

27. Sitzung der BfR-Kommission für kosmetische Mittel

Protokoll vom 07. April 2022

Die Kommission für kosmetische Mittel berät als ehrenamtliches und unabhängiges Sachverständigen-Gremium das Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) in Fragen aus dem Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz, nukleare Sicherheit und Verbraucherschutz (BMUV) und den Überwachungsbehörden der Bundesländer zur gesundheitlichen Unbedenklichkeit kosmetischer Mittel sowie zur Regulation und Fortschreibung der EU-Kosmetik-Verordnung und ihrer Anlagen. Mit ihrer wissenschaftlichen Expertise berät die Kommission das BfR und kann dem Institut im Krisenfall als Expertinnen- und Expertennetzwerk zur Seite stehen.

Die Kommission besteht aus 16 Mitgliedern, die für einen Turnus von vier Jahren über ein offenes Ausschreibungs- und Bewerbungsverfahren berufen wurden und sich durch wissenschaftliche Expertise auf ihrem jeweiligen Fachgebiet auszeichnen. Die Kommissionmitglieder sind zur Verschwiegenheit gegenüber Dritten und zur unparteilichen Erfüllung ihrer Aufgabe verpflichtet. Eventuelle Interessenkonflikte zu einzelnen in der Sitzung behandelten Tagesordnungspunkten (TOPs) werden transparent abgefragt und offengelegt.

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

TOP 1 Annahme der Tagesordnung

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

TOP 2 Erklärung zu Interessenkonflikten

Der Vorsitzende, Herr Eisenbrand, fragt mündlich nach, ob Interessenkonflikte zu einzelnen Tagesordnungspunkten (TOP) oder speziellen Themen bestehen. Die Mitglieder geben an, dass diesbezüglich keine Interessenkonflikte vorliegen. Dies wird auch in einer Liste schriftlich dokumentiert.

TOP 3 Protokoll der 26. Sitzung

Das Protokoll der 26. Sitzung war den Teilnehmern vorab zur Kenntnis gegeben worden und wird einvernehmlich angenommen.

TOP 4 Berichte und Anfragen

Berichtet wird über Neues aus dem Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR), dem Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL) sowie dem Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz, nukleare Sicherheit und Verbraucherschutz (BMUV). Ergebnisse aus EU-Beratungen der Arbeitsgruppe „Kosmetische Mittel“ werden vorgestellt. Über Themen des

wissenschaftlichen Ausschusses „Verbrauchersicherheit“ (SCCS) wird berichtet. Eine Zusammenfassung der letzten Sitzung der BfR-Kommission für Vergiftungen wird gegeben. Berichtet wird auch zu neuen Entwicklungen im Bereich Alternativen zu Tierversuchen (ZEBET).

TOP 5 Neue Forschungsergebnisse zur dermalen Penetration

Das Fick'sche Gesetz gilt als Grundlage der dermalen Penetration; es beschreibt die passive Diffusion. Diese ist maßgeblich vom Vehikel abhängig, in dem die zu untersuchende Substanz gelöst ist. Die Testung der dermalen Penetration findet häufig *in vitro* in Franz-Zellen statt. Zusätzlich kann die Eindringtiefe in die bzw. Anreicherung in der Haut mittels „tape stripping“ oder Raman-Spektroskopie bestimmt werden. Bei diesen Techniken wird allerdings eine mögliche physiologische Reaktion der Haut nicht mitefassen. Biophysikalische Hautparameter können z.B. über transepidermalen Wasserverlust (TEWL), Corneometrie, Rauigkeit, Elastizität oder Sebumgehalt abgebildet werden; bisher liegen nur *in vivo*-Daten dazu vor. Ein erweitertes experimentelles *ex vivo*-Modell zur Testung der Hautpenetration ist das frische Schweineohr (von Schlachttieren), das einige Vorteile der beschriebenen Modelle vereinigt¹. Das Modell ist seit 2020 in Marburg etabliert und ermöglicht eine Orts- und Zeit-aufgelöste Wirkstoffpenetration sowie die parallele Erfassung der biophysikalischen Hautparameter. Berichtet wurde über neue Erkenntnisse zur dermalen Penetration. Zusätzlich zur passiven Diffusion kann die Wirkstoff-Penetration auch durch Konvektion erfolgen; sie kann außerdem durch Hilfsstoffe (sog. Excipients) beeinflusst werden. So kann z.B. ein mizellarer Einschluss von Wirkstoffen die Penetration eines Stoffes verändern. In Flüssigkeiten gelöste Substanzen können „mitgezogen“ werden und so anders in die Haut penetrieren (sog. solvent drag). Es gibt eine Konkurrenz zwischen unterschiedlichen Wirkstofftransporten, die die Penetration beeinflussen kann. Eine Penetrationsverstärkung kann auch mit zugesetzten Partikeln erreicht werden. Die Applikationsmethode hat ebenfalls einen Einfluss auf die Hautpenetration; sie kann die Penetration sowohl hemmen als auch verstärken². Die Hauteigenschaften beeinflussen die Penetrationseffizienz ebenfalls. Durch eine Optimierung der Testmethoden zur dermalen Penetration wird die Aussagekraft erhöht und gleichzeitig eine Korrelation von *in vitro*- und *in vivo*-Daten ermöglicht³. Als Fazit der Untersuchungen lässt sich feststellen, dass das reine Fick'sche Diffusionsmodell in vielen Fällen zu simpel sein könnte, um die Hautpenetration von Stoffen adäquat zu beschreiben.

