

Bundesgesundheitsbl 2023 · 66:1304–1314
<https://doi.org/10.1007/s00103-023-03785-2>
 © Springer-Verlag GmbH Deutschland, ein Teil
 von Springer Nature 2023



Stoffmonographie für Octocrylen – HBM-Werte für die Metaboliten 2-Cyano-3,3- diphenylacrylsäure (CPAA) und 2-(Carboxymethyl)butyl 2-cyano- 3,3-diphenylacrylat (Dinor-OC- Carbonsäure, DOCCA) im Urin der Allgemeinbevölkerung

Stellungnahme der Kommission „Human- Biomonitoring“ des Umweltbundesamtes

Einleitung

Octocrylen (OC, **Abb. 1**) wird auf Grund seiner UV-absorbierenden Eigenschaften im UVB- sowie kurzwelligen UVA-Bereich als UV-Filter in Sonnenschutzmitteln eingesetzt, wegen seiner nicht ausreichenden Filterwirkung aber zumeist in Kombination mit anderen UV-Filtern. Weiterhin wird es wegen seiner exzellenten Photostabilität als Stabilisator für andere nicht-photostabile UV-Filter in Sonnenschutzmitteln und Kosmetika oder auch als Photostabilisator für andere Produkte (z. B. Kunststoffe) verwendet [1].

OC wirkte in den beschriebenen Studien nicht akut toxisch, hautreizend, augenreizend oder genotoxisch. Im Tierversuch erwies sich OC überwiegend als nicht sensibilisierend. Für den Menschen liegen Hinweise auf kontakt- und photosensibilisierende Eigenschaften vor. In Anbetracht der weit verbreiteten Verwendung von Octocrylen in kosmetischen Mitteln schätzt SCCS [2] die Zahl der gemeldeten Fälle von allergischer Kontaktdermatitis allerdings als gering ein. In der als Schlüsselstudie für die HBM-Wert-Ableitung ausgewählten erweiterten Ein-Generations-Studie an Ratten waren die sensibels-

ten Wirkungsendpunkte die Effekte auf die Reproduktion und Entwicklung [3].

Die nachfolgend beschriebenen Daten basieren vor allem auf der Übersichtsarbeit von de Groot und Roberts [1], den Angaben aus dem REACH Registrierungsdossier [3], der aktuellen Stellungnahme des SCCS [2] und der ECHA [4].

Stoffeigenschaften

Bei OC handelt es sich um eine bei Raumtemperatur klare, gelbe, viskose Flüssigkeit [3]. Als organische Substanz mit einem log Kow von 6,1 ist OC in Wasser fast nicht löslich, aber dafür mischbar mit vielen kosmetischen Ölen [1]. In **Tab. 1** sind die physikalisch-chemischen Eigenschaften von OC zusammengefasst.

Verwendung und Exposition

Octocrylen (Handelsnamen z. B. Eusolex® OCR, Maxgard® DPA-8, Neo Heliopan®, Parsol®340, Uvinul® 539T) wird als UV-Filter oder Photostabilisator (Absorption im UVB und kurzwelligen UVA-Bereich; 290–360 nm, Maximum bei 303 nm) hauptsächlich in Kosmetika und Körperpflegeprodukten eingesetzt. Mit der Verordnung (EU) 2022/1176 [5] wurde Octo-

crylen in seiner zulässigen Höchstmenge neu geregelt (Aerosolspray-Produkte 9 %, sonstige Mittel 10 % Höchstkonzentration in der gebrauchsfertigen Zubereitung). Damit einher geht eine Änderung des Eintrags in Anhang VI der Kosmetik-Verordnung (EG) 1223/2009. Weiterhin findet OC in Plastikprodukten (Um- und Verpackungen) sowie in Polymeren, Parfums, Duftstoffen, Füllstoffen, Spachtelmasse, Putz und Modelliermasse als Stabilisator Verwendung [1, 3]. Im Innenbereich kommt OC in Wasch- und Reinigungsmitteln, Pflegeprodukten für den Autoinnenraum, Farben, Beschichtungen, Klebstoffen, Duftstoffen, Bodenbelägen, Spielzeugen, Möbeln und Papierprodukten vor, im Außenbereich in Verarbeitungshilfsstoffen und Baumaterialien [3].

