben die Meinung der jeweiligen Autorin/ des Autors und nicht die des Bundesinstituts für Risikobewertung wieder.

⁷ SCCS (Scientific Committee on Consumer Safety), Opinion on the safety of aluminium in cosmetic products - Submission III, preliminary version of 6 May 2022, final version of 1 February 2023, SCCS/1644/22

⁸ Siemund I, Dahlin J, Hindsén M, Zimerson E, Antelmi A, Hamnerius N, Hauksson I, Isaksson M, Pontén A, Mowitz M, Svedman C, Bruze M. Contact Allergy to Two Aluminum Salts in Consecutively Patch-Tested Dermatitis Patients. *Dermatitis*. 2022 Jan-Feb 01;33(1):31-35. doi: 10.1097/DER.0000000000000787. PMID: 34570735.

Aluminium-allergischen Kindern (30 %). Andere, die aluminiumhaltige Deodorants verwendeten, berichteten über ein Ekzem in den Achselhöhlen“⁸.

Letztlich wurden also ganz überwiegend Epikutantestreaktionen unklarer Bedeutung auf die genannten Testzubereitungen beobachtet. Es ist nicht erkennbar, ob es sich wirklich um allergische oder nicht doch um falsch-positive, also irritative Reaktionen handelt. Man kann aus dieser Studie nicht ableiten, ob eine Kontaktallergie gegen Aluminium wirklich häufig auftritt. Diese Studie rechtfertigt die Aufnahme eines Aluminiumsalzes in die Standardreihe für die Epikutantestung nicht.

In einem Review-Artikel, der 2020 ebenfalls in der Zeitschrift „Dermatitis“ veröffentlicht wurde, kamen Kullberg et al. zu dem Schluss, dass trotz der weit verbreiteten Verwendung von Aluminium ein allergisches Kontaktekzem relativ selten auftritt⁹. Die Sensibilisierung würde häufig zufällig festgestellt, wenn Pat. beim Epikutantest mit Testkammern aus Aluminium auf diese Kammern reagierten.

Ein erster entsprechender Fallbericht wurde 1980 publiziert: Ein 13-jähriges Mädchen erlitt nach der Anwendung eines Al-haltigen Deos ein Axillenekzem, das sich nach dem Absetzen des Deos zurückbildete. Sie erhielt damals bereits seit 2 Jahren eine SCIT mit einem Aluminiumhydroxid-haltigen Präparat. Im Epikutantest ergab sich eine ringförmige Reaktion auf eine Testkammer (Finn-Chamber) aus Al; darüber hinaus traten stark positive Reaktionen auf verschiedene Al-Salze (2 % Aqu.) auf¹⁰.

In der Arbeit von Kullberg et al.⁹ wird eine tabellarische Übersicht über Einzelfallberichte von Kontaktallergie gegen Aluminium gegeben. Überwiegend handelt sich um Pat. mit juckenden subkutanen Knötchen nach SCIT, mit Tattoo-Reaktionen, mit einem Handekzem bei beruflicher Al-Exposition oder einem Axillenekzem nach Anwendung eines Al-haltigen Deodorants. Eine zweite tabellarische Übersicht zeigt Studien und Fallserien zur Aluminium-Allergie. Auch hier stehen Untersuchungen von Pat. mit juckenden subkutanen Knötchen nach SCIT im Vordergrund, von denen bis zu 50-100 % positiv auf epikutan getestete Al-Salze reagieren. Bei ungezielter Testung wurden positive Reaktionen auf $\text{AlCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ 2 % Vas. bei 0,2% der Pat. beobachtet. In einer französischen Studie reagierten 21 von 97 konsekutiv getesteten Kindern positiv auf $\text{AlCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ 2 % Vas. Zehn dieser Kinder litten aktuell oder früher an juckenden subkutanen Knötchen nach Impfungen oder SCIT¹¹. In einzelnen Fällen waren die Testergebnisse nicht reproduzierbar.

