

## Vitamin A: Aufnahme über kosmetische Mittel sollte begrenzt werden

Aktualisierte Stellungnahme Nr. 005/2014 des BfR vom 31. Januar 2014

Der Begriff „Vitamin A“ bezeichnet eine Reihe fettlöslicher Substanzen, die zur Gruppe der Retinoide gehören. Hierzu zählen neben Retinol (Vitamin A<sub>1</sub>) strukturverwandte Substanzen mit der biologischen Aktivität von Retinol. Da die biologische Aktivität der Substanzen unterschiedlich ist, wird sie zur Vereinheitlichung in Retinoläquivalenten angegeben.


Eine zu hohe Aufnahme von Vitamin A kann zu Kopfschmerzen und Übelkeit sowie – bei chronisch hoher Aufnahme – zu Lebererkrankungen und Schuppung der Haut führen. Wenngleich die Datenlage hierzu uneinheitlich und zum Teil sogar widersprüchlich ist, wird im Zusammenhang mit hohen Aufnahmemengen auch eine Verringerung der Knochenmineraldichte diskutiert. Entsprechende Hinweise ergaben sich aus epidemiologischen Studien mit einer täglichen Vitamin-A-Aufnahme in einer Menge von 1,5 bis 2 mg.

Vitamin A wird in erster Linie über Lebensmittel, darunter auch angereicherte Lebensmittel und Nahrungsergänzungsmittel, aufgenommen. In kosmetischen Mitteln wird Vitamin A (Retinol und Retinolester) hauptsächlich dazu eingesetzt, kleine Fältchen zu mindern. Die Produkte werden häufig damit beworben, eine sogenannte „Anti-Aging“-Wirkung zu haben.

Die von der Deutschen Gesellschaft für Ernährung (DGE) empfohlene Tageszufuhr von Vitamin A liegt für Erwachsene bei ca. 1 mg Retinol-Äquivalenten und wird im Allgemeinen durch eine ausgeglichene Ernährung erreicht. Für Erwachsene wird empfohlen, täglich nicht mehr als 3 mg Retinoläquivalente aufzunehmen. Dieser als Tolerable Upper Intake Level (UL) bezeichnete Wert beschreibt die als sicher angesehene Höchstmenge bei täglicher langfristiger Aufnahme aus allen Quellen. Für Personen mit erhöhtem Osteoporose- und Frakturrisiko, insbesondere für Frauen nach der Menopause, die eine bevorzugte Zielgruppe von Anti-Aging-Produkten sind, wurde jedoch aufgrund eines möglichen Zusammenhangs zwischen hohen Vitamin-A-Zufuhren und einer verminderten Knochendichte vom Scientific Committee on Food (SCF) empfohlen, maximal 1,5 mg Retinoläquivalente pro Tag aufzunehmen.

Aus Verzehrsstudien ist bekannt, dass Frauen durch die normale Ernährung bereits 1,8 mg Retinol-Äquivalente (RE) aufnehmen können. Dies entspricht 60 % des UL. Die vorliegenden Daten zeigen, dass darüber hinaus im ungünstigsten Fall eine Vitamin-A-Aufnahme über kosmetische Mittel von weiteren 25 % hinzukommen könnte. Die zusätzliche Aufnahme durch Anwendung kosmetischer Mittel mit Vitamin A sollte daher begrenzt werden.

Das BfR empfiehlt, die Konzentration von Vitamin A in kosmetischen Mitteln für Gesichts- und Handpflege zu beschränken. In Lippen- und Körperpflegeprodukten sollte Vitamin A dagegen nicht verwendet werden.