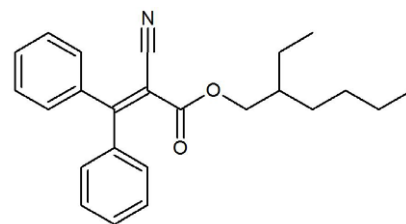


Abb. 1 ▲ Strukturformel von Octocrylen

Tab. 1 Physikalisch-chemische Eigenschaften von Octocrylen (nach [3])

Verbindung	Octocrylen
IUPAC-Name	2-Ethylhexyl-2-cyano-3,3-diphenylacrylat
CAS-Nummer	6197-30-4
Summenformel	C ₂₄ H ₂₇ NO ₂
Molmasse g/mol	361,48
Dampfdruck Pa bei 25 °C	0 (berechnet)
Gefrierpunkt °C	-10
Siedepunkt °C	Nicht bestimmbar, Zersetzung bei >280
Dichte g/cm ³	1,051
Log Kow	6,1 bei 23 °C
Wasserlöslichkeit mg/L bei 20 °C	<0,1 (pH 6,9–7,2)
Aggregatzustand 20 °C, 1013 hPa	Flüssig, viskos
Farbe	Klar, gelb

Allgemeines toxikologisches Profil

1. Toxikokinetik

Zur Toxikokinetik beim Menschen werden vom SCCS [2] vier aktuelle Humanstudien von Matta et al. [6, 7], Hiller et al. [8] und Bury et al. [9] angeführt. Darüber hinaus findet eine aktuelle in vitro Untersuchung von Guesmi et al. [10] zum oxidativen Metabolismus von Octocrylen Erwähnung.

Matta et al. [6, 7] untersuchten bei gesunden Probanden, ob Octocrylen, eingesetzt in Konzentrationen von bis zu 10 % in den Sonnenschutzmittelformulierungen Spray, Lotion oder Creme, nach Auftragen von zwei Milligramm des entsprechenden Sonnenschutzmittels pro cm² auf 75 % der Körperoberfläche bei einmaliger oder mehrmaliger Anwendung in den Blutkreislauf aufgenommen wird. Bei der ersten Studie [6] mit Applikationen viermal pro Tag über 4 Tage beendeten von 24 Probanden (N=6 pro Formulierung, durchschnittliches Alter der Probanden 35,5 Jahre, 50 % Frauen) 23 Personen den Versuch. Das geometrische Mittel der maximalen Plasmakonzentration war für Spray 1: 2,9 ng/mL, für Spray 2: 7,8 ng/mL, für die Lotion: 5,7 ng/mL und für die Creme: 5,7 ng/mL. Systemische Konzentrationen von mehr als 0,5 ng/mL wurden für alle 4 Formulierungen nach 4 Anwendungen an Tag 1 erreicht. Es wurde somit gezeigt, dass dermal appliziertes

Octocrylen systemisch verfügbar ist. Darüber hinaus wurde gezeigt, dass Octocrylen nach der letzten Anwendung mindestens 3 Tage im Plasma verbleibt. Die zweite Studie mit verschiedenen UV-Filtern und Formulierungen (N=12 pro Formulierung) mit Applikationen einmal am 1. Tag und viermal an Tag 2 bis Tag 4 in Abständen von 2 h beendeten von 48 randomisierten Teilnehmenden (Durchschnittsalter 38,7 Jahre; 50 % Frauen) 44 Teilnehmende. Der geometrische Mittelwert der maximalen Plasmakonzentration war größer als 0,5 ng/mL. Die maximalen Octocrylen-Plasmakonzentrationen betragen 7,8 ng/mL für die Lotion, 6,6 ng/mL für das Aerosolspray und 6,6 ng/mL für das Aerosol-freie Spray, keine Angaben zum Pump-Spray.

