

Aluminiumhaltige Antitranspirantien tragen zur Aufnahme von Aluminium bei

Stellungnahme Nr. 007/2014 des BfR vom 26. Februar 2014*

Mit Antitranspirantien werden kosmetische Mittel mit schweißhemmender Wirkung bezeichnet, die als Roller, Stick, Creme oder Aerosol zum Sprühen angeboten werden. Die schweißhemmende Wirkung wird durch Aluminiumsalze erzielt, die über einen bestimmten Zeitraum die Ausgänge der Schweißkanäle verschließen. Die gesundheitliche Unbedenklichkeit von Aluminium aus Antitranspirantien wird immer wieder kritisch hinterfragt. Dies gilt insbesondere im Hinblick auf eine mögliche Beteiligung an der Entwicklung der Alzheimer-Krankheit und der Entstehung von Brustkrebs. Wissenschaftlich erwiesen ist, dass hohe Aluminiumdosen neurotoxische Wirkungen beim Menschen und embryotoxische Effekte in Tierstudien zeigen.

Wenig bekannt ist jedoch über die Aufnahme und Wirkung von Aluminium aus kosmetischen Mitteln über die Haut. Hier fehlen wichtige Studien mit Humandaten. Dagegen ist die Aufnahme und Wirkung von Aluminium über die Nahrung gut untersucht. Aluminium ist als Element der Erde in vielen pflanzlichen Lebensmitteln und in Trinkwasser natürlicherweise enthalten. Zudem sind einige Aluminiumverbindungen als Lebensmittelzusatzstoffe in bestimmten Mengen zugelassen. Neben Antitranspirantien können auch dekorative Kosmetika, wie Lippenstift und Lidschatten, sowie Zahnpasten oder Sonnencremes Aluminium enthalten.

Die europäische Behörde für Lebensmittelsicherheit (EFSA) hat eine tolerierbare wöchentliche Aufnahmemenge (tolerable weekly intake, TWI) von 1 Milligramm (mg) Aluminium je Kilogramm Körpergewicht für die orale Aufnahme über die Nahrung abgeleitet. In ihrer gesundheitlichen Bewertung gibt die EFSA für alle Aluminiumverbindungen, die über die Nahrung aufgenommen werden, eine mittlere Bioverfügbarkeit von 0,1 % an. Dies entspricht einer systemisch verfügbaren täglich tolerierbaren Menge von 0,143 Mikrogramm (μg) je Kilogramm (kg) Körpergewicht. Für einen 60 kg schweren Erwachsenen gilt damit eine systemisch verfügbare Dosis von 8,6 μg pro Tag als unbedenklich.

Das Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) hat die geschätzte Aluminiumaufnahme aus Antitranspirantien bewertet. Dazu wurden die aus experimentellen Studien ermittelten Daten zur dermalen Aufnahmemenge von Aluminium aus Antitranspirantien für gesunde sowie für geschädigte Haut zugrunde gelegt. Die errechneten systemischen Aufnahmemengen liegen für die gesunde Haut mit rund 10,5 μg über den 8,6 μg pro Tag, die für einen 60 kg schweren Erwachsenen als unbedenklich angesehen werden. Sie liegen damit bei täglichem Gebrauch über der tolerierbaren wöchentlichen Aufnahmemenge der EFSA. Die Werte für geschädigte Haut, beispielsweise Verletzungen durch eine Rasur, liegen um ein Vielfaches darüber. Somit wird allein durch die tägliche Benutzung eines aluminiumhaltigen Antitranspirants der TWI möglicherweise komplett ausgeschöpft. Darüber hinaus müssen weitere Aluminiumaufnahmequellen, wie beispielsweise Lebensmittel, Kochutensilien oder weitere Kosmetika, berücksichtigt werden.

Verbraucherinnen und Verbraucher nehmen bereits über Lebensmittel hohe Mengen Aluminium auf, und die wöchentlich tolerierbare Aufnahmemenge ist wahrscheinlich bei einem Teil der Bevölkerung alleine durch Lebensmittel ausgeschöpft. Bei langfristiger Anwendung aluminiumhaltiger kosmetischer Mittel könnte der TWI dauerhaft überschritten werden und sich Aluminium im Körper anreichern. Wissenschaftliche Unsicherheiten bestehen derzeit aber

*Hierzu liegt eine Neubewertung des BfR vom 20. Juli 2020 vor (<https://www.bfr.bund.de/cm/343/neue-studien-zu-aluminiumhaltigen-antitranspirantien-gesundheitliche-beeintr%C3%A4chtigungen-durch-aluminium-aufnahme-ueber-die-haut-sind-unwahrscheinlich.pdf>)

noch u.a. in Bezug auf die tatsächliche Penetrationsrate und die Langzeitfolgen chronischer Aluminiumexposition.

Die individuelle Aluminiumaufnahme kann prinzipiell reduziert werden. Aluminiumhaltige Kosmetika, wie Antitranspirantien oder Cremes, tragen zur Gesamtaufnahme von Aluminium bei. Die Aluminiumaufnahme durch Antitranspirantien kann vor allem gesenkt werden, indem diese nicht unmittelbar nach der Rasur bzw. bei geschädigter Achselhaut verwendet werden. Es kann auch ein Deodorant ohne Aluminiumsalze verwendet werden.

Ein kausaler Zusammenhang zwischen der erhöhten Aluminiumaufnahme durch Antitranspirantien und der Alzheimer-Krankheit bzw. Brustkrebs konnte trotz einer Reihe entsprechender Studien aufgrund der inkonsistenten Datenlage wissenschaftlich bisher nicht belegt werden.

Aus Sicht des BfR besteht vor allem Forschungsbedarf hinsichtlich der tatsächlichen Aufnahmemenge von Aluminium über die Haut. Außerdem fehlen dem BfR Daten für eine Risikobewertung von Aluminium nach langfristiger dermalen Exposition. Erst mit solchen Informationen kann eine abschließende gesundheitliche Risikobewertung zu aluminiumhaltigen Antitranspirantien und weiteren aluminiumhaltigen Kosmetika vorgenommen werden.

|  | | BfR-Risikoprofil: Aluminium in Antitranspirantien (Stellungnahme Nr. 007/2014) | | |
|--|--|---|---|-----------------------------|
| A Betroffen sind | Allgemeinbevölkerung  | | | |
| B Wahrscheinlichkeit einer gesundheitlichen Beeinträchtigung bei der Verwendung von einem aluminiumhaltigen Antitranspirant | Praktisch ausgeschlossen | Unwahrscheinlich | Möglich | Wahrscheinlich Gesichert |
| C Schwere der gesundheitlichen Beeinträchtigung bei der Verwendung von einem aluminiumhaltigen Antitranspirant [1] | Keine unmittelbare Beeinträchtigung | | | |
| D Aussagekraft der vorliegenden Daten [2] | Hoch: Die wichtigsten Daten liegen vor und sind widerspruchsfrei | Mittel: Einige wichtige Daten fehlen oder sind widersprüchlich | Gering: Zahlreiche wichtige Daten fehlen oder sind widersprüchlich | |
| E Kontrollierbarkeit durch Verbraucher [3] | Kontrolle nicht notwendig | Kontrollierbar durch Vorsichtsmaßnahmen | Kontrollierbar durch Verzicht | Nicht kontrollierbar |

Dunkelblau hinterlegte Felder kennzeichnen die Eigenschaften des in dieser Stellungnahme bewerteten Risikos (nähere Angaben dazu im Text der Stellungnahme Nr. 007/2014 des BfR vom 26. Februar 2014)

Erläuterungen

Das Risikoprofil soll das in der BfR-Stellungnahme beschriebene Risiko visualisieren. Es ist nicht dazu gedacht, Risikovergleiche anzustellen. Das Risikoprofil sollte nur im Zusammenhang mit der Stellungnahme gelesen werden.