BfR		BfR-Risikoprofil: Vitamin A in kosmetischen Mitteln (Stellungnahme Nr. 005/2014)			
<b>A</b> Betroffen sind	Frauen nach der Menopause 				
<b>B</b> Wahrscheinlichkeit einer gesundheitlichen Beeinträchtigung bei der langfristigen Verwendung von kosmetischen Mitteln, die Vitamin A enthalten („Anti-Aging-Produkte“)	Praktisch ausgeschlossen	Unwahrscheinlich	Möglich	Wahrscheinlich	Gesichert
<b>C</b> Schwere der gesundheitlichen Beeinträchtigung bei der langfristigen Verwendung von kosmetischen Mitteln, die Vitamin A enthalten („Anti-Aging-Produkte“)	Keine Beeinträchtigung	Leichte Beeinträchtigung [reversibel/irreversibel]	Mittelschwere Beeinträchtigung [reversibel]	Schwere Beeinträchtigung [reversibel/irreversibel]	
<b>D</b> Aussagekraft der vorliegenden Daten	Hoch: Die wichtigsten Daten liegen vor und sind widerspruchsfrei		Mittel: Einige wichtige Daten fehlen oder sind widersprüchlich	Gering: Zahlreiche wichtige Daten fehlen oder sind widersprüchlich	
<b>E</b> Kontrollierbarkeit durch Verbraucher	Kontrolle nicht notwendig	Kontrollierbar durch Vorsichtsmaßnahmen	Kontrollierbar durch Verzicht	Nicht kontrollierbar	

Dunkelblau hinterlegte Felder kennzeichnen die Eigenschaften des in dieser Stellungnahme bewerteten Risikos (nähere Angaben dazu im Text der Stellungnahme Nr. 005/2014 des BfR vom 31. Januar 2014).

**Erläuterungen**

Das Risikoprofil soll das in der BfR-Stellungnahme beschriebene Risiko visualisieren. Es ist nicht dazu gedacht, Risikovergleiche anzustellen. Das Risikoprofil sollte nur im Zusammenhang mit der Stellungnahme gelesen werden.

**Zeile A – Betroffen sind Frauen vor allem nach der Menopause**

[1] – Im Zusammenhang mit erhöhten Aufnahmemengen von Vitamin A wird auch eine Verringerung der Knochenmineraldichte diskutiert. Aus Verzehrsstudien ist bekannt, dass Frauen durch die normale Ernährung bereits 1,8 mg Retinol-Äquivalente (RE) aufnehmen können. Dies entspricht 60 % des UL (bzw. 120 % in Bezug auf die empfohlene Höchstmenge von 1500 µg pro Tag für Frauen nach der Menopause). Die vorliegenden Daten zeigen, dass darüber hinaus im ungünstigsten Fall eine Vitamin-A-Aufnahme über kosmetische Mittel von weiteren 25 % bzw. 50 % für Frauen nach der Menopause hinzukommen könnte.

**Zeile B – Wahrscheinlichkeit einer gesundheitlichen Beeinträchtigung bei der langfristigen Anwendung von kosmetischen Mitteln, die Vitamin A enthalten**

[1] – Vitamin A wird in erster Linie aus Lebensmitteln aufgenommen. In der Stellungnahme wird die zusätzliche Aufnahme über kosmetische Mittel betrachtet, die im ungünstigsten Fall etwa ein Viertel des Tolerable Upper Intake Level (UL) bzw. die Hälfte der empfohlenen Höchstmenge für Frauen nach der Menopause ausmacht.

**Zeile E – Kontrollierbarkeit durch Verbraucher**

[1] – Die Angaben in der Zeile „Kontrollierbarkeit durch Verbraucher“ sollen keine Empfehlung des BfR sein, sondern haben beschreibenden Charakter. Das BfR hat in seiner Stellungnahme Handlungsempfehlungen abgegeben: Das BfR schlägt vor, Vitamin A vor allem in Gesichts- und Handpflegemitteln zu beschränken, in Körper- und Lippenpflegeprodukten sollte Vitamin A nicht verwendet werden.

[2] – Das beschriebene Risiko ist durch einen maßvollen Gebrauch der Produkte kontrollierbar.

**1 Gegenstand der Bewertung**

Die Kommission für kosmetische Mittel des BfR hat sich in der Vergangenheit mehrfach mit Vitamin A in kosmetischen Mitteln befasst. In ihrer 5. Sitzung vom 6. Mai 2010 kamen die Experten zu dem Schluss, dass sich unter der Annahme einer zweimal täglichen Applikation einer 0,3 % RE-haltigen O/W-Emulsion auf das Gesicht sowie einer einmal täglich applizierten 0,05 % RE-haltigen O/W-Bodylotion nach Notes of Guidance des SCCS (SCCS, 2012) ein geschätzter zusätzlicher Eintrag von Retinol aus kosmetischen Mitteln von ca. 7,5 % des UL von 3 mg RE ergibt. Unter diesen Rahmenbedingungen hatten die Mitglieder der Kommission keine Bedenken gegenüber der Verwendung von retinolhaltigen kosmetischen Mitteln. Dabei wurde jedoch vorausgesetzt, dass keine weiteren Vitamin-A-haltigen Produkte verwendet werden und die Penetration nicht verstärkt wird (z. B. durch Penetrations-

Enhancer). Sollten weitere bzw. andere kosmetische Mittel benutzt werden, welche Retinol oder seine Ester enthalten, oder die Einsatzkonzentrationen abweichen, müsse eine erneute Risikobewertung durchgeführt werden.

