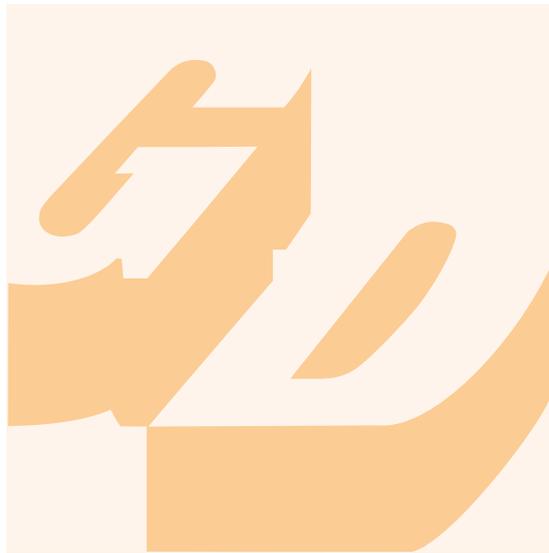


Abstracts

Symposium:
*„Aktuelle Aspekte zur Sicherheit
von Kosmetika“*
Vortragssitzung 2



**Gesellschaft für
Dermopharmazie**

Vorsitzende:

Prov.-Doz. Dr. Martina Meinke, Berlin

Prof. Dr. Hans F. Merk, Aachen

Allergierisiko von Konservierungsmitteln und Duftstoffen in Kosmetika

Prof. Dr. Axel Schnuch

Informationsverbund Dermatologischer Kliniken (IVDK)

Universität Göttingen

Fast alle Konservierungsmittel und bestimmte Duftstoffe haben das Potenzial zur Sensibilisierung der Haut und können nach erfolgter Sensibilisierung bei Re-Exposition ein allergisches Kontaktekzem hervorrufen. Die zu betrachtenden Chemikalien unterscheiden sich jedoch hinsichtlich des Sensibilisierungsrisikos, das mit einer Exposition verbunden ist. Wesentlich wird das Risiko bestimmt durch die (inhärente) Sensibilisierungspotenz (ermittelt durch prädiktive Tierversuche, z.B. den Local Lymph node assay (LLNA)) und die Expositions- und -dauer. Demgegenüber können für eine Risikobewertung beim Menschen Sensibilisierungshäufigkeiten in klinischen Kollektiven als Risikoindikatoren herangezogen werden, und zwar a) absolute Häufigkeiten und b) relative Häufigkeiten. Die jährlichen Allergen-Statistiken großer Kliniknetzwerke wie des IVDK geben absolute Sensibilisierungshäufigkeiten wieder.

Im Jahre 2014 waren im Patch-Test-Kollektiv des IVDK (n > 12.000) z.B. 6,3% gegen Methylisothiazolinon (MI), 5,7% gegen Methylchloroisothiazolinon (MCI/MI), 2,2% gegen Methyl-dibromoglutaronitril, 1,4% gegen Formaldehyd, 1,1% gegen Iodpropinylbutylcarbamyl (IPBC) und 0,6% gegen den Paraben-Mix sensibilisiert. Gegen die Komponenten des Duftstoff-Mix 1 waren sensibilisiert: Eichenmoos abs 1,9%, Isoeugenol 1,5%, Cinnamal 1,1%, Hydroxycitronellal 0,9%, Cinnamyl alcohol 0,7%, Eugenol 0,6%, Geraniol 0,4%, und Amylcinnamal 0,2%.

Diese in klinischen Populationen ermittelten Häufigkeiten können mittels CE-DUR (Clinical Epidemiology – Drug Utilization Research) auf Bevölkerungsniveau extrapoliert werden, wobei die Häufigkeiten um etwa den Faktor 10 niedriger sind. Somit wären etwa 6/1000 gegen MI sensibilisiert (oder 6,000 in einer Stadt wie Köln mit 1 Million Einwohner). Die absoluten Häufigkeiten identifizieren also Allergene mit durchaus hohem absolutem Risiko.