Im Plenum: Die Diffusion über Haarfollikel wurde in die Untersuchungen nicht mit einbezogen; sie stellt einen zusätzlichen Parameter dar. Es wird angemerkt, dass das Blut- und Lymphsystem bei der Exzision der Haut verloren geht, aber prinzipiell einen Einfluss auf die Penetration haben kann; dies soll in weiteren Versuchen analysiert werden. In Arbeit ist auch die Etablierung von Modellen geschädigter Haut zu experimentellen Zwecken.

¹ O. Pelikh, S.R. Pinnapireddy, C.M. Keck, *Skin Pharmacol. Physiol.* (2021). doi.org/10.1159/000514498

² Kaushik, V. Keck, C.M., *European Journal Pharmaceutics & Biopharmaceutics* (2021) 169, 29-36.

³ Keck, C.M. et. al. *Pharmaceutics* 2022, 14, 678.

TOP 6 Human repeated insult patch test (HRIPT): Eignung zur Bewertung des Sensibilisierungspotentials

Der „human repeated insult patch test“ (HRIPT) wird nach wie vor an Menschen durchgeführt, um die Werbeaussage „hypoallergen“ zu belegen; dabei wird eine Sensibilisierung der Probanden mit der Folge einer lebenslangen Allergie billigend in Kauf genommen. Zentraler Punkt aus Sicht der Risikobewertung ist, dass der Test nicht geeignet ist, Beeinträchtigungen bei längerem Gebrauch eines Produktes auszuschließen. Es ist daher nicht vertretbar, die Auslobung „Hypoallergen“ allein aufgrund eines negativen HRIPT zu machen. Die Pathologie der Kontaktsensibilisierung durch Augmentation wird ebenfalls nicht erfasst. Neue Literatur zu diesen Punkten wurde aus Sicht der Risikobewertung noch einmal intensiv diskutiert.

Beratungsergebnis der Kommission:

Schon Ende 2014 hat die Kommission für kosmetische Mittel die Anwendung des HRIPT als ethisch nicht vertretbar bezeichnet, weil damit eine mögliche Sensibilisierung von Testpersonen in Kauf genommen wird und auch geschieht⁴ (siehe auch Anhang zum Sitzungsprotokoll der Kosmetik-Kommission vom 6. Nov 2014).

Ein wesentlicher Punkt der Zusammenfassung der Stellungnahme von 2014 sei hervorgehoben: „Der HRIPT ist nicht geeignet, Sensibilisierungen bei längerem Gebrauch von Produkten sicher auszuschließen.“ Insbesondere lassen sich Werbeaussagen wie „hypoallergen“ unter Verwendung des HRIPT nicht ableiten.

Da der HRIPT nach wie vor angewendet wird, hat sich die Kosmetik-Kommission erneut mit diesem Thema befasst. Hinzu kommen neue Daten zum Verständnis der Pathophysiologie der allergischen Kontaktdermatitis sowie der ihr zugrundeliegenden Sensibilisierung, die die Auffassung bekräftigen, dass Werbeaussagen wie „hypoallergen“ auf der Basis dieses Tests irreführend sind.