Durch das Wissenschaftliche Komitee für Lebensmittelsicherheit Norwegens (VKM) wurde kürzlich eine Expositionsrechnung zu Vitamin-A-haltigen kosmetischen Mitteln vorgenommen (VKM, 2012). Die Experten errechneten in einem Standardszenario (0,05 % RE in Körperlotion und 0,3 % RE in Gesichts- und Handcreme) für Erwachsene einen zusätzlichen Eintrag von 29 % des UL. Die Abweichung zur Berechnung des BfR vom Mai 2010 ergibt sich durch die unterschiedliche zugrunde gelegte Penetrationsrate. In einem Worst-Case-Szenario mit in Norwegen maximal erlaubten Einsatzkonzentrationen von 0,3 % RE in Körperlotion und 1 % RE in Gesichts- und Handcreme überschreitet der Eintrag mit 115 % den UL.

Da inzwischen die Gehalte von Vitamin A in kosmetischen Mitteln der Produkt-Kategorien Gesichts-, Augen-, Lippen-, Körper- und Babypflege, die auf dem deutschen Markt zu finden sind, im Rahmen des Bundesweiten Überwachungsplans (BÜp) 2011 analytisch bestimmt wurden (BVL, 2011), wurde vom BfR eine erneute Risikobewertung vorgenommen.

## 2 Ergebnis

Retinol und seine Ester werden durch die deutsche und europäische Kosmetik-Verordnung nicht reguliert. Im Rahmen des BÜp 2011 wurden die Gehalte von Retinol, Retinylpalmitat, -acetat und -linoleat in kosmetischen Mitteln analytisch bestimmt. Die Daten zeigen, dass die eingesetzten Konzentrationen für Gesichtspflegeprodukte unter, für Körperlotionen jedoch zum Teil über der in der 5. Sitzung der BfR-Kommission für kosmetische Mittel vom 6. Mai 2010 genannten Einsatzkonzentrationen lagen (BfR, 2010). Dies waren bis ca. 0,05 % RE für Körperlotionen sowie bis ca. 0,3 % RE für Gesichtspflegeprodukte. Eine Ausnahme bildeten die Ampullenpräparate für Gesicht und Dekolleté, die ebenfalls höhere Gehalte an Vitamin A (0,45 % RE) enthielten. Da sie aber nur in sehr geringen Mengen aufgetragen werden, wurden sie in den hier vorgestellten Expositionsszenarien außer Acht gelassen. Aus den hier vorliegenden Daten ergeben sich mögliche Einträge von Vitamin A zusätzlich zur Nahrung und ggf. Nahrungsergänzungsmitteln bis zu 25 % des UL. Vor dem Hintergrund, dass das Scientific Committee on Food (SCF) bzw. die Europäische Behörde für Lebensmittelsicherheit (EFSA) Frauen nach der Menopause, der Hauptzielgruppe Vitamin-A-haltiger Anti-Aging-Produkte, empfiehlt, täglich nicht mehr als 1,5 mg Vitamin A aufzunehmen (SCF, 2002; EFSA, 2006), erhöht sich der relative Eintrag von Vitamin A aus kosmetischen Mitteln im Worst-Case-Szenario für diese Risikogruppe von 25 % sogar auf 50 %. Das BfR schlägt daher vor, die Konzentration von Retinol und seinen Estern in kosmetischen Mitteln, vor allem in Gesichts- und Handcremes, zu beschränken sowie die Verwendung in Lippenpflegeprodukten und Körperlotionen auszuschließen.

