

## **Kosmetika können wesentlich zur Gesamtaufnahme von Cumarin beitragen**

Stellungnahme Nr. 049/2007 des BfR vom 1. Juni 2007

Der natürliche Aromastoff Cumarin ist in verschiedenen Pflanzen wie Cassia-Zimt, Waldmeister oder Steinklee enthalten. In Lebensmitteln kann er vor allem in Produkten mit einem hohen Anteil an Cassia-Zimt vorkommen. In hohen Dosen ist die Substanz leberschädigend. In Lebensmittel darf Cumarin nur über aromatisierende Zutaten gelangen; zudem dürfen nach der Aromenverordnung bestimmte Höchstgehalte nicht überschritten werden. In der Kosmetikindustrie wird Cumarin als Duftstoff in Parfüms, Duschgelen, Lotionen oder Deodorants eingesetzt. Es verleiht den Produkten einen herben, nach Lavendel oder Moos duftenden Geruch. Ab einem bestimmten Gehalt muss Cumarin in kosmetischen Mitteln deklariert werden. Eine Mengenbeschränkung besteht nicht, obwohl der Stoff relativ leicht über die Haut resorbiert wird. Dem Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) liegen Analyseergebnisse der Bundesländer zum Cumarinegehalt in verschiedenen kosmetischen Mitteln vor. Auf dieser Basis hat das Institut abgeschätzt, in welchem Maß Kosmetika zur Cumarin-Gesamtaufnahme von Verbrauchern und insbesondere von Kindern beitragen können.

Die vorliegenden Daten sind aufgrund der eingeschränkten Probenzahl und der Art der Probenselektion nicht repräsentativ. Dennoch ist eine erste Schätzung der Exposition von Cumarin über die Haut möglich. Dazu wurde der maximal gemessene Cumarinegehalt der jeweiligen Produktgruppe nach dem Prinzip eines worst-case-Szenarios zugrunde gelegt. Nach bisherigen Erkenntnissen kann es bei Erwachsenen insbesondere durch Leave-on-Produkte wie Parfüms zu hohen Belastungen kommen, bei denen die täglich tolerierbare Menge, die für die Aufnahme über die Nahrung abgeleitet wurde (Tolerable Daily Intake, TDI), um das Zweifache überschritten werden kann. Bei Kindern sind vor allem Körperlotionen und Körperöle für eine Cumarinaufnahme über die Haut ausschlaggebend. Werden solche Produkte regelmäßig angewendet, kann der TDI bis zu 20 Prozent ausgeschöpft werden. Damit kann die dermale Exposition bei Erwachsenen und Kindern wesentlich zur Gesamtexposition gegenüber Cumarin beitragen. Aufgrund des begrenzten Probenumfangs kann nicht ausgeschlossen werden, dass sich Kosmetika auf dem Markt befinden, die noch höhere Cumarinegehalte aufweisen als die in dieser Stellungnahme zugrunde gelegten Werte.

Es gibt aus theoretischen Überlegungen heraus Grund zu der Annahme, dass über die Haut aufgenommenes Cumarin geringere Spitzenkonzentrationen in der Leber erzeugt und daher möglicherweise weniger lebertoxisch ist als die gleiche Menge an Cumarin, die über Lebensmittel, also oral, aufgenommen wird. Bis zur endgültigen Klärung der Mechanismen, welche für die leberschädigende Wirkung von Cumarin entscheidend sind, folgt das BfR jedoch in seiner Abschätzung der inneren Exposition gegenüber Cumarin zum Schutz der Verbraucher einem konservativen Ansatz und betrachtet den dermalen Expositionsweg von Cumarin in seiner Wirkung als gleichwertig mit der oralen Zufuhr.

Das BfR empfiehlt, die Gesamtexposition gegenüber Cumarin, zu der auch kosmetische Mittel beitragen, zu verringern. Um die tatsächliche Exposition gegenüber Cumarin aus kosmetischen Mitteln genauer beurteilen zu können, sind weitere Datenerhebungen dringend erforderlich. Dies betrifft insbesondere die Untersuchung von Produkten, die für die Anwendung bei Säuglingen und Kindern ausgelobt sind. Hier stehen die Hersteller in einer besonderen Verantwortung, entsprechende Daten zur Verfügung zu stellen. Um die Belastung dieser sensiblen Personengruppe mit Cumarin zu verringern, fordert das BfR insbesondere in diesem Produktbereich, auf die Verwendung von Cumarin zu verzichten.

## 1 Gegenstand der Bewertung

Das BfR hat 2006 die orale Cumarinaufnahme gesundheitlich bewertet und für diese einen TDI-Wert von 0,1 mg/kg Körpergewicht abgeleitet. Als die am stärksten exponierte Gruppe, die regelmäßig Cumarin über den Verzehr von zimthaltigen Nahrungsmitteln aufnimmt, wurden 2- bis 5-jährige Kinder identifiziert. Eine vorläufige Expositionsschätzung machte deutlich, dass auch die dermale Aufnahme über kosmetische Produkte nicht unberücksichtigt bleiben sollte (BfR Nr. 043/2006).