Hiller et al. [8] untersuchten ebenfalls, ob und in welchem Umfang Octocrylen (10,85 % Anteil an einem UV-Filter) durch die Haut in den menschlichen Körper aufgenommen wird. Bei dieser Studie mit 20 gesunden Freiwilligen (9 Frauen, 11 Männer) wurden zusätzlich zu den Plasmaproben auch Urinproben untersucht. Das Expositionsszenario stellte reale Expositionsbedingungen nach: 1. Anwendung einer handelsüblichen Sonnenschutzmittelformulierung: 2 mg/cm², 2. und 3. Anwendung nach 2 und 4 h: je 1 mg/cm². Es wurden Octocrylen und der Hauptmetabolit 2-Cyano-3,3-diphenylacrylsäure (CPAA) im Plasma mittels LC-MS/MS und im Urin mittels zweidimensionaler LC/LC-MS/MS analysiert.

Octocrylen und CPAA konnten in allen untersuchten Probanden nachgewiesen werden, wobei die Konzentration von Octocrylen in 17 % der Plasmaproben und die von CPAA in 6 % der Plasmaproben unterhalb der LOD (Octocrylen: 1,6 µg/L, CPAA: 6,5 µg/L) lag. Die Konzentrationspitzen im Plasma lagen für Octocrylen bei 10 h und für CPAA bei 15 h. Die maximal erreichten Plasmakonzentrationen betragen 25 µg/L für Octocrylen und 1352 µg/L für CPAA. Im Urin waren die Nachweisraten für Octocrylen gering (<20 % der Proben, 81 % der Proben lagen unter der LOD von 1,44 µg/L). Im Gegensatz dazu wies CPAA eine hohe Nachweisrate auf (LOD: 0,45 µg/L), wobei eine maximale Konzentration von 5207 µg/g Kreatinin festgestellt wurde. Die CPAA Konzentrationsspitze im Urin war 16 h nach der ersten Anwendung erreicht. Die Halbwertszeit von CPAA im Urin betrug 37,7 h, während sie für Octocrylen nicht bestimmbar war. Die Autoren erklärten, dass die pharmakokinetischen Ergebnisse aufgrund mehrerer Einschränkungen der Studie, darunter niedrige Kreatininwerte und hohe Anzahl von Proben unterhalb der LOD, als explorativ betrachtet werden sollten.

In einer weiteren Studie untersuchten Bury et al. [9] den menschlichen Octocrylen-Stoffwechsel und die Urinausscheidung nach oraler Verabreichung. Nach oraler Gabe von je etwa 5 mg Octocrylen an drei gesunde Männer wurden im Urin sechs Octocrylen-Metaboliten identifiziert (Abb. 2). Hauptmetabolit war CPAA mit einem Dosisäquivalent von 45 % der Octocrylen-Dosis nach 48 Stunden. 2-Ethyl-5-hydroxyhexyl-2-cyano-3,3-diphenylacrylat (5OH-OC) und 2-(Carboxymethyl)butyl 2-cyano-3,3-diphenylacrylat (Dinor-OC-Carbonsäure; DOCCA) waren nur geringfügige Metaboliten mit niedrigen, aber sehr konsistenten renalen Exkretionsfaktoren von 0,008 % (0,005–0,011 %) nach 48 h bzw. 0,13 % (0,11–0,16 %) nach 48 h. Die Spitzenkonzentrationen der Metaboliten im Urin wurden im Mittel zwischen 3,2 und 4,2 h nach der Verabreichung beobachtet und betragen 1,85, 10,6 und 2450 µg/g Kreatinin für 5OH-OC, DOCCA und CPAA. Alle drei Metaboliten wurden mit einer biphasischen

Stoffmonographie für Octocrylen – HBM-Werte für die Metaboliten 2-Cyano-3,3-diphenylacrylsäure (CPAA) und 2-(Carboxymethyl)butyl 2-cyano-3,3-diphenylacrylat (Dinor-OC-Carbonsäure, DOCCA) im Urin der Allgemeinbevölkerung · Stellungnahme der Kommission „Human-Biomonitoring“ des Umweltbundesamtes