Zeile C – Schwere der gesundheitlichen Beeinträchtigung bei der Verwendung von aluminiumhaltigen Antitranspirantien

[1] - Aluminium zeigt in hoher Dosis entwicklungs- und neurotoxische Effekte. Ein kausaler Zusammenhang von erhöhter Aluminiumaufnahme und dem Auftreten von Brustkrebs bzw. der Alzheimer-Krankheit ist bislang aufgrund der inkonsistenten Datenlage wissenschaftlich nicht belegt.

Zeile D – Aussagekraft der Daten

[2] - Es fehlen Humandaten. Das BfR sieht Forschungsbedarf hinsichtlich der tatsächlichen Aufnahmemenge von Aluminium über die Haut sowie Daten zur langfristigen dermalen Exposition gegenüber Aluminium.

Zeile E - Kontrollierbarkeit durch Verbraucher

[3] - Die Angaben in der Zeile „Kontrollierbarkeit durch Verbraucher“ sollen keine Empfehlung des BfR sein, sondern haben beschreibenden Charakter. Die individuelle Aluminiumaufnahme kann reduziert werden. Kosmetika wie aluminiumhaltige Antitranspirantien oder Cremes tragen zur Gesamtaufnahme von Aluminium bei. Die Aluminiumaufnahme kann vor allem gesenkt werden, indem aluminiumhaltige Antitranspirantien nicht unmittelbar nach der Rasur bzw. bei geschädigter Achselhaut verwendet werden. Es können Deodorants ohne Aluminiumsalze verwendet werden.

1 Gegenstand der Bewertung

Als dritthäufigstes Element der Erdkruste ist Aluminium ein natürlicher Bestandteil des Trinkwassers und vieler unbehandelter Lebensmittel, wie beispielsweise von Früchten und Gemüse. Weitere Quellen für die Aluminiumaufnahme des Menschen sind bestimmte Lebensmittelzusatzstoffe und aluminiumhaltige Bedarfsgegenstände für Lebensmittel wie Kochutensilien, Dosen, Folien oder Tuben, aus denen das Leichtmetall auf die Speisen übergehen kann. 2008 wurde von der europäischen Behörde für Lebensmittelsicherheit (EFSA) eine tolerierbare wöchentliche Aufnahmemenge (tolerable weekly intake, TWI) von 1 mg Aluminium/kg Körpergewicht festgesetzt. Eine weitere Aluminium-Expositionsquelle sind kosmetische Mittel. In Antitranspirantien werden Aluminiumsalze wegen ihrer schweißhemmenden Wirkung eingesetzt.

In den vergangenen Jahren ist die gesundheitliche Unbedenklichkeit der Aluminiumaufnahme aus den genannten Quellen einschließlich kosmetischer Mittel immer wieder hinterfragt worden. Dies gilt vor allem im Hinblick auf die mögliche Entwicklung von Brustkrebs oder der Alzheimer-Krankheit. Es gibt Berichte, nach denen bei Alzheimer-Patienten erhöhte Aluminiumkonzentrationen in den betroffenen Hirnregionen gefunden wurden.

Aufgrund neuerer Studien, u.a. zur Penetration von Aluminiumsalzen aus Antitranspirantien durch die menschliche Haut (Pineau et al., 2012), sowie Risikobewertungen durch Frankreich und Norwegen (AFSSAPS, 2011; VKM, 2013), hat das Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) die Exposition des Verbrauchers gegenüber Aluminium aus Antitranspirantien gesundheitlich bewertet. Auch der wissenschaftliche Ausschuss für Verbrauchersicherheit der EU-Kommissionen (Scientific Committee on Consumer Safety, SCCS) erarbeitet momentan eine Risikobewertung zu Aluminium in kosmetischen Produkten.

2 Ergebnis

Die geschätzte Aluminiumaufnahmemenge aus Antitranspirantien liegt möglicherweise in dem Bereich, der von der EFSA als tolerierbare wöchentliche Aufnahmemenge festgesetzt wurde (TWI). Die Überschreitung dieses Wertes führt zu einer Verringerung des Sicherheitsabstandes zu der (höchsten) Dosis, die im Tierversuch (gerade noch) keine gesundheitsschädlichen Effekte verursachte (NOAEL, no observed adverse effect level).

Ein Zusammenhang zwischen der erhöhten Aluminiumaufnahme durch Antitranspirantien, aber auch durch Lebensmittel bzw. Trinkwasser oder bestimmter aluminiumhaltiger Medikamente (sog. Antazida) und der Alzheimer-Krankheit bzw. Brustkrebs konnte trotz einer Reihe entsprechender Studien aufgrund der inkonsistenten Datenlage bisher nicht wissenschaftlich fundiert belegt werden.

Verbraucherinnen und Verbraucher nehmen bereits über Lebensmittel hohe Mengen Aluminium auf, und die wöchentlich tolerierbare Aufnahmemenge ist wahrscheinlich bei einem Teil der Bevölkerung alleine durch Lebensmittel ausgeschöpft. Bei langfristiger Anwendung aluminiumhaltiger kosmetischer Mittel könnte der TWI dauerhaft überschritten werden und sich Aluminium im Körper anreichern. Wissenschaftliche Unsicherheiten bestehen derzeit aber noch u.a. in Bezug auf die tatsächliche Penetrationsrate und die Langzeitfolgen chronischer Aluminiumexposition.

Die individuelle Aluminiumaufnahme kann reduziert werden. Kosmetika, wie aluminiumhaltige Antitranspirantien oder Cremes, können zur Gesamtaufnahme von Aluminium beitragen.

Die Aufnahme durch aluminiumhaltige Antitranspirantien kann vor allem gesenkt werden, indem diese nicht unmittelbar nach der Rasur bzw. bei geschädigter Achselhaut verwendet werden. Es kann ein Deodorant ohne Aluminiumsalze verwendet werden.

3 Begründung

Das BfR hat das Vorkommen von Aluminium in bestimmten Lebensmitteln und Bedarfsgegenständen in der Vergangenheit bereits mehrfach bewertet (BfR 2012, 2008, 2007, 2002). Da Aluminiumsalze häufig in Antitranspirantien eingesetzt werden, wird der Eintrag von Aluminium aus derartigen kosmetischen Mitteln, zuzüglich der bereits genannten Quellen, abgeschätzt und bewertet.

3.1 Risikobewertung

Eine aktuelle Literaturrecherche wurde in folgenden Datenbanken durchgeführt: DIMDI's Datenbanken, ISI/Web of Science, Pubmed, Scopus, ScienceDirect, NTP, Litdoc, Chemici (Stand: September 2013).