Cumarin darf bisher ohne Beschränkung als Duftstoff in kosmetischen Mitteln eingesetzt werden. Aufgrund des sensibilisierenden Potenzials besteht jedoch eine Deklarationspflicht bei Konzentrationen über 0,001 % in Leave-on-Produkten und über 0,01 % in Rinse-off-Produkten (RL 2003/15/EG). Da die Substanz leicht dermal resorbiert wird, ist eine genauere Analyse der Exposition der Bevölkerung gegenüber Cumarin in kosmetischen Mitteln unter besonderer Berücksichtigung der Kinder notwendig, um ein mögliches Gefährdungspotenzial erkennen und gegebenenfalls Handlungsbedarf aufzeigen zu können.

## 2 Ergebnis

Die dermale Exposition gegenüber Cumarin über kosmetische Mittel kann bei Erwachsenen, aber auch bei Kindern einen wesentlichen Beitrag zur Gesamtexposition liefern. Zur Schätzung der dermalen Aufnahme standen dem BfR Analyseergebnisse der Länder, zusammengestellt durch das Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL), zur Verfügung.

Da die Mechanismen der durch Cumarin verursachten Lebertoxizität in besonders sensiblen Individuen noch nicht hinreichend bekannt sind, hat sich das BfR unter Vorsorgegesichtspunkten zunächst dafür entschieden, den dermalen Expositionsweg als wirkungsbezogen gleichwertig mit der oralen Aufnahme zu bewerten. Daher wurde für die hier durchgeführte Risikobewertung der dermalen Cumarinaufnahme über kosmetische Mittel der vom BfR und von der EFSA für die orale Aufnahme abgeleitete TDI-Wert von 0,1 mg/kg Körpergewicht herangezogen.

Nach Auswertung des bisher sehr begrenzten Probenumfangs kann es bei Erwachsenen durch die Anwendung der Leave-on-Produkte Parfüms/Toiletten-/Parfümwässer zu hohen Aufnahmemengen kommen. Wird der für diese Produktgruppe ermittelte maximale Cumarin Gehalt zugrunde gelegt, so kann der TDI-Wert von 0,1 mg/kg Körpergewicht und Tag um etwa das Zweifache überschritten werden. Eine Überschreitung dieses Wertes für die Dauer von 2 Wochen oder länger kann bei besonders empfindlichen Personen zu lebertoxischen Effekten führen, was über eine Erhöhung bestimmter Enzyme (Transaminasen) im Blut nachgewiesen werden kann.

Bei der dermalen Exposition von Kindern (Alter 2-3 Jahre) wurde die Anwendung von Hautgelen/Körperlotionen/Hautölen als potenzielle Quelle identifiziert, die bei regelmäßiger Anwendung einzelner Produkte den TDI bis zu 20 % ausschöpfen könnte. Der Beitrag durch die Anwendung anderer Gruppen kosmetischer Mittel ist dagegen geringer.

Das BfR ist der Auffassung, dass die Gesamtexposition des Verbrauchers gegenüber Cumarin verringert werden sollte, um gesundheitliche Risiken zu minimieren. Hierbei ist auch der Beitrag der dermalen Exposition gegenüber kosmetischen Mitteln zu berücksichtigen. Im Hinblick auf den vorsorgenden und besonderen gesundheitlichen Schutz von Säuglingen und Kleinkindern sollte auf die Verwendung von Cumarin in entsprechenden kosmetischen

Mitteln ganz verzichtet werden. Der Umfang des bisher dem BfR vorliegenden Datenmaterials ist begrenzt und nicht marktrepräsentativ. Es ist nicht auszuschließen, dass auch Produkte mit noch höheren Cumaringehalten im Umlauf sind. Weitere Analysen von Cumaringehalten in kosmetischen Mitteln sind daher für eine genauere Abschätzung der Exposition erforderlich, wobei insbesondere auch Produkte, die für Kinder ausgelobt sind, einbezogen werden sollten.

### **3 Begründung**

#### **3.1 Risikobewertung**

##### **3.1.1 Gefährdung des Menschen durch Cumarin**

Das BfR hat bereits zu den gesundheitlichen Risiken von Cumarin eine ausführliche Stellungnahme veröffentlicht (BfR Nr. 043/2006). Auf die dortigen Ausführungen zum Agens, zu seinen lebertoxischen Eigenschaften und zur Ableitung eines TDI-Wertes wird hier verwiesen. Die toxischen Effekte in der Leber nach wiederholter oraler Aufnahme von Cumarin wurden in der Stellungnahme als sensitivster Endpunkt der Toxizität am Menschen bekräftigt. Der von der Europäischen Behörde für Lebensmittelsicherheit (EFSA) 2004 aus tierexperimentellen Daten bei oraler Aufnahme abgeleitete TDI von 0,1 mg/kg Körpergewicht (KG) und Tag wurde bestätigt. Die vom BfR durchgeführte Schätzung der oralen Exposition ergab, dass Kleinkinder allein durch den wiederholten Verzehr zimthaltiger Nahrungsmittel den TDI-Wert um fast das Zweifache überschreiten können (BfR 043/2006).

Neben der Exposition gegenüber Cumarin aus zimthaltigen Lebensmitteln wurden noch weitere Belastungsquellen erkannt. Eine erste worst-case-Schätzung der dermalen Cumarinexposition von Erwachsenen ergab, dass die tägliche Aufnahme aus kosmetischen Mitteln mit 0,04 mg/kg KG (Annahme von 60 % Resorption) doppelt so hoch ist wie die orale (Lake 1999). Für Kinder wurde aufgrund des im Vergleich zu Erwachsenen höheren Verhältnisses von Körperoberfläche zu Gewicht eine dermale Aufnahme von 0,08 mg/kg KG und Tag angenommen (BfR Nr 043/2006). Diese Aussage unterstreicht die Notwendigkeit, die tatsächliche Exposition gegenüber Cumarin aus kosmetischen Mitteln sowohl für Erwachsene als auch für Kinder genauer zu ermitteln.