Kosmetische Mittel dürfen nicht sensibilisierend wirken. Dies sicherzustellen ist Bestandteil ihrer Sicherheitsprüfung bzw. -bewertung. Schon deshalb ist die Werbeaussage „hypoallergen“ eine Werbung mit Selbstverständlichkeiten und irreführend für den Verbraucher. Das kann u. U. das Risiko erhöhen, dass betroffene Verbraucher nicht mit der gebotenen Sorgfalt auf die Deklaration der Inhaltsstoffe achten.

Trotz vieler Sicherheitstests einschließlich tierexperimenteller Daten und ausgedehnter *in vitro*-Alternativen bis hin zum umstrittenen HRIPT werden regelmäßig neue Kontaktallergene klinisch erfasst und Sensibilisierungen beim Menschen beschrieben⁵.

Ergebnisse aus 154 HRIPT-Studien der letzten 30 Jahre mit 134 verschiedenen Duftstoffen für kosmetische Mittel wurden kürzlich analysiert⁴. Bei der Durchführung der hier berücksichtigten HRIPT-Studien waren zuvor berechnete no effect level auf der Basis immuntoxikologischer

⁴ Na M, Ritacco G, O'Brien D, Lavelle M, Api AM, Basketter D. (2021) Fragrance Skin Sensitization Evaluation and Human Testing: 30-Year Experience. *Dermatitis* 32(5):339-352

⁵ Johansen JD, Werfel T (2019) Highlights in allergic contact dermatitis 2018/2019. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 19:334–340. Werfel T, Uter W. (2021) Allergisches Kontaktekzem – ausgewählte Literatur aus 2018/2019. *Dermatologie in Beruf und Umwelt* 69 (1): 38-51.

Voruntersuchungen wie dem murinen lokalen Lymphknotentest (LLNA) zugrunde gelegt worden. Die Auswertung zeigt insgesamt eine Sensibilisierungsrate von 0,12 %, d.h. 20 von 16.512 Probanden in 9 Studien zeigten eine *de novo*-Sensibilisierung durch den Test⁴. In den letzten 11 Jahren ging diese Quote nach Angaben der Autoren auf etwa 0,03 % (3 von 9854 Probanden) zurück, was die Vermutung nahelegte, dass die beobachtete Abnahme einer verbesserten Studienqualität (striktere Einhaltung von etablierten Standardprotokollen; bessere Dosisfindung durch Berücksichtigung der Ergebnisse aus experimentellen Vorstudien wie lokaler Lymphknoten-Assay (LLNA)) zuzuschreiben ist. Dieses Beispiel zeigt zwar für den HRIPT mit Duftstoffen eine Abnahme der Rate irreversibler Schädigung, aber gleichwohl ein nach wie vor bestehendes Risiko. Hinzu kommt, dass in dieser Studie Einzelsubstanzen beurteilt wurden, in Kosmetika und Pflegeprodukten Duftstoffe aber in Form von Duftstoffmischungen und in Kombination mit anderen Substanzen Verwendung finden. In diesen Kombinationen können erhebliche Änderungen der Schwellendosis sowohl für die Sensibilisierung wie auch Auslösung einer allergischen Kontaktdermatitis durch unterschiedliche Augmentationsmechanismen erfolgen⁶.