Beim relativen Risiko werden die absoluten Sensibilisierungshäufigkeiten ins Verhältnis zur Exposition gesetzt. Es hat sich nämlich gezeigt, dass seltene Allergene wie Limonen oder die Parabene sehr häufig in Produkten eingesetzt werden, häufige Allergene, wie Eichenmoos oder Isoeugenol, dagegen eher selten.

Dies deutet auf ein ganz unterschiedliches relatives Sensibilisierungsrisiko hin. Für eine systematische Untersuchung dienen a) die Sensibilisierungshäufigkeiten im IVDK und b) die Häufigkeit, mit der ein Allergen in Produkten gemäß der INCI Deklaration vorkam. Die INCI-Statistik wurde uns vom CVUA Karlsruhe zur Verfügung gestellt. Als Risikoindikator wurde der SEQ berechnet (Sensitization Exposure Quotient, Quotient aus der anteiligen Sensibilisierungshäufigkeit und der anteiligen Exposition).



Ein hoher SEQ drückt ein hohes relatives Risiko aus. Bei den Konservierungsmitteln waren dies MCI/MI (SEQ 9,0), MI (5,1) und IPBC (3,4), und bei den Duftstoffen Baummoos (73,2), Eichenmoos (44,0), Methyl-2-octynoate (15,5), Cinnamal (10,0) und Isoeugenol (9,8). Eine gute Korrelation bestand zwischen den ermittelten (hohen) SEQs und dem Ergebnis des LLNA (Indikator für ‚hazard‘). Ein niedriger SEQ hingegen drückt ein niedriges relatives Risiko aus. Bei den Konservierungsstoffen waren dies die Parabene mit einem SEQ von 0,35, Benzylalkohol mit 0,3, Phenoxyethanol mit 0,06, und bei den Duftstoffen waren es Citronellol (0,1), Linalool (0,09), Gamma Methylionone (0,08) und Limonene (0,05). Schlussfolgerung: Beim ‚Risk management‘ sollten nicht nur absolute, sondern auch relative Risiken berücksichtigt werden.



Methoden zur Bewertung der Hautverträglichkeit von Kosmetika

Prof. Dr. Ulrike Heinrich

DermaTronnier GmbH

Institut für Experimentelle Dermatologie an der Universität Witten/Herdecke, Witten

Kosmetische Mittel sind aufgrund Ihrer häufigen Anwendung so zu konzipieren, dass sie bei bestimmungsgemäßem und vorhersehbarem Gebrauch an der Haut keine irritativen Nebenwirkungen auslösen. Der Gesetzgeber verlangt für jedes kosmetische Mittel eine Sicherheitsbewertung, die unter anderem auch die Hautverträglichkeit des Produktes einschließt.

Zur Abklärung toxisch-irritativer Nebenwirkungen bietet sich der Epicutantest an. Hierbei wird das Prüfpräparat über 48h semi-okklusiv auf dem Rücken von 50 freiwilligen Probanden appliziert. Ablesungen möglicher Hautreaktionen finden nach 48, 72 und 96 h statt.

Kumulativ-toxische Nebenwirkungen werden anhand eines 4-swöchigen Anwendungstestes unter praxisrelevanten Bedingungen geprüft. Darüber hinaus werden Messungen der Barriere-Stabilität mittels TEWL-Messungen durchgeführt bzw. Hautrötungen mit dem Chromameter bestimmt.

Inzwischen werden aufgrund der erhöhten Nachfrage zahlreiche Produkte für die empfindliche Haut angeboten. Wichtig ist hierbei, dass folgende Entwicklungsstrategien berücksichtigt werden:

1. Auswahl der Inhaltsstoffe mit geringen Irritationspotential
2. Stärkung der Barrierefunktion
3. Zusatz von Wirkstoffen mit anti-irritativen Effekten

Zu beachten ist, dass diese Produkte an einem geeigneten Probanden-Kollektiv, d.h. an Personen mit empfindlicher Haut bzw. Atopikern, Allergikern getestet werden müssen, um valide Ergebnisse zu erhalten.

