

Informationen, Tipps und Empfehlungen zu Sonnenschutzmitteln

Stellungnahme Nr. 035/2005 des BfR vom 22.08.2005

Damit Sonnencreme vor den hautschädigenden UV-Strahlen schützen kann, kommt es auf die richtige Zusammensetzung sowie auf die richtige Anwendung durch den Verbraucher an. Wesentlicher Bestandteil von Sonnenschutzmitteln sind UV-Filtersubstanzen. Sie sorgen für den Lichtschutz. Das Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) hat einzelne Aspekte zur Sicherheit und Wirksamkeit von UV-Filtersubstanzen und Sonnenschutzmitteln bewertet:

Verschiedene Substanzen können als UV-Filter eingesetzt werden. Hierzu müssen sie zunächst zugelassen werden. Die Zulassung erfolgt europaweit nach einer wissenschaftlichen Beurteilung von Studien zur gesundheitlichen Unbedenklichkeit. Bei der zugelassenen Filtersubstanz 4-Methylbenzylidene Camphor (4-MBC) konnte der im Tierversuch aufgekommene Verdacht auf eine Beeinflussung von Schilddrüsenhormonen bislang nicht widerlegt werden. Das BfR empfiehlt, die UV-Filtersubstanz vom Markt zu nehmen, wenn keine Menge ohne gesundheitsschädliche Wirkung (No Observed Adverse Effect Level, NOAEL) bestimmt werden kann.

Bei allen anderen auf dem Markt befindlichen UV-Filtersubstanzen sieht das BfR dagegen nach dem derzeitigen wissenschaftlichen Erkenntnisstand und bei bestimmungsgemäßem Gebrauch keine Gefahr für den Verbraucher. Das BfR ist jedoch der Auffassung, dass eine Reevaluierung zugelassener UV-Filter auf europäischer Ebene angestrebt werden sollte, um neuen Erkenntnissen bezüglich der Substanzen und neuen Anforderungen bezüglich der Sicherheitsbewertung Rechnung zu tragen.

Unabhängig davon sollten Verbraucher immer auf einen ausreichenden Sonnenschutz – auch durch Sonnenschutzmittel – achten. Neue Anwendungshinweise für Sonnenschutzmittel, auf die sich die europäische Cosmetic, Toiletry and Perfumery Association geeinigt hat, können dazu beitragen. Zukünftig soll auf den Verpackungen stehen: *„intensive Mittagssonne vermeiden“*, *„Sonnenschutz vor dem Sonnen auftragen“*, *„wiederholt anwenden“*.

Das BfR begrüßt insbesondere den Hinweis, Sonnenschutzmittel wiederholt anzuwenden, verweist aber darauf, dass sich auch bei wiederholtem Auftrag von Sonnenschutzmitteln die Schutzdauer nicht verlängert. Dies müsste deutlich auf der Packung vermerkt werden. Das BfR empfiehlt deshalb den Zusatz „Mehrfach anwenden, um den Schutz aufrecht zu erhalten“ in die europäische Kosmetik-Richtlinie aufzunehmen.

Der Hinweis „Sonnenschutzmittel bereits 20 Minuten vor dem Sonnenbaden auftragen“ entfällt künftig, da es für die Wartezeit keine wissenschaftliche Grundlage gibt. Allenfalls erscheint es plausibel, dass sich Sonnenschutzmittel nach dem Auftragen noch weiter auf der Haut verteilen und so ein gleichmäßiger Schutz entstehen kann.

Das BfR verweist außerdem darauf, dass der auf der Verpackung deklarierte Sonnenschutz unter normalen Anwendungsbedingungen meist nicht erreicht wird: Verbraucher verteilen in der Praxis weniger Sonnencreme auf ihrer Haut als zum Erreichen des Lichtschutzfaktors notwendig ist.

Eine entsprechende Aufklärung und Information des Verbrauchers hält das BfR für notwendig. Das Institut empfiehlt außerdem, die Testmethoden im Labor dem Verbraucherverhalten anzupassen.

1 Gegenstand der Bewertung

Das Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) hat Aspekte des Sonnenschutzes unter Einbeziehung der vorläufigen Kommission für Kosmetische Mittel (Kosmetik-Kommission) erneut bewertet. Die letzte Stellungnahme zu verschiedenen Aspekten von UV-Filtersubstanzen und Sonnenschutzmitteln hatte das BfR am 6. August 2003 [1] abgegeben.