Eine häufige klinische Beobachtung ist die Reaktion des Patienten auf einen Duftstoff-Mix aus acht verschiedenen Duftstoffsubstanzen, während bei Testung der einzelnen Substanzen aber keine Reaktion beobachtet wird⁷. Der dieser Augmentation zugrundeliegende Mechanismus ließ sich als Interaktion von angeborenem und erworbenem Immunsystem interpretieren, bei der die untersuchten Duftstoffe – Zimtaldehyd und Eugenol – die Proteinfaltung beeinflussen, was zu unterschiedlich starken Aktivierungen von Entzündungssignalen – hier IRE1- und PERK-Signalwege – führt⁸. Unter Nutzung desselben Systems ließ sich darüber hinaus zeigen, dass Dinitrothiocyanobenzol, eine Substanz, die normalerweise nicht zur Sensibilisierung, sondern im Gegenteil zur Toleranz führt, ein hochpotentes Allergen werden kann⁸. Vielfältige andere Interaktionen unterschiedlicher Substanzen untereinander können zu Augmentationen führen, zum Beispiel die Gegenwart reaktiver Sauerstoffspezies als Gefahrensignale, die eine Sensibilisierungsneigung verstärken, die Auslösung unterschiedlicher zu Entzündungen führender Signalwege oder auch die Beeinflussung der lokalen Metabolisierung und des zellulären Transports von möglichen Kontaktallergenen⁹. Die Bestimmung eines no effect levels mittels eines Testes wie dem HRIPT ist somit bestenfalls nur für den jeweiligen Stoff bzw. das jeweils gewählte Testmodell gültig. Die Ableitung eines no effect levels ohne Berücksichtigung des beschriebenen Interaktionsrisikos lässt sich bei der Beurteilung von Kosmetika, die aus vielen verschiedenen Einzelsubstanzen und Mischungen bestehen, wis-

⁶ Martin SF, Esser PR (2022) Innate Immune Mechanisms in Contact Dermatitis. *Handb Exp Pharmacol* 268:297-310.

⁷ Geier J, Schubert S, Schnuch A, Szliska C, Weisshaar E, Kränke B, Werfel T, Ruëff F, Schröder-Kraft C, Buhl T (2021) A negative breakdown test in a fragrance mix I-positive patient does not rule out contact allergy to its fragrance constituents. *Information Network of Departments of Dermatology. Contact Dermatitis* 84(6):407-418.

⁸ Gendrisch F, Völkel L, Fluck M, Apostolova P, Zeiser R, Jakob T, Martin SF, Esser PR. (2022) IRE1 and PERK signaling regulates inflammatory responses in a murine model of contact hypersensitivity. *Allergy* 77(3):966-978.

⁹ Esser PR, Martin SF. Erweitertes Verständnis von Pathogenese und Therapie der Kontaktallergie. *Hautarzt*. 2020;71(3):174-181.

Heise R, Skazik C, Rodriguez F, Stanzel S, Marquardt Y, Joussen S, Wendel AF, Wosnitza M, Merk HF, Baron JM. Active transport of contact allergens and steroid hormones in epidermal keratinocytes is mediated by multidrug resistance related proteins. *J Invest Dermatol*. 2010 Jan;130(1):305-8.

Huth S, Huth L, Marquardt Y, Fietkau K, Dahl E, Esser PR, Martin SF, Heise R, Merk HF, Baron JM. Inter- α -Trypsin Inhibitor Heavy Chain 5 (ITI5) Is a Natural Stabilizer of Hyaluronan That Modulates Biological Processes in the Skin. *Skin Pharmacol Physiol*. 2020;33(4):198-206.

senschaftlich nicht vertreten. Hinzu kommt, dass der Begriff „hypoallergen“ als relativer - vergleichender - Begriff den Vergleich mit anderen, stärkeren Allergenen voraussetzt¹⁰. Um das dabei gegebene ethische Problem zu umgehen, im Test zum Vergleich stärkere Allergene zu verwenden, werden historische Daten herangezogen. Diese historischen Daten sind aber entweder mit anderen Testsystemen bzw. einem modifizierten HRIPT ermittelt worden oder stellen – da historisch – keine aktuell verwendeten Substanzen oder Kosmetika mehr dar, so dass alleine dadurch die Werbeaussage „hypoallergen“ irrelevant wird, wenn nicht sogar eine Falschaussage darstellt. Zur Ableitung des Begriffs „hypoallergen“ für Endprodukte stellt sich ebenso die Frage, mit welchem Produkt verglichen wird. Hierzu liegen bisher keine wissenschaftlich fundierten Angaben vor.