Die Prüfung der Hautverträglichkeit kosmetischer Produkte ist ein wichtiger Baustein bei der Entwicklung neuer Produkte. Aufgrund der zahlreichen Faktoren, die die Irritabilität eines Produktes beeinflussen können, dienen die Resultate der Hautverträglichkeitsprüfung zur Optimierung und Qualitätssicherung der kosmetischen Produkte.



GD Symposium: Aktuelle Aspekte zur Sicherheit von Kosmetika -
Vortragssitzung 2

Mikrobiologische Methoden zur Beurteilung von Konservierungsmitteln in Kosmetika

Dr. Jochen Dobberstein
SGS Institut Fresenius GmbH, Taunusstein

Kosmetische Produkte müssen konserviert sein, damit sie während der Lagerung und des Gebrauches mikrobiologisch unbedenklich sind und bleiben. In DIN EN ISO 11930 sind die zugelassenen Konservierungsmittel mit der maximalen Anwendungskonzentration aufgelistet.

Um die ausreichende Wirksamkeit der Konservierungsmittel zu belegen, werden die kosmetischen Produkte mit drei Bakterien, einer Hefe und einem Schimmelpilz kontaminiert. Die Reduktionsrate dieser fünf Mikroorganismen wird über 28 Tage verfolgt und muss folgende Veränderung haben, um den Anforderungen der o.g. Norm zu entsprechen:

Zeitpunkt für Anforderung A	Bakterien	Hefe Candida albicans	Schimmelpilz Aspergillus brasiliensis
7 Tage	$\geq 3 \log_{10}$ -Reduktion	$\geq 1 \log_{10}$ -Reduktion	keine Vermehrung
14 Tage	keine Vermehrung	keine Vermehrung	keine Vermehrung
28 Tage	keine Vermehrung	keine Vermehrung	$> 1 \log_{10}$ -Reduktion

Unter bestimmten Voraussetzungen ist die geringere Anforderung B gültig, was mit einem geringeren Gehalt an Konservierungsmitteln verbunden ist.

Das Ergebnis der Prüfung auf ausreichende Konservierung ist nur aussagekräftig, wenn die Methode auch die Prüfung auf Eignung besteht. Hierzu müssen in einem separaten Ansatz mindestens 50% der eingesetzten Mikroorganismen wiedergefunden werden. Falls die Eignungsprüfung der Methode negativ ausfällt, ist die Kombination oder Konzentration der Inaktivierungsmittel zu verändern.

Für die Beurteilung des Ergebnisses wird eine Toleranz von $0,5 \cdot 3 \log_{10}$ berücksichtigt.



Sicherheit von Kosmetika aus juristischer Sicht

RA Dr. Frank Pflüger

Baker & McKenzie Partnerschaft, Frankfurt a.M.

Auf die präventive Sicherheit zielt die verpflichtende Sicherheitsbewertung ab (Art. 10 EU-Kosmetikverordnung 1223/2009 „Kmv“). Der entsprechend anzufertigende Sicherheitsbericht muss gem. Anhang I Ziff. 9 Kmv Daten zu (ernsten) unerwünschten Wirkungen („UWen“) enthalten. Näheres wird in Ziff. 3.9 des Durchführungsbeschlusses zu Anhang I (2013/674/EU) geregelt. Die Daten zu UWen, und zwar nicht nur den „ernsten“, muss die verantwortliche Person auf Anforderung der Öffentlichkeit zugänglich machen (Art. 21 Kmv).