In der vorliegenden Stellungnahme werden folgende Fragen beantwortet:

1. Wie sind aktuelle wissenschaftliche Veröffentlichungen über mögliche hormonelle (endokrinologische) Nebenwirkungen von UV-Filtersubstanzen zu bewerten?
2. Wie ist ein mit einem durch UV-Strahlung induzierten Abbau von Lichtschutzfiltern möglicherweise verbundener verminderter Lichtschutz der Sonnenschutzmittel zu beurteilen?
3. Wie sind die neuen Anwendungshinweise auf den Verpackungen von Sonnenschutzmitteln im Hinblick auf die mengenmäßige Anwendung und die eventuelle Annahme eines verlängerten Sonnenschutzes zu beurteilen?
4. Ist die in der BfR-Stellungnahme vom 6. August 2003 [1] empfohlene Anwendungsbeschränkung für den Lichtschutzfilter 4-MBC (4-Methylbenzylidene Camphor (3-(4'-Methyl)benzyliden-bornan-2-on, Eusolex 6300, Colipa-Nr. S 60) im Hinblick auf eine mangelnde Photostabilität dieses UV-Filters aufrecht zu erhalten?

Grund für die empfohlene Anwendungsbeschränkung der UV-Filtersubstanz 4-MBC war, dass der Sicherheitsabstand zu einem im Tierversuch nachgewiesenen unerwünschten Effekt unterschritten werden könnte, wenn eine Exposition der Verbraucher nicht nur durch Sonnenschutzmittel, sondern zusätzlich durch weitere kosmetische Mittel wie z.B. Lippenstifte erfolgt, in denen ebenfalls 4-MBC enthalten sein kann. Seit 2003 wurden dem BfR und der Kosmetik-Kommission aktuelle Daten zur Bewertung der Sicherheit des UV-Filters 4-MBC vorgelegt.

2 Ergebnis

Auf der 69. und 70. Sitzung der Kosmetik-Kommission am BfR wurde eingehend über die Problematik der Sonnenschutzmittel beraten. Allgemein ist festzuhalten, dass die Bewertung und Zulassung von UV-Filtern europaweit erfolgt. Das BfR ist der Auffassung, dass eine Reevaluierung zugelassener UV-Filter auf europäischer Ebene angestrebt werden sollte, um neuen Erkenntnissen bezüglich der Substanzen sowie neuen Anforderungen bezüglich der Sicherheitsbewertung Rechnung zu tragen.

Das BfR nimmt zu den einzelnen Fragen wie folgt Stellung:

Zu 1.

Aus den aktuellen Fachartikeln ergeben sich keine grundsätzlich neuen Erkenntnisse bezüglich der östrogenen Wirkungen von UV-Filtern und UV-Absorbern. Von zugelassenen UV-Filtern in Sonnenschutzmitteln geht daher keine diesbezügliche gesundheitliche Gefährdung für den Verbraucher aus. Verbraucher sollten vielmehr auf einen ausreichenden Sonnenschutz - auch durch Sonnenschutzmittel - achten.

Zu 2.

Ein möglicher UV-bedingter Abbau der Filtersubstanzen in Sonnenschutzmitteln wird bei der in-vivo-Bestimmung des Lichtschutzfaktors methodisch erfasst. Der Abbau der UV-Filter wird deshalb in der Regel nicht zu einer Minderung des deklarierten Lichtschutzfaktors führen. Die Stabilität der Filter kann jedoch durch eine geeignete Formulierung und optimale Kombination der UV-Filter deutlich verbessert werden. Das BfR hat in seiner Stellungnahme vom 6. August 2003 [1] bereits empfohlen, die Stabilität der UV-Filter in Fertigprodukten grundsätzlich unter anwendungsnahen Bedingungen zu testen. Hierzu sollte eine einheitliche Methode Verwendung finden.

Wenn sich für bestimmte, zugelassene UV-Filter aufgrund neuer Erkenntnisse oder Methoden gesundheitlich relevante Fragen, wie z.B. nach der Toxizität der Abbau- und Reaktionsprodukte, ergeben, sollte eine Reevaluierung dieser Filter auf europäischer Ebene angestrebt werden.

Zu 3.

Bei Anwendungshinweisen für Sonnenschutzmittel sollte der Eindruck vermieden werden, dass sich mit wiederholtem Auftrag die Aufenthaltsdauer in der Sonne verlängern dürfte. Deshalb wird die Formulierung „Mehrfach anwenden, um den Schutz aufrecht zu erhalten“ empfohlen. Die Hinweise sollten in die EU-Kosmetik-Richtlinie (76/768 EWG) aufgenommen werden, um eine europaweit einheitliche Formulierung zu gewährleisten.

Der deklarierte Sonnenschutz wird unter Anwendungsbedingungen in der Regel nicht erreicht. Hierüber und zu einem entsprechenden Verhalten in der Sonne sollten die Verbraucher aufgeklärt werden. Allerdings lässt sich das Verbraucherverhalten nur langfristig ändern. Das BfR hatte daher bereits in seiner Stellungnahme vom 6. August 2003 [1] empfohlen, dass der deklarierte Sonnenschutz auch unter Anwendungsbedingungen erreicht werden sollte.

Zu 4.