Mit genau diesem Aspekt, nämlich mit der Reproduzierbarkeit positiver Testreaktionen auf Al-Salze, befasste sich eine 2013 publizierte Untersuchung von Gente-Lidholm et al.¹². Dabei handelte es sich um eine Nachuntersuchung zu einer Studie über Kinder mit juckenden subkutanen Knötchen nach Impfung mit einer Al-hydroxid enthaltenden Vakzine in den 1990er Jahren¹³. Damals waren 645 von ca. 76.000 Geimpften (0,8 %) betroffen; die mediane Bestandsdauer der Knötchen betrug 4 Jahre. Bei

Namentlich gekennzeichnete Beiträge der Kommissionsmitglieder geben die Meinung der jeweiligen Autorin/ des Autors und nicht die des Bundesinstituts für Risikobewertung wieder.

⁹ Kullberg SA, Ward JM, Liou YL, Atwater AR, Hylwa S, Neeley AB, Warshaw EM. Cutaneous Reactions to Aluminum. *Dermatitis*. 2020 Nov/Dec;31(6):335-349. doi: 10.1097/DER.0000000000000633. PMID: 33186331.

¹⁰ Clemmensen O, Knudsen HE. Contact sensitivity to aluminium in a patient hyposensitized with aluminium precipitated grass pollen. *Contact Dermatitis*. 1980 Aug;6(5):305-8. doi: 10.1111/j.1600-0536.1980.tb04953.x. PMID: 7418388.

¹¹ Goiset A, Darrigade AS, Labrèze C, Boralevi F, Milpied B. Aluminium sensitization in a French paediatric patch test population. *Contact Dermatitis*. 2018 Dec;79(6):382-383. doi: 10.1111/cod.13087. Epub 2018 Aug 19. PMID: 30123966.

¹² Gente Lidholm A, Bergfors E, Inerot A, Blomgren U, Gillstedt M, Trollfors B. Unexpected loss of contact allergy to aluminium induced by vaccine. *Contact Dermatitis*. 2013 May;68(5):286-92. doi: 10.1111/cod.12053. PMID: 23601064; PMCID: PMC3734622.

¹³ Bergfors E, Trollfors B, Inerot A. Unexpectedly high incidence of persistent itching nodules and delayed hypersensitivity to aluminium in children after the use of adsorbed vaccines from a single manufacturer. *Vaccine*. 2003 Dec 8;22(1):64-9. doi: 10.1016/s0264-410x(03)00531-0. Erratum in: *Vaccine*. 2004 Mar 29;22(11-12):1586. PMID: 14604572.

455 der 645 betroffenen Kinder wurde eine Epikutantestung durchgeführt. 352 dieser Kinder (77 %) reagierten positiv auf $\text{AlCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ 2 % Vas., aber nur 17 / 211 (8 %) der gleichfalls geimpften Geschwister ohne Knötchen¹³. Bei der Nachuntersuchung wurden 241 der in den 1990er Jahren betroffenen Kinder mit juckenden subkutanen Knötchen nach Impfung und mit positivem Epikutantest auf $\text{AlCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ 2 % Vas. im Abstand von 5-9 Jahren nachgetestet. Nur 23 % dieser Pat. zeigten erneut eine positive Reaktion; bei 186 / 241 (77 %) der Getesteten war keine Reaktion zu beobachten¹².

Zusammenfassend kann man Folgendes festhalten:

Der Ausdruck „Allergen of the Year“ suggeriert ein neues, wichtiges, oder zunehmend bedeutendes Allergen. Das ist bei Aluminium nicht der Fall. Es ist seit Langem bekannt, dass die Epikutantestung mit Al-Salzen viele positive Testreaktionen bei geimpften Kindern und SCIT-Pat. mit juckenden subkutanen Knötchen auslöst. In seltenen Fällen kommt es auch zu einem Axillenekzem nach Anwendung eines Al-haltigen Deodorants bzw. Antitranspirants. Die Reaktivität auf $\text{AlCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ im Epikutantest bildet sich meist nach Jahren zurück. Nach wie vor gibt es keine Evidenz für eine Sensibilisierung gegen Aluminium durch kosmetische Mittel.

