

18. Sitzung der BfR-Kommission für kosmetische Mittel

Protokoll vom 25. Oktober 2016

Die Kommission für kosmetische Mittel (Kosmetik-Kommission) berät als ehrenamtliches und unabhängiges Sachverständigengremium das Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) in Fragen aus dem Bundesministerium für Ernährung und Landwirtschaft (BMEL) und den Überwachungsbehörden der Bundesländer zur gesundheitlichen Unbedenklichkeit kosmetischer Mittel sowie zur Regulation und Fortschreibung der EU-Kosmetik-Verordnung und ihrer Anlagen.

Als Instrument der externen Qualitätssicherung erhöht die Kommission die wissenschaftliche Qualität der Stellungnahmen des BfR und kann dem Institut im Krisenfall als Expertinnen- und Expertennetzwerk beratend zur Seite stehen. Die Kommission besteht aus 16 Mitgliedern, die für einen Turnus von vier Jahren über ein offenes Ausschreibungs- und Bewerbungsverfahren berufen wurden und sich durch wissenschaftliche Expertise auf ihrem jeweiligen Fachgebiet auszeichnen. Die Kommissionmitglieder sind zur Verschwiegenheit gegenüber Dritten und zur unparteilichen Erfüllung Ihrer Aufgabe verpflichtet. Eventuelle Interessenkonflikte zu einzelnen in der Sitzung behandelten Tagesordnungspunkten (TOPs) werden transparent abgefragt und offengelegt.

Aus dem vorliegenden Ergebnisprotokoll geht die wissenschaftliche Meinung der BfR-Kommission hervor. Die Empfehlungen der Kommission haben allein beratenden Charakter. Die Kommission selbst gibt keine Anordnungen und keine Gutachten heraus und ist dem BfR gegenüber auch nicht weisungsbefugt (und umgekehrt) oder in dessen Risikobewertungen involviert.

TOP 1 Annahme der Tagesordnung

Der Vorsitzende, Herr Eisenbrand, begrüßt die Sitzungsteilnehmerinnen und -teilnehmer und fragt nach Änderungswünschen zur Tagesordnung. Letztere wird ohne Änderungen angenommen. Die Beschlussfähigkeit der Kommission wird festgestellt.

TOP 2 Erklärung zu Interessenkonflikten

Der Vorsitzende, Herr Eisenbrand, fragt mündlich als auch schriftlich ab, ob Interessenkonflikte zu einzelnen Tagesordnungspunkten (TOP) oder speziellen Themen bestehen. Die Mitglieder geben an, dass diesbezüglich keine Interessenkonflikte vorliegen.

TOP 3 Protokoll der 17. Sitzung

Das Protokoll der 17. Sitzung wird vorbehaltlich einiger Änderungen einvernehmlich angenommen.

TOP 4 Berichte und Anfragen

Berichtet wird über Neues aus dem Bundesinstitut für Risikobewertung, dem Bundesministerium für Ernährung und Landwirtschaft (BMEL) und aus dem Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL). Des Weiteren wird über die Sitzungen der §64 – Arbeitsgruppe „Analytik“, des Deutschen Instituts für Normung und des Europäischen Komitees für Normung (CEN) berichtet. Eine Zusammenfassung der letzten Sitzung der BfR-Kommission für Vergiftungen wird gegeben. Ergebnisse aus EU-Beratungen des Ständigen

Ausschusses und der Arbeitsgruppe „Kosmetische Mittel“ sowie dem Scientific Committee on Consumer Safety (SCCS) werden vorgestellt.