Die neu eingereichten Daten können die bisherigen Bedenken bezüglich des UV-Filters 4-MBC nicht entkräften. Aufgrund einer aktuellen Hautpenetrationsstudie muss vielmehr davon ausgegangen werden, dass der notwendige Sicherheitsabstand auch für Sonnenschutzmittel nicht eingehalten wird. 4-MBC sollte vom Markt genommen werden, wenn - wie vom zuständigen wissenschaftlichen Gremium der Europäischen Kommission gefordert - keine Dosis ohne unerwünschte Effekte (No Observed Adverse Effect Level, NOAEL) bei einer relevanten Versuchstierspezies bestimmt werden kann, die die Sicherheit dieses Filters eindeutig belegt. Mögliche Probleme bezüglich der Photostabilität sind von untergeordneter Bedeutung, da die Stabilität durch eine entsprechende Formulierung und Filterkombination günstig beeinflusst werden kann.

3 Begründung

3.1. Mögliche endokrinologische Nebenwirkungen von UV-Filtersubstanzen

Verschiedene Fachartikel über östrogene Wirkungen von UV-Filtern sind in den vergangenen Monaten publiziert worden [z.B. 2 – 9].

Die Kosmetik-Kommission hat sich in der Vergangenheit bereits mehrfach (58., 60., 61., 62. und 63. Sitzung) ausführlich mit dieser Thematik befasst und anlässlich der Publikation von Schlumpf und Mitarbeitern aus dem Jahr 2001 [10] zu möglichen endokrinen Wirkungen von

UV-Filtern Stellung genommen [11]. Sechs¹ in der EU zugelassene UV-Filter wurden seinerzeit einem „E-Screen-Test“ mit östrogenabhängig wachsenden MCF-Brustkrebszellen unterzogen. Mit fünf der untersuchten Filter konnte die Zellproliferation gesteigert werden, allerdings nur bei 10^5 - bis 10^6 -fach höheren Konzentrationen als bei der Positivkontrolle mit Estradiol. Nur bei einer Substanz (4-MBC) wurde die Hemmbarkeit der wachstumsfördernden Wirkung durch ein Antiöstrogen untersucht und gezeigt. Lediglich bei dieser Substanz konnte somit der beobachtete Effekt als Östrogenrezeptor-vermittelt identifiziert werden. Drei der sechs Substanzen induzierten außerdem signifikant die Östrogenrezeptor-vermittelte pS2-Proteinsynthese bei 10^6 -fach höherer Konzentration als Estradiol, wobei maximal 50% der durch Estradiol induzierten Wirkung durch die UV-Filter erreicht wurden. Im Uterotrophietest wurde in vivo nach oraler Gabe bei zwei der sechs Substanzen eine dosisabhängige Vergrößerung des Uterus beobachtet. Auch hier wurden maximal 36% des biologischen Effekts der Kontrollsubstanz Ethinylestradiol bei einer ca. 10^6 -fach höheren Prüfkonzentration der Testsubstanzen erreicht. Dosierungen, die im Uterotrophietest noch keine hormonelle Wirkung zeigten, waren höher als die Dosierungen ohne Effekte in einer 13-Wochen-Toxizitätsstudie. Die 13-Wochen-Toxizitätsstudie wurde für die Sicherheitsbewertung der UV-Filter zugrunde gelegt. Das bedeutet, dass mögliche endokrine Wirkungen erst bei höheren Konzentrationen auftreten als mögliche andere toxische Effekte.

Nach Beratung durch die Kosmetik-Kommission sah das BfR aufgrund der Ergebnisse dieser Studien keinen Anlass, eine Änderung der gesetzlichen Regelungen für UV-Filter zu empfehlen, war aber der Auffassung, dass aussagekräftige Untersuchungsmethoden zur Bestimmung der hormonellen Aktivität für die Sicherheitsbewertung von Inhaltsstoffen kosmetischer Mittel zur Verfügung stehen müssen.

Auch das wissenschaftliche Gremium der Europäischen Kommission SCCNFP, das Scientific Committee for Cosmetic Products and Non Food Products (seit September 2004 Scientific Committee on Consumer Products, SCCP) hat sich mit der Problematik beschäftigt und eine entsprechende Stellungnahme abgegeben [12]. Das SCCNFP vertrat u.a. die Auffassung, dass die in vitro Untersuchungen als Screening zu sehen sind und keine Aussage über die östrogene Wirkung in vivo zulassen. Bezüglich der in-vivo-Untersuchungen wurde angemerkt, dass es sich bei dem Uterotrophieassay um einen Kurzzeittest mit hohen Dosierungen handelt. Ferner wurde der Test nicht nach der OECD-Guideline durchgeführt. Auffällig war auch, dass der Filter mit der in vitro höchsten Aktivität (4-MBC) in vivo nur schwache östrogene Wirkung zeigte. Das SCCNFP hat auf der Basis der Daten von Schlumpf et al. alternative Berechnungen zum Sicherheitsabstand (MOS, Margin of Safety) als Screening-MOS durchgeführt. Das Ergebnis war, dass der erforderliche Abstand von 100 eingehalten wurde.