## 3 Begründung

### 3.1 Risikobewertung von Vitamin A

Der Begriff „Vitamin A“ bezeichnet eine Gruppe von Substanzen, die sogenannten Retinoide, zu denen Retinol (Vitamin A<sub>1</sub>) und strukturverwandte Substanzen mit der biologischen Aktivität von Retinol zählen. Während der Einsatz von Retinol, Retinal und Retinylestern in kosmetischen Mitteln in Europa erlaubt ist, zählen Produkte mit Retinsäuren, beispielsweise zur Behandlung der Akne, zu den Arzneimitteln. Ihr Einsatz ist laut Anlage 1 der Kosmetik-Verordnung in kosmetischen Mitteln in Deutschland verboten. In Produkten wie Lippen-, Ge-

sichts- und Augencremes, Körperlotionen, Handcremes und Sonnenschutzmitteln werden Retinol und seine Ester, hauptsächlich Retinylpalmitat und -acetat, vor allem wegen ihrer möglichen Anti-Aging-Wirkung eingesetzt. In der Haut induzieren sie die Kollagenbiosynthese und hemmen zugleich die UV-induzierte Synthese kollagenabbauender Enzyme. Derartige kosmetische Mittel versprechen eine Minderung von kleinen Fältchen und feinen Linien in sowohl chronologisch als auch lichtbedingt gealterter Haut. In Zahnpasten dient Vitamin A dem Schutz des gingivalen Schleimhautepithels zur Prophylaxe der marginalen Parodontitis (Buddecke *et al.*, 1981).

### 3.1.1 Mögliche Gefahrenquelle

Generell können unerwünschte Wirkungen sowohl bei Vitamin-A-Mangel als auch bei einer Vitamin-A-Übersorgung auftreten. Die verschiedenen Vitamin-A-Derivate wirken im Körper wie Retinol, welches zu Retinsäure metabolisiert wird, unterscheiden sich aber in ihrer biologischen Aktivität. Zur Vereinheitlichung rechnet man daher in sogenannten Internationalen Einheiten (IE) bzw. Retinol-Äquivalenten (RE). Eine Umrechnung der einzelnen Derivate in IE und RE findet sich in Tabelle 1.

Die von der Deutschen Gesellschaft für Ernährung (DGE) empfohlene Tageszufuhr für Erwachsene liegt bei 0,8 bis 1,0 mg RE. Dies entspricht 2664 bis 3330 IE. Vitamin A kommt natürlicherweise in Lebensmitteln vor. Darüber hinaus ist es entsprechend der europäischen Gesetzgebung erlaubt, Lebensmittel mit Vitamin A anzureichern. Nach Kenntnis des BfR werden in Deutschland bislang jedoch nur wenige Lebensmittel mit präformiertem Vitamin A (Retinol und Retinolester) angereichert. Auch die Aufnahme über Nahrungsergänzungsmitteln, die Vitamin A enthalten können, trägt zur Gesamtexposition bei.

Die für präformiertes Vitamin A abgeleitete tägliche Höchstmenge (Tolerable Upper Intake Level, UL), die bei chronischer Aufnahme aus allen Quellen mit hoher Wahrscheinlichkeit nicht zu negativen gesundheitlichen Wirkungen führt, liegt für Erwachsene bei 3 mg RE bzw. 10.000 IE (SCF, 2002; EFSA, 2006). Abgeleitet wurde diese Höchstmenge anhand einer epidemiologischen Studie zur Teratogenität von oral aufgenommenem präformiertem Vitamin A (Rothman *et al.*, 1995), die einen NOAEL („No Observed Adverse Effect Level“) von ebenfalls 10.000 IE ergab. Da andere Studien (u. a. Mastroiacovo *et al.*, 1999) auf eine höhere Schwelle für teratogene Effekte hinweisen, wurde bei der Ableitung des UL auf einen weiteren Unsicherheitsfaktor verzichtet. Es ist jedoch unwahrscheinlich, dass solche Effekte durch die Verwendung Vitamin-A-haltiger kosmetischer Mittel erzielt werden können, da sie selbst für die wesentlich potenteren Vitamin-A-Säuren bei dermalen Applikation bis heute nicht beschrieben wurden.