Im Plenum: Es wird die Frage gestellt, warum sich die Sensibilisierungen auf Aluminium mit der Zeit zurückbilden. Dies kann nicht eindeutig beantwortet werden. Es wäre denkbar, daß aufgrund mangelnder Re-Exposition die Auslöseschwelle so weit ansteigt, dass der Epikutantest nicht mehr positiv wird.

TOP 6 Dermale Absorption – neue Methoden und Modellierungsansätze

Ein Experte berichtet zu neuen Methoden der Bestimmung bzw. Abschätzung der dermalen Absorption. Ein Verständnis davon, wie ein Stoff in den Körper aufgenommen, verteilt, metabolisiert und ausgeschieden wird (ADME), ist wesentlich für seine Sicherheitsbewertung. Zunehmend an Bedeutung gewinnen computergestützte Modelle, die ADME-Prozesse auf der Basis verfügbarer wissenschaftlicher Daten simulieren und die innere Exposition und schlussendlich die Toxizität vorhersagen können. Ein wesentlicher Parameter für kosmetische Mittel ist die Aufnahme über die Haut.

Um Modelle zu validieren, die die Hautabsorption abbilden können, wurden von der ADME Task Force von Cosmetics Europe 50 Chemikalien evaluiert. Diese Chemikalien wurden auf der Basis klassischer physikochemischer Parameter wie Molekulargewicht, logP, pKa und Wasserlöslichkeit in 10 Cluster unterteilt. Um Probleme bei der Wiederfindung zu vermeiden, wurden leicht flüchtige Substanzen ausgeschlossen. Bestimmt wurden die Löslichkeit bei Sättigung in 5 Lösemitteln, die Stabilität gegenüber dem Hautmetabolismus, sowie der Metabolismus in frischer exzidierte Humanhaut (letzteres nur für 10 Stoffe)¹⁴. Weiterhin wurde die Verteilung in der Haut (% im Stratum corneum, in der viablen Epidermis, in der Dermis) der Verteilungskoeffizient zwischen benachbarten Hautschichten sowie der Diffusionskoeffizient in jeder Hautschicht bestimmt¹⁵. Zur Vorhersage der Hautabsorption wurden außerdem sechs verschiedene Modelle verglichen¹⁶. Dafür wurden in silico modellierte

Namentlich gekennzeichnete Beiträge der Kommissionsmitglieder geben die Meinung der jeweiligen Autorin/ des Autors und nicht die des Bundesinstituts für Risikobewertung wieder.

¹⁴ Grégoire S et al. *Journal of Solution Chemistry*. 2017;46(7):1349-63.
Eilstein J et al. *Journal of Applied Toxicology*. 2020;40(3):416-33.
Géniès C et al. *Journal of Applied Toxicology*. 2019;39(2):385-97 ; 2020;40(2):313-26

¹⁵ Gerstel D et al. *Toxicology in Vitro*. 2016;34:153-60
Jacques-Jamin C, et al. 2017;30(5): 234-245
Grégoire S et al. *Skin Pharmacology and Physiology*. 2019;32(3):117-24
Hewitt NJ et al. *Journal of Applied Toxicology*. 2020;40(3):403-15
Rothe H et al. *Journal of Applied Toxicology*. 2017;37(7):808-16
Ellison CA, et al. *Toxicology in Vitro*. 2020:104990

¹⁶ Grégoire S et al. *Computational Toxicology*. 2021;100177

Werte zur dermalen Verteilung und Aufnahme mit Werten, die in vitro mit der Franz-Diffusionszelle gemessen wurden, verglichen. Die Untersuchungen ergaben, dass keines der untersuchten Modelle den Hautmetabolismus abbildete; die Flüchtigkeit einer Substanz sollte bei der Modellierung mitberücksichtigt werden. Keines der Modelle konnte die Verteilung der Stoffe über die verschiedenen Hautkompartimente gut vorhersagen. Die dermale Abgabe („dermal delivery“) – ein Summenparameter, der den prozentualen Anteil einer Substanz in viabler Epidermis, Dermis plus Rezeptorflüssigkeit beschreibt – wurde von einem Modell (TCAT) für Finite-Dosis-Bedingungen mit phosphatgepuffeter Salzlösung als Vehikel am besten vorhergesagt. Geplant ist, die Eigenschaften einer Formulierung zu definieren, welche die Hautabsorption maßgeblich bestimmen. Außerdem soll ein Standardprotokoll entwickelt und validiert werden, mit dem die Werte für die Verteilungs- und Diffusionskonstanten gemessen werden können, sowie ein Weg definiert werden, um diese Werte in den verschiedenen Modellen zur physiologie-basierten pharmakokinetischen Modellierung (PBPK) zu verwenden.

