



## **Kosmetiktestungen - Wunsch und Wirklichkeit**

### **Dr. med. Gerrit Schlippe / Dr. med. Werner Voss**

#### **Einführung**

Die Kosmetikindustrie befindet sich in den letzten Jahren zunehmend im Wachstum. Auch die bewerbenden Aussagen wachsen mit und versprechen Vieles, vor allem in Bezug auf die Verträglichkeit und die Effektivität der Kosmetika. Heutzutage muss ein kosmetisches Präparat nicht nur viele Werbeaussagen und Anforderungen erfüllen, sondern muss auch noch einen schmückenden und vor allem einen pflegenden Effekt haben. Es sind aber nicht nur veränderte Anforderungen, die erfüllt werden müssen, sondern es muss auch eine Anpassung an die veränderte durchschnittliche Hautbeschaffenheit erfolgen. Immer mehr Konsumenten mit seborrhoiden oder atopischen Dermatosen und viele Anwender mit sensibler Haut verwenden entsprechende kosmetische Zubereitungen und haben die Erfahrung gemacht, dass Kosmetika, die auf ihren Hautzustand abgestimmt sind, das Hautbild verbessern und stabilisieren können.

#### **Regulationen und Toxizität**

In der Regel sind kosmetische Produkte dazu da, zu verschönern und zu dekorieren. Dies wird fast häufiger in Umfragen in Bezug auf gewünschte Wirkungen genannt als die pflegende Komponente. Die Formulierung von Kosmetika stellt eine Herausforderung für die Kosmetikchemiker dar. Ein Kosmetikum muss vor der Herstellung an die gültigen Regularien der Zielländer angepasst werden, und auch alle zu verwendenden Wirkstoffe, Hilfsstoffe und Vehikel müssen eventuelle Beschränkungen erfüllen. Früher konnten kosmetische Formulierungen ohne toxikologische Prüfung auf den Markt gebracht werden. Derzeit gelten in allen Ländern Vorgaben, die die Konzentration, die Reinheit und die Zusammensetzung regeln. Die aktiven und passiven Inhaltsstoffe müssen im Vorfeld auf ihre Harmlosigkeit und einem dem Zweck entsprechenden Einsatz toxikologisch bewertet werden. Für die Auswahl eines geeigneten Vehikels ist nicht nur eine strenge Auswahl der Rohmaterialien notwendig, sondern auch die Kenntnis der wesentlichen Probleme, die bei der Freisetzung der Wirksubstanzen in der Haut relevant sind. Weiterhin ist es sinnvoll, hautschonende Rohstoffe auszuwählen, so dass kosmetische Zubereitungen keine Reizungen auch bei eher problematischen Hautkonditionen verursachen.

Die Europäischen Reglementierungen (76/768/EEC Council-Directive (Rats-Direktive) und der entsprechende sechste Zusatz (Council-Directive 93/35/EEC) erfordern, dass ein kosmetisches Produkt, welches innerhalb der EG auf den Markt gebracht wird, die Gesundheit des Anwenders nicht schädigen darf und dass die Testmethoden, die Tierversuche ersetzen sollen, wissenschaftlich abgesichert sind und somit einen äquivalenten Sicherheitslevel in Bezug auf die Benutzersicherheit bieten. Der Bestand an seit vielen Jahren gemeinhin gebräuchlichen Chemikalien und Bestandteilen von Kosmetika umfasst etwa 8000 Substanzen, die über 30 verschiedene, in der Kosmetik gebräuchliche Aufgaben erfüllen. Die Substanzen, die ein potentielles Risiko für die Gesundheit der Konsumenten darstellen, sind auf einen sehr geringen Anteil innerhalb der normalerweise verwendeten Inhaltsstoffe von Kosmetika begrenzt. Der Großteil der in der Kosmetikindustrie gebräuchlichen Rohmaterialien ist als harmlos bekannt, da diese schon seit Jahrzehnten in täglich

verwendeten Kosmetika Anwendung finden, ohne dass Probleme in der Verträglichkeit oder eventuelle toxikologische Probleme aufgetreten wären.

Es kann angenommen werden, dass die Kosmetikindustrie in der Vergangenheit einer Eigenregulation in Bezug auf ihre Produktherstellung oblag, vor allem in Bezug auf qualitativ hochwertige Produkte mit bemerkenswert geringer Humantoxizität. In der Gesamtanzahl der im „European Inventory“ aufgeführten einzelnen Kosmetikbestandteile befinden sich nur 400 (ca. 5%) Substanzen - die auch separat in den Anhängen III, IV, VI, VII der „Council-Directive 76/768/EEC“ aufgeführt sind, da bei diesen Substanzen seit 1976 bekannt ist, dass sie ein gewisses Risiko in Bezug auf die Gesundheit des Anwenders darstellen. Diese Substanzen unterstellen sich spezifischen Restriktionen in Bezug auf die Anwendung entsprechend der angenommenen Toxizität.