Fazit: Die Kommission für kosmetische Mittel bekräftigt deshalb ihre Bedenken und weist darauf hin, dass aus Sicht der Risikobewertung der HRIPT aufgrund fehlender praktischer Relevanz und erheblicher ethischer Bedenken – wenn überhaupt – äußerst restriktiv und nur dann eingesetzt werden sollte, wenn der zu erwartende Erkenntnisgewinn (Benefit) bei weitem die Risiken übersteigt¹⁰. Der Einsatz des HRIPT zum Beleg einer vergleichenden Werbeaussage wie „hypoallergen“ ohne wissenschaftliche Fundierung ist fachlich und aus Sicht der Risikobewertung nicht vertretbar.

TOP 7 Die Definition der Werbeaussage „Hypoallergen“

Der Begriff „hypoallergen“ kann von Verbrauchern so interpretiert werden, dass ein entsprechendes Produkt keine Allergien auslöst. Tatsächlich bedeutet der Begriff aber „weniger allergen als Vergleichsprodukte“. Auf der Website des Industrieverbandes Körperpflege und Waschmittel (IKW) ist ein Text zum Begriff „hypoallergen“ verfügbar¹¹. Dort wird darauf hingewiesen, dass sich der wissenschaftliche Ausschuss der EU-Kommission SCCNFP kritisch zur Verwendung des Begriffs geäußert hatte, da die Möglichkeit einer Irreführung des Verbrauchers gegeben sei. Der HRIPT wird als nicht geeignet zur Unterstützung der Werbeaussage bezeichnet. Auch empfiehlt der IKW, den Begriff „hypoallergen“ zu erläutern, wenn er benutzt wird. Auch im „Technical document on cosmetic claims“ (technisches Dokument zu Werbeaussagen in der Kosmetik) der EU-Kommission von 2017¹² wird darauf hingewiesen, dass stets geprüft werden müsse, ob der Begriff „hypoallergen“ für die Verbraucher in dem jeweiligen Mitgliedstaat erklärungsbedürftig sei; dort wird der HRIPT als Beleg ebenfalls abgelehnt.

¹⁰ Basketter DA. The human repeated insult patch test in the 21st century: A commentary. *Cut Ocul Toxicol* 2009; 28(2) 49-53

¹¹ <https://www.ikw.org/schoenheitspflege/wissen/zur-auslobung-hypoallergen>

¹² <https://ec.europa.eu/docsroom/documents/24847>

TOP 8 Nitrosamine in Nagellack

Nagellacke mit Nitrozellulose, die Stearalkonium-Bentonit oder -Hektorit enthalten, können erhöhte Nitrosamin-Gehalte aufweisen. Die Nitrosamine entstehen im Produkt durch Verunreinigungen der Rohstoffe. Je länger das Produkt gelagert wird, desto höher kann der Nitrosamingehalt sein. In diesem Zusammenhang stellt sich die Frage, ob die Verwendung eines Mindesthaltbarkeitsdatums anstatt einer Verwendungsdauer nach dem Öffnen empfohlen werden sollte. Analysen zeigen, dass durch Zusatz von Inhibitoren die Bildung von Nitrosaminen verringert werden kann. Damit könnten die Werte verbessert werden.

Im Plenum: Das Alter der Analyse-Proben ist nicht ersichtlich; insofern kann schlecht beurteilt werden, ob sich die Maßnahmen der Industrie zur Verringerung des Nitrosamingehaltes im Markt niederschlagen. Ein Problem ist die Analytik: für polare Nitrosamine sind Untersuchungsmethoden etabliert, für unpolare Nitrosamine, die oft den größeren Anteil ausmachen, liegt noch keine Untersuchungsmethode vor; dies relativiert die Aussage der Messung. Die entsprechende Methode ist bei den Landesuntersuchungsämtern bzw. auf europäischer Ebene in der Entwicklung. Das Fehlen der Methode erschwert die Festlegung eines Orientierungswertes für Nitrosamingehalte. Entsprechende Daten wären aber zur Ableitung eines Mindesthaltbarkeitsdatums nötig. Sobald eine entsprechende Methode vorliegt, sollen weitere Maßnahmen diskutiert werden.

TOP 9 Festlegung der neuen Sitzungstermine

Der 7. Dezember 2022 wird als Termin für die nächste Sitzung der Kommission für kosmetische Mittel festgelegt. Für die übernächste Sitzung der Kommission für kosmetische Mittel wird der 22. Juni 2023 anvisiert.

TOP 10 Sonstiges

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