

Abstracts

Symposium der GD Task Force „Licht.Hautkrebs.Prävention“

„Lebenslange Prävention von Hautkrebs durch topische
Lichtschutzmittel – Empfehlungen für die Beratung in
der Praxis“



Gesellschaft für
Dermopharmazie

Vorsitzende: Prof. Dr. Thomas L. Diepgen, Heidelberg
Prof. Dr. Hans F. Merk, Aachen

Symposium der GD Task Force: Lebenslange Prävention von Hautkrebs durch topische Lichtschutzmittel - Empfehlungen für die Beratung in der Praxis

Toxikologische Bewertung von endokrinen Substanzen in topischen Lichtschutzmitteln

*Prof. Dr. Dr. med. habil. Gisela H. Degen
Leibniz-Institut für Arbeitsforschung
Technische Universität Dortmund*

Inhaltsstoffe von Sonnenschutzmitteln wie UV-Filter und Konservierungsmittel sind zulassungspflichtig. Ihre Verwendung in bestimmten Höchstkonzentrationen im Produkt regelt die EU-Kosmetikverordnung (EG Nr. 1223/2009 und Änderung Nr. 2015/1298), für organische und physikalische UV-Filter im Anhang VI, für Konservierungsmittel im Anhang V der Verordnung. Aufnahme in diese Positivlisten erfolgt erst nach einer Evaluierung der Einzelstoffe durch das Scientific Committee for Consumer Safety (SCCS), die unter anderem eine toxikologische Bewertung aller kritischen Effekte umfasst. Zwischen einer experimentell ermittelten Dosis, die keine adversen Effekte (NOAEL) mehr auslöst und einer unter Anwendungsbedingungen erreichbaren Exposition beim Menschen muss ein Sicherheitsabstand (margin of safety, MOS) von mindestens 100 liegen.

Die Ermittlung adverser Wirkungen von Inhaltsstoffen kosmetischer Mittel behandeln die sog. Notes of Guidance for the testing of cosmetic ingredients and their safety evaluation (9th revision, 29. September 2015; SCCS/1564/15). Seit geraumer Zeit werden auch endokrine Aktivitäten von Stoffen berücksichtigt, denn diese könnten zu entwicklungs- bzw. reproduktionstoxischen Wirkungen führen. Eine in vitro oder in Kurzzeittests in vivo beobachtete (agonistische oder antagonistische) Aktivität ist ein Verdachtsmoment, aber allein nicht hinreichend, eine Substanz als „Endokrinen Disruptor“ einzustufen, wenn nicht auch adverse Wirkungen im Tierversuch auftreten, die plausibel mit einem endokrinen Wir-modus verknüpft sind. Auch für solche potentiell gefährlichen Stoffe sind differenzierte Risikobewertungen im Hinblick auf die beim Menschen erwartbaren Expositionen möglich (Memorandum on Endocrine Disruptors SCCS/1544/14).

Das SCCS und seine Vorläufergremien (SCCP, SCCNFP) haben toxikologische Bewertungen für Substanzen mit endokriner Aktivität vorgelegt, darunter Konservierungsmittel (diverse Parabene, Triclosan, o-Phenylphenol) sowie organische UV-Filter (div. Benzophenone, Homosalate, 4-Methylbenzylidene camphor, 3-Benzylidene camphor u.a.). Auch die Kosmetik-Kommission am BfR hat sich wiederholt mit der Thematik möglicher hormoneller Wirkungen von UV-Filtern befasst. Für physikalische UV-Filter (Zinkoxid, Titandioxid) liegen keine Anhaltspunkte für endokrine Effekte vor. Schließlich sei noch auf interessante Entwicklungen wie schwerlösliche organische UV-Filter (geringe systemische Verfügbarkeit) sowie Isoflavone (Phytoöstrogene) als topische Lichtschutzmittel verwiesen.



Die SCCS-Dokumente sind verfügbar unter:

https://ec.europa.eu/health/scientific_committees/consumer_safety/opinions_en



Symposium der GD Task Force: Lebenslange Prävention von Hautkrebs durch topische Lichtschutzmittel - Empfehlungen für die Beratung in der Praxis

Perkutane Absorption von in topischen Lichtschutzmitteln eingesetzten UV-Filtern

*Apothekerin Ina Höfgen-Müller
Merck KGaA, Darmstadt*

Lichtschutzmittel sind Produkte, die in der Regel zwischen 3-7 UV-Filter enthalten. In der EU, wie auch in den meisten anderen Ländern, gehören Sonnenschutzprodukte in die Kategorie Kosmetik, sie können aber auch je nach Darreichung bzw. Claim als Medizinprodukt oder OTC Drug eingestuft werden.

Generell steht die Sicherheit der kosmetischen Produkte im Vordergrund. UV-Filter unterliegen daher in der EU einem aufwändigen Zulassungsprozess, wobei nur solche Filter eingesetzt werden dürfen, die auf Annex VI (Positivliste) der Cosmetics Regulation 1223/2009 gelistet sind. Derzeit sind 27 UV-Filter zugelassen, 25 organische und 2 anorganische.