Die Testungen an Tieren zur Feststellung der Sicherheit von Kosmetika und Chemikalien kann in nächster Zukunft nicht von einer einzelnen in-vitro Methode ersetzt werden. Es ist jedoch möglich, dass schon in kurzer Zeit einige dieser Testungen (Augen und Hautirritationen, Hautsensibilisierungen, Phototoxizität etc.) durch gekoppelte Testmethoden z.B. biologische Systeme und intelligente Systeme so definiert werden können, dass diese für bestimmte Gruppen von Chemikalien und Kosmetika brauchbar sind. Die Möglichkeit, die Tierversuche, die für die Sicherheitsbewertung von Kosmetikbestandteilen notwendig sind, weiterhin zu reduzieren, hängt im wesentlichen von der Verfügbarkeit verlässlicher alternativen Methoden ab. Am Beispiel der Augenirritation kann gezeigt werden, dass nur eine Koppelung von verschiedenen Methoden wissenschaftlich adäquat ist, um ein toxisches Potential von chemischen Substanzen aufzudecken.

Das Wichtigste: Bewertung des allergischen und sensibilisierenden Potentials.

Nachdem ein Kosmetikum toxikologisch bewertet und entsprechend den geltenden Regulierungen zusammengestellt ist, müssen dermatologische Tests durchgeführt werden, um die dermatologische Verträglichkeit der einzelnen Substanzen zu gewährleisten. Die Verträglichkeit kann in der Hauptsache durch Kontaktdermatitis und allergische Hauterscheinungen eingeschränkt sein. Der Begriff Kontaktdermatitis beschreibt die entzündlichen Hautveränderungen durch Externa und ist dadurch meistens an Hautarealen zu beobachten, die häufig in Kontakt mit kosmetischen Produkten kommen (Gesicht und Hände). Das klinische Erscheinungsbild ist extrem variabel. Kontaktdermatiden werden durch irritative Substanzen oder allergische Mechanismen ausgelöst. Sie können verstärkt werden durch zum Beispiel UV-Bestrahlung. Bei der irritativen Kontaktdermatitis stehen Mechanismen im Hintergrund, bei denen eine Substanz direkt Schäden der Hautbarriere und Zelischäden verursacht. Eine allergische Kontaktdermatitis tritt nur bei Patienten auf, die vorher gegen die spezifische Substanz sensibilisiert wurden.

Das Risiko der Sensibilisierung hängt von der individuellen Empfänglichkeit ab und ist genetisch determiniert; die familiäre Gebundenheit belegt auch eine Untersuchung bei der festgestellt werden konnte, dass auch bei Geschwistern und Kindern von Patienten mit allergischer Kontaktdermatitis eine erhöhte Inzidenz an Kontaktallergien festgestellt wurde. Lokale Faktoren sind wichtig für das Auslösen einer allergischen Hauterkrankung. Eine Sensibilisierung ist am einfachsten auszulösen, wenn das Allergen auf geschädigte Haut appliziert wird. Zum Beispiel kann man eine künstliche Hautschädigung durch vorherige Applikation von Natrium Laurylsulfat erreichen.

Das Sensibilisierungspotential einer applizierten Substanz hängt auch von der Konzentration pro Hautflächeneinheit ab. In hohen Konzentrationen wirkt z.B. ein starkes Allergen (DNCB) unabhängig von der individuellen Empfänglichkeit; fast jeder bekommt dann eine entsprechende Allergie. Bei den meisten Substanzen, mit denen wir im täglichen Leben in Berührung kommen, kommt es nur selten zu einer Sensibilisierung, zumeist nach häufigem und langem Gebrauch und Kontakt. Die Zeit zwischen dem ersten Kontakt und dem Einsetzen der Sensibilisierung hängt von der sensibilisierenden Substanz und den Voraussetzungen der Exposition ab. Weiterhin auch von konstitutionellen Faktoren und teilweise von zufälliger Verminderung der Hautresistenz.

Der Sensibilisierungsprozess ist innerhalb von 5 Tagen komplett abgeschlossen. Reaktionen zwischen den Antikörper-ähnlichen Substanzen, die gebildet werden, und dem Allergen, welches in der Haut verbleibt, benötigen weitere 24 bis 48 Stunden, um sich endgültig zu entwickeln. Wenn die sensibilisierte Person wieder gegenüber dem spezifischen Allergen in einer entsprechenden Dosierung exponiert ist, entwickeln sich klinisch relevante Reaktionen normalerweise zwischen 24 und 48 Stunden später.