3.1.1 Agens

Eine der Hauptexpositionsquellen von Aluminium für den Menschen sind Lebensmittel. Als dritthäufigstes Element der Erdkruste ist Aluminium natürlicher Bestandteil insbesondere der pflanzlichen Nahrung des Menschen (EFSA, 2008). Viele Verbindungen des Metalls sind bei neutralem pH wasserunlöslich; bei saurem oder basischem pH erhöht sich jedoch die Löslichkeit. Das Vorhandensein von Aluminium in Lebensmitteln kann auf verschiedene Quellen zurückgeführt werden. Neben dem genannten natürlichen Vorkommen können bestimmten Lebensmitteln aluminiumhaltige Zusatzstoffe beigelegt werden. Darüber hinaus kann Aluminium aus aluminiumhaltigen Lebensmittelbedarfsgegenständen, wie z.B. Kochgeschirr, Küchengeräten und Verpackungsmaterialien, ins Lebensmittel migrieren. Daneben kommt Aluminium auch in Trinkwasser, bestimmten Arzneimitteln und Verbraucherprodukten vor. In der Kosmetik werden Aluminiumverbindungen, seit Anfang der 1960er Jahre vor allem das Aluminiumchlorohydrat (Aluminiumhydroxychlorid, CAS-Nr. 1327-41-9), als aktive Inhaltsstoffe überwiegend in Antitranspirantien eingesetzt. Während die Verwendung von Substanzen, die zur Gruppe der Aluminiumzirkoniumchloridhydroxide bzw. ihrer Komplexe mit Glycin gehören, durch die europäische Kosmetik-Verordnung (Verordnung (EG) Nr. 1223/2009) auf maximal 20 % (als wasserfreies Aluminiumzirkoniumchloridhydroxid) begrenzt ist, wird Aluminiumchlorohydrat gegenwärtig nicht reguliert. Nach Informationen des BfR sind Einsatzkonzentrationen von ca. 20 % in Antitranspirantien durchaus üblich. Dies entspricht einem Aluminium-Anteil von ca. 5 %. Die Gruppenmerkblätter des Industrieverbandes Körperpflege- und Waschmittel e.V. geben dagegen z.B. für Antitranspirant-Cremes Konzentrationen von bis zu 30 % Aluminiumchlorohydrat an (IKW, 2012). Darüber hinaus finden sich Aluminiumverbindungen u.a. als Ummantelung von Titandioxid in Sonnenschutzmitteln, als Farbpigment in dekorativer Kosmetik sowie in Form von Aluminiumfluorid in einigen Zahnpasten.

Schweißhemmend wirkt Aluminium zum einen durch die Eigenschaft, die Haut zusammenzuziehen (adstringierende Wirkung) und zum anderen durch die Bildung eines gelartigen Protein-Komplexes, der wie eine Art Pfropfen temporär die Ausführungsgänge der Schweißkanäle verschließt.

3.1.2 Gefährdungspotenzial

Aluminiumverbindungen können die Haut reizen. Irreversible toxische Effekte sind nach dermalen Auftragung in der Literatur jedoch nicht beschrieben. Zur Aufnahme von Aluminium über die Haut, z.B. aus kosmetischen Mitteln, liegen dem BfR bisher nur wenige Daten vor (siehe Punkt 3.1.3 Exposition). Eine *In-vivo*-Studie ergab eine Penetrationsrate von ca. 0,014 % (Flarend et al., 2001).

Nach oraler Aufnahme ist die Resorption des Aluminiums aus dem Gastrointestinaltrakt des Menschen normalerweise gering: Sie beträgt maximal 1 % und kann bei hohen Zufuhrmengen (>1 g Aluminium) bis auf 0,01 % absinken. In Gegenwart bestimmter Anionen wie Citrat oder Ascorbat (z.B. aus Fruchtsäften) kann die orale Resorption erhöht sein. Die Konzentration im Blutserum wird mit 1-3 µg/L angegeben (Liao et al., 2004).

Die Aluminiumaufnahme über die Nahrung ist großen individuellen Schwankungen unterworfen und liegt bei Erwachsenen im Bereich zwischen 1,6 mg und 13 mg pro Tag (EFSA, 2008). Bei der Aufnahme über die Nahrung ist die akute Toxizität des Aluminiums gering. Interaktionen mit dem Phosphat- und Calciumstoffwechsel sind beim Menschen sowie tierexperimentell belegt. Mit hohen Dosen von Aluminiumchlorid (355 mg/kg) kam es bei Mäusen zur Reduktion der Phosphatretention. Mit 0,1 % und 0,2 % Aluminiumchlorid im Futter wurden funktionelle oder neurochemische Veränderungen beobachtet. Eine für die Alzheimer-Krankheit typische neurofibrilläre Degeneration wurde in Tierstudien, in denen Aluminium verfüttert wurde, dagegen nicht nachgewiesen.

In hohen Dosen traten in reproduktionstoxikologischen Studien auch embryotoxische Effekte auf, teratogene Wirkungen (Fehlbildungen) wurden aber nicht beobachtet (Schmidt und Grunow, 1991). Die 2008 vom AFC-Panel (Panel on food additives, flavourings, processing aids and materials in contact with food) der EFSA bewerteten oralen Fütterungsstudien an verschiedenen Spezies (Maus, Ratte, Hund) zeigten für die niedrigste noch wirksame Dosis (LOEL, lowest-observed-effect-level) Werte zwischen 50 und 75 mg/kg Körpergewicht und Tag. Für den niedrigsten LOEL-Wert aus diesen Studien wurde zusätzlich zu dem üblichen Unsicherheitsfaktor von 100 ein weiterer Faktor von 3 für die Unsicherheiten aufgrund der Datenbasis (kein definierter Wert für die höchste Dosis ohne Effekt (NOAEL), keine chronischen Studien) berücksichtigt. Daraus resultierte ein TWI von 1,2 mg/kg Körpergewicht. Analog hierzu ergab der niedrigste NOAEL von 10 mg/kg Körpergewicht und Tag einer entwicklungsneurotoxischen Studie an Mäusen einen TWI von 0,7 mg/kg Körpergewicht. Aus beiden Werten hat das AFC-Panel der EFSA 2008 einen TWI von 1 mg/kg Körpergewicht abgeleitet (JECFA, 2012; EFSA, 2008).

Für alle Aluminiumverbindungen aus der Nahrung gibt die EFSA eine mittlere orale Bioverfügbarkeit von 0,1 % an. Somit lässt sich der TWI für einen 60 kg schweren Erwachsenen auf eine systemisch verfügbare Dosis von 8,6 µg/Tag (0,0086 mg/Tag) umrechnen.

Demgegenüber ergab eine neuere Studie zur Entwicklungsneurotoxizität an Ratten von Poirier et al. (2011) einen NOAEL von 30 mg/kg Körpergewicht und Tag. Unter Einberechnung eines Unsicherheitsfaktors von 100 ermittelte der gemeinsame FAO/WHO-Sachverständigenausschuss für Lebensmittelzusatzstoffe (Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, JECFA), abweichend zum TWI der EFSA, eine vorläufig tolerierbare Aufnahmemenge (provisional tolerable weekly intake, PTWI) von 2 mg/kg Körpergewicht/Woche (JECFA, 2012).