Auch für die Kosmetovigilanz ist das Konzept der rapportierenden Sicherheit implementiert (Reports an Behörden). Dieses Konzept ist aus dem allgemeinen Produktsicherheits-, dem Arzneimittel- und dem Medizinprodukterecht bekannt. Es wird legislativ dadurch realisiert, dass die verantwortliche Person „Risiken für die menschliche Gesundheit“ an die Aufsicht melden muss (Art. 5 Abs. 2 Kmv). Flankierend sind ernste UWen gem. Art. 23 Kmv zu melden, und zwar auch durch Händler. Man wird auch drohende UWen, nicht nur „aufgetretene“, für meldepflichtig halten müssen.

„Nicht sichere“ kosmetische Produkte sind gem. Art. 3 Kmv als nicht verkehrsfähig einzustufen. Nicht sicher bedeutet, dass das Produkt bei vernünftigerweise voraussehbarer Verwendung gesundheitsschädlich ist, wobei eine Eignung zur Schädlichkeit ausreicht. Tatsächliche Gesundheitsverletzungen müssen noch nicht eingetreten sein. Allerdings muss das Schädigungspotential ausreichend konkret und substantiiert sein. Darin liegt insbesondere eine Voraussetzung für ein Einschreiten der Behörde (vormals § 24 LMGB bzw. § 26 LFGB, jetzt Art. 25 Kmv). Wenn z.B. Chargen eines Naturkosmetikums mit aeroben Sporenbildnern belastet sind, wobei als Folge unspezifische Entzündungserscheinungen für möglich gehalten werden, so hat dieser vage Verdacht eines Risikos nicht ausgereicht, um eine Verbotsverfügung der Behörde zu rechtfertigen (VG Hannover, Urt. v. 13.6.2001 - 5 A 435/99).

Ein Sicherheitsdefizit kann auch durch Kennzeichnungsmängel hervorgerufen werden. Allein wegen des Kennzeichnungsmangels fehlt dem betroffenen Produkt die Verkehrsfähigkeit, es darf also nicht auf dem Markt bereitgestellt werden. Insbesondere Verwendungszweck und Vorsichtsmaßnahmen müssen in deutscher Sprache aufgedruckt sein (vgl. Art. 19 Abs. 5 Kmv, § 4 deutsche Kosmv). Wenn (i.d.R. über das Internet) Kosmetika vertrieben werden, auf denen die Warnung „Keep out of reach of children“ etikettiert ist und nicht der deutsche Pflichtwortlaut „Nicht in der Reichweite von Kindern aufbewahren“, so ist dies ein informatorischer Sicherheitsmangel, und das Produkt darf nicht bereitgestellt werden.

In der Praxis zeigt sich fehlende Sicherheit oft in Gestalt normativ unzulässiger Inhaltsstoffe.



Wenn z.B. ein (importiertes) Haut-Bleaching zum Gebrauch für Konsumenten gemäß Kennzeichnung 2% Hydrochinon enthält, liegt nicht nur eine Non-Compliance mit der KmV vor (vgl. Anh. II Nr. 1339, Anh. III Nr. 14), sondern auch der Fall eines unsicheren Produkts. Gleiches gilt für Benzalkoniumchlorid, das in einem „Eyebrow Enhancer“ mit vielfacher Überschreitung des Maximalwerts enthalten ist. Auch wenn ein Inhaltsstoff nicht normativ unzulässig ist (d.h. nicht unter ein Stoffverbot bzw. eine Beschränkung nach den KmV-Anhängen fällt), kann gleichwohl eine Eignung zur Gesundheitsschädigung attestiert werden. So gelten z.B. Nagelmodelagen mit hohem Anteil an Methylmethacrylat (MMA) als unsicher, da für diese Substanz ein unvertretbar hohes Sensibilisierungs- bzw. Allergiepotezial ermittelt wurde.