Diese Tatsache ist von Nutzen in der Aufdeckung von Allergenen. Der Epikutantest oder Pflastertest wird mit den möglicherweise allergieauslösenden Substanzen durchgeführt. Alle Substanzen oder auch das ganze Kosmetikum oder andere Substanzen (Waschmittel), die im Verdacht stehen, Allergien auszulösen, eventuell in entsprechenden Verdünnungen werden mit Pflastern auf die gesunde Haut des Oberarms oder des Rückens des Patienten aufgebracht und dort unter Luftabschluss für 24 bis 48 Stunden belassen. Mögliche Reaktionen sind noch einmal nach 48, 72 und 96 Stunden dermatologisch zu bewerten. Eine einmal erworbene Kontaktsensibilisierung neigt dazu, ein Leben lang zu bestehen. Der Grad der Sensibilisierung kann sich mit dem Laufe der Zeit abschwächen, und auch durch eine erneute ausreichende Konzentration wieder verstärkt werden. Besteht eine hohe initiale Sensibilisierung, ist eine Kontaktallergie normalerweise das ganze Leben über nachweisbar.

### **Konsolidierung von Werbeaussagen**

Eine Werbeaussage ist langfristig nur dann von Nutzen, wenn sie vom Konsumenten, der das Kosmetikum oder Hautpflegeprodukt anwendet, auch nach Anwendung bestätigt werden kann. Die gesetzliche Klassifikation über typische Charakteristika eines Kosmetikums und regulatorische Systeme variieren in verschiedenen Ländern. Davon unabhängig müssen Versprechungen durch Werbeaussagen auch bewiesen sein, das bedeutet, dass eine wissenschaftliche Basis bestehen muss, um die Werbeaussage zu stützen.

Es gibt drei generelle Wege um eine Werbeaussage zu unterstützen:

Durch Kosmetiktestungen, bei denen die Testpersonen nach der Anwendung durch Ihre Erfahrung die Werbeaussage unterstützen können.

Durch eine Expertenanalyse und -meinung, die typischerweise schon publizierte Informationen beinhaltet, die über eine Wirksubstanz eines Kosmetikums oder eines bestimmten Typs eines Kosmetikums vorhanden sind.

Durch entsprechende spezifizierte und der Werbeaussage entsprechende beweisende Testmethoden.

Um die Konsumentenmeinung über ein neues Produkt sowie neue Ansprüche der Konsumenten an die Kosmetiklandschaft herauszufinden, nutzt man den dermatologischen in-use Test. In-use Tests mit einem anschließenden Epikutantest schließen mit einer hohen Wahrscheinlichkeit eine erhöhte Sensibilisierungsrate aus und werden häufig angewendet,

teilweise in Kombination mit einem Fragebogen oder einer Diskussionsgruppe im Anschluss an den Test. So können in einem Ablauf die Erfahrungen und Meinungen der Probanden auf die Verträglichkeit und das Sensibilisierungspotential, sowie möglicherweise auch spezifische Testungen stattfinden. Manchmal ist es sinnvoll, eine Kooperation mit anderen Fachrichtungen z.B. Zahnärzten, Ophthalmologen oder Gynäkologen anzustreben. Bei einem in-use Test kommt der Konsument in intensiven Kontakt mit dem Produkt, sodass er über die positiven und eventuellen negativen Eigenschaften des getesteten Produktes gut Auskunft geben kann. In der Zeit des Gebrauchs, die normalerweise 4 Wochen umfasst, kann der Konsument perfekt Auskunft geben über die Applikationsmodalitäten, den erwarteten Effekt und die Dauer des Effekts.

### **Sorgfältige Selektion der Probanden**

Die Testprozeduren können prinzipiell mit allen Gruppen an Probanden durchgeführt werden. Die Probandenkollektive können auch willkürlich ausgewählt werden oder auch so, dass sie den Ansprüchen der Produzenten im Bezug auf die Zielgruppe entsprechen. Es können auch Babys und Kleinkinder in die in-use Gruppe aufgenommen werden. Vor allem wird dies angestrebt, um die Verträglichkeit auch bei empfindlicher Haut zu beweisen. Der anschließende Epikutantest kann aus ethischen Gründen nicht an einer Baby- oder Kleinkindgruppe durchgeführt werden. Somit sind hierfür Erwachsene mit sensibler/empfindlicher Haut auszuwählen.

Probandengruppen mit Problemhaut/sensibler Haut sind definierte Gruppen mit sensibler Haut z.B. Sensibilisierungen gegenüber Duftstoffen, Nickel oder Konservierungsstoffen.

Probandengruppen mit pathologischen Hautzuständen: Atopische Patienten, Aknepatienten, Psoriatiker, diabetische Patienten.

Ethnisch selektierte Gruppen.

Altersspezifische Gruppen: Neugeborene, Ältere/Senioren.