Zusammenfassung

Octocrylen (OC) wird auf Grund seiner photostabilisierenden und UV-absorbierenden Wirkung vor allem in Sonnenschutzmitteln und Körperpflegeprodukten eingesetzt, findet aber auch in Polymeren, unter anderem Lebensmittel-Kontaktmaterialien, Verwendung. OC ist bei akuter Exposition praktisch nicht toxisch und auch nicht haut- und augenreizend. Es liegen Hinweise auf kontakt- und photosensibilisierende Eigenschaften vor. In Anbetracht der weit verbreiteten Verwendung von Octocrylen in kosmetischen Mitteln ist nach Auffassung des Scientific Committee on Consumer Safety (SCCS) die Zahl der gemeldeten Fälle von allergischer Kontaktdermatitis allerdings gering. OC ist nicht genotoxisch, es liegen keine Untersuchungen zur kanzerogenen Wirkung vor. In einer erweiterten Ein-Generationen-Studie zur Reproduktionstoxizität an Ratten wurden Effekte auf die Reproduktion und Entwicklung

festgestellt. Der NOAEL (No Observed Adverse Effect Level) für diesen Wirkungsendpunkt beträgt 153/163 mg OC/kgKG × Tag für männliche/weibliche Tiere, der LOAEL (Lowest Observed Adverse Effect Level) 534/550 mg OC/kgKG × Tag. Eine Belastung des Menschen mit OC kann mittels Human-Biomonitoring spezifisch nachgewiesen werden. Für den spezifischen Nachweis im Urin haben sich die Metaboliten 2-Cyano-3,3-diphenylacrylsäure (CPAA, oder auch CDAA bezeichnet) und 2-(Carboxymethyl)butyl 2-cyano-3,3-diphenylacrylat (DOCCA) als geeignet erwiesen. Um die im Urin gemessenen Stoffkonzentrationen gesundheitlich einordnen zu können, wurden von der Kommission Human-Biomonitoring (HBM-Kommission) für die Allgemeinbevölkerung HBM-I- und HBM-II-Werte auf Basis der Ergebnisse der Ein-Generationen-Studie an Ratten abgeleitet. Die HBM-I-Werte betragen 5,28 mg/L für CPAA und 0,022 mg/L für

DOCCA und berücksichtigen nicht mögliche hautsensibilisierende Wirkungen von OC, die HBM-II-Werte betragen 18,42 mg/L für CPAA und 0,078 mg/L für DOCCA. Der HBM-I-Wert für einen Stoff oder seinen Metaboliten ist definiert als die Konzentration dieses Stoffes in einem Körpermedium, bei der nach dem aktuellen Stand der Bewertung durch die Kommission bei alleiniger Betrachtung der Einzelsubstanz nicht mit einer gesundheitlichen Beeinträchtigung zu rechnen ist. Eine Überschreitung sollte Anlass sein, den Ursachen für die Belastung nachzugehen und mögliche Belastungsquellen bei vertretbarem Aufwand zu minimieren. Der HBM-II-Wert entspricht der Konzentration eines Stoffes in einem Körpermedium, ab der eine als relevant anzusehende gesundheitliche Beeinträchtigung möglich ist, so dass unmittelbarer Handlungsbedarf zur Reduktion der Belastung besteht.

Substance monograph for octocrylene—HBM values for the metabolites 2-cyano-3,3-diphenylacrylic acid (CPAA) and 2-(carboxymethyl)butyl 2-cyano-3,3-diphenylacrylate (Dinor OC carboxylic acid, DOCCA) in urine of the general population—Statement of the Commission “Human Biomonitoring” of the German Environment Agency