Bei der Bewertung östrogenen Effekte von UV-Filtern ist ferner zu berücksichtigen, dass Verbraucher auch aus weiteren exogenen Quellen wie z.B. Hormonpräparaten oder Nahrungsmitteln Substanzen mit östrogenen Wirkung aufnehmen können. Das SCCNFP hat in seiner Risikoabschätzung u.a. zusätzlich die Aufnahme von Phytoestrogenen mit der täglichen Nahrung herangezogen. Bezogen auf die östrogene Wirkung liegt eine Exposition mit UV-Filtern in Sonnenschutzmitteln demnach um den Faktor 10^{10} niedriger als die Exposition mit Phytoestrogenen, die über die Nahrung aufgenommen werden.

Die Kosmetik-Kommission befasste sich auf ihrer 70. Sitzung aufgrund der oben zitierten neueren Publikationen erneut mit möglichen hormonellen Wirkungen von UV-Filtern. Die

¹ Benzophenone-3, Homosalate, 4-MBC, Octyl-methoxydibenzoylmethane, Octyl-dimethyl-PABA, Butyl-methoxydibenzoylmethane

Publikationen, darunter auch Review-Artikel, wurden nicht im Detail bewertet. Für die UV-Absorber² Benzophenone 1 (Bp1) und Benzophenone 2 (Bp2) sowie für den UV-Filter 3-Benzylidene-Camphor (3-BC) sind Ergebnisse verschiedener Uterotrophietests veröffentlicht [4, 5, 6,7]. Eine östrogene Wirkung konnte - je nach Substanz und Studie - bei Dosierungen erreicht werden, die um den Faktor 1.000 bis 100.000 höher lagen als für Estradiol. Ein Uterotrophietest für den UV-Filter Benzophenone 3 (Oxybenzone, Bp3) war negativ [5]. Bp2 zeigte in vitro Veränderungen der Expression der Estrogenrezeptoren ER α und ER β in Hypophysen-, Uterus- und Vaginalgewebe [5]. 3-BC induzierte Proliferationssteigerung bei MCF-7-Zellen (EC50: 6,48 x 10⁷ M, Ethinylestradiol: 1,03 x 10¹² M) [2]; die Substanz band nicht an einen humanen ER α (bis 10³ M) jedoch an ER β (IC50: 1,18 x 10⁵ M; Estradiol: 2,13 x 10⁹ M) [2, 3]. mRNA-Level der Östrogenrezeptoren sowie des Progesteron- und Androgenrezeptors waren teilweise verändert bei weiblichen Long Evans Ratten, denen pre- und postnatal 4-MBC oral in Konzentrationen von 0,7 bis 47 mg/kg Körpergewicht verabreicht wurde [8]. Für Bp3 und Homosalate sind antiandrogene Wirkungen bei MDA-kb2-Zellen beschrieben [3]. 24 verschiedene UV-Filter und UV-Absorber wurden in einem kompetitiven Bindungsassay (ER-ELISA) sowie einem rekombinanten ER α -Hefe-Assay auf agonistische und antagonistische östrogene Wirkungen untersucht. Positive Ergebnisse (< 50% Inhibition auch bei hoher Dosierung) wurden hierbei für Bp1, Bp2 und Bp6 erzielt sowie in wenigen Fällen (Bp3, 4-Octylphenylsalicylat) nach metabolischer Aktivierung. Durch die Zugabe des metabolischen Systems zum Versuchsansatz wurden andererseits inhibitorische Effekte in den meisten Fällen aufgehoben. Insgesamt 19 Substanzen, einschließlich 4-MBC, waren in diesen Testsystemen negativ [9].

Nach Auffassung des BfR ergeben sich aus den zitierten Publikationen keine grundsätzlich neuen Erkenntnisse bezüglich einer möglichen gesundheitlichen Gefährdung durch die Verwendung von UV-Filtern in Sonnenschutzmitteln. Das BfR weist zusätzlich auf die eingeschränkte Aussagekraft des Uterotrophieassays hin. Es sieht ferner die Gefahr, dass Verbraucher sich aus Furcht vor möglichen gesundheitsschädlichen Wirkungen von UV-Filtern ungeschützt der Sonnenstrahlung aussetzen könnten³.

3.2. UV-bedingter Abbau von Lichtschutzfiltern

In einer von Hauri und Mitarbeitern [13] veröffentlichten Publikation wird der UV-bedingte Abbau von Lichtschutzfiltern in Sonnenschutzmitteln beschrieben. Mit zum Teil neu entwickelten Methoden wurden häufig verwendete UV-Filter⁴ in zehn Sonnenschutzmitteln untersucht. Dazu wurden 6-7 mg der Formulierung pro cm² Oberfläche in einer Petrischale aufgetragen und anschließend entweder mit einer UV-Lampe für 30 Minuten oder mit Tageslicht für 2,5 Stunden bestrahlt. Anschließend wurde entweder der Abbau oder die Wiederfindungsrate der Substanzen ermittelt. Acht UV-Filter waren unter diesen Bedingungen UV-stabil (PBSA, OC, EHS, OT, DTS, MBBT, DEBT, BEMT).