Ein zweiter Experte berichtet anhand des Beispiels Bisphenol A (BPA) über neue Entwicklungen zum Thema PBPK-Modellierung bei Exposition über den dermalen Pfad. Bei der PBPK-Modellierung wird das Verhalten einer Substanz im Körper untersucht und ihre ADME in Zusammenhang mit der Veränderung der Substanzkonzentration im Körper über einen Zeitraum mathematisch modelliert. So ist es möglich, das Ausmaß der internen Exposition gegenüber einer Chemikalie abzuschätzen. Für BPA wurde zuerst ein PBPK-Modell für intravenöse Applikation erarbeitet; dieses wurde verfeinert und ergänzt durch ein Modell für orale Aufnahme von BPA. In einem nächsten Schritt wurde das Modell noch einmal verfeinert und seine Vorhersagegüte bestätigt, ehe es für den dermalen Aufnahmepfad erweitert wurde. Durch abermalige Verfeinerung und Verifizierung wurde dann das finale Modell für die dermale Aufnahme entwickelt¹⁷. Da die experimentelle Datenlage zu BPA umfangreich ist, war es möglich, ein PBPK-Modell für die dermale Exposition über den Kontakt mit der Handinnenfläche zu entwickeln und partiell zu verifizieren. Die Ergebnisse sind wichtig für die Interpretation von Daten aus dem Human-Biomonitoring, um die externe und interne Exposition miteinander verknüpfen zu können.

TOP 7 Cannabidiol in Mundpflegemitteln

In letzter Zeit werden häufiger Mundpflegemittel mit Cannabidiol (CBD) in den Handel gebracht. Dies wirft die Frage auf, wie die Sicherheit solcher Mundpflegeöle zu bewerten ist. Angeboten werden Öle mit bis zu 30 % Cannabidiol. Laut der Anwendungshinweise der Hersteller sollen in der Regel 3-10 Tropfen ca. 30 Sekunden im Mund verteilt und dann ausgespuckt werden. CBD kann Leberschäden verursachen; die Überschreitung einer oralen Aufnahme von 300 mg/Tag wird als gesundheitsschädlich angesehen (LOAEL-Wert: 4,3 mg/kg Körpergewicht/Tag). Die durchschnittliche Bioverfügbarkeit bei oraler Aufnahme liegt bei 6 %, kann aber höher liegen, wenn gleichzeitig fettthaltige Lebensmittel verzehrt werden. Bei der Verwendung von Mundpflegeölen mit CBD soll die Aufnahme über die Mundschleimhaut erfolgen; die Frage nach der Bioverfügbarkeit unter diesen Umständen ist wichtig für die Sicherheitsbewertung. Entsprechende Daten liegen zu einem Arzneimittel vor, das 2,5 Gewichtsprozent Cannabidiol enthält. Die Frage ist, ob diese Daten für die Sicherheitsbewertung von Mundpflegeölen verwendet werden können. Ein wesentlicher Unterschied zwischen oraler Aufnahme mit gastrointestinaler Resorption und Aufnahme über die Mundschleimhaut ist die Umgehung der Metabolisierung im Darm und in der Leber (First-Pass-Effekt), die bei oraler Aufnahme eine wichtige Rolle spielt.

Namentlich gekennzeichnete Beiträge der Kommissionsmitglieder geben die Meinung der jeweiligen Autorin/ des Autors und nicht die des Bundesinstituts für Risikobewertung wieder.

