

Abstracts

Symposium:
*„Aktuelle Aspekte zur Sicherheit
von Kosmetika“*
Vortragssitzung 1



Gesellschaft für
Dermopharmazie

Vorsitzende:

Prof. Dr. Clemens Allgaier, Leipzig

Prof. Dr. Dr. Jürgen Lademann, Berlin

Toxizität von Aluminium – ein Überblick

Prof. Dr. Clemens Allgaier

ACA-pharma concept GmbH, Leipzig

Aluminium (Al) zählt zu den Stoffen, deren mögliches toxisches Potential von einer breiten Öffentlichkeit seit längerem intensiv diskutiert wird. Dabei sieht der Verbraucher industriell hergestellte Produkte wie Bedarfsgegenstände, Kosmetika oder Arzneimittel als entscheidende Quelle einer Exposition. Hauptaufnahmequellen sind jedoch Nahrungsmittel und Trinkwasser.

Al ist nach Sauerstoff und Silizium das dritthäufigste Element der Erdkruste. Eine biologische Relevanz für den Menschen ist nicht bekannt. Nach erfolgter Resorption kann Al^{3+} aufgrund seiner physikochemischen Eigenschaften mit Fe^{3+} , Mg^{2+} und Ca^{2+} konkurrieren. Die tägliche Al-Aufnahme über den Verdauungstrakt als Hauptaufnahmepfad liegt für Erwachsene (60 kg) bei 1.6-13 mg basierend auf einer Aufnahme von 0.2 - 1.5 mg/kg Körpergewicht/Woche.

Bei Kindern liegen diese Werte etwas höher. Im Durchschnitt werden 0,1% des aufgenommenen Al resorbiert und sind damit bioverfügbar. Die Resorptionsrate kann je nach betrachteter Al-Verbindung bzw. deren Umgebungsmillieu um den Faktor 10 schwanken. Die relative Aufnahme nimmt mit steigender Menge ab.

Die intakte Haut stellt grundsätzlich eine Barriere für Aluminium dar, allerdings gibt es Hinweise darauf, dass bei großflächiger Auftragung oder einer vorliegenden Schädigung der Haut relevante Mengen an Al dermal resorbiert werden können. Systemisch verfügbares Al wird fast ausschließlich renal eliminiert. Der normale Plasmagehalt liegt bei 1-3 µg/L.

Ergebnisse aus zahlreichen tierexperimentellen Studien zur Toxizität von Al liegen vor. Als besonders relevant werden dabei die Endpunkte Neurotoxizität und Nephrotoxizität betrachtet. Leider sind viele der durchgeführten Studien methodisch unzureichend und daher nur begrenzt aussagekräftig.

Ein weiteres Problem ergibt sich aus der großen Zahl unterschiedlicher Al-Verbindungen mit stark abweichenden physikochemischen Eigenschaften. Auf der Grundlage tierexperimenteller Daten (Endpunkt Neurotoxizität) ermittelte die EFSA eine tolerierbare wöchentliche Aufnahmemenge (TWI) von 1 mg Al/kg Körpergewicht, entsprechend einer bioverfügbaren Al-Menge von 8.6 µg/d beim Erwachsenen (60 kg).

In In-vitro- und tierexperimentellen Untersuchungen wurde kein Hinweis auf ein genotoxisches oder karzinogenes Potential erhalten. Reproduktionstoxische Effekte wurden nur in sehr hohen Dosierungen beobachtet. Ein Zusammenhang zwischen erhöhter Al-Exposition und M. Alzheimer ließ sich nicht herstellen.

Eindeutig beschrieben sind demgegenüber neurotoxische Effekte von parenteral verabreichtem



Al bei Dialysepatienten („Dialyse-Enzephalopathie“). Bei Dialyse-Patienten waren die Al-Spiegel im ZNS erhöht. Die Serum-Al-Spiegel lagen bei $>80 \mu\text{g/L}$; bei Al-Spiegeln von $40\text{--}60 \mu\text{g/L}$ war die Mortalität um 18% erhöht; Osteopathie trat bei $>30 \mu\text{g/L}$ auf. Diese Ergebnisse zeigen die Bedeutung der Al-Plasmaspiegel für die Abschätzung möglicher toxischer Effekte von Al-Verbindungen.



Risikobewertung kosmetischer Mittel am Beispiel aktueller Fragestellungen

Prof. Dr. Dr. Andreas Luch

Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR), Berlin

Bei der Risikobewertung von kosmetischen Mitteln sind eine Reihe von Daten erforderlich. Zentrale Elemente sind hierbei die Toxizität auf der Haut, die Hautresorption, die Hautsensibilisierung, die subchronische Toxizität, die Genotoxizität und Erfahrungen beim Menschen. Anhand der Beispiele Aluminium und Mineralöle werden zwei aktuell diskutierte Problemfelder in der Risikobewertung von kosmetischen Mitteln vorgestellt.

Als Antitranspirantien werden kosmetische Mittel mit schweißhemmender Wirkung bezeichnet, die als Roller, Stick, Creme oder Aerosol zum Sprühen angeboten werden. Neben Antitranspirantien können auch dekorative Kosmetika, wie Lippenstift und Lidschatten, sowie Zahnpasten oder Sonnencremes Aluminium enthalten.