Drei UV-Filter zeigten einen Abbau nach Bestrahlung mittels UV-Lampe:

² UV-Absorber dienen dem Produktschutz und werden in Konzentrationen von maximal 0,1% zugesetzt.

³ Für 4-MBC werden außerdem mögliche Wirkungen auf die Schilddrüse diskutiert (siehe unten)

⁴ Phenylbenzimidazole sulfonic acid (PBSA), Terephthalidylidene dicamphor sulfonic acid (TDSA), Butylmethoxydibenzoylmethane (BMDMB), Octocrylene (OC), Drometizole trisiloxane (DTS), Diethylhexylbutamidotriazone (DEBT), 4-Methylbenzylidene camphor (4-MBC), Ethylhexylsalicylate (EHS), Methylene bis-benzotriazolyl tetramethylbutylphenol (MBBT), Bis ethylhexyloxyphenol methoxyphenyl triazine (BEMT).

UV-Filter	Abbau nach Bestrahlung	Anzahl der Produkte
EHMC	0,5 bis 15 %	in 7 Produkten
4-MBC	2,6 bis 8,9 %	in 5 Produkten
IMC	10,2 bis 12,9 %	in 2 Produkten

Die Wiederfindungsraten nach Bestrahlung mit Tageslicht lagen bei:

UV-Filter	Wiederfindungsraten nach Bestrahlung	Anzahl der Produkte
EHMC	57 bis 83 %	in 7 Produkten
4-MBC	94 bis 103 %	in 5 Produkten
IMC	61 %	in 1 Produkt
BMDBM	65 bis 82 %	in 4 Produkten

Die Schwankungen der Ergebnisse bestätigten die lange bekannte Tatsache, dass die Gesamtformulierung des Produkts und die Kombination der UV-Filter wesentlich die Photostabilität beeinflussen.

Ferner wurden verschiedene Photoisomerisationsprodukte wie Homo- (IMC-IMC, EHMC-EHMC) und Heterodimere (IMC-EHMC, IMC-BMDBM, EHMC-BMDBM) nachgewiesen, deren UV-Maxima unter 280 nm lagen.

Aufgrund dieser Daten stellen sich die Fragen

- 1) ob trotz UV-Abbau der Filter ein ausreichender UV-Schutz für Verbraucher gewährleistet ist und
- 2) nach der gesundheitlichen Unbedenklichkeit der entstehenden Abbau- und Isomerisationsprodukte.

Mit der Photostabilität der UV-Filter hat sich das BfR in der Vergangenheit bereits mehrfach und ausführlich beschäftigt. Der Lichtschutzfaktor wird in vivo an Probanden bestimmt, deren Haut nach Auftrag des Produkts mit UV-Licht bestrahlt wird. Es kann daher davon ausgegangen werden, dass ein möglicher UV-bedingter Abbau der Filtersubstanzen bei der Bestimmung des Lichtschutzfaktors methodisch erfasst wird. Jedoch sollte die Problematik der Formulierung und der Filter-Kombination nach Ansicht des BfR bei der Herstellung von Sonnenschutzmitteln die notwendige Berücksichtigung finden. Das BfR hat in seiner Stellungnahme vom 6. August 2003 [1] bereits empfohlen, die Stabilität der UV-Filter in Fertigprodukten unter möglichst anwendungsnahen Bedingungen zu testen. Hierzu sollte europaweit eine einheitliche Methode Verwendung finden.

Bezüglich der Toxizität möglicher Abbau- oder Reaktionsprodukte von UV-Filtern liegen dem BfR keine Erkenntnisse vor, insbesondere, da für deren Nachweis die Methoden zum Teil neu sind. UV-Filter müssen europaweit zugelassen werden. Wenn sich für bestimmte UV-Filter aufgrund neuer Erkenntnisse oder Methoden gesundheitlich relevante Fragen ergeben, sollte eine Reevaluierung dieser Filter auf europäischer Ebene angestrebt werden.

3.3. Anwendungshinweise bei Sonnenschutzmitteln und deklariertes Sonnenschutz

Die europäische Cosmetic, Toiletry and Perfumery Association (Comité de Liaison des Associations Européennes de l'Industrie de la Parfumerie, des Produits Cosmétiques et de Toilette European, COLIPA) hat in ihrer Empfehlung Nr. 13 [14] folgende neue Anwendungshinweise für Sonnenschutzmittel herausgegeben:

- Intensive Mittagssonne vermeiden
- Vor dem Sonnen eincremen
- Wiederholt anwenden

Gegenüber den bisherigen Hinweisen wird jetzt nicht mehr empfohlen, Lichtschutzmittel 20 Minuten vor dem Sonnenbaden aufzutragen. Auch der Hinweis, dass der angegebene Lichtschutzfaktor und damit die Dauer des täglichen Aufenthalts in der Sonne durch mehrfache Anwendung nicht verändert werden kann, entfällt.