TOP 5 Alternativmethoden zu Tierversuchen - ZEBET

Die Veröffentlichung des Adverse Outcome Pathways (AOP) in 2012 hat die Entwicklung mechanistisch basierter Testmethoden zum Nachweis der hautsensibilisierenden Eigenschaften vorangetrieben. 2015 wurden die Tests DPRA (TG 442C) und KeratinoSens (TG 442D) verabschiedet, die sich auf die Schlüsselschritte 1 (Haptensierung) und 2 (Aktivierung der Keratinocyten) des AOP beziehen. 2016 wurde der Test h-Clat (human cell line activation test) als TG 442E publiziert. Der h-Clat bildet die Reifung dendritischer Zellen ab (key event 3 des dazugehörigen AOPs). Für zwei weitere Projekte zum key event 3, den U-SENS (vormals MUSST) als Pendant zum h-Clat sowie den IL8-LUC-Assay, wurden die ersten Kommentierungsrunden abgeschlossen.

2016 wurden drei Projekte zur Hautsensibilisierung in den Arbeitsplan des OECD-Prüfrichtlinienprogramms aufgenommen. Der zellbasierte GARD (Genomic Allergen Rapid Detection) assay adressiert ebenfalls Key Event 3. Der Test wird als Stand-alone-Methode diskutiert, Sub-Kategorisierung sollte möglich sein. Der SENS-IS-Assay basiert auf einem dreidimensionalen humanen Hautmodell. Die Modulation der relevanten Biomarker wird über quantitative RT-PCR gemessen. Der Assay ist als Stand-alone-Methode geplant und adressiert Key Event 2. Eine Validierungsstudie mit zwei unabhängigen Laboren wurde durchgeführt, somit ist der SENS-IS-Assay etwas weiter fortgeschritten als der GARD-Assay. In der TG 442B (Local Lymph Node Assay, Messung von BrdU im ELISA-Verfahren) soll als neuer Endpunkt die Durchflusszytometrie ergänzt werden. Die Validierungsstudie soll im Frühjahr nächsten Jahres diskutiert werden.

Die verschiedenen in chemico- und in vitro-Verfahren sollen nicht einzeln, sondern in Kombination eingesetzt werden. In Zusammenhang mit dem Endpunkt Hautsensibilisierung wird daher die Entwicklung von integrierten Test- und Bewertungsstrategien (IATA) vorangetrieben. Erarbeitet wurden ein Guidance Document (GD) zur Beschreibung von IATAs im Allgemeinen sowie eines zur Hautsensibilisierung im Besonderen. Letzteres listet alle verfügbaren Methoden zum Nachweis der verschiedenen Key Events des AOP Sensibilisierung auf und enthält 12 Fallstudien, die verschiedene Kombinationen von in silico-, in chemico- und in vitro-Methoden beschreiben, darunter sind nicht nur OECD Test Guidelines, sondern auch nicht validierte Methoden.

Im Bereich Reizung/Ätzung wurde in diesem Jahr die TG 431 (In vitro skin corrosion: reconstructed human epidermis (Rhe) test method) überarbeitet. Durch die retrospektive Anpassung der Prädiktionsmodelle für drei verschiedene Hautmodelle konnte die Prädiktivität der Methode im Hinblick auf die Subkategorisierung nach 1A verbessert werden. Zum anderen wurde das OECD GD 160 zum Isolated Chicken Eye Test überarbeitet, hier soll die Prädiktivität durch die Einbeziehung von Histopathologie verbessert werden. Im nächsten Schritt soll dann die dazugehörige TG 438 angepasst werden. In die TG 492 (Reconstructed human Cornea-like Epithelium (RhCE) test method) soll nun auch das SkinEthic-Modell als me-too-Methode aufgenommen werden. Die erste Kommentierung eines IATA für Augenreizung und -ätzung ist in diesem Jahr ebenfalls erfolgt.

Zum Nachweis endokriner Wirkung wurde in diesem Jahr die TG 458 verabschiedet, der Stably Transfected Human Androgen Receptor Transcriptional Activation Assay (STTA). Die Löschung der TG 457 wurde akzeptiert, da dieser Test nun Teil der TG 455 ist. In die TG 455 (STTA zum Nachweis estrogener und anti-estrogener Wirkung) wurde nun auch der

ER α CALUX-Assay aufgenommen. Die TG 455 muss allerdings noch einmal korrigiert werden, da eine Analyse der BG1Luc-Zellen ergeben hat, dass es sich tatsächlich um eine Variante der MCF7-Zellen handelt.