Aus der Nationalen Verzehrsstudie ist allerdings bekannt, dass Frauen in der 95. Verzehrshundertpercentile (P95) durch die normale Ernährung den UL bereits zu 60 % ausschöpfen (MRI, 2008). Daraus wird deutlich, dass es für zusätzliche Einträge von Retinol(-estern) über kosmetische Mittel nur einen begrenzten Spielraum gibt. Der zusätzliche Eintrag einer Substanz aus kosmetischen Mitteln sollte nach Empfehlung der BfR-Kommission für kosmetische Mittel 10 % des UL nicht überschreiten.

**Tabelle 1: Umrechnung der verschiedenen Vitamin-A-Derivate in internationale Einheiten (IE)**

Vitamin-A-Derivat	1 IE entspricht	1 mg Retinol-Äquivalent (RE)
Retinol	0,300 µg	1 mg
Retinylacetat	0,345 µg	1,15 mg
Retinylpropionat	0,359 µg	1,20 mg
Retinylpalmitat	0,550 µg	1,83 mg

### 3.1.2 Gefährdungspotenzial

Eine erhöhte Aufnahme von Vitamin A kann zu einer Hypervitaminose führen. Symptome hierfür können u. a. sein: morphologische Veränderungen der Leber und der Haut sowie Kopfschmerzen, Übelkeit sowie erhöhter Hirndruck (*Pseudotumor cerebri*). In Tierversuchen zeigte sich unter hohen Vitamin-A-Dosen eine teratogene (fruchtschädigende) Wirkung. Darüber hinaus wurden Aufnahmen von Vitamin A oberhalb von 1,5 bis 2 mg/Tag über einen langen Zeitraum in epidemiologischen Studien mit einer Verminderung der Knochendichte und dem damit erhöhten Risiko einer Hüftfraktur in Zusammenhang gebracht (Melhus *et al.*, 1998; Feskanich *et al.*, 2002; Ribaya-Mercado *et al.*, 2007). Die Datenlage hierzu ist uneinheitlich und zum Teil widersprüchlich. Dennoch hat der SCF angesichts dieser Beobachtungen Frauen nach der Menopause empfohlen, täglich nicht mehr als 1,5 mg Vitamin A aufzunehmen (SCF, 2002; EFSA, 2006).

### 3.1.3 Exposition

Aufgrund der uneinheitlichen Datenlage zur Hautpenetration kann eine Exposition der Verbraucher mit Retinol und seinen Estern aus kosmetischen Mitteln nur abgeschätzt werden. Ältere *In-vitro*-Untersuchungen an Schweinehaut und exzidiierter Humanhaut wiesen Penetrationsraten zwischen 1 bis 4 % in Abhängigkeit von der verwendeten Formulierung auf (Leclerc *et al.*, 1998; Diembeck, 1998 a,b). Eine neuere Studie von Yourick und Kollegen an Mensch und Ratte ergab ebenfalls Penetrationsraten in diesem Bereich. Entgegen der Notes of Guidance des Scientific Committee on Consumer Safety (SCCS, 2012) sollen jedoch laut Yourick für lipophile Substanzen wie Retinol die Werte aus lebender Epidermis und Dermis nicht für die Expositionsberechnungen herangezogen werden. Dies schlussfolgerten die Autoren aus den Ergebnissen ihres *In-vivo*-Versuches an der Ratte, bei denen nach 72 Stunden kein weiterer systemischer Eintrag im Vergleich zum 24 h-Wert gefunden wurde. Daher rechneten sie mit der aus der in der Rezeptorflüssigkeit gefundenen Menge Retinol nach 24 Stunden von  $1,3 \pm 0,1$  %. So ergab sich bei täglicher Benutzung einer retinolhaltigen Gesichts- und Handcreme ein realistischer zusätzlicher Eintrag von ca. 5 % des UL (Yourick *et al.*, 2008).