Die neuen Empfehlungen wurden auf der 69. Sitzung der Kosmetik-Kommission diskutiert. Für eine Wartezeit von 20 Minuten bis zum Erreichen des Lichtschutzes sahen die Experten keine wissenschaftliche Grundlage. Allerdings ist davon auszugehen, dass sich Sonnenschutzmittel nach Auftragen noch weiter auf der Haut verteilen und somit ein gleichmäßiger Schutz entstehen kann. Durch Schwitzen und Abrieb wird im Laufe der Zeit Sonnenschutzmittel abgetragen, was zu einem verringerten Schutz führt. Die Empfehlung, Sonnenschutzmittel wiederholt anzuwenden wird daher begrüßt. Allerdings sollte der Eindruck vermieden werden, nach wiederholtem Auftrag die Aufenthaltsdauer in der Sonne verlängern zu können. Deshalb empfiehlt das BfR die Formulierung „Mehrfach anwenden, um den Schutz aufrecht zu erhalten“. Diese Hinweise sollten in die EU Kosmetik-Richtlinie (76/768 EWG) aufgenommen werden, um eine europaweit einheitliche Formulierung zu gewährleisten.

Um die gesundheitliche Unbedenklichkeit zugelassener UV-Filter zu gewährleisten, muss u.a. ein Sicherheitsabstand (MOS) von mindestens 100 zwischen der internen Exposition des Verbrauchers und einer im Tierversuch unerwünschten Wirkung eingehalten werden. Die interne Exposition wird durch Hautpenetrationsstudien *in vitro* ermittelt. Im Hinblick auf eine Mehrfachapplikation von Sonnenschutzmitteln ist darauf zu achten, dass bei den Hautpenetrationsstudien der entsprechende UV-Filter bzw. das Sonnenschutzmittel im Überschuss aufgetragen und die absolute Penetrationsrate angegeben wird, um diesen Anwendungsbedingungen Rechnung zu tragen.

In der Kosmetik-Kommission wurde ferner über die Bestimmung und Deklaration des Lichtschutzfaktors diskutiert. Bisher galt, dass im Hinblick auf die Vermeidung von Sonnenbrand (Erythem) die Aufenthaltsdauer in der Sonne bei Verwendung von Sonnenschutzmitteln um den deklarierten Lichtschutzfaktor verlängert werden konnte (z.B. von 5 auf 50 Minuten bei einem Produkt mit Lichtschutzfaktor 10). Dies hat sich in den vergangenen Jahren sowohl bei den Verbrauchern als auch bei Hautärzten eingepreßt und den Umgang mit Sonnenschutzmitteln weitgehend bestimmt. Problematisch hierbei ist, dass bei der Bestimmung des Lichtschutzfaktors *in vivo* das Sonnenschutzmittel in einer Menge von 2 mg pro cm² Hautoberfläche aufgetragen wird. Verbraucher bringen unter Anwendungsbedingungen jedoch lediglich 0,5 bis 1 mg pro cm² Hautoberfläche auf und erreichen somit den deklarierten Schutzfaktor in der Regel nicht. Daher erlaubt der Lichtschutzfaktor in seiner derzeitigen Form zwar, Produkte miteinander zu vergleichen, lässt aber nur bedingt Aussagen über den Lichtschutz in Abhängigkeit von der Verweildauer in der Sonne zu.

Vom BfR wurde daher eine entsprechende Information der Verbraucher empfohlen. Es ist allerdings zu bedenken, dass Veränderungen des Verbraucherverhaltens nur über lange Zeiträume und durch intensive Aufklärung zu erzielen sind. Das BfR hat daher bereits in seiner Stellungnahme vom 6. August 2003 [1] empfohlen, dass der deklarierte Lichtschutzfaktor auch unter Anwendungsbedingungen zu erreichen sein sollte. Dies ließe sich z.B. durch einen Korrekturfaktor oder die Angabe der prozentualen Filterung des entsprechenden Absorptionsspektrums erreichen. Vom Committee of Experts on Cosmetic Products des Euro-

parats wird derzeit eine Resolution zu Sonnenschutzmitteln, Hinweisen für Verbraucher und der Deklaration des UV-Schutzes erarbeitet.

3.4. 4-Methylbenzylidene Camphor (4-MBC)

In der Stellungnahme des BfR vom 6. August 2003 [1] wird darauf hingewiesen, dass der Sicherheitsabstand von 100 bei zusätzlicher Exposition durch Lippen- und Lippenpflegestifte bei 4-MBC unterschritten werden kann und deshalb auf die Verwendung von 4-MBC in Lippen- und Lippenpflegestiften sowie Hautpflegeprodukten verzichtet werden sollte.