Im Hinblick auf die dermalen Effekte wird die sensibilisierende Eigenschaft von Cumarin in der wissenschaftlichen Literatur kontrovers diskutiert. Das Scientific Committee on Consumer Products (SCCP) der Europäischen Kommission hat sich mit dieser Frage erneut im Jahre 2006 beschäftigt. Dieses wissenschaftliche Gremium bleibt bei seiner Auffassung, dass Cumarin als Kontaktallergen anzusehen ist (SCCP 2006a).

##### **3.1.2 Metabolismus von Cumarin in menschlicher Haut**

Unabhängig von der Absorptionsroute (oral, dermal) sind nach Aufnahme von Cumarin dessen Metabolite 7-Hydroxycumarin, 7-Hydroxycumarinsulfat, 7-Hydroxycumaringlucuronid und *o*-Hydroxyphenyllessigsäure im menschlichen Urin nachweisbar. Diese Metaboliten könnten theoretisch sowohl in der Haut als auch in anderen Organen, vorzugsweise der Leber, gebildet werden. In der menschlichen Leber trägt das Enzym CYP2A6 in überwiegenderem Maße zur 7-Hydroxylierung bei (Lake, 1999). Dagegen waren Cumarin sowie andere aus Tierversuchen bekannte Metabolite, wie 3-Hydroxycumarin, 4-Hydroxycumarin, 6,7-Dihydroxycumarin und *o*-Hydroxymzimtsäure, im Urin des Menschen 6 Stunden nach einmaliger dermalen Applikation von 0,02 mg [4-<sup>14</sup>C]-Cumarin/kg KG nicht nachweisbar (Ford et al.,

2001). Eine systematische Untersuchung der Metaboliten nach wiederholter dermalen Aufnahme im Menschen fehlt jedoch.

In *in-vitro*-Untersuchungen zur Penetration in Ratten- und Humanhaut wurden keine Metaboliten gefunden (Yourick, Bronough 1997). Wahrscheinlich wird der überwiegende Teil der im Urin nachweisbaren Metabolite nach einmaliger dermalen Anwendung von Cumarin nicht in der Haut gebildet.

Bislang gibt es keine Hinweise auf Unterschiede im Metabolismus von Cumarin in der Haut von Kindern und Erwachsenen.

### 3.1.3 Aufnahme von Cumarin über die Haut von Erwachsenen

Die Aufnahme von Cumarin nach einmaliger dermalen Anwendung am Menschen wurde mehrfach untersucht. *Ex-vivo*-Untersuchungen von Beckley-Kartey et al. (1997) zeigen, dass unter okklusiven Bedingungen (mit Teflonmembran bedeckt) aus einer 0,02 %igen ethanolischen Lösung von der menschlichen Haut initial 144 ng Cumarin pro cm<sup>2</sup> Haut und Stunde aufgenommen werden. 72 Stunden nach einmaliger Anwendung sind etwa 66 % des Gesamtgehaltes durch die Haut penetriert. Unter nicht-okklusiven Bedingungen werden ca. 50 - 65 % des Cumarins aus einer ethanolischen Lösung aufgenommen. In beiden Fällen dauert es etwa eine Stunde, bis messbare Mengen durch die Haut penetriert sind.

Die Resorptionsrate ist von der Formulierung abhängig. So zeigen Yourick und Bronaugh (1997), dass aus einer ethanolischen Lösung 65 % des Cumarins innerhalb von 24 Stunden aufgenommen werden, hingegen aus einer Öl/Wasser-Emulsion bis zu 98 % in die menschliche Haut penetrieren. Bei einmaliger dermalen Anwendung penetriert der größte Anteil an Cumarin innerhalb der ersten 6 Stunden (Ford et al., 2001), insbesondere wenn Cumarin in Salben- oder Cremeform aufgebracht wird (Yourick und Bronaugh, 1997).

Sechs Stunden nach einmaliger dermalen Applikation von Cumarin lassen sich nur noch 1 % der aufgetragenen Dosis in der oberen Hornschicht der Haut nachweisen (Ritschel und Hussain 1988; Ford et al., 2001). Darüber hinaus ist kein Cumarin-Depot in anderen Hautschichten nachweisbar, was darauf hinweist, dass absorbiertes Cumarin vollständig bioverfügbar ist und sich im gesamten Organismus verteilt (Ritschel und Hussain 1988).

Zusammenfassend wird festgestellt, dass aus ethanolischen Lösungen unter nicht-okklusiven Bedingungen bis zu 65 % des Cumaringehaltes resorbiert werden, aus Öl-in-Wasser-Emulsionen bis zu 100 %.