TOP 6 Riziningehalte in Rizinusölen für kosmetische Verwendung

Unraffiniertes Rizinusöl enthält die giftigen Inhaltsstoffe Rizin und Rizinin. In kosmetischen Mitteln wird raffiniertes Rizinusöl verwendet, in dem das hochtoxische Rizin durch Erhitzen entfernt worden ist. Rizinin ist dagegen hitzestabil. Bei stichprobenartigen Untersuchungen wurden in raffinierten Rizinusölen nur sehr geringe Mengen an Rizinin nachgewiesen; in unraffinierten bzw. kaltgepressten Ölen wurden dagegen erhöhte Mengen an Rizinin gefunden. Bei Untersuchungen von Proben zufällig ausgewählter Probanden konnte Rizinin bei ca. 12 % im Urin nachgewiesen werden (Pittmann et. al., J Anal Toxicol. 2013; 37(4): 237–240). In den Pharmakopöen und im Report des Cosmetic Ingredients Review (CIR) für Rizinusöl gibt es keine Anforderungen an den Riziningehalt. Daten zur dermalen Aufnahme von Rizinin sowie zur Toxizität, die eine Risikobewertung ermöglichen würden, liegen zurzeit nicht vor.

Im Plenum: Nach derzeitigem wissenschaftlichem Kenntnisstand gibt es keine Hinweise, dass von Rizinin in Rizinusöl eine gesundheitliche Gefährdung für den Verbraucher ausgeht. Das Thema soll weiter beobachtet werden.

TOP 7 Kojisäure in Hautbleichmitteln

Berichtet wird über drei Produkte, die Kojisäure in höheren Konzentrationen enthalten und über das Internet erworben wurden. Kojisäure ist ein kosmetischer Inhaltsstoff, der in sog. Blemish Balm (BB)-Cremes zur Aufhellung der Haut eingesetzt wird und momentan nicht durch die EU-Kosmetik-Verordnung reguliert ist. Chemisch handelt es sich hierbei um 5-Hydroxy-2-hydroxymethyl-4-pyron. Es gibt eine Reihe von Derivaten. Anstelle der Kojisäure werden in BB-Cremes auch andere Wirkstoffe verwendet, die durch Inhibition des Enzyms Tyrosinase die Melaninsynthese hemmen. Kojisäure wurde in den Sitzungen der Kosmetik-Kommission thematisiert (2003 und 2008); vom wissenschaftlichen Expertenkomitee der EU-Kommission (SCCS) gibt es Stellungnahmen von 2008 und 2012. Während die SCCS-Stellungnahme von 2008 die mögliche Sensibilisierung durch Kojisäure erörtert, wurden in der Stellungnahme von 2012 lediglich die Endpunkte Kanzerogenität und Genotoxizität diskutiert; danach sei die Anwendung einer 1 %igen „leave-on“ Creme auf Gesicht und Händen als sicher zu betrachten, nicht jedoch nach Peelings oder auf größeren Hautarealen. In einem Entwurf zur Änderung der EU-Kosmetik-Verordnung 1223/2009 wurde 2013 daher ein Grenzwert von 1 % in „leave-on“ Cremes vorgesehen. Es stelle sich die Frage, ob neue Daten zur Sensibilisierung durch Kojisäure vorliegen und ob der Entwurf von 2013 mit einer erlaubter Höchstkonzentration von 1 % Kojisäure hinsichtlich dieses Endpunktes noch aktuell und ausreichend sei.