Abstract

Octocrylene (OC) is used primarily in sunscreens and personal care products due to its photostabilizing and UV-absorbing properties, but is also used in polymers, including food contact materials. OC is practically non-toxic at acute exposure and is also not irritating to the skin or eyes. There is evidence of contact and photosensitizing properties. However, considering the widespread use of octocrylene in cosmetic products, the Scientific Committee on Consumer Safety (SCCS) estimates the number of reported cases of allergic contact dermatitis to be low. OC is not genotoxic, and no studies of carcinogenic effects are available. Effects on reproduction and development were noted in an extended one-generation toxicity study in rats. The NOAEL (No Observed Adverse Effect Level) for this effect endpoint is 153/163 mg OC/

kg bw × day for male/female animals, and the LOAEL (Lowest Observed Adverse Effect Level) is 534/550 mg OC/kg bw × day. Human exposure to OC can be specifically detected by human biomonitoring. The metabolites 2-cyano-3,3-diphenylacrylic acid (CPAA, also named CDAA) and 2-(carboxymethyl)butyl 2-cyano-3,3-diphenylacrylate (DOCCA) have proved suitable for specific detection in urine. In order to be able to interpret the substance concentrations measured in urine in terms of health, HBM-I and HBM-II values were derived by the German Human Biomonitoring Commission (HBM Commission) for the general population based on the results of the extended one-generation toxicity study in rats. The HBM-I values are 5.28 mg/L for CPAA and 0.022 mg/L for DOCCA and do not take into account possible skin sensitizing effects

of OC; the HBM-II values are 18.42 mg/L for CPAA and 0.078 mg/L for DOCCA. The HBM-I value for a substance or its metabolite is defined as the concentration of this substance in a body medium at which, according to the current state of the Commission's assessment, no adverse health effect is to be expected when considering the individual substance alone. An exceedance should be a reason to investigate the causes of the exposure and to minimize possible sources of exposure at reasonable cost. The HBM-II value corresponds to the concentration of a substance in a bodily medium at and above which a health impairment to be regarded as relevant is possible, so that there is an immediate need for action to reduce the exposure.

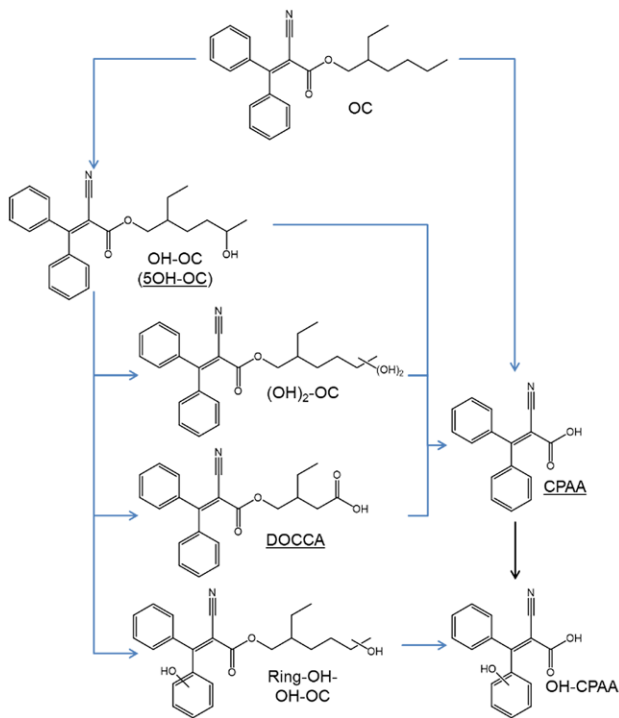


Abb. 2 ◀ OC Metaboliten im menschlichen Urin nach einmaliger oraler OC Aufnahme (nach [9], für OH-OC ist die Struktur von 5OH-OC gezeigt)

Eliminationskinetik ausgeschieden, wobei die Eliminationshalbwertszeiten für DOCCA und CPAA im Vergleich zu 5OH-OC erheblich länger waren. Innerhalb von 24 h wurden 99 % des gesamten 5OH-OC ausgeschieden, verglichen mit 82 % des DOCCA und 77 % des CPAA. CPAA wurde nur in seiner freien Form ausgeschieden. Von DOCCA wurden 9–27 % nicht konjugiert ausgeschieden und 5OH-OC wurde nur in seiner glucuronidierten Form gefunden. Was die Massenbilanz betrifft, so wurden etwa 50 % der oral eingenommenen Dosis im Urin wiedergefunden. Daher wird höchstwahrscheinlich ein relevanter Anteil der oralen Dosis auch über die Fäzes ausgeschieden [9].