### 3.1.4 Aufnahme von Cumarin über die Kinderhaut

Bei Kindern ab einem Alter von etwa einem Jahr gleichen die Resorptionseigenschaften der Haut jenen von Erwachsenen. Dagegen ist die Haut des Neugeborenen noch nicht vollständig keratinisiert und folglich auch die Hautbarriere nicht völlig ausgereift. Bei normaler Entwicklung ist nach drei Monaten die Epidermis ausgebildet und hydratisiert, so dass dann von einer intakten Hautbarriere gesprochen werden kann. Allerdings ist das Stratum corneum von Säuglingen dünner als das von Erwachsenen (Übersicht in: Schwenk et al., 2003 und de Zwart et al., 2004). Dieser Sachverhalt legt nahe, dass die Penetration von Cumarin durch die Haut von Säuglingen schneller als bei Erwachsenen verläuft.

### 3.1.5 Expositionsschätzung für den Menschen bei dermale Kontakt

### 3.1.5.1 Quellen der dermalen Exposition

Cumarin gelangt vor allem als Bestandteil synthetischer Duftstoffgemische in kosmetische Mittel. Es wird besonders für die Geruchsrichtungen Lavendel, Moos, Heu und Fougère eingesetzt, die sich eher durch eine männliche Duftnote auszeichnen. In entsprechenden Parfümölen kann der Cumarinanteil bis zu 10 % betragen. Für eine Reihe von Leave-on-Produkten wird ein erhöhter Parfümölananteil berichtet. Nach Umbach (2004) kann dieser Anteil in Parfüms ca. 15-30 %, in Parfüm- und Toilettenwässern 3-12 %, in After-shaves 1-3 %, in Deodorants 1-2 % und in Cremes und Lotionen 0,2-0,8 % betragen. Die hiervon abgeleiteten Erwartungsbereiche für die Cumaringehalte dieser Produktgruppen liegen mit Werten zwischen 0,02 % und 3 % relativ hoch. Bereits diese Angaben deuten darauf hin, dass aufgrund der hohen dermalen Resorption die Verwendung kosmetischer Mittel erheblich zur Gesamtexposition beitragen kann.

### 3.1.5.2 Untersuchungsergebnisse zu Cumaringehalten in kosmetischen Mitteln

Untersuchungen zu Cumaringehalten in kosmetischen Mitteln wurden von den Untersuchungsämtern der Länder im Rahmen des bundesweiten Überwachungsprogramms 2005 durchgeführt. Das BVL hat die Ergebnisse dem BfR übermittelt. Insgesamt wurden Daten zu 538 untersuchten kosmetischen Mitteln zur Verfügung gestellt. 285 Untersuchungsergebnisse sind Parfüms/Toiletten-/Parfümwässern zuzuordnen. Die weiteren Probenzahlen schlüsseln sich wie folgt auf: 52 Rasiermittel, 57 Cremes/Emulsionen/Lotionen für die Hautpflege (Hände, Gesicht, Körper, Füße), 26 Deodorants, 42 Zahn- und Mundpflegemittel, 14 Bade- und Duschprodukte sowie einzelne Analysendaten ( $\leq 10$ ) zu Seifen, Haarbehandlungsmitteln, Sonnenschutzmitteln, Babyprodukten, Lippenpflegemitteln und -kosmetika. In 44 % aller untersuchten kosmetischen Mittel war Cumarin nachweisbar. Besonders fallen hierbei Rasiermittel mit 71 % und Parfüms/Toiletten-/Parfümwässer mit 54 % cumarinhaltigen Proben auf. Die Probenzahlen verdeutlichen, dass für eine Reihe von Produktgruppen bisher nur wenige Untersuchungsergebnisse vorliegen.

Auffällig hoch sind die Maximalgehalte für die Leave-on-Produkttypen Parfüm/Toiletten-/Parfümwässer (2,6 %; 26100 mg/kg) und Rasiermittel (0,12 %; 1215 mg/kg), aber auch für Deodorants (0,13 %; 1370 mg/kg). Sie liegen aber innerhalb der in 3.1.5.1 genannten Erwartungsbereiche. Bei Bade- und Duschprodukten sowie Seifen wurden Maximalgehalte von 670 mg/kg (0,067 %) bzw. 500 mg/kg (0,05 %) ermittelt. Deutlich niedriger sind die maximalen Cumaringehalte in Haarpflegemitteln sowie Cremes/Emulsionen/Lotionen (0,01 %; 100 mg/kg). In den untersuchten Zahn- und Mundpflegemitteln, Sonnenschutzmitteln, Babyprodukten sowie Lippenpflegemitteln und -kosmetika wurde dagegen in keiner Probe Cumarin nachgewiesen.

### 3.1.5.3 Grenzen der Auswertung der Untersuchungsergebnisse

Die vorliegenden Analysendaten erlauben aus mehreren Gründen nur eine begrenzte Auswertung:

- Den Untersuchungen liegt keine repräsentative Stichprobe hinsichtlich der Gruppen kosmetischer Mittel und Probenzahlen zugrunde. Vielmehr war das Untersuchungsprogramm fokussiert auf allergene Duftstoffe in Duftwässern. Die Probenzahlen zu anderen untersuchten Gruppen kosmetischer Mittel waren gering. Aufgrund dieser Probenselektion und der teilweise niedrigen Probenzahlen repräsentieren die Untersuchungsergebnisse nicht das umfangreiche Produktspektrum auf dem Markt. Es kann daher nicht ausgeschlossen werden, dass auch kosmetische Mittel mit deutlich

höheren Cumaringehalten vermarktet werden, die zu höheren Expositionen führen können.