Neurotoxische Wirkungen am Menschen zeigten sich u.a. bei in hohen Dosen parenteral exponierten Patienten in Form einer sogenannten Dialyse-Enzephalopathie (Candy et al., 1992). Parenteral, d.h. nicht über die Nahrung, sondern unter Umgehung des Magen-Darmtrakts direkt in den Körper verabreichtes Aluminium (beispielsweise als Medikament) verteilt sich in allen Geweben und wird hauptsächlich über die Nieren ausgeschieden. Da die Elimination langsam und unvollständig erfolgt, reichert sich das Leichtmetall mit zunehmendem Alter im Körper an, vor allem im Skelettsystem und der Lunge.

Aluminium kann die Blut-Hirnschranke passieren und über zwei verschiedene Mechanismen, die wahrscheinlich parallel ablaufen, ins Gehirn gelangen: zum einen über ein Transportsystem gekoppelt an Citrat, dem Salz der Zitronensäure (Yokel et al., 2002), zum anderen gebunden an Transferrin, einem Transportprotein für Eisen, über dessen Rezeptor (Yokel et al., 2002a).

Mit der neurotoxischen Wirkung von Aluminium wurde auch die Alzheimer-Krankheit in Verbindung gebracht. Verschiedene epidemiologische Studien, die einen Zusammenhang zwischen der Aluminiumaufnahme aus Trinkwasser und der Alzheimer-Krankheit zu belegen versuchen, lassen aber aufgrund der inkonsistenten Datenlage keine wissenschaftliche Beweisführung zu. Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) kam zu dem Schluss, dass eine erhöhte Aluminiumaufnahme mit großer Wahrscheinlichkeit keine Ursache für die Alzheimer-Krankheit darstellt (IPCS, 1997).

Ebenso konnte wissenschaftlich bisher kein kausaler Zusammenhang zwischen der Aufnahme von Aluminium aus kosmetischen Mitteln und der Entstehung von Krebs, insbesondere Brustkrebs, belegt werden. Indizien dafür ergaben sich aus Studien an Brustkrebspatientinnen, die signifikant höhere Gehalte von Aluminium im Gewebe der meist befallenen äußeren Brustregion (axillärer Quadrant) im Vergleich zum inneren (medialen) Bereich zeigten (Exley et al., 2007). Während einige Forscher dies mit der Verwendung aluminiumhaltiger Antitranspirantien in Verbindung brachten (Darbre, 2001), erklären andere das vermehrte Auftreten damit, dass sich im äußeren Bereich der Brust mehr Gewebe befindet (Lee, 2004). Zwei im Jahre 2011 veröffentlichte Studien, in denen sowohl Brustdrüsengewebe als auch -sekret krebserkrankter und gesunder Frauen auf die Aluminiumgehalte untersucht wurden, ließen erneut einen möglichen Zusammenhang vermuten (Mannello et al., 2011, Romanowicz-Makowska et al., 2011). Dagegen konnte eine andere Gruppe keine Unterschiede zwischen den Aluminiumgehalten in gesundem und in Tumorgewebe kranker Patientinnen feststellen (Rodrigues-Peres et al., 2013). Allerdings wurden hier keine gesunden Frauen als Kontrolle untersucht.

Ob Aluminium Auslöser einer Krebserkrankung oder eine Begleiterscheinung derer darstellt, kann durch diese Studien ebenfalls nicht geklärt werden. Hinweise, dass sich Aluminium eher in Folge einer Krebserkrankung im Tumorgewebe anreichert als diese auslöst, liefert eine im Jahre 1994 veröffentlichte tierexperimentelle Studie (Ogoshi et al., 1994). Durch Verabreichung einer krebserzeugenden Substanz (2,7-Dimethylbenz[a]anthracen) mit dem Futter wurden bei Ratten Tumore der Brustdrüse erzeugt. Es zeigte sich, dass die erkrankten Tiere höhere Aluminium-Gehalte im Brustgewebe aufwiesen als die gesunden Kontrolltiere.

Eine epidemiologische Fallstudie fand eine Korrelation zwischen dem Gebrauch aluminiumhaltiger Antitranspirantien und dem Auftreten von Brustkrebs (McGrath, 2003), zwei andere hingegen nicht (Mirick et al., 2002; Fakri et al., 2006). Darüber hinaus wurden in Tierstudien selbst bei hohen Dosierungen von bis zu 850 mg/kg Körpergewicht/Tag keine kanzerogenen Effekte beobachtet.

Nach kritischer Auswertung aller publizierten Studien zur Thematik kam eine französische Expertengruppe 2008 zu dem Schluss, dass der Gebrauch aluminiumhaltiger Antitranspirantien wahrscheinlich keinen Risikofaktor für die Ausbildung von Brustkrebs darstellt (Namer et al., 2008). Auch die EFSA sieht es als unwahrscheinlich an, dass Aluminium in ernährungsrelevanten Dosen ein karzinogenes Potential für den Menschen hat (EFSA, 2008).

Beim Gefährdungspotenzial von Aluminium stehen neben der neurotoxischen Wirkung und Effekten auf die Knochenentwicklung auch reproduktions- bzw. embryotoxische Effekte im Vordergrund (Krewski, 2007). So wurde für Aluminium in verschiedenen Tierstudien ein embryotoxisches Potenzial beschrieben. Die Toxizität hing dabei vor allem von der Expositionsrouten und/oder der Löslichkeit der eingesetzten Aluminiumverbindung ab (Domingo, 2000). Die eingesetzten Konzentrationen lagen jedoch weitaus höher als die, die durch die Verwendung von Antitranspirantien zu erreichen sind. Es ist daher unwahrscheinlich, dass durch die Verwendung aluminiumhaltiger Antitranspirantien Konzentrationen im Embryo oder Fötus erreicht werden können, die das ungeborene Kind schädigen könnten.

In der Muttermilch findet sich Aluminium in geringer Konzentration. In einer Studie von Hawkins wurden die Aluminiumkonzentrationen im Blutplasma von Säuglingen gemessen, die entweder mit Muttermilch oder verschiedenen Zubereitungen von Säuglingsanfangs- und Folgenahrung ernährt wurden (Hawkins, 1994). Es zeigte sich, dass bei Säuglingen, die mit Muttermilch ernährt wurden, welche 9,2 µg Aluminium/L enthielt, die Konzentration im Blutplasma mit 8,6 µg/L in etwa gleich hoch war, wie bei mit Frühgeborenenernährung (300 µg Aluminium/L) ernährten Kindern, deren Blutplasma im Mittel 9,7 µg/L aufwies. Die Benutzung eines aluminiumhaltigen Antitranspirants würde zwar die Aluminiumkonzentration in der Muttermilch um einen gewissen Anteil erhöhen, es ist jedoch unwahrscheinlich, dass dies zu einer Erhöhung der Konzentration im Blutplasma bei Säuglingen führt.

3.1.3 Exposition

Nach Informationen des BfR kommt als aktiver Wirkstoff in Antitranspirantien hauptsächlich Aluminiumchlorohydrat in einer Konzentration von ca. 20 % zum Einsatz. Dies entspricht einem Aluminium-Anteil von etwa 5 %.