In der Praxis ist es oftmals schwierig, Inverkehrbringer unsicherer Kosmetika rechtlich zu belangen. Bereits ohne Betrachtung der speziellen produktbezogenen (Sicherheits-)Mängel verhalten sich Hersteller bzw. Vertrieber oft bereits in formaler Hinsicht rechtswidrig. Solche Inverkehrbringer haben ggfs. bereits keine (ordnungsgemäße) Sicherheitsbewertung durchgeführt und halten keine PID vor. Eventuell fehlt es auch bereits an einer CPNP-Meldung. Solche formaladministrativen Defizite kann die Aufsichtsbehörde aufdecken. Den Behörden steht ein umfangreiches Instrumentarium gesetzlicher Ermächtigungen zur Verfügung, um gegen die Vermarktung nicht sicherer Kosmetika vorzugehen. Bei Non-Compliance mit der KmV kann die Behörde der verantwortlichen Person korrektive Maßnahmen aufgeben. Bei „ernsten“ Gesundheitsrisiken trifft die Behörde selbst alle geeigneten Maßnahmen (Art. 25 Abs. 5 KmV).

Ohne zwingende Involvierung der Behörden kann auch das Wettbewerbsrecht weiterhelfen. Wenn sich Unternehmen (ganz zu Recht) an konkurrierenden Anbietern stören, die unsichere bzw. nicht KmV-konforme Kosmetika vermarkten, kann das Unternehmen das Abmahn- und einstweilige Verfügungsverfahren beschreiten. Sofern der Anbieter unsicherer bzw. illegaler Produkte in Deutschland sitzt, sind diese Verfahren schlagkräftige juristische Werkzeuge, um Unterlassungsansprüche durchzusetzen.

Letzteres gilt grundsätzlich auch für Online-Händler, die unsichere Produkte vermarkten. Sitzt der Online-Anbieter im Ausland (zumindest in der EU), so ist es grundsätzlich machbar, jedoch aufwändiger und langwieriger, ein Verbot der weiteren Vermarktung mit Mitteln des Zivilrechts durchzusetzen. Bei Online-Angeboten, die ersichtlich (auch) auf den deutschen Markt abzielen, gilt aufgrund der Marktortregel (Art. 6 Rom II Verordnung) deutsches Recht. Auch die Zuständigkeit deutscher Gerichte nach der EuGVVO ist begründbar. Allerdings dürfte auch nach Wegfall des Exequaturverfahrens die Vollstreckung deutscher Titel, die im Eilverfahren erwirkt wurden, im EU-Ausland immer noch eine Herausforderung bieten.

Soweit Online-Shop-Betreiber unsichere und damit KmV-widrige Kosmetik über Internet-Verkaufsplattformen vermarkten, so können wettbewerbsrechtliche Unterlassungsansprüche (§§ 8 Abs. 1, 4 Nr. 11 UWG) grundsätzlich auch gegen die Plattform-Hosting-Provider gerichtet werden. Gleichviel ob man das Hosting-Privileg des § 10 TMG für anwendbar hält oder nicht, kann ein Hosting-Provider, der nach substantiierter Beanstandung das Angebot eines Shop-Betreibers nicht sperrt, als sog. Mitstörer gelten, der wettbewerbsrechtlich passivlegitimiert ist und in Anspruch genommen werden kann.

Der Hosting-Provider (also z.B. der Betreiber einer Internet-Aktions- oder Verkaufsplattform) wird



sich als i.d.R. renommierter und professioneller Marktteilnehmer auch ohne Zwangsmaßnahmen rechtskonform verhalten. Insoweit kann man versuchen, das sog. „notice and take down“-Verfahren zu nutzen. Es ist etabliert für online vertriebene Produkte, die gewerbliche Schutzrechte oder Urheberrechte verletzen. Es sollte aber nichts dagegen sprechen, es auch auf Produkte wie Kosmetika anzuwenden, welche aufgrund stofflicher oder kennzeichnungsmäßiger Mängel „nicht sicher“ i.S.v. Art. 3 KmV und damit nicht verkehrsfähig sind.