- Aufgrund der fehlenden Repräsentativität sind Daten der deskriptiven Statistik, wie Mittelwert oder Median, für die Expositionsschätzung nicht geeignet. Auch das Verbraucherverhalten, gerade bei duftenden kosmetischen Mitteln eine bevorzugte Marke über einen längeren Zeitraum zu benutzen, erlaubt keine mittelwertbasierte Betrachtung.
- Zur Expositionsschätzung wurde im Sinne eines worst-case-Szenarios der Maximalwert der jeweiligen Gruppe kosmetischer Mittel zugrunde gelegt. Auch dies muss jedoch mit Vorsicht interpretiert werden, da diese Maximalwerte für einige Produktgruppen nur auf geringen Probenumfängen beruhen und somit nicht marktrepräsentativ sein müssen.
- Eine summarische dermale Exposition über alle Produktklassen kann auf der Basis der berichteten Maximalwerte nicht abgeleitet werden, da ein solches Expositionsszenario unrealistisch wäre. Um gegebenenfalls notwendigen Regelungsbedarf zu identifizieren, ist jedoch eine Abschätzung der Exposition und der Auslastung des TDI-Wertes durch einzelne Gruppen kosmetischer Mittel unter Verwendung der jeweiligen maximalen Cumaringehalte möglich.
- Eine Differenzierung der Expositionsschätzung hinsichtlich der Anwendergruppen Frauen, Männer und Kinder ist nur begrenzt möglich. Aussagen zu den Anwendergruppen der untersuchten kosmetischen Mittel, wie z.B. die Deklaration als Produkt für Herren oder für Kinder, fehlen. Es konnten nur Anwendungen von Rasiermitteln, Haarfärbemitteln oder Lippenkosmetik spezifisch zugeordnet werden. Bei anderen Produkten, wie z.B. Bade- und Duschzusätzen oder Seifen, musste von einer Benutzung auch durch Kinder ausgegangen werden.

Zusammenfassend wird festgestellt, dass die vorliegenden Analysenergebnisse aufgrund der Probenselektion und der teilweise niedrigen Probenzahlen keine zuverlässige Abschätzung der summarischen dermalen Cumarinaufnahme erlauben. Die im Folgenden diskutierten Expositionsschätzungen sind daher mit entsprechender Vorsicht zu interpretieren und haben eher orientierenden Charakter. Eine erste Identifizierung von Gruppen kosmetischer Mittel, die bevorzugt zu einer erheblichen Cumarinaufnahme beitragen können, ist jedoch auf Basis der vorliegenden Daten möglich.

#### 3.1.5.4 Expositionsschätzung für Erwachsene

Für die Abschätzung der dermalen Cumarinaufnahme über kosmetische Mittel sind neben den Gehaltsangaben und den Resorptionsfaktoren die Auftragsmengen, Anwendungshäufigkeiten und Retentionsfaktoren, die den Verbleib auf der Haut als Leave-on-Produkt oder das Abspülen des kosmetischen Mittels als Rinse-off-Produkt gewichten, zu berücksichtigen.

Auftragsmengen und Anwendungshäufigkeiten für die verschiedenen kosmetischen Produkte sind individuell sehr unterschiedlich. Um Expositionsschätzungen für kosmetische Mittel auf eine vergleichbare Datenbasis zu stellen, hat das SCCP bzw. sein Vorgängergremium für die Parameter Auftragsmenge, Anwendungshäufigkeit und Retentionsfaktor für die verschiedenen Produktgruppen entsprechende Standardwerte abgeleitet (SCCP, 2006b, SCCNFP, 2002a, 2002b, 2003, 2004). So wird z.B. für das Rinse-off-Produkt Duschgel von jeweils 5 g bei zweimaligem Duschen pro Tag und einem Retentionsfaktor von 0,01 ausgegangen, was

einer täglichen Exposition gegenüber 0,1 g Duschgel entspricht. Für das Leave-on-Produkt Body Lotion wird eine einmal tägliche Anwendung von 8 g Lotion mit einem Retentionsfaktor von 1, also eine tägliche Exposition gegenüber 8 g Body Lotion zugrunde gelegt.

Im Sinne eines worst-case-Szenarios werden die jeweiligen maximalen Cumaringehalte pro Gruppe kosmetischer Mittel für die Expositionsschätzung verwendet. Entsprechend der Literatur werden für die dermale Resorption von ethanolischen Produkten 65 % und von Öl-in-Wasser-Emulsionen 100 % angenommen.

Für einen 60 kg schweren, erwachsenen Konsumenten ergibt sich auf der Basis der jeweiligen Maximalwerte, dass die Leave-on-Produkte Parfüms/Toiletten-/Parfümwässer mit 0,14 mg/kg KG/Tag und Körperlotionen/Hautöle mit 0,013 mg/kg KG/Tag in besonderem Maße zur täglichen dermalen Cumarinaufnahme beitragen. Für die Rinse-off-Produkte Bade- und Duschzusätze, Seifen und Haarprodukte sind die auf Basis der vorliegenden Daten ermittelten Cumarinaufnahmemengen dagegen vernachlässigbar.

Allerdings können aufgrund des sehr begrenzten Probenumfangs auch wesentlich höhere Cumaringehalte in verschiedenen Gruppen kosmetischer Mittel und damit verbunden höhere Aufnahmemengen nicht ausgeschlossen werden.