Da sich die Penetration beim Menschen für lipophile Substanzen jedoch anders darstellen könnte als bei der Ratte, wurde in der hier vorliegenden Risikobewertung, analog zu den Notes of Guidance, die Exposition des Verbrauchers zusätzlich mit einer Penetrationsrate von 5 % errechnet. Dieser Wert ergibt sich aus der Summe von Rezeptorflüssigkeit ( $1,3 \pm 0,1$  %) und lebender Haut ( $3,0 \pm 0,6$  %) sowie der bei *lege artis* durchgeführten Studien hinzuzuzählenden einfachen Standardabweichung. Es sei anzumerken, dass in diesem Falle von den Autoren jedoch lediglich der Standardfehler angegeben und hier benutzt wurde. Mittels der nun vorliegenden Gehalte von Vitamin A in kosmetischen Mitteln durch den BÜp wurden zwei mögliche Expositionsszenarien berechnet. Zum einen wurde angenommen, eine Verbraucherin würde regelmäßig eine Hand-, eine Gesichts-, eine Augen-, eine Körper- und eine Lippenpflege mit Vitamin A benutzen. Zur Berechnung wurden hierfür die Median-Werte der im Rahmen des BÜp 2011 ermittelten Gehalte verwendet (siehe Tabelle 2). Wie aus Tabelle 2 ersichtlich, ergibt sich damit ein zusätzlicher Eintrag von Vitamin A durch kosmetische Mittel von 3,9 bis 9,6 % des UL.

**Tabelle 2: Abschätzung der Exposition anhand der errechneten Median-Werte**

Derivat		Median-Wert		Auftragungsmenge		SED (IE/Person/Tag) bei Penetrationsrate	
		in µg/g	in IE/g	in g/day	in IE/day	1,3 %	5 %
Palmitat	Handcreme	1215	2209	2,16	4771,6	62	238,6
Palmitat	Gesichtscreme	740	1345	1,54	2072	27	103,6
Palmitat	Augenpflege	750	1364	0,02	27,3	0,4	1,4
Palmitat	Körperpflege	588	1069	7,82	8360,3	108,7	418
---	Lippenpflege	---	4296*	0,057	245	196**	196**
Summe						394,1	957,6

IE	%
UL:10.000	100
394–958	3,9–9,6

\*Mittelwert aus 2 Proben (Probe 1: 470 mg/kg Retinylpalmitat, Probe 2: 2670 mg/kg Retinylacetat)

\*\*Bei Lippenpflegestiften geht man von einer 100-prozentigen oralen Aufnahme aus (SCCS, 2012). Hiervon werden wiederum ca. 80 % im Gastrointestinaltrakt resorbiert und somit systemisch verfügbar.

Zum anderen wurde im „Worst Case Approach“ angenommen, eine Verbraucherin würde regelmäßig eine Hand-, eine Gesichts-, eine Augen-, eine Körper- und eine Lippenpflege mit den jeweils höchsten gemessenen Vitamin-A-Gehalten benutzen (siehe Tabelle 3). Hier würde sich ein zusätzlicher Eintrag von Vitamin A durch kosmetische Mittel von bis zu 25 % des UL ergeben.

**Tabelle 3: Abschätzung der Exposition anhand der gemessenen Maximal-Werte**

Derivat		Maximal-Wert		Auftragungs- menge		SED (IE/Person/Tag) bei Penetrationsrate	
		in µg/g	in IE/g	in g/day	in IE/day	1,3 %	5 %
Palmitat	Handcreme	1630	2964	2,16	6401	83,2	320
Palmitat	Gesichtscreme ( $\pm 0,12$ % RE)	2360*	4291	1,54	6608	85,9	330,4
Palmitat	Augenpflege	3410	6200	0,02	124	1,6	6,2
Palmitat	Körperpflege ( $\pm 0,11$ % RE)	2170	3945	7,82	30853	401,1	1542,7
Acetat	Lippenpflege	2670	7739	0,057	441	352,8**	352,8**
Summe						924,6	2552,1

IE	%
UL:10.000	100
925–2552	9,3–25,5

\*Dieser Wert stellt das 95. Perzentil dar, da der Maximalwert in einem Ampullenpräparat gemessen wurde.  
 \*\*Bei Lippenpflegestiften geht man von einer 100-prozentigen oralen Aufnahme aus (SCCS, 2012). Hiervon werden wiederum ca. 80 % im Gastrointestinaltrakt resorbiert und somit systemisch verfügbar.

### 3.2 Diskussion

In einigen epidemiologischen Beobachtungsstudien wurde eine erhöhte Aufnahme von Vitamin A über einen langen Zeitraum mit einer Verminderung der Knochendichte in Zusammenhang gebracht. Auch wenn die bisher vorliegenden Studienergebnisse keine eindeutigen Aussagen über die Wirkung von Vitamin A auf die Knochenmineraldichte zulassen und die Datenlage hierzu uneinheitlich ist, wird für Personen mit erhöhtem Osteoporose- und Frakturrisiko, also v. a. postmenopausalen Frauen, eine maximale Aufnahme von 1,5 mg (entspricht 5000 IE) präformiertem Vitamin A pro Tag aus allen Quellen empfohlen (SCF, 2002; EFSA, 2006).