Eine 2012 veröffentlichte *In-vitro*-Studie zur Penetration von Aluminium durch menschliche Haut ergab für die Formulierungen „Deospray“, „Roll-On“ und „Stick“ Penetrationsraten von 0,65 %, 0,18 % und 0,96 % (Pineau et al., 2012). Parallel zur Bestimmung der Penetrationsrate an intakter Haut wurde von Pineau und Kollegen die „Stick“-Formulierung an durch „Tape stripping“ geschädigter Haut untersucht. Hier ergab sich eine Penetrationsrate von 5,9 % (Pineau et al., 2012). Derzeit ist dem BfR nur eine *in-vivo*-Studie aus dem Jahr 2001 zur Hautpenetration von Aluminiumchlorohydrat an menschlichen Probanden bekannt (Flarend et al., 2001). Anhand der ausgeschiedenen Menge Isotopen-markierten Aluminiums über 14 Tage im Urin, die 0,012 % der aufgetragenen Menge entsprach, errechneten die Autoren eine Penetrationsrate von ca. 0,014 %. Dieser Wert weicht um mindestens den Faktor 12 von den Penetrationsraten ab, die im *In-vitro*-Versuch ermittelt wurden. Mögliche Erklärungen für diese Diskrepanz werden in Kapitel 3.1.4 erläutert.

Das BfR hat anhand der Notes of Guidance des SCCS (SCCS, 2012) mit den durch den *In-vitro*-Versuch ermittelten Penetrationsraten bei zweimaliger Applikation auf einer Fläche von 200 cm² systemische Expositionsdosen (SED) von 0,0107 (Spray), 0,002 (Roll-On) bzw. 0,0105 (Stick) mg/kg Körpergewicht/Tag errechnet. Bei durch „tape stripping“ geschädigter Haut lag die SED bei 0,0745 mg/kg Körpergewicht/Tag. Für einen 60 kg schweren Erwach-

senen ergäbe sich somit ein möglicher systemischer Eintrag von 0,64 mg (Spray), 0,12 mg (Roll-On), 0,63 mg (Stick) bzw. 4,5 mg (Stick, geschädigte Haut) Aluminium pro Tag.

Im Vergleich dazu ergibt sich unter Heranziehen der Penetrationsrate aus dem *In-vivo*-Versuch (Flarend et al., 2001) eine SED von 0,175 µg/kg Körpergewicht/Tag, bzw. für einen 60 kg schweren Erwachsenen ein täglicher Eintrag von 0,0105 mg Aluminium.

3.1.4 Risikocharakterisierung

Wie aus Kapitel 3.1.3 ersichtlich, ergibt sich eine große Schwankungsbreite der möglichen systemischen Expositionsdosen. Dies ist durch viele Faktoren begründet, die im Folgenden näher erläutert werden.

Zum einen ist die Ermittlung der Penetrationsrate von Aluminium aus Aluminiumverbindungen durch *In-vitro*-Versuche, berechnet aus der Summe der Penetration von Aluminium in die Epidermis (exklusive *Stratum corneum*), Dermis und die Rezeptorflüssigkeit, aufgrund der Wirkungsweise des Agens (u.a. durch Verstopfung der Schweißausgänge, siehe u.a. Yanagishita et al., 2012) möglicherweise mit Artefakten (Verfälschungen) behaftet; der tatsächliche systemische Eintrag somit wahrscheinlich niedriger als hier angenommen. In der Rezeptorflüssigkeit fanden sich im *In-vitro*-Versuch von Pineau keine höheren Aluminiumgehalte als im Blindwert. Da jedoch zusätzlich eine adstringierende (zusammenziehende) Wirkung des Aluminiumsalzes postuliert wird, welche wiederum eine Bindung an zelluläre Proteine voraussetzen würde, scheint zumindest eine geringe systemische Verfügbarkeit des aufgetragenen Aluminiums möglich, was durch den *In-vivo*-Versuch von Flarend auch bestätigt wurde. Der *In-vitro*-Versuch zeigt jedoch zweifelsfrei den bereits bekannten Einfluss der Formulierung auf die Penetration (Samaras et al., 2012).

„Tape stripping“ vor Applikation des zu untersuchenden Agens in *In-vitro*-Versuchen soll das Szenario von Haut mit gestörter Barrierefunktion imitieren. In verschiedenen Studien konnte gezeigt werden, dass die Penetrationsrate für Substanzen bei geschädigter Haut in der Regel höher ist als bei ungeschädigter Haut (siehe Gattu & Maibach, 2009). Inwieweit die von Pineau und Kollegen ermittelten Daten jedoch auf rasierte Haut übertragbar sind, ist unbekannt. Das beim Rasieren der Achseln entfernte biologische Material besteht bis zu 36 % aus verhornten Zellen (*Stratum corneum*) und führt zu einer kurzfristigen funktionellen Beeinträchtigung der Barriere gegenüber exogenen Substanzen (Marti et al., 2003; Turner et al., 2007; Evans et al., 2012). Eine Erhöhung der Penetration, vor allem bei kleinen Verletzungen durch die Rasur, erscheint somit wahrscheinlich. Die Penetration durch geschädigte Haut wurde von Pineau unter Okklusion gemessen, also durch Abkleben des behandelten Hautareals mit einem (luftdichten) Pflaster. Dies führt zu einem höheren Feuchtigkeitsgehalt der Haut und resultiert in der Regel in einer Erhöhung der Penetration.

Die einzige dem BfR bekannte *In-vivo*-Studie zur Hautpenetration von Aluminium aus Aluminiumchlorohydrat-haltigen Antitranspirantien wurde an lediglich 2 Probanden, einem Mann und einer Frau, durchgeführt (Flarend et al., 2001). Die Daten zeigten große Unterschiede zwischen den beiden Versuchspersonen. Anhand der ausgeschiedenen Menge isotopenmarkiertem Aluminiums über 14 Tage im Urin errechneten die Autoren eine Penetrationsrate von ca. 0,014 %. Da unter anderem das Aluminiumchlorohydrat in keiner kosmetischen Formulierung, sondern in Lösung verwendet und der Versuch unter Okklusion durchgeführt wurde, entspricht die ermittelte Penetrationsrate möglicherweise nicht derjenigen, die unter realistischen Bedingungen erzielt worden wäre. Die aufgetragene Menge (pro Fläche) hat ebenfalls Einfluss auf die Höhe der Penetration. So ist diese zur Penetration in der Regel invers korreliert, d.h. bei hohen Mengen penetriert ein geringerer Anteil als bei kleinen Men-

gen. Bei einer applizierten Menge von 75 mg Aluminium könnte die tatsächliche Penetrationsrate daher niedriger sein als die 0,014 %, die Flarend und Kollegen bei ca. 13 mg aufgetragenem Aluminium ermittelten.

Bei der Verwendung eines aluminiumhaltigen Antitranspirants in Sprayform muss eine mögliche inhalative Aufnahme zusätzlich zur dermalen Aufnahme berücksichtigt werden. In Studien konnte gezeigt werden, dass die inhalative Aufnahme von Aluminium höher ist als die Aufnahme über das Trinkwasser, bei der eine orale Bioverfügbarkeit von 0,3 % angenommen wird. Es ist jedoch zu beachten, dass nur Partikel mit einer Größe $< 10 \mu\text{m}$ als alveolengängig angesehen werden (Rothe et al., 2011; Heyder et al., 1986). Eine Studie über die Inhalation von Aluminiumchlorohydrat-haltigen Sprays bei Affen zeigte, dass nach fünfsekündigem Strahl direkt in das Gesicht der Affen nur ein geringer Teil des Sprays in der Lunge verblieb, während der Großteil über die folgenden 14 Tage mit dem Atem wieder ausgeschieden wurde (Finkelstein & Wulf, 1974).