#### 3.1.5.5 Expositionsschätzung für Kinder

Das untersuchte Spektrum der zur Anwendung bei Babys und Kindern ausgelobten Produktgruppen (Kinderzahnpaste, Babyshampoo und Babybad) ist nicht ausreichend, um auf dieser Basis die dermale Cumarinexposition von Kindern abzuschätzen. Daher wurden aus den BVL-Daten zu den Cumaringehalten in kosmetischen Mitteln die relevanten Produktgruppen entsprechend dem wahrscheinlichen Einsatz bei Kindern selektiert. Ausgeschlossen wurden Deodorants, Rasiermittel und Parfüms/Toiletten-/Parfümwässer.

Darüber hinaus fehlen zur Abschätzung der dermalen Exposition von Kindern Standardwerte zur Auftragsmenge. Ausgehend von der Annahme, dass die Auftragsmengen der jeweiligen Hautfläche proportional sind, wurden die für Erwachsene vorgeschlagenen Auftragsmengen auf die jeweilige Hautfläche von Kindern extrapoliert (EPA, 2002).

Das Verhältnis von Hautoberfläche zu Körpergewicht ist bei Kindern deutlich größer als bei Erwachsenen, es gleicht sich mit zunehmendem Alter an. Um diesen Faktor genügend zu berücksichtigen, wurde die Exposition für 2-3-jährige Kinder abgeschätzt. In dieser Population ist das Verhältnis Oberfläche zu Volumen um den Faktor 1,5 höher als bei Erwachsenen (SCCNFP 2003). Außerdem wird davon ausgegangen, dass die Resorptionseigenschaften der kindlichen Haut der von Erwachsenen gleichen. Für ein worst-case-Szenario wurden wiederum die Maximalwerte zugrunde gelegt.

Aus den auf dieser Grundlage berechneten Daten wird deutlich, dass einzelne Produkte der Kategorie Hautgel/Körperlotion/Hautöl mit bis zu 0,019 mg/kg KG am stärksten zur täglichen dermalen Cumarinaufnahme beitragen können. Allerdings lagen für diese Produktgruppe nur 14 Untersuchungsergebnisse vor.

Für die drei als Kinder- bzw. Babyprodukte ausgelobten Produktgruppen wurde bei zehn mitgeteilten Analyseergebnissen nur von einem positiven Befund mit geringer Cumarinkonzentration berichtet. Um dies als Hinweis auf eine geringe dermale Cumarinaufnahme über Kinder- bzw. Babyprodukte zu verifizieren, sind weitere systematische analytische Untersuchungen notwendig.

Für die Gruppe der Kinder wurden zusätzlich summarische dermale Cumarinaufnahmemengen geschätzt, die verschiedene Produktkombinationen reflektieren. Die so ermittelten Werte liegen je nach angenommener Produktkombination zwischen 0,007 und 0,023 mg/kg KG/Tag.

Diese exemplarischen Schätzungen der täglichen dermalen Aufnahme für Kinder sind aufgrund der begrenzten Analysendaten mit starken Unsicherheiten behaftet. Ferner ist die ausschließliche Verwendung von hoch belasteten Produkten bei ein und demselben Kind sehr unwahrscheinlich. Auf die Ausführungen im Abschnitt 3.1.5.3 wird ausdrücklich verwiesen.

### 3.1.6 Risikocharakterisierung

Die dermale Aufnahme von Cumarin über kosmetische Mittel kann erheblich zur Gesamtexposition beitragen. Eine Abschätzung und Bewertung der gesamten dermalen Cumarinaufnahme ist jedoch aufgrund der zur Verfügung stehenden Daten (geringer Probenumfang und Probenselektion) nicht möglich. Daher wurden Problemfelder, d.h. Gruppen kosmetischer Mittel, identifiziert, die aufgrund hoher Maximalgehalte einzelner Produkte erheblich zur Cumarinaufnahme beitragen könnten.

Die bisher vorliegenden Ergebnisse bei **Erwachsenen** weisen darauf hin, dass bei Verwendung einzelner, besonders cumarinhaltiger kosmetischer Mittel die dermale Exposition wesentlich zur täglichen Cumarinaufnahme beitragen kann. Hierbei sind besonders Leave-on-Produkte von Bedeutung. Als besonders relevante Gruppe kosmetischer Mittel wurden Parfüms/Toiletten-/Parfümwässer ermittelt. Schon bei täglich einmaliger Verwendung von Produkten mit hohen Cumaringehalten (> 2 %) kann der TDI von 0,1 mg/kg KG deutlich überschritten werden. Daneben dürfen auch die über Hautgele/Körperlotionen/Hautöle aufgenommenen Cumarinmengen nicht vernachlässigt werden, wobei hier der TDI zu etwa 15 % ausgeschöpft werden könnte.