Probandengruppen mit Vorbehandlung/Begleitmedikation: z.B. Vitamin A-Säure und Fruchtsäuren. Umweltbelastete Gruppen: z.B. ständiges Ausgesetztsein gegenüber niedriger Luftfeuchte, niedriger Temperatur oder häufige Sonnenexposition.

Beruflich belastete Gruppen: mit beruflicher Notwendigkeit zum häufigen Händewaschen oder Exposition gegenüber Lösungsmitteln.

In der Vergangenheit wurden nur Probanden mit normaler Haut für dermatologische Testungen herangezogen. Testungen an Probanden mit empfindlicher/sensibler Haut wurden so eingeschätzt, dass bei den Testungen eventuell schlecht interpretierbare Ergebnisse erreicht würden. Seit mehr als 10 Jahren werden aber nun Probanden mit sensibler Haut und anderen problematischen Hautkonditionen in die Testung mit einbezogen. Hierfür sprechen zwei Gründe. Einerseits ist das wissenschaftliche und das klinische Wissen über die Eigenschaften der sensiblen Haut und der verschiedenen Entstehung und Subtypen deutlich gewachsen. Zum Zweiten muss man der Zunahme an Patienten mit sensibler Haut gerecht werden. Konsumentenumfragen in den 1990er Jahren konnten zeigen, dass zwischen 50 und 70% der Befragten ihre Haut als sensibel einstufen. In 1980er Jahren gaben nur ca. 30% aller Konsumenten an, dass sie ihre Haut für empfindlich hielten. So wird deutlich, dass der Beweis einer Werbeaussage in einer Probandengruppe mit sensibler Haut oder problematischer Hautkondition eine deutliche Verstärkung der unterschiedlichsten Werbeaussagen bedeuten kann.

Erfahrene dermatologisch-medizinische Kontrolle und Beratung ist nötig!

Die größte Herausforderung bei der Erstellung von Werbeaussagen ist es, glaubwürdige und wissenschaftlich beweisende Daten zu erheben. Es ist nicht nur wichtig, die Anatomie und

Physiologie der Haut zu kennen, sondern auch, sich mit den notwendigen Messmethoden auszukennen, die die Wirkungen des Produktes in der Haut erfassen. Weiterhin ist es sehr wichtig, die Informationen zu bewerten, die von den Probanden aus der Anwendungsphase weitergegeben werden. Zudem ist es sinnvoll, erfahrene Meinungen einzuholen bezüglich der besten Methode zur Analyse und Präsentation der Daten sowie eventueller Rückschlüsse und Entschlüsse in Bezug auf die glaubwürdige Präsentation der Werbeaussagen.

Der Erfolg einer klinischen Studie ist abhängig von der Rekrutierung von qualifizierten und passenden Probanden. Die Auswahl muss dem Studiendesign und dem Zweck der Studie dienen. Es gibt viele Kriterien, die bei der Auswahl der Versuchspersonen beachtet werden müssen. Zum Beispiel das Geschlecht oder auch ein geeignetes Hautprofil oder Hauttyp, wenn es notwendig ist. Weiterhin beinhaltet die klinische Begutachtung die sorgfältige Beobachtung der Haut normalerweise unter Vergrößerung und Tageslichtverhältnissen durch einen geübten Dermatologen, um auch minimale Hautveränderungen zu erfassen. Ein solches klinisches Begutachten der Haut ist vor allem notwendig, um Hautveränderungen und Hauttypen zu erfassen, die nicht mehr durch entsprechende Instrumente und Messmethoden erfasst werden können. Einige andere, aber auch wichtige Überlegungen für verlässliche Daten sind z.B. das Ausschließen von Probanden, die in der letzten Zeit Präparationen ähnlich dem zu testenden Produkt benutzt haben. Ebenso müssen Personen ausgeschlossen werden, die Medikamente einnehmen oder anwenden, die möglicherweise mit den aktiven Bestandteilen des Kosmetikums interagieren könnten oder auch Medikamente, die Unverträglichkeitsreaktionen überdecken könnten (z.B. antientzündliche Medikamente). Weiterhin müssen aus der Probandengruppe eventuell Patienten ausgeschlossen werden, die Medikamente einnehmen, die z.B. bei Sonnenbestrahlung Hautüberempfindlichkeiten auslösen. Die modernen kosmetischen Zubereitungen sind in Bezug auf ihre Verträglichkeit und Wirksamkeit in den letzten Jahren wesentlich verbessert worden. Dies liegt nicht zuletzt auch an den wissenschaftlich fundierten und validierten Nachweismethoden sowie an der guten Zusammenarbeit zwischen den forschenden Wissenschaftlern und den Herstellern.

Literatur kann bei den Autoren angefordert werden.