¹⁷ Wisniewska et al. Toxicology and Applied Pharmacology 2023;459:116357

Im Plenum: Im Unterschied zu einem Mundpflegeöl wird ein oral aufzunehmendes Arzneimittel verschluckt. Aufgrund fehlender Daten kann zurzeit die Relevanz einer Aufnahme von Cannabidiol über die Mundschleimhaut nicht beurteilt werden.

TOP 8 Theophyllin aus pflanzlichen Rohstoffen in kosmetischen Mitteln

Theophyllin wurde im Rahmen der 18. Anpassung an den technischen Fortschritt der CLP-Verordnung als reproduktionstoxisch Kategorie 1B eingestuft. Damit wird Theophyllin in kosmetischen Mitteln im Rahmen der zukünftigen 6. CMR-Omnibus-Verordnung verboten werden. Theophyllin ist in geringen Konzentrationen in pflanzlichen Materialien und Extrakten – wie z.B. in Kakao und Teeblättern sowie in Kaffeebohnen und Kolanüssen - enthalten, die in kosmetischen Mitteln verwendet werden. Deshalb stellt sich die Frage, welche „kleinen Mengen“ (i. S. v. Art. 17 EU-Kosmetik-Verordnung) an Theophyllin aus pflanzlichen Rohstoffen und Extrakten aus toxikologischer Sicht im kosmetischen Produkt toleriert werden können. Als Reinstoff ist Theophyllin umfassend toxikokinetisch und toxikologisch charakterisiert. Es wird schnell und vollständig im Magen-Darm-Trakt resorbiert. Der maximale Spiegel im Serum ist nach 0,5 – 2 Stunden erreicht, die Plasmahalbwertszeit beim Menschen beträgt 3 – 11 Stunden. Theophyllin wird primär in der Leber metabolisiert und über den Urin ausgeschieden. Die Hautpenetration beträgt maximal 10 %¹⁸. Theophyllin ist nicht hautsensibilisierend oder augenreizend und besitzt kein mutagenes/kanzerogenes Potential. Allerdings besitzt es ein reproduktionstoxisches Potential mit definiertem Schwellenwert (30 mg/kg KGW/Tag)¹⁹. Eine Abschätzung der Sicherheitsmarge für 100 ppm Theophyllin in einer Bodylotion nach den Notes of Guidance des SCCS (11. Revision (SCCS/1628/21)) ergibt einen Wert im 10000er-Bereich. Danach könnten Theophyllin-Spuren aus pflanzlichen Rohstoffen und Extrakten in einer maximalen Konzentration von 100 ppm (0,01 %) in kosmetischen Produkten als sicher bewertet werden.

Im Plenum: Nachgefragt wird nach der aggregierten Exposition. Die Frage wird dahingehend beantwortet, dass bei Zugrundelegung der SCCS-Herangehensweise für aggregierte Exposition die Sicherheitsmarge immer noch über 10000 liegt.

TOP 9 Festlegung der neuen Sitzungstermine

Der 22. Juni 2023 wird als Termin für die nächste Sitzung der Kommission für kosmetische Mittel festgelegt. Für die übernächste Sitzung der Kommission für kosmetische Mittel wird der 13. Dezember 2023 anvisiert.

TOP 10 Sonstiges

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

Namentlich gekennzeichnete Beiträge der Kommissionsmitglieder geben die Meinung der jeweiligen Autorin/ des Autors und nicht die des Bundesinstituts für Risikobewertung wieder.

¹⁸ Ademola JI et al, Cutaneous metabolism of theophylline by the human skin, J Invest Dermatol 1992 Mar;98(3):310-4
Van de Sandt JJM, et al. 2004; Regul.Toxicol. Pharmacol., 39, 271-281 (Abstract) · DOI: [10.1016/j.yrtph.2004.02.004](https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2004.02.004)

¹⁹ Shibata M, Wachi M, Kawaguchi M, Kojima J, Onodera K (2000) Teratogenic and fetal toxicity following intravenous theophylline administration in pregnant rabbits is related to maternal drug plasma levels, Methods Find. Exp. Clin. Pharmacol. 22, 101–107 DOI: [10.1358/mf.2000.22.2.796072](https://doi.org/10.1358/mf.2000.22.2.796072)