Für 4-MBC liegt zwischenzeitlich eine neue Bewertung des SCCNFP [15] vor. Das Gremium kam zu der Auffassung, dass für diese Substanz aus den vorliegenden Daten keine Dosis ohne unerwünschten Effekt (No Observed Adverse Effect Level, NOAEL) im Tierversuch abgeleitet werden kann. Vielmehr zeigte sich in einer Studie mit Ratten noch in der niedrigsten Dosisgruppe (25 mg pro kg Körpergewicht) ein Anstieg des schilddrüsenstimulierenden Hormons TSH. Im Hinblick auf mögliche Schilddrüseneffekte forderte der SCCNFP weitere Informationen, insbesondere zu einem eindeutigen NOAEL sowie zur Hautpenetration.

Der Hersteller des UV-Filters hat dem BfR zwischenzeitlich folgende Studien eingereicht, die die Sicherheit von 4-MBC belegen sollen:

- eine Hautpenetrationsstudie in vitro an Schweinehaut,
- Ergebnisse einer Studie zu Schilddrüseneffekten an Beagle Hunden
- Untersuchungen zur Reproduktionstoxizität an Ratten

3.4.1 Hautpenetrationsstudie

178 µg radioaktiv markierte Testsubstanz wurden auf Schweinehaut mit 3-4 mm Schichtdicke aufgebracht. Nach 24 Stunden wurde eine Penetrationsrate von 2 µg 4-MBC pro cm² ermittelt.

3.4.2 Untersuchungen zu Schilddrüseneffekten bei Beagle Hunden

Je einem weiblichen und einem männlichen Hund wurden an Tag 1, 2, 3, 4 und 11 (Vorversuch) oder an Tag 1, 4, 8, 11 und 18 (Hauptversuch) Dosierungen zwischen 20 und 2.500 (Vorversuch) oder 20 und 500 mg pro kg Körpergewicht (Hauptversuch) oral verabreicht. Es wurden täglich mehrere Bestimmungen der Schilddrüsenhormone Trijodthyronin (T3) und Thyroxin (T4) sowie des TSH durchgeführt. Kontrolldaten wurden nicht erhoben. Die T3- und T4-Level sind nach Applikation von 4-MBC erhöht, es kann jedoch nicht beurteilt werden, ob es sich hier um natürliche zirkadiane Schwankungen handelt. Im Vorversuch zeigten sich nach vier und elf Tagen beim weiblichen sowie nach elf Tagen beim männlichen Tier erhöhte TSH-Werte. Ebenfalls erhöhte TSH-Werte traten im Hauptversuch beim männlichen Tier an Tag 18 auf.

3.4.3 Reproduktionstoxizität:

Weiblichen Ratten wurde 4-MBC über einen Zeitraum von 28 Tagen in Dosierungen von 12, 5, 25 und 50 mg pro kg Körpergewicht oral verabreicht. Nach sieben Tagen wurden die Weibchen verpaart. Die Tiere sowie die Hälfte ihrer Nachkommen (F1) wurden an Tag 21, die restlichen Nachkommen an Tag 55 auf reproduktionstoxische Effekte hin untersucht. Dabei zeigten sich geringfügige Verlängerungen des Ano-Genital-Abstandes bei den F1-

Tieren sowie geringfügig niedrigere T3- und TSH-Werte sowie niedrigere FSH-Level (follikelstimulierendes Hormon, FSH) bei der männlichen F1-Generation an Tag 55.

3.4.1 Bewertung der toxikologischen Studien

Die vorgelegten Untersuchungen reichen nach Auffassung des BfR nicht aus, die gesundheitliche Unbedenklichkeit von 4-MBC bei Anwendung als UV-Filter nachzuweisen. Weder aus den Untersuchungen am Hund noch an der Ratte lässt sich ein NOAEL ableiten, lediglich ein LOAEL (lowest observed adverse effect level) kann für die Bewertung herangezogen werden. Eine von der Kosmetik-Kommission gewünschte Mehrgenerationenstudie ist nicht vorgelegt worden. Die Schilddrüseneffekte bei Ratte und Hund sind schwierig zu interpretieren. Solange ein der Entstehung dieser Effekte zugrunde liegender Mechanismus nicht aufgeklärt ist, kann die Relevanz der Schilddrüseneffekte für den Menschen nicht beurteilt werden.