Ferner ist die exponierte Hautoberfläche bei der Verwendung eines Aerosols möglicherweise größer als bei Verwendung eines Sticks bzw. Roll-On-Stiftes, die aufgetragene Menge laut Notes of Guidance des SCCS jedoch meist geringer.

Aus dem aktuellen TWI in Höhe von 1 mg/kg Körpergewicht für die Gesamtaufnahme von Aluminium über die Nahrung (EFSA 2008) ergibt sich eine tolerierbare Aufnahme von 0,14 mg/kg Körpergewicht pro Tag. Bei einer oralen Bioverfügbarkeit von 0,1 % für alle über die Nahrung aufgenommenen Aluminiumverbindungen entspricht dies einem systemischen Eintrag von 0,14 μg kg Körpergewicht/Tag (entspricht 0,00014 mg/kg Körpergewicht/Tag). Allein die tägliche Benutzung eines aluminiumhaltigen Antitranspirants mit einem möglichen Eintrag von 0,175 μg /kg Körpergewicht/Tag (entspricht 0,000175 mg/kg Körpergewicht/Tag) würde den TWI somit komplett ausschöpfen bzw. ihn bereits überschreiten. Die Überschreitung des TWI führt nicht unmittelbar zu gesundheitlichen Beeinträchtigungen, sondern deutet eine Herabsetzung des Sicherheitsabstandes. Eine dauerhafte Überschreitung dieses Wertes wäre aus toxikologischer Sicht nicht tolerierbar.

Da Antitranspirantien für Verbraucher nicht die einzige Aluminiumquelle darstellen, ist die Berechnung des Sicherheitsabstandes für ein einziges Produkt im Sinne einer Risikobewertung nicht zielführend. Zu berücksichtigen ist vielmehr die kumulative Aluminiumaufnahme aus allen Quellen wie Lebensmitteln, Kochutensilien und weiteren kosmetischen Mitteln sowie eine mögliche Anwendung mehrmals täglich bzw. auf rasierter oder geschädigter Haut.

Die regelmäßige Benutzung eines aluminiumhaltigen Antitranspirants über Jahrzehnte hinweg führt möglicherweise zu einer Erhöhung der Aluminiumbelastung des Körpers, die zu einem späteren Zeitpunkt zu gesundheitlichen Beeinträchtigungen beitragen können. Zur Abschätzung der Langzeitfolgen chronischer Aluminiumexpositionen fehlen dem BfR wissenschaftliche Daten, um eine abschließende Risikobewertung durchführen zu können.

3.2 Weitere Aspekte

Neben aluminiumhaltigen Antitranspirantien gibt es eine Reihe anderer kosmetischer Mittel mit Aluminiumverbindungen, wie beispielsweise Lippenstifte, Zahnpasten, Cremes und Sonnenlotionen. Gerade letztere könnten durch die großflächige Auftragung den Eintrag von Aluminium aus kosmetischen Mitteln signifikant erhöhen. Begründet wird dies durch die Annahme, dass sich unter bestimmten Bedingungen die in einigen Sonnenschutzmitteln verwendete Aluminiumbeschichtung von Titandioxid-Nanopartikeln lösen könnte (Virkutyte et al., 2012). Eine Studie von Nicholson und Exley (2007) errechnete bei fünfmaliger Applikati-

on eine Auftragung von bis zu 1000 mg Aluminium pro Tag. Bei einer Penetrationsrate von 0,014 % wäre dies ein zusätzlicher Eintrag von ca. 140 µg (0,14 mg). Allerdings liegen dem BfR zur Penetration von Aluminium aus Ummantelungen von Titandioxid in Sonnenschutzmitteln durch die menschliche Haut keine Daten vor.

Weiterhin sind Aluminiumchlorohydrat-haltige (5 %) Hautschutzcremes, empfohlen gerade bei verletzter Haut, am Markt erhältlich. Der Hersteller empfiehlt eine tägliche, mehrmalige Anwendung (vor Arbeitsbeginn und nach Pausen). Im Falle einer berufsbedingten Nutzung z.B. als Medizinprodukt wäre eine gesonderte Nutzen-Risiko-Betrachtung durchzuführen.

4 Maßnahmen/Handlungsrahmen

Die große Schwankungsbreite der ermittelten Expositionsdosen verdeutlicht den dringenden Forschungsbedarf, um die tatsächliche Penetrationsrate unter realistischen Bedingungen zu ermitteln, die für eine gesundheitliche Risikobewertung von aluminiumhaltigen Antitranspirantien von essentieller Bedeutung ist.

Auch wenn ein kausaler Zusammenhang von erhöhter Aluminiumaufnahme und dem Auftreten von Brustkrebs bzw. der Alzheimer-Krankheit bisher wissenschaftlich nicht belegt werden konnte, sollte aufgrund der nachgewiesenen Entwicklungs- und Neurotoxizität von Aluminium die Gesamtexposition des Verbrauchers nicht dazu führen, dass der TWI dauerhaft überschritten wird. Wenngleich die Aufnahme von Aluminium durch die Haut wahrscheinlich sehr gering ist, könnte auch eine solch geringe Penetration von ca. 0,014 % (Flarend et al., 2001) bei einer hohen externen Dosis zu einem physiologisch relevanten systemischen Eintrag führen. Dieser liegt möglicherweise in dem Bereich, der von der EFSA als tolerierbare wöchentliche Aufnahmemenge festgesetzt wurde (TWI). Zusammen mit weiteren Aufnahmequellen wie beispielsweise der Nahrung wäre dann eine Überschreitung des TWI wahrscheinlich. Die dauerhafte Überschreitung dieses Wertes wäre aus toxikologischer Sicht nicht tolerierbar.

Verbraucherinnen und Verbraucher nehmen bereits über Lebensmittel hohe Mengen Aluminium auf, und die wöchentlich tolerierbare Aufnahmemenge ist wahrscheinlich bei einem Teil der Bevölkerung alleine durch Lebensmittel ausgeschöpft (Arnich et al., 2013; Fekete et al., 2013; Food Standards Australia New Zealand (FSANZ), 2011). Bei langfristiger Anwendung aluminiumhaltiger kosmetischer Mittel könnte der TWI also dauerhaft überschritten werden und sich Aluminium im Körper anreichern. Wissenschaftliche Unsicherheiten bestehen derzeit aber noch u.a. in Bezug auf die tatsächliche Penetrationsrate und die Langzeitfolgen chronischer Aluminiumexposition.

Die individuelle Aluminiumaufnahme kann reduziert werden. Zur Gesamtaufnahme tragen aluminiumhaltige Kosmetika, wie Antitranspirantien oder Cremes, bei. Die Aluminiumaufnahme durch Antitranspirantien wird vor allem dadurch gesenkt, indem diese nicht unmittelbar nach der Rasur bzw. bei geschädigter Achselhaut auf die Haut aufgebracht werden. Zudem sind Deodorantien ohne Aluminiumsalze im Handel erhältlich.

Ein freiwilliger Verwendungshinweis („Nicht auf verletzter Haut“) existiert bereits in einigen Ländern der EU und wird derzeit in weiteren Ländern, beispielsweise in Österreich, diskutiert. Für Aluminiumzirkoniumchloridhydroxid ist dieser laut Verordnung (EG) Nr. 1223/2009 für kosmetische Mittel auch in Deutschland bereits vorgeschrieben. Um nachhaltig die Aluminiumbelastung aus kosmetischen Mitteln zu senken, empfiehlt das BfR, die Gehalte von Aluminiumsalzen in Antitranspirantien generell zu begrenzen, anstatt, wie im Falle von Aluminiumzirkoniumchloridhydroxid, nur einzelne Aluminiumsalze zu regulieren.