Außerdem untersuchte dieselbe Arbeitsgruppe die dermale Anwendung von ca. 10 g einer im Handel erhältlichen Sonnencreme mit 2 % OC (217 mg OC bzw. 2410 µg/kgKG) bei einem männlichen Probanden. Nach dem Abduschen 4,75 h nach Applikation wurde der Urin des Probanden in einem Zeitraum von 96 h gesammelt und die Ausscheidung der Metaboliten mittels online-SPE-LC-MS/MS bestimmt. Die Spitzenwerte der Metaboliten 5OH-OC, DOCCA und CPAA im Urin (0,14, 1,15 und 71,4 µg/g Kreatinin) waren nur 2,5- bis 5,4-mal so

hoch wie die Hintergrundwerte vor der Dosis. Für CPAA und 5OH-OC wurde nach der Anwendung auf der Haut ein langsamer, aber deutlicher Anstieg der Urinkonzentrationen beobachtet, während für DOCCA kein eindeutiges Ausscheidungsprofil zu erkennen war. Für CPAA und 5OH-OC traten im Gegensatz zur oralen Studie mit Spitzenkonzentrationen im Urin ~3 bis 4 h nach der Verabreichung die Spitzenkonzentrationen erst etwa 24 h (5OH-OC) und zwischen 24 und >48 h (CPAA) nach der Anwendung auf. Dies deutet auf eine langsamere Aufnahme von Octocrylen durch die Haut im Vergleich zur Resorption über den Verdauungstrakt hin. Die 5OH-OC-Werte gingen innerhalb von 60–96 h auf den Ausgangswert zurück, während die CPAA-Werte auch nach 96 h noch erhöht waren. Dementsprechend stellten die Autoren fest, dass nach wiederholter Anwendung eine Akkumulation von Octocrylen in der Haut zu erwarten ist. Im Vergleich zur oralen Exposition wurden also dieselben Metaboliten in ähnlichen Verhältnissen zueinander im Urin nachgewiesen, allerdings in viel niedrigeren Konzentrationen. Im Vergleich zur oralen Dosis (ca. 5 mg) war die Menge an dermal appliziertem Octocrylen (217 mg) viel höher,

aber die Spitzenwerte der Metaboliten im Urin waren in der dermalen Studie viel niedriger.

Guesmi et al. [10] untersuchten in vitro den oxidativen Stoffwechsel von Octocrylen. Hierbei wurde Octocrylen mit menschlichen und Ratten-Lebermikrosomen in Gegenwart von β-Nicotinamid-Adenin-Dinukleotid-Phosphat und Glutathion (GSH) inkubiert. LC/HRMS/MS wurde zur qualitativen Identifizierung der Ausgangsverbindung, der Metaboliten und der GSH-Addukte eingesetzt. Es zeigte sich, dass die Esterbindung von Octocrylen hydrolysiert werden kann, so dass CPAA und 2-Ethylhexanol gebildet werden. Neben einem Peak für CPAA wurden weitere Peaks für einen einfach oxidierten Metaboliten und ein GSH-Addukt nachgewiesen. Die Autoren vermuten, dass die Oxidationsstelle an der Alkylgruppe von Octocrylen liegt, was mit dem einfach hydroxylierten Metaboliten 5OH-OC übereinstimmt, über den Bury et al. [9] berichten.

Nachweis in Muttermilch. In einer Kohortenstudie mit 3 Kohorten aus den Jahren 2004, 2005 und 2006, welche die Belastung der Muttermilch mit Umweltchemikalien in dem Zeitraum von Sommer bis späten Herbst untersuchte, war OC in der Muttermilch von 36 der 54 untersuchten Frauen nachweisbar (30,18 ± 24,51 ng OC/g Fett (Mittelwert ± SD, n = 54)) [11].

2. Toxische Wirkungen

2.1. Akute Toxizität

Es liegen keine Beobachtungen am Menschen vor.