Informationen über die Marktverbreitung und Verkaufszahlen für die stark cumarinhaltigen Produkte liegen nicht vor. Inwieweit es sich hierbei um Nischenprodukte mit einem kleinen Konsumentenkreis oder eher um Massenprodukte handelt, kann nicht beurteilt werden. Es ist weiterhin anzunehmen, dass auch kosmetische Mittel mit noch höheren Cumaringehalten vermarktet werden und damit erheblich zur Ausschöpfung des TDI beitragen können. Zusätzlich muss berücksichtigt werden, dass gerade bei markanten Duftnoten der Verbraucher eher markentreu ist, was zu einer dauerhaft deutlich erhöhten Cumarinaufnahme führen könnte. Damit würde es sich nicht nur um einmalige Spitzenexpositionen handeln. Vielmehr wäre bei Verwendung dieser Produkte mit hoher Cumarinkonzentration von einer längerfristigen Überschreitung des TDI auszugehen. Eine Überschreitung dieses Wertes von mehreren Wochen kann bei besonders empfindlichen Personen z.B. zu lebertoxischen Effekten führen, die an einer Erhöhung der hepatischen Transaminasen im Blut erkennbar sind (BfR 043/2006). Weiterhin wurde ab Cumaringehalten von 2 % über die Auslösung einer allergischen Reaktion bei sensitiven Personen berichtet (SCCP 2006a). Generell weisen diese ersten Ergebnisse auf Handlungsbedarf im Sinne des Verbraucherschutzes hin, mit dem Ziel, extreme Spitzenbelastungen zu vermeiden.

Eine erste worst-case-Abschätzung der dermalen Cumarinaufnahme bei **Kindern** basierte auf dem für Erwachsene ermittelten Wert von 0,04 mg/kg (Lake, 1999). Unter Berücksichtigung des höheren Verhältnisses von Körperoberfläche zu Körpergewicht bei Kleinkindern



wurde für diese Population auf eine dermale Aufnahme von 0,08 mg/kg KG/Tag extrapoliert (BfR 043/2006).

Es wird nochmals betont, dass die hier vorgelegte Datenauswertung auf der Annahme beruht, dass die analysierten Produkte auch bei Kindern verwendet werden. Bei Verwendung der Maximalwerte kann die Gruppe der Hautgele/Körperlotionen/Hautöle mit bis zu 0,02 mg/kg KG/Tag, d.h. 20 % des TDI, am stärksten zur dermalen Cumarinaufnahme bei Kindern beitragen. Für jede weitere zu berücksichtigende Gruppe kosmetischer Mittel liegt die geschätzte Cumarinaufnahme unterhalb von 0,005 mg/kg KG/Tag. Aufgrund des begrenzten Probenumfangs sind diese Ergebnisse mit großen Unsicherheiten behaftet. Weitere Analysen zu Cumarinegehalten in einer größeren Produktpalette, insbesondere auch in Kinder- und Babyprodukten, sind daher dringend erforderlich.

Die orientierende Ableitung einer summarischen dermalen Cumarinaufnahmemenge für Kinder auf der Basis der hier vorliegenden Daten und unter Berücksichtigung verschiedener Produktkombinationen lieferte je nach Szenario Werte zwischen 0,007 und 0,023 mg/kg KG/Tag. Zu vergleichbaren Schätzungen der dermalen Cumarinaufnahme bei Kindern gelangte auch der Industrieverband Körperpflege- und Waschmittel auf Basis seiner Markterhebung zu Cumarinegehalten in Baby- und Kinderprodukten (IKW 2006). Beide Schätzungen liegen deutlich unterhalb des TDI-Wertes.

Zu einer 5 %igen TDI-Auslastung bei Kindern über die dermale Cumarinaufnahme gelangt die Österreichische Agentur für Gesundheit und Ernährungssicherheit bei Annahme eines durchschnittlichen Cumarinegehalts von 10 ppm (0,001%) in kosmetischen Mitteln. Diese Annahme wurde jedoch nicht begründet oder durch Daten belegt (AGES 2007).

Bei Kindern im Alter von 2-5 Jahren kann nach den vorliegenden Ergebnissen die orale Cumarinaufnahme mit bis zu 0,19 mg/kg KG/Tag im Vergleich zur dermalen wesentlich höher sein. Während erstere den TDI-Wert um den Faktor 2 überschreiten würde, könnte die dermale Aufnahme nach derzeitigem Kenntnisstand auf Basis der beprobten Produkte mit etwa 10-20 % zur TDI-Ausschöpfung beitragen.

#### **4 Handlungsrahmen/Maßnahmen**

Die Gesamtcumarinaufnahme aus verschiedenen Quellen, d.h. über die Nahrung (Cassia-Zimt), kosmetische Mittel und weitere Produkte, kann zur Überschreitung des TDI führen. Das BfR hält daher eine Verringerung der Verbraucherexposition gegenüber Cumarin für notwendig.

Die hier vorgelegte erste Schätzung der dermalen Exposition bei Erwachsenen auf der Basis der mitgeteilten Maximalgehalte weist auch im Bereich der kosmetischen Mittel auf einen möglichen Handlungs- und Regelungsbedarf hin.

Da bisher nur ein begrenzter Umfang an kosmetischen Mitteln von den Analysenlaboren der Länder auf Cumarin untersucht wurde, kann derzeit nicht ausgeschlossen werden, dass sowohl in auf dem Markt befindlichen Duftwässern als auch in anderen Produktgruppen noch wesentlich höhere Cumarinehalte vorliegen können. Damit die dermale Exposition gegenüber Cumarin umfassender und sicherer abgeschätzt werden kann, sind weitere umfangreiche analytische Untersuchungen zu Cumarinegehalten in allen relevanten Gruppen kosmetischer Mittel dringend erforderlich. Dies betrifft insbesondere die Untersuchung von Produkten, die für die Anwendung bei Säuglingen und Kindern ausgelobt sind. Hier stehen die Hersteller in einer besonderen Verantwortung. Um die Belastung dieser sensiblen Personen-

gruppe mit Cumarin zu verringern, fordert das BfR, in diesem Produktbereich auf die Verwendung von Cumarin zu verzichten.