5 Referenzen

- Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS), 2011. Évaluation du risque lié à l'utilisation de l'aluminium dans les produits cosmétiques
<http://ansm.sante.fr/S-informer/Points-d-information-Points-d-information/Evaluation-du-risque-lie-a-l-utilisation-de-l-aluminium-dans-les-produits-cosmetiques-Point-d-information>
- Arnich, N., Sirot, V., Riviere, G., Jean, J., Noel, L., Guerin, T., Leblanc, J.C., 2012. Dietary exposure to trace elements and health risk assessment in the 2nd French Total Diet Study. *Food Chem Toxicol* 50: 2432-2449.
- Atomic Energy of Canada Limited (AECL), 2010. The Bioavailability of Ingested Al-26 Labeled Aluminium and Aluminium Compounds in the Rat, General Nuclear Product GNP-121100-REPT-003
- Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR), 2002. Erhöhte Gehalte von Aluminium in Laugengebäck. Stellungnahme vom 25. November 2002
http://www.bfr.bund.de/cm/208/erhoehte_ghalte_von_aluminium_in_laugengebäck.pdf
- Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR), 2007. Keine Alzheimer-Gefahr durch Aluminium aus Bedarfsgegenständen. Aktualisierte gesundheitliche Bewertung Nr. 033/2007 des BfR vom 13. Dezember 2005
http://www.bfr.bund.de/cm/216/keine_alzheimer_gefahr_durch_aluminium_aus_bedarfsgegenständen.pdf
- Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR), 2008. Aluminium in Apfelsaft: Lagerung von Fruchtsäften nicht in Aluminiumtanks. Gesundheitliche Bewertung Nr. 034/2008 des BfR vom 18. Juni 2008
http://www.bfr.bund.de/cm/208/aluminium_in_apfelsaft_lagerung_von_fruchtsäften_nicht_in_aluminiumtanks.pdf
- Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR), 2012. Aluminiumgehalte in Säuglingsanfangs- und Folgenahrung. Aktualisierte Stellungnahme Nr. 012/2012 des BfR vom 20. April 2012
<http://www.bfr.bund.de/cm/343/aluminiumgehalte-in-säuglingsanfangs-und-folgenahrung.pdf>
- Bundesinstitut für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin (BgVV), 2002. Grillfisch in Aluminiumfolie. Gesundheitliche Bewertung eines möglichen Übergangs von Aluminium in den Fisch. Stellungnahme des BgVV zu einer Anfrage vom 05. April 2002
<http://www.bfr.bund.de/cm/216/grillfisch.pdf>
- Candy, J. M., McArthur, F. K, Oakley, A.E., Taylor, G. A., Chen, C. P., Mountfort, S. A., Thompson, J. E. , Chalker, P.R., Bishop, H.E., Beyreuther, K. ,1992. Aluminium accumulation in relation to senile plaque and neurofibrillary tangle formation in the brains of patients with renal failure. *Journal of Neurological Sciences*, 107: 210-218
- Commission of the European Communities, 1991. Reports of the Scientific Committee for Food on a first series of food additives of various technological functions. Twenty-fifth series, EUR 13416 EN (18.05.1990)
http://ec.europa.eu/food/fs/sc/scf/reports/scf_reports_25.pdf

- Council of Europe, 2002. Policy statement concerning metals and alloys, Technical document, Guidelines on metals and alloys used as food contact materials (13.02.2002).
http://www.coe.int/T/E/Social_cohesion/SOC-SP/TECH%20DOC%20GUIDELINES%20METALS%20AND%20ALLOYS.pdf
- Darbre, P. D., 2001. Underarm cosmetics are a cause of breast cancer. *European Journal of Cancer Prevention*, 10: 389-393
- Darbre, P. D., 2003. Underarm cosmetics and breast cancer. *Journal of applied Toxicology*, 23: 89-95
- De Sole, P., Rossi, C., Chiarpotto, M., Ciasca, G., Bocca, B., Alimonti, A., Bizzarro, A., Rossi, C., Masullo, C., 2013. Possible relationship between Al/ferritin complex and Alzheimer's disease. *Clinical Biochemistry*, 46: 89-93
- Domingo, J.L.; Gomez, M. and Colomina, M.T., 2000. Risks of aluminum exposure during pregnancy. *Contributions to Science*. 1: 479-487.
- European Food Safety Authority (EFSA), 2008. Safety of aluminium from dietary intake. *EFSA Journal* 754: 1-34 <http://www.efsa.europa.eu/de/efsajournal/doc/754.pdf>
- European Commission, 1999. Scientific Committee on Medicinal Products and Medical Devices. Opinion on toxicological data on colouring agents for medicinal products: Aluminium, adopted by the Scientific Committee on Medicinal Products and Medical Devices on 14. April 1999
http://europa.eu.int/comm/health/ph_risk/committees/scmp/docshtml/scmp_out21_en.htm
- Evans, R. L., Marriott, R. E., Harker, M., 2012. Axillary skin: biology and care. *International Journal of Cosmetic Science*, 34(5): 389-395
- Exley, C., Burgess, E., Day, J. P., Jeffery, E. H., Melethil, S., Yokel, R.A., 1996. Aluminium Toxicokinetics. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A* 48: 569-584
- Exley, C., Charles, L. M., Barr, L., Martin, C., Polwart, A., Darbre, P. D., 2007. Aluminium in human breast tissue. *Journal of Inorganic Biochemistry*, 101: 1344-1346
- Fakri, S., Al-Azzawi, A., Al-Tawil, N. , 2006. Antiperspirant use as a risk factor for breast cancer in Iraq. *Eastern Mediterranean Health Journal*, 12: 478-482
- Fekete, V., Vandevijvere, S., Bolle, F., Van, L.J., 2013. Estimation of dietary aluminum exposure of the Belgian adult population: evaluation of contribution of food and kitchenware. *Food Chem Toxicol* 55: 602-608.
- Finkelstein, Wulf, R.J., 1974. The uptake, distribution and excretion of a commercial aerosol antiperspirant by the monkey. *Journal of the Society of Cosmetic Chemists*, 25: 645-654
- Flarend, R., Bin, T., Elmore, D., Hem, S. L., 2001. A preliminary study of the dermal absorption of aluminium from antiperspirants using aluminium-26. *Food and Chemical Toxicology*, 39: 163-168
- Food Standards Australia New Zealand (FSANZ), 2011. The 23rd Australian total diet study (Australia, New Zealand). TDS Study Report.