Nach akuter oraler Gabe erwies sich OC im Tierversuch als nur sehr gering bzw. nicht toxisch: Bei Ratten (Männchen und Weibchen) wurde eine LD₅₀ von >5000 mg/kgKG ermittelt (Testsubstanz: Uvinul N 539, Reinheit: 98,3 %, Lösemittel Olivenöl). Keines der behandelten Tiere verstarb im Beobachtungszeitraum von 14 Tagen, es wurden keine pathologischen Auffälligkeiten bei der Nekropsie beobachtet [3]. Die dermale LD₅₀ bei Ratten beiderlei Geschlechts liegt bei >2000 mg/kgKG (Testsubstanz: OC, Reinheit: 98,5 %, 24-stündige semiokklusive Exposition).

Es wurden weder systemische Toxizität noch Hautirritationen oder Auffälligkeiten bei der Nekropsie der Tiere festgestellt [3]. Eine Studie zur akuten inhalativen Toxizität von OC liegt nicht vor.

2.2. Reizwirkung und Sensibilisierung

In einer OECD Guideline-Studie mit Kaninchen zur Augenreizung wurden keinerlei Reizwirkungen von OC (Reinheit: 98,5 %) beobachtet [3]. Auch eine Hautirritation wurde bei Kaninchen (4 Tiere pro Dosis, New Zealand White), die gegenüber reinem (Reinheit: 98,5 %) oder verdünntem OC (1, 10, 25 und 50 % (w/w) in 96 % Ethanol/Diethylphthalat) semi-okklusiv für 4 h exponiert waren, nicht beobachtet [3].

Im Meerschweinchen-Maximierungstest nach OECD Guideline ($N=10$ bei der Testgruppe, $N=5$ bei der Kontrollgruppe, Weibchen Dunkin-Hartley) mit Uvinul N 539 (Reinheit: 99,4 %) und Paraffinöl als Vehikel (bei der ersten Induktion 5 % Uvinul N 539 in der Formulierung enthalten, bei den folgenden zwei Induktionen unverdünnt) erwies sich OC als nicht sensibilisierend, keines der Tiere zeigte eine Reaktion [3].

In einem Lokalen-Lymphknoten-Test (LLNA, Local Lymph Node Assay), der im Registrierungsossier als Mängel-behaftet eingestuft wird, ergab OC nach Testung in Aceton/Olivenöl ein positives Ergebnis. Auf Basis des ermittelten EC₃-Werts von 7,7 % (0,21 M) bewerteten Karlsson et al. [12] OC als einen mäßigen Hautsensibilisator.

Ein phototoxisches oder photoallergenes Potenzial von Uvinul N 539 wurde bei Meerschweinchen nicht beobachtet [13].

Fallberichte und Patch-Test-Untersuchungen beim Menschen weisen darauf hin, dass OC als Kontaktallergen und Photokontaktallergen wirken kann [1, 12]. In ihrer Übersichtsarbeit von 2014 beschreiben de Groot und Roberts [1] zehn Fälle von Kontaktallergie nach OC-Exposition. Diese tritt insbesondere bei Kindern nach Exposition gegenüber Sonnenschutzmitteln auf. In allen beschriebenen Fällen wurde eine positive Reaktion im Patch-Test gegenüber OC beobachtet. Bei Patch-Tests lag der Anteil der positiv getesteten Patienten zwischen 0,7 % (vgl.

EMCPPTS [14], 1031 Patienten) bis 5 % (Studie mit 20 Patienten, von denen einer eine positive Reaktion zeigte) [1, 15]. In einem weiteren großen Patch-Test aus Italien mit 1082 Patienten lag der Anteil der Patienten mit positiver Reaktion bei 0,8 % [1].

Eine Reihe von Photopatch-Tests wurde an Patientenkollektiven durchgeführt, z. B. Patienten mit Dermatitis, Patienten mit Verdacht oder Nachweis einer Reaktion gegen Sonnenschutzmittel oder lokal aufgetragene nichtsteroidale Antiphlogistika (NSAP) [14, 15]. Der Anteil der Patienten mit einem positiven Ergebnis lag zwischen 1,3 und 20 %. Etwa 80 % der im Zusammenhang mit einer OC-Exposition beobachteten allergischen Reaktionen sind Photokontaktallergien, die