3.4.2 Berechnung des Sicherheitsabstandes (MOS)

Bei einer Hautpenetrationsrate von 2 µg pro cm² ergibt sich für eine Anwendung auf 18.000 cm² Körperoberfläche eine systemische Exposition von 36 mg entsprechend 0,6 mg pro kg Körpergewicht für eine Person von 60 kg Körpergewicht. Wenn man den LOAEL von 25 mg/kg Körpergewicht für die Berechnung des MOS zugrunde legt, ergibt sich nur ein Abstand von 42. Damit ist der für die Zulassung von UV-Filtern erforderliche Sicherheitsabstand von 100 - der sich jedoch vom NOAEL ableitet - nicht gegeben.

3.4.3 Empfehlung des BfR

Aufgrund der Tatsache, dass der MOS von 100 nicht eingehalten wird, sollte 4-MBC vom Markt genommen werden, wenn - wie vom SCCNFP gefordert - kein NOAEL bestimmt werden kann, der die Sicherheit dieses Filters eindeutig belegt. Mögliche Probleme bezüglich der Photostabilität sind von untergeordneter Bedeutung, da die Stabilität durch eine entsprechende Formulierung und Filterkombination günstig beeinflusst werden kann.

4 Referenzen

1. Bundesinstitut für Risikobewertung, UV-Filtersubstanzen in Sonnenschutzmitteln, Stellungnahme des BfR vom 6. August 2003, http://www.bfr.bund.de/cm/206/uv_filter_in_sonnenschutzmitteln.pdf
2. Schlumpf M, Jarry H, Wuttke W, Risheng M, Lichtensteiger W, 2004, Estrogenic activity and estrogen receptor β binding of the UV-filter 3-benzylidene camphor. Comparison with 4-methylbenzylidene camphor. *Toxicology* 199, 109-120
3. Schlumpf M, Schmid P, Durrer S, Conscience M, Maerkel K, Henseler M, Gruetter M, Herzog I, Reolon S, Ceccatelli R, Faass O, Stutz E, Jarry H, Wuttke W, Lichtensteiger W, 2004, Endocrine activity and developmental toxicity of cosmetic UV-filters – an update. *Toxicology* 205, 113-122
4. Koda T, Umezu T, Kamata R, Morohoshi K, Ohta T, Morita M, 2005, Uterotrophic effects of benzophenone derivatives and a p-hydroxybenzoate used in ultraviolet screens. *Environmental Research* 98, 40-45

5. Schlecht C, Klammer H, Jarry J, Wuttke W, 2004, Effects of estradiol , benzophenone-2 and benzophenone-3 on the expression pattern of the estrogen receptors (ER) alpha and beta, the estrogen receptor-related receptor 1 (ERR1) and the aryl hydrocarbon re-ceptor (AhR) in adult ovariectomized rats. *Toxicology* 205, 123-130
6. Seidlova-Wuttke D, Jarry H, Wuttke W, 2004, Pure estrogenic effect of benzophenone-2 (BP2) but not of bisphenol A (BPA) and dibutylphthalate (DBP) in uterus, vagina and bone. *Toxicology* 205, 103-112
7. Jarry H, Christoffel J, Rimoldi G, Koch L, Wuttke W, 2004, Multi-organic endocrine dis-rupting activity of the UV screen benzophenone 2 (BP2) in ovariectomized adult rats after 5 days treatment. *Toxicology* 205, 87-93
8. Durrer S, Maerker K, Schlumpf M, Lichtensteiger W, 2005, Estrogen target gene regulation and coactivator expression in rat uterus after developmental exposure to the ultraviolet filter 4-Methylbenzylidene camphor. *Endocrinology* 146, 2130-2139
9. Morohoshi K, Yamamoto H, Kamata R, Shiraishi F, Koda T, Morita M, 2005, Estrogenic activity of 37 compounds of commercial sunscreen lotions evaluated by in vitro assays. *Toxicology in vitro* 19, 457-469
10. Schlumpf M, Cotton B, Conscience M, Haller V, Steinmann B, Lichtensteiger W, 2001, In vitro and in vivo Estrogenicity of UV-Screens. *Environmental Health Perspectives* 109, 239 – 244
11. Bericht der 62. Sitzung der Kosmetik-Kommission
http://www.bfr.bund.de/cm/206/kokobericht_62.pdf
12. SCCNFP/0483/01 Opinion on the evaluation of potentially estrogenic effects of UV-filters. http://europa.eu.int/comm/health/ph_risk/committees/sccp/docshtml/sccp_out145_en.htm
13. Hauri U, Lütolf B, Schlegel U, Hohl C, 2004, Determination of photodegradation of UV filters in sunscreens by HPLC/DAD and HPLC/MS. *Mitt. Lebensm. Hyg.* 95, 147-161
14. COLIPA – Empfehlung Nr. 13: Angabe wichtiger Anwendungshinweise bei Sonnenschutzmitteln. Deutsche Übersetzung/IKW, März 2004
15. SCCNFP/0779/04, Opinion concerning 4-Methylidene Camphor. Colipa No. S60. 2004 http://europa.eu.int/comm/health/ph_risk/committees/sccp/documents/out282_en.pdf