Die gesundheitliche Unbedenklichkeit von Aluminium aus Antitranspirantien wurde insbesondere im Hinblick auf eine mögliche Beteiligung an der Entwicklung der Alzheimer-Krankheit und der Entstehung von Brustkrebs hinterfragt. Die europäische Behörde für Lebensmittelsicherheit hat eine tolerierbare wöchentliche Aufnahmemenge (TWI) von 1 mg je kg Körpergewicht für die orale Aufnahme über die Nahrung abgeleitet. In ihrer gesundheitlichen Bewertung gibt die EFSA für alle Aluminiumverbindungen, die über die Nahrung aufgenommen werden, eine mittlere Bioverfügbarkeit von 0,1% an. Dies entspricht einer systemisch verfügbaren täglich tolerierbaren Menge von 0,143 µg je kg Körpergewicht. Für einen 60 kg schweren Erwachsenen gilt damit eine systemisch verfügbare Dosis von 8,6 µg pro Tag als unbedenklich.

Das BfR hat die geschätzte Aluminiumaufnahme aus Antitranspirantien auf Basis vorläufiger Daten mit rund 10 µg abgeschätzt. Bei langfristiger Anwendung aluminiumhaltiger kosmetischer Mittel könnte also der TWI dauerhaft überschritten werden und sich Aluminium im Körper anreichern. Wissenschaftliche Unsicherheiten bestehen allerdings in Bezug auf die tatsächliche Penetrationsrate und die Langzeitfolgen chronischer Aluminiumexposition.

Kosmetische Mittel können auch Mineralöle enthalten. Dabei handelt es sich um natürlich vorkommende komplexe Gemische von Kohlenwasserstoffen unterschiedlicher Struktur und Größe. Zu unterscheiden sind gesättigte Kohlenwasserstoffe („MOSH“) und aromatische Kohlenwasserstoffe („MOAH“). Letztere können potentiell krebserregende Substanzen wie polyzyklische aromatische Verbindungen enthalten.

Laut EU-Kosmetikverordnung sind Mineralöle in kosmetischen Mitteln nur erlaubt, wenn der Raffinationsprozess vollständig bekannt und der Ausgangsstoff frei von kanzerogenen Substanzen ist. Da bislang keine repräsentativen Daten zum Vorkommen von MOSH- und MOAH-Gehalten in



kosmetischen Mitteln vorlagen, hat das BfR dazu stichprobenartig eigene Messungen in verschiedenen kosmetischen Mitteln durchgeführt. Das Institut hat in seinen Untersuchungen MOAH-Gehalte von bis zu 5% nachgewiesen.

Auch in Bezug auf Mineralöle gibt es derzeit umfangreiche Datenlücken (z.B. Aufnahme über die Haut, orale Aufnahme aus Lippenstiften oder Handcremes), die eine gesundheitliche Bewertung erschweren.

Methoden zur Abschätzung der Hautpenetration von Stoffen

Prof. Dr. Johannes Wohlrab

*Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie,
Martin-Luther-Universität Halle-Wittenberg*

Um die kutane Bioverfügbarkeit von epikutan applizierten Substanzen abschätzen zu können, wurden eine Vielzahl von Methoden evaluiert. Als Akzeptormedium wurden in diesem Zusammenhang verschiedene Tierhäute, kryokonservierte Leichenhaut, frisch exzidierte Humanhaut (Felder- und Leistenhaut) ex vivo und in vivo sowie Zell- und Hautgewebekulturen untersucht.

Als Hilfsmittel findet in der Regel die Franz-Diffusionszelle bzw. für spezielle Fragestellungen die Tape-Stripping-Methode oder die Skin-HET-CAM Methode Anwendung. Versuche an lebenden Tieren wurden aus ethischen Gründen weitgehend verlassen. Durch spezielle Präparationstechniken sind Aussagen zur vertikalen, horizontalen bzw. follikulären Penetration möglich.

Je nach Fragestellung kann die Penetrationsdauer in definierten Grenzen variiert werden. Zur Detektion der „substance of interest (SOI)“ kommen radioaktive oder Fluoreszenztraicer bzw. der direkte Nachweis über geeignete analytische Methoden (z.B. HPLC) zum Einsatz. Mathematische Modelle zur Schätzung der Bioverfügbarkeit können bei bestimmten Fragestellungen anhand pharmakokinetischer Daten die o.g. Untersuchungsergebnisse ergänzen. Der Wert einer biometrischen Auswertung von Penetrationsuntersuchungen ist aufgrund der meist kleinen Fallzahlen umstritten und kann ggf. über sogenannte gemischte Regressionsmodelle (generalized linear models) erfolgen.

Grundsätzlich lehrt die Erfahrung aus einer Vielzahl von Vergleichen präklinischer Penetrationsdaten zur kutanen Bioverfügbarkeit und klinischer Wirksamkeitsdaten, dass die o.g. Penetrationsmodelle die absolute Bioverfügbarkeit nur schätzungsweise ermitteln können. Für die präklinische Validierung der pharmakokinetischen Äquivalenz (als Maß der therapeutischen Äquivalenz) von wirkstoff- und vehikelgleichen bzw. -ähnlichen (generischen) Präparationen haben sich standardisierte Penetrationsmodelle an Humanhaut bewährt.

