

Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR)

Gesundheitliche Bewertung der Substanz „Lawson“

Stellungnahme des BfR vom 10. Januar 2003

Die Substanz Lawson (2-Hydroxy-1,4-naphthochinon (CAS-NR. 83-72-7, Colipa C146) wird als Farbstoff in Oxidationshaarfarben eingesetzt und ist auch in „Henna“ enthalten. Basierend auf einem Gutachten des wissenschaftlichen Kosmetikausschusses (SCCNFP) der EU (SCCNFP/0385/00 vom 13. März 2001) sowie auf Zusammenfassungen eines Dossiers, das der EU-Kommission von der European Cosmetic Toiletry and Perfumery Association (COLIPA) im Mai 1996 vorgelegt worden war, hatte das damalige BgVV „Lawson“ im Jahr 2001 in einer ersten Risikobewertung als „erbgutschädigend (genotoxisch) *in vitro* und *in vivo*“ eingestuft. Lawson induziere Genmutationen und Chromosomenaberrationen in Säugerzellen *in vitro* und sei positiv in Micronucleustesten. Seither sind eine Reihe neuer Studien zur Abklärung der Genotoxizität der Substanz durchgeführt worden. Nach Auswertung der Ergebnisse revidiert das Bundesinstitut für Risikobewertung die frühere Einschätzung und gelangt zu der Auffassung, dass von Lawson nach heutigem Wissen *kein erbgutschädigendes Risiko* für den Menschen ausgeht.

Begründung:

Im August 2001 und Februar 2002 wurden der EU-Kommission von COLIPA ergänzend zum ersten Dossier zwei weitere Dossiers vorgelegt. Auch die darin enthaltenen Studien wurden vom SCCNFP ausgewertet und entsprechende Gutachten veröffentlicht (SCCNFP/0562/02 vom 27. Februar 2002; SCCNFP/0583/02 vom 17. September 2002). In seiner Reevaluierung der Genotoxizität kam der SCCNFP zu dem Schluss, dass Lawson sich in einigen Experimenten als erbgutschädigend (mutagen) und chromosomenbrechend (klastogen) erwiesen habe. Ein im Juli 2002 eingereichtes weiteres Dossier von COLIPA enthält Stellungnahmen von Experten zur Genotoxizität von Lawson, aber keine weiteren Studien.

In den Dossiers wurden, basierend auf wissenschaftlichen Publikationen, unter anderem Argumente vorgetragen, die auf die mögliche Entstehung von Mikrokernen nach 72 h aufgrund der bekannten Hämatotoxizität von Lawson verweisen. Diese Argumentation bezieht sich auf die ungewöhnlichen Befunde von zwei *In-vivo*-Mikrokerntests an Knochenmarkzellen der Maus, die nach 24 und 48 Stunden negativ waren und nur nach 72 Stunden ein positives Ergebnis zeigten. Von schnell wirkenden und auch von langsam wirkenden Klastogenen (z.B. Mitomycin C und 6-Mercaptopurin) ist aber bekannt, dass eine Erhöhung der Mikrokernrate bereits nach 24 und 48 Stunden nachzuweisen ist.

Mit Ausnahme dieser beiden, nach 72 Stunden positiven Mikrokerntests, brachten alle Untersuchungen negative Ergebnisse. Auch ein neuer Chromosomenabberationstest an Knochenmarkzellen der Maus: Nach oraler Gabe von 250 mg/kg Lawson wurde weder nach 24 noch nach 72 Stunden ein Anstieg von Chromosomenaberrationen nachgewiesen. Dieses Ergebnis ist im Hinblick auf die Beurteilung der klastogenen Wirkung von besonderer Relevanz, weil der Chromosomenaberrationstest im Vergleich zum Mikrokerntest der spezifischer ist und eine verlässlichere Aussage erlaubt. Die Ergebnisse dieses Tests lassen den Schluss zu, dass Lawson *in vivo* nicht klastogen (chromosomenbrechend) wirkt.

Insgesamt wurden bis heute folgende Studien durchgeführt:

- ein bakterieller Genmutationstest mit negativem Ergebnis,
- ein Maus-Lymphoma-Test mit positivem Ergebnis,

- ein *In-vitro*-Genmutationstest an Säugerzellen (V-79 HPRT-Assay) mit negativem Ergebnis,
- ein *In-vitro*-Chromosomenaberrationstest an CHO-Zellen mit positivem Ergebnis, allerdings bei einer überhöhten Konzentration,
- ein *In-vivo*-Chromosomenaberrationstest an peripheren Blutzellen der Ratte mit negativem Befund,
- ein *In-vivo*-Chromosomenaberrationstest an Knochenmarkzellen der Maus mit negativem Befund,
- ein *In-vivo*-Mikrokerntest an der Maus mit negativem Ergebnis nach 72 Stunden, es fehlte jedoch eine Positiv-Kontrolle,
- ein weiterer *In-vivo*-Mikrokerntest, jedoch mit "Henna Rot" (1 % Lawson) durchgeführt, zeigte nach 24, 48 und 72 Stunden ebenfalls ein negatives Resultat.

Die vorliegenden wissenschaftlichen Erkenntnisse und Aspekte zur Genotoxizität von Lawson wurden unter Hinzuziehung eines Mutagenitäts-Experten aus dem BfR in der 64. und 65. Sitzung der Kosmetik-Kommission beraten. Die Kosmetik-Kommission kam zu dem Schluss, dass die Entstehung von Mikrokernen zwar auf ein genotoxisches Ereignis hinweist, jedoch auch auf ein hämatotoxisches Geschehen durch Degeneration von Erythrozyten zurückgeführt werden kann. Damit könnten die vorliegenden Befunde auch ein zytotoxisches Geschehen widerspiegeln. Die Industrie wird hierzu eine weitere klärende Studie (nach GLP; inklusive entsprechender Kontrollen) durchführen.

Die Kosmetik-Kommission schloss sich der Einschätzung des Bundesinstituts für Risikobewertung zur Genotoxizität von Lawson an. Mit dieser Einschätzung weicht das Institut vom Ergebnis der Bewertung des SCCNFP ab, was die Beurteilung der Genotoxizität *in vivo* angeht.

Auch in der Arbeitsgruppe für „Kosmetische Mittel“ der EU-Kommission, die derzeit an einer Positiv-Liste für Haarfarben gemäß der Kosmetik-Richtlinie arbeitet, wurden Vorbehalte gegenüber der Bewertung des SCCNFP zur Genotoxizität geäußert. Es wurde empfohlen, weitere Stellungnahmen von Experten einzuholen. Diese wurden zwischenzeitlich von führenden europäischen Experten auf dem Gebiet der Genotoxizität und Mutagenese vorgelegt und unterstützen die Auffassung des BfR (COLIPA Submission IV).

(Zur Bewertung von Lawson vgl. auch den Bericht der 63. und 64. Sitzung der Kosmetikkommission auf der BfR-Website unter Kosmetische Mittel/Tagungsberichte der Kommission für kosmetische Mittel)