- Gattu, S., Maibach, H. I., 2010. Enhanced absorption through damaged skin: An overview of the in vitro human model. *Skin Pharmacology and Physiology*, 23: 171-176
- Graves, A. B., White, E., Koepsell T. D., Reifler, B. V., van Belle, G., Larso, E. B., 1990. The association between aluminium-containing products and Alzheimer's disease. *Journal of Clinical Epidemiology*, 43: 35-44
- Hawkins NM, Coffey S, Lawson MS, Delves HT (1994) Potential aluminium toxicity in infants fed special infant formula. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 19: 377-381.
- Heyder, J., Gebhart, J., Rudolf, G., Schiller, C.F., Stahlhofen, W., 1986. Deposition of particles in the human respiratory tract in the size range 0.005-15 µm. *Journal of Aerosol Science*, 17: 811-825
- International Programme on Chemical Safety (IPCS), 1997. Environmental Health Criteria 194 – Aluminium <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc194.htm>
- Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA), 1989. Toxicological evaluation of certain food additives and contaminants. *WHO Food Additives Series* 24: 113-154
- Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA), 2012. Safety evaluation of certain food additives and contaminants. *WHO Food Additives, Series* 65: 3-86
http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44813/1/9789241660655_eng.pdf
- Krewski D, Yokel RA, Nieboer E, Borchelt D, Cohen J, Harry J, Kacew S, Lindsay J, Mahfouz AM, Rondeau V (2007) Human health risk assessment for aluminium, aluminium oxide, and aluminium hydroxide. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev*. 10: 1-269.
- Lee, A. H. S., 2005. Why is carcinoma of the breast more frequent in the upper outer quadrant? A case series based on needle core biopsy diagnoses. *The Breast*, 14: 151-152
- Liao, Y. H., Yu, H. S., Ho, C. K., Wu, M. T., Yang, C. Y., Chen, J. R., Chang, C.C., 2004. Biological monitoring of exposures to aluminium, gallium, indium, arsenic, and antimony in optoelectronic industry workers. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*, 46: 931-936
- Mannello, F., Tonti, G. A., Medda, V., Simone, P., Darbre, P. D., 2011. Analysis of aluminium content and iron homeostasis in nipple aspirate fluids from healthy women and breast cancer affected patients. *Journal of Applied Toxicology* 31: 262-269
- Marti, V. P. J, Lee, R. S., Moore, A. E., Paterson, S. E., Watkinson, A., Rawlings, A. V., 2003. Effect of shaving on axillary stratum corneum. *International Journal of Cosmetic Science*, 25: 193-198
- McGrath, K. G., 2003. An earlier age of breast cancer diagnosis related to more frequent use of antiperspirants/deodorants and underarm shaving. *European Journal of Cancer Prevention*, 12: 479-485
- Mirick, D. K., Davis, S., Thomas, D. B., 2002. Antiperspirant use and the risk of breast cancer. *Journal of the National Cancer Institute*, 94: 1578-1580

- Namer, M., Luporsi, E., Gligorov, J., Lokiec, F., Spielmann, M., 2008. The use of deodorants/antiperspirants does not constitute a risk factor for breast cancer. *Bulletin du Cancer*, 95: 871-880
- Nicholson, S., Exley, C., 2007. Aluminum: A potential pro-oxidant in sunscreens/sunblocks? *Free Radical Biology and Medicine*, 43: 1216-1217
- Ogoshi, K., Yanagi, S., Moriyama, T., Arachi, H., 1994. Accumulation of Aluminium in Cancers of Liver, Stomach, Duodenum and Mammary Glands of Rats. *J. Trace Elem. Electrolytes Health Dis.*, 8: 27-31
- Pineau, A., Guillard, O., Fauconneau, B., Favreau, F., Marty, M.-H., Gaudin, A., Vincent, C. M., Marraud, A., Marty, J.-P., 2012. In vitro study of percutaneous absorption of aluminium from antiperspirants through human skin in the Franz™ diffusion cell. *Journal of Inorganic Biochemistry*, *Journal of Inorganic Biochemistry* 110 (2012) 21-26.
- Poirier, J., Semple, H., Davies, J., Lapointe, R., Dziwenka, M., Hiltz, M., Mujibi, D., 2011. Double-blind, vehicle-controlled randomized twelve-month neurodevelopmental toxicity study of common aluminum salts in the rat. *Neuroscience*, 193: 338-362
- Priest, N. D., Talbot, R. J., Austin, J.G., Day, J. P., King, S. J., Fifield, K., Cresswell, R. G., 1996. The bioavailability of ²⁶Al-labelled aluminium citrate and aluminium hydroxide in volunteers. *Biometals*, 9: 221-8
- Rodrigues-Peres, R. M., Cadore, S., Febraio, S., Heinrich, J. K., Serra, K. P., Derchain, S. F. M., Vassallo, J., Sarian, L. O., 2013. Aluminum concentrations in central and peripheral areas of malignant breast lesions do not differ from those in normal breast tissues. *BMC Cancer*, 13: 104
- Romanowicz-Makowska, H., Forma, E., Bryś, M., Małgorzata Krajewska, W., Smolarz, B., 2011. Concentration of cadmium, nickel and aluminium in female breast cancer. *Polish Journal of Pathology*, 62: 257-261
- Rothe, H., Fautz, R., Gerber, E., Neumann, L., Rettinger, K., Schuh, W., Gronewold, C., 2011. Special aspects of cosmetic spray safety evaluations: Principles on inhalation risk Assessment. *Toxicology Letters*, 205: 97-104
- Samaras, E. G., Riviere, J. E., Ghafourian, T., 2012. The effect of formulations and experimental conditions on in vitro human skin permeation-Data from updated EDETOX database. *International Journal of Pharmaceutics*, 434: 280-91
- Scientific Committee on Consumer Safety, 2012. The SCCS's notes of guidance for the testing of cosmetic substances and their safety evaluation, 8th revision. SCCS/1501/12. http://ec.europa.eu/health/scientific_committees/consumer_safety/docs/sccs_s_006.pdf
- Schmidt, E. H. F, Grunow, W., 1991. Toxikologische Beurteilung von Bedarfsgegenständen aus Aluminium. *Bundesgesundheitsblatt* 34: 557-564
- Turner, G. A., Moore, A. E., Marti, V. P. J., Paterson, S. E., James, A. G., 2007. *International Journal of Cosmetic Science*, 29: 31-38

Verordnung (EG) Nr. 1223/2009 des Europäischen Parlamentes und des Rates vom 30. November 2009 über kosmetische Mittel. <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2009:342:0059:0209:DE:PDF>

Virkutyte, J., Al-Abed, S. R., Dionysiou, D. D., 2012. Depletion of the protective aluminum hydroxide coating in TiO₂-based sunscreens by swimming pool water ingredients. *Chemical Engineering Journal*, 191: 95-103

Yanagishita, T., Tamada, Y., Ohshima, Y., Ito, K., Akita, Y., Watanabe, D., 2012. Histological localization of aluminum in topical aluminum chloride treatment for palmar hyperhidrosis. *Journal of Dermatological Science*, 67: 69-71

Yokel, R. A., McNamara, P. J., 2001. Aluminium toxicokinetics: an updated mini review. *Pharmacology and Toxicology*, 88: 159-167

Yokel, R. A., 2002a. Brain uptake, retention, and efflux of aluminum and manganese. *Environmental Health Perspectives*, 110: 699-704

Yokel, R. A., Wilson, M. Harris, W. R., Halestrap, A. P., 2002. Aluminum citrate uptake by immortalized brain endothelial cells: implications for its blood-brain barrier transport. *Brain Research*, 930: 101-110

Zhou, Y., Harris, W. R., Yokel, R. A., 2008. The influence of citrate, maltolate and fluoride on the gastrointestinal absorption of aluminum at a drinking water-relevant concentration: A ²⁶Al and ¹⁴C study. *Journal of Inorganic Biochemistry*, 102: 798-808