Im Plenum: Es wird kommentiert, dass aufgrund der Zytotoxizität Kojisäure nur noch Peptidgebunden verwendet würde. Das SCCS-Dossier beziehe sich nur auf Kojisäure, nicht jedoch auf ihre Derivate. Peptidgebundene Kojisäure sei besser verträglich, die Peptid-Bindung beeinflusse die Sensibilisierungspotenz nicht. In der Medizin werden Produkte mit Kojisäure (0,75 – 2 %) bei Auftreten von Unverträglichkeiten oder Nebenwirkungen auf Hydrochinon eingesetzt; dabei würden – sofern überhaupt unerwünschte Reaktionen auftreten - Irritationen viel häufiger als Kontaktallergien beobachtet. Die Experten gehen davon aus, dass der vom SCCS vorgeschlagene Grenzwert von 1 % in „leave-on“ Produkten auch den Endpunkt „Sensibilisierung“ abdeckt.

TOP 8 COSMOS-Projekt

Das „*Computational Tools for Safety Assessment Focussing on Cosmetics Ingredients*“ (COSMOS)-Projekt wurde im Rahmen des Programms SEURAT-1 (Safety Evaluation Ultimately Replacing Animal Testing) zur Vermeidung von Tierversuchen in der Kosmetik entwickelt. In der Sitzung wurde zu Anwendungsmöglichkeiten und Limitationen des Programms berichtet. Ziel war in erster Linie, Ersatzmethoden für in vivo-Testsysteme zur Bestimmung der Toxizität nach wiederholter Dosis zu entwickeln. Dabei dienten das Verzeichnis CosIng sowie die US-amerikanischen „personal care products communications“ (PCPC) als Basis, um ca. 5500 chemische Strukturen aufzunehmen. Die COSMOS-Datenbank wurde online vorgestellt. In der COSMOS Datenbank können Daten zur Toxizität einzelner Substanzen gesucht werden; über die Mechanismen der Toxizität gibt es keine Daten. Die Anwendbarkeit des „Threshold of Toxicological Concern“ (TTC)-Konzepts für die Bewertung kosmetischer Mittel wird angesprochen; problematisch ist, dass die Daten, die als Grundlage für TTC dienen, orale Toxizität, aber nicht dermale Toxizität beschreiben. Der KNIME workflow zur Vorhersage der Biokinetik von Stoffen als Teil des COSMOS-Projektes wird vorgestellt; COSMOS wurde aufgenommen in die JRC-Liste der Alternativen zu Tierversuchen. Die Datenbank soll weiter expandiert werden. Im Internet gibt es Tutorien zur Verwendung von COSMOS.

Im Plenum: Es wird nach Qualitätskriterien in Hinblick auf die zur Verfügung gestellten Datensätze und nach den Verantwortlichen für die Aktualisierung der Datenbank gefragt. Leider sind die Daten zur dermalen Exposition noch insuffizient. Das Projekt wird als guter Ansatz gesehen, der allerdings Raum für Verbesserungen bietet.

<http://www.cosmostox.eu/home/welcome/>

Stellungnahme der Joint Comites zum TTC-Konzept in der Risikobewertung

http://ec.europa.eu/health/sites/health/files/scientific_committees/consumer_safety/docs/scs_o_092.pdf

TOP 9 Synthetische Biologie I – Definition (Joint Committees Opinion)