## 5 Referenzen

AGES Österreichische Agentur für Gesundheit und Ernährungssicherheit GmbH (2007), Risikobewertung einschließlich eines Vorschlags für Cumarinhöchstwerte in zimthaltigen Lebensmitteln, Bericht an das Österreichische Bundesministerium für Gesundheit und Frauen, Wien, 17.01.2007.

Banasiak U, Hesecker H, Sieke C, Sommerfeld C, Vohmann C (2005) Abschätzung der Aufnahme von Pflanzenschutzmittel-Rückständen in der Nahrung mit neuen Verzehrsmengen für Kinder. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 48, 84-98.

Beckley-Kartey SAJ, Hotchkiss SAM, Capel M (1997) Comparative in vitro skin absorption and metabolism of coumarin (1,2-benzopyrone) in human, rat, and mouse. Toxicology and Applied Pharmacology 145, 34-42.

BfR-Stellungnahme Nr. 043/2006 vom 16. Juni 2006, Verbraucher, die viel Zimt verzehren, sind derzeit zu hoch mit Cumarin belastet.

[http://www.bfr.bund.de/cm/208/verbraucher\\_die\\_viel\\_zimt\\_verzehren\\_sind\\_derzeit\\_zu\\_hoch\\_mit\\_cumarin\\_belastet.pdf](http://www.bfr.bund.de/cm/208/verbraucher_die_viel_zimt_verzehren_sind_derzeit_zu_hoch_mit_cumarin_belastet.pdf)

De Zwart LL, Haenen HEMG, Versantvoort CHM, Wolterink G, van Engelen JGM, Sips A-JAM (2004) Role of biokinetics in risk assessment of drugs and chemicals in children. Regulatory Toxicology and Pharmacology 39, 282-309.

EFSA (2004), Opinion of the Scientific Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Materials in Contacts with Food (AFC) on a request from the Commission related to coumarin; Adopted on 6 October 2004. The EFSA Journal 104, 1-36.

Ford RA, Hawkins DR, Mayo BC, Api AM (2001) The *in vivo* dermal absorption and metabolism of [4-<sup>14</sup>C]coumarin by rats and by human volunteers under simulated conditions of use in fragrances. Food and Chemical Toxicology 39, 153-162.

Industrieverband Körperpflege- und Waschmittel e.V. (IKW, 2006) Exposition der Verbraucher gegenüber Cumarin aus kosmetischen Produkten. Bericht an die vorläufige Kommission für Kosmetische Mittel beim BfR, 73. Sitzung, Berlin, 30.11.2006.

Lake BG (1999) Coumarin metabolism, toxicity and carcinogenicity: relevance for human risk assessment. Food and Chemical Toxicology 37, 423-425.

Ritschel WA and Hussain SA (1988) Transdermal absorption and topical bioavailability of coumarin. Methods and Findings in Experimental Clinical Pharmacology 10, 165-169.

Richtlinie 2003/15/EG vom 27. Februar 2003 zur Änderung der Richtlinie 76/768/EWG des Rates zur Angleichung der Rechtsvorschriften der Mitgliedstaaten über kosmetische Mittel.

Schwenk M, Gundert-Remy U, Heinemeyer G, Olejniczak K, Stahlmann R, Kaufmann W, Bolt HM, Greim H, von Keutz E, Gelbke HP (2003) Children as a sensitive subgroup and their role in regulatory toxicology: DGPT workshop report. Archives in Toxicology 77, 2-6.

Scientific Committee on Cosmetic Products and Non-Food Products intended for Consumers (SCCNFP, 2002a) Opinion concerning 6-Acetyl-1,1,2,4,4,7-Hexamethyltetralin (AHTN) SCCNFP/0609/02.

Scientific Committee on Cosmetic Products and Non-Food Products intended for Consumers (SCCNFP, 2002b) Opinion concerning Hexahydro-hexamethyl-cyclopenta ( $\gamma$ )-2-benzopyran (HHCB) SCCNFP/0610/02.

Scientific Committee on Cosmetic Products and Non-Food Products intended for Consumers (SCCNFP, 2003) Note for guidance for testing of cosmetic ingredients and their safety evaluation, 5<sup>th</sup> revision.

Scientific Committee on Cosmetic Products and Non-Food Products intended for Consumers (SCCNFP, 2004) Opinion concerning musk xylene and musk keton, SCCNFP/0817/04.

Scientific Committee on Consumer Products (SCCP, 2006a) Opinion on coumarin (sensitization only) SCCP/0935/05.

Scientific Committee on Consumer Products (SCCP, 2006b) Note for guidance for testing of cosmetic ingredients and their safety evaluation, 6<sup>th</sup> revision.

Umbach W. (2004), Kosmetik und Hygiene von Kopf bis Fuß, 3. Auflage, Wiley-VCH Verlag, Weinheim.

U.S. Environmental Protection Agency (EPA, 2002) Child-specific exposure factors handbook.

Yourick JJ and Bronaugh RL (1997) Percutaneous absorption and metabolism of coumarin in human and rat skin, Journal of Applied Toxicology 17, 153-158.