Eine Vielzahl toxikologischer Endpunkte werden im Rahmen der Zulassung überprüft, wobei der dermalen Penetration eine wesentliche Rolle zukommt. Denn nur die Menge, die dermal penetriert, ist letztendlich systemisch verfügbar und muss daher bei der Sicherheitsbewertung besonders berücksichtigt werden. Auch wenn es geringe Unterschiede gibt, kann grundsätzlich festgestellt werden, dass UV-Filter nur in sehr geringer Menge bis nahezu gar nicht penetrieren. Dies konnte sowohl für organische, insbesondere aber auch für anorganische UV-Filter einschließlich deren Nano-Formen gezeigt werden.

Bevor die Zulassung eines UV-Filters erfolgt, erstellt das SCCS (Scientific Committee for Consumer Safety der EU Commission) für jeden UV-Filter eine Bewertung (Opinion), die eine umfassende Evaluierung aller toxikologischen Daten enthält und öffentlich zugänglich ist.

Die Penetration von UV-Filtern hängt insbesondere von den physikalisch-chemischen Stoffeigenschaften ab, kann aber auch, wie im Falle der organischen UV-Filter, z.B. durch eine Verkapselung (z.B. Silicaverkapselung) nochmals verringert werden. Auch die anderen Bestandteile einer Sonnenschutzformulierung können einen gewissen Einfluss auf die Penetrationseigenschaften der UV-Filter haben.

Am Beispiel des UV-Filters Titandioxid wird gezeigt, wie sicher UV-Filter, insbesondere auch in ihrer Nanoform, heute sind. Unterschiedlichste Produkte wurden in mehr als 25 Studien bezüglich ihrer Penetration untersucht. Bei keiner der Studien konnten Partikel nachgewiesen werden, die in lebende Schichten der Haut penetrierten.



Vor diesem Hintergrund sind UV-Filter eine sehr sichere Substanzklasse, die für den Sonnenschutz unentbehrlich geworden sind.



Symposium der GD Task Force: Lebenslange Prävention von Hautkrebs durch topische Lichtschutzmittel - Empfehlungen für die Beratung in der Praxis

Häufigkeit von Kontaktallergien auf UV-Filter

Prof. Dr. med. Axel Schnuch

Informationsverbund Dermatologischer Kliniken (IVDK), Göttingen

Bei den Kontaktallergien auf UV-Filter sind die originären Kontaktallergien (ohne UVBeteiligung) und die (häufigeren) Photokontaktallergien zu unterscheiden. Hingegen sind phototoxische und irritative Reaktionen auf UV-Filter nicht Gegenstand dieser Abhandlung. Sie konzentriert sich a) auf die wichtigsten (photo)kontaktallergenen UV-Filter und b) auf die besondere pathogenetische Beziehung von Ketoprofen/Octocrylen.

Auch wenn über relativ häufige Unverträglichkeits- Reaktionen auf Sonnenschutzcremes berichtet wurde [1], bleiben echte Photoallergien selten [1, 2] - „rare despite popular belief“ [3]. Hinsichtlich einzelner (photo)allergener UV-Filter wurden Benzophenone (Benzophenone-3 (Oxybenzone) und Benzophenone-4 (Sulisobenzone)) sowie Dibenzoylmethane (z.B. Avobenzone (Butyl-methoxy-dibenzoylmethane) oder Eusolex 8020 (isopropyl-dibenzoylmethane) als häufigste Allergene identifiziert. Daneben spielen auch PABA- und Methoxycinnamate-Derivate einschließlich des verwandten Octocrylene zahlenmäßig eine Rolle [4].

In verschiedenen Studien wurde über eine häufige Assoziation von Reaktionen auf Octocrylene, Benzophenone-3 und Ketoprofen berichtet [5]. Die gemeinsamen Reaktionen von Octocrylene und Ketoprofen sind strukturell nicht unmittelbar zu erklären; auf die (für eine Kreuzreaktivität) erforderliche metabolische Umwandlung von Octocrylene wird näher eingegangen [6].

Beim Ländervergleich der Reaktionshäufigkeiten auf Ketoprofen und Octocrylen fiel auf, dass die Reaktionen um ein Vielfaches häufiger in Frankreich als in Deutschland beobachtet wurden [5]. Der Verdacht, dass dies mit unterschiedlichen Verordnungszahlen in beiden Ländern begründet sein könnte, wurde durch Analyse der Ketoprofen-Verordnungen bestätigt: Die Zahl liegt in Frankreich um etwa den Faktor 100 höher. Auch wenn in beiden Ländern der Einsatz Octocrylenehaltiger Produkte vergleichbar ist, so kann gefolgert werden, dass das Risiko einer Reaktion auf Octocrylene in Deutschland (wegen der fehlenden Ketoprofen-Sensibilisierung) sehr gering ist, was durch die Europäische Multicentre-Studie auch bestätigt wurde [5].

Literatur

- (1) Foley et al Br J Dermatol. 1993; 128: 512-518
- (2) Darvay et al Br J Dermatol 2001; 145: 597-601
- (3) Shaw et al Dermatitis 2010; 21: 185-198
- (4) Heurung et al. Dermatitis 2014; 25: 289-326
- (5) EMCPPPTS Task Force; Br J Dermatol;. 2012; 166: 1002-1009.
- (6) Karlsson et al Chem. Res. Toxicol. 2014; 27: 1294-1303