Die erste von drei gemeinsamen Stellungnahmen der wissenschaftlichen Komitees der Europäischen Kommission (SCCS, SCENIHR, SCHER) zur synthetischen Biologie wird vorgestellt. Teil I befasst sich mit der Erarbeitung einer operativen Definition zur synthetischen Biologie, auf deren Grundlage Konzepte der Risikobewertung anwendbar und überprüfbar werden. Am Beispiel eines bakteriellen Stoffwechselweges, dessen Effizienz und Endprodukt mithilfe von gezielten Veränderungen und Erweiterungen der bakteriellen DNA (Genmodifikationen) optimiert wurden, wird veranschaulicht, was unter dem Begriff „Synthetische Biologie“ (SynBio) zu verstehen ist. Vereinfacht gesagt, definiert sich SynBio als die Anwendung von Wissenschaft und Technik mit dem Ziel, das Design, die Herstellung und/oder die Veränderung von genetischem Material in lebenden Organismen zu fördern und zu beschleunigen. SynBio umfasst alle Aktivitäten, die darauf abzielen, das genetische Material in lebenden Organismen zu verändern; es schließt jedoch Arbeiten an biologische Einheiten/Objekten aus, die nicht selbst-replizierend und genetisch steril sind (z.B. Bionanoscience, Protocell Research). Die Definition ist absichtlich weit gefasst und trägt somit auch dem schnellen technischen Fortschritt in dieser Disziplin Rechnung. SynBio lässt sich wissenschaftlich nicht von der Gentechnik bzw. der Erzeugung von genetisch verändertem Material (GMO/GMM) unterscheiden und fällt regulatorisch wie diese unter die EG Richtlinien 2001/18/EG und 2009/41/EG. Die weiteren Stellungnahmen zu SynBio beschäftigen sich mit Strategien der Risikobewertung und Aspekten der Sicherheit (II) sowie mit Fragen zu Risiken für Umwelt & Biodiversität und möglichen Wissenslücken (III).

Im Plenum: Es wird angemerkt, dass es sich bei SynBio um die Definition eines „Reaktors“, nicht aber eines Produktes handelt. Die Entwicklung solcher Systeme schreite für eine endgültige Definition zu schnell voran. Da in Zukunft die Gefahr der Freisetzung entsprechender Organismen größer sei, müssten Mechanismen eingebaut werden, die ein Überleben in der Umwelt unmöglich machen. Als Beispiel für SynBio werden Photolyasen genannt, die Sonnenschutzmitteln zugesetzt werden, um durch UV-Strahlung geschädigte Gene zu reparieren.

(http://ec.europa.eu/health/sites/health/files/scientific_committees/emerging/docs/scenih_r_044.pdf).

TOP 10 Eden-Studie

Eine Studie zu para-Phenylendiamin (PPD) wird vorgestellt. Um die Prävalenz für Kontaktallergien auf PPD einschätzen zu können, wurden ca. 10.000 Personen in fünf europäischen Ländern interviewt. Aus dieser Gruppe wurden ca. 2700 zufällig ausgewählten Personen zusätzlich mit einem Patch Test auf PPD-Sensibilisierung getestet. Ungefähr 50 % der Befragten gaben an, schon einmal Haarfärbemittel verwendet zu haben; ca. 5 % der Befragten hatten schon einmal ein schwarzes Henna Tattoo gehabt (der Zusatz von PPD resultiert in einer Dunkelfärbung an sich rotbrauner Henna-Tattoos). Im Rahmen der weiteren Testung zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen schwarzen Henna-Tattoos und positiven Reaktionen auf PPD im Patch Test. Die Studie ist auf der folgenden Internetseite abrufbar: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022202X15000652>

Im Plenum: Es wird darauf hingewiesen, dass in anderen Studien höhere Sensibilisierungsraten als in der vorgestellten Studie aufgetreten sind. Dies wird dahingehend kommentiert, dass in diesen Fällen eine Vorselektion der Probanden stattgefunden habe. Die Studie soll in der nächsten Sitzung noch einmal diskutiert werden.

TOP 11 Festlegung der neuen Sitzungstermine

Der 20.04.2017 wird als Termin für die nächste Sitzung der Kommission für kosmetische Mittel festgelegt. Für die übernächste Sitzung der Kommission für kosmetische Mittel wird der 24.10.2017 anvisiert.

TOP 12 Sonstiges

Der Vorsitzende Herr Eisenbrand bedankt sich bei allen Mitgliedern für ihre Teilnahme und schließt die heutige Sitzung. Die nächste Sitzung der Kommission wird am 20.04.2017 in Berlin stattfinden.