Diese Gruppe stellt jedoch das bevorzugte Verbraucherkollektiv von Anti-Aging-Produkten dar, in denen häufig Vitamin A als Wirkstoff eingesetzt wird. Darüber hinaus kann die Haut mit dem Alter trockener werden und so die Hautbarriere funktionell gestört sein. Dies könnte zu einer erhöhten Penetration topisch applizierter Substanzen führen. Die experimentell ermittelten Penetrationsraten werden zudem in der Regel durch Auftragung am Rücken ermittelt. Hier ist die epidermale Hornschicht (*Stratum corneum*) jedoch dicker als im Gesicht. Somit liegt die tatsächliche Penetrationsrate bei Anwendung einer Gesichts- oder Augenpflege vermutlich höher als angegeben (Wester and Maibach, 1999). Insbesondere bei Lip-

penpflegeprodukten könnte die systemische Exposition durch das Verschlucken des Produktes besonders hoch liegen. Darüber hinaus könnte allein die Verwendung einer Körperlotion bis zu 15 % des UL betragen. Da bei ausreichender Fettaufnahme Nahrungsvitamin A zu ca. 80 % resorbiert wird (Gerster, 1997), könnte der UL für die hier vorgestellten Expositionsrechnungen von 10.000 IE auf eine interne Dosis von ~8000 IE umgerechnet werden, was zu einer weiteren Erhöhung des Anteils kosmetischer Mittel am UL führen würde. Ferner könnte der technische Fortschritt bzw. die Veränderung der Galenik der Zubereitungen ebenfalls zu einer Erhöhung der Exposition gegenüber Vitamin A führen. So wurde über eine Verbesserung der Penetration von Vitamin A durch die Verwendung Vitamin-A-gefüllter nanopartikulärer Liposomen berichtet (Jenning et al., 2000). Auch wurden in auf dem Markt verfügbaren kosmetischen Produkten bereits Retinol-Gehalte bis zu 2,2 % (w/w) nachgewiesen (Hubinger, 2009).

### 3.3 Handlungsrahmen/Maßnahmen

Bereits in der 5. Sitzung der BfR-Kommission für kosmetische Mittel vom 6. Mai 2010 wurde vorgeschlagen, die eingesetzten Konzentrationen von Retinol und seinen Estern in kosmetischen Mitteln zu beschränken. Vor dem Hintergrund der steigenden Anzahl von Vitamin-A-haltigen Produkten, der Erhöhung der Konzentration und/oder Penetration (beispielsweise durch die Formulierung in Liposomen) und der Tatsache, dass der Eintrag durch die Nahrung bei einem Teil der Bevölkerung bereits bei 1,8 mg liegt und Frauen nach der Menopause eine maximale Tagesaufnahme von 1,5 mg RE empfohlen wird, ist das BfR der Auffassung, dass die Verwendung von Retinol und seinen Estern in kosmetischen Mitteln eingeschränkt werden sollte. Aus Sicht der Risikobewertung sollte die Verwendung von Vitamin A aufgrund der möglichen hohen systemischen Exposition in Lippenpflegeprodukten und Körperlotionen ausgeschlossen sowie in Gesichts- und Handpflegeprodukten begrenzt werden.

## 4 Referenzen

Buddecke, Eckhart (1981): Biochemische Grundlagen der Zahnmedizin. Berlin, New York. De Gruyter.

BÜp 2011:

[http://www.bvl.bund.de/SharedDocs/Downloads/01\\_Lebensmittel/02\\_BUEp\\_dokumente/BUEp\\_Bericht\\_2011.pdf?\\_\\_blob=publicationFile&v=4](http://www.bvl.bund.de/SharedDocs/Downloads/01_Lebensmittel/02_BUEp_dokumente/BUEp_Bericht_2011.pdf?__blob=publicationFile&v=4)

Diembeck, W. (1998): Beiersdorf Report No. 1120.7344-32-01. Dermale Penetration von Retinylpalmitat in verschiedenen Vehikeln nach Applikation auf exzidierte Schweinehaut (unpublished).

Diembeck, W. (1998): Beiersdorf Report No. 1120.7344-20-002. Dermale Absorption und Penetration von Retinol in  $\gamma$ -Cyclodextrin in O/W-Grundlagen und von Retinylpalmitat in Hydrogel nach Applikation auf exzidierte Schweinehaut (unpublished).

EFSA (2006). Tolerable Upper Intake Levels for Vitamins and Minerals.  
<http://www.efsa.europa.eu/fr/ndatopics/docs/ndatolerableuil.pdf>

Feskanich D et al. (2002): Vitamin A intake and hip fractures among postmenopausal women. JAMA. 287:47-54.

Gerster H (1997): Vitamin A – functions, dietary requirements and safety in humans. Int. J. Vitam. Nutr. Res. 67:71-90.



Hubinger, JC (2009): Determination of retinol, retinyl palmitate, and retinoic acid in consumer cosmetic products. *J. Cosmet. Sci.* 60:485-500.

Jenning, V. et al. (2000): Vitamin A-loaded solid lipid nanoparticles for topical use: drug release properties. *Journal of Controlled Release* 66:115-126.

Leclerc, C. et al. (1998): Cutaneous bioavailability and metabolism of the retinyl palmitate in human skin *in vitro*: Role of exogenous enzyme. In: Brain, KR., James, VR., Walters, KA., eds. *Perspectives in Percutaneous Penetration*, Cardiff STS, 5b, 1-3.

Mastroiacovo P et al. (1999): High vitamin A intake in early pregnancy and major malformations: a multicenter prospective controlled study. *Teratology* 59:7-11.

Melhus, H et al. (1998): Excessive dietary intake of vitamin A is associated with reduced bone mineral density and increased risk for hip fracture. *Ann. Int. Med.* 129:770-778.

MRI (2008): Nationale Verzehrsstudie II:  
[http://www.mri.bund.de/no\\_cache/de/institute/ernaehrungsverhalten/forschungsprojekte/die-nationale-verzehrsstudie-ii.html](http://www.mri.bund.de/no_cache/de/institute/ernaehrungsverhalten/forschungsprojekte/die-nationale-verzehrsstudie-ii.html)

Protokoll der 5. Sitzung der BfR-Kommission für kosmetische Mittel vom 06. Mai 2010:  
[http://www.bfr.bund.de/cm/343/5\\_sitzung\\_der\\_bfr\\_kommission\\_fuer\\_kosmetische\\_mittel.pdf](http://www.bfr.bund.de/cm/343/5_sitzung_der_bfr_kommission_fuer_kosmetische_mittel.pdf)

Rothman KJ et al. (1995): Teratogenicity of high vitamin A intake. *N. Engl. J. Med.* 333:1369-1373.

Ribaya-Mercado, JD *et al.* (2007): Vitamin A: Is It a Risk Factor for Osteoporosis and Bone Fracture? *Nutrition Rev.* 65:425-438.

SCCS (2012): The SCCS Notes of Guidance for the Testing of Cosmetic Ingredients and their Safety Evaluation, 8<sup>th</sup> Revision, SCCS/1501/12.

SCF (2002): Opinion of the Scientific Committee on Food on the Tolerable Upper Intake Level of Preformed Vitamin A (retinol and retinyl esters), expressed on 26 Sept. 2002, SCF/CS/NUT/UPPLEV/24-Final, 7 Oct. 2002.

VKM (2012): Risk assessment of vitamin A (retinol and retinyl esters) in cosmetics:  
[http://www.mattilsynet.no/kosmetikk/stoffer\\_i\\_kosmetikk/risk\\_profile\\_vitamina.10152/BINARY/Risk%20Profile%20VitaminA](http://www.mattilsynet.no/kosmetikk/stoffer_i_kosmetikk/risk_profile_vitamina.10152/BINARY/Risk%20Profile%20VitaminA)

Wester and Maibach (1999): Regional Variation in Percutaneous Absorption. In: *Percutaneous Absorption*. Volume 97, 3<sup>rd</sup> Edition, 107-116.

Yourick, JJ *et al.* (2008): In vitro and in vivo percutaneous absorption of retinol from cosmetic formulations: Significance of the skin reservoir and prediction of systemic absorption. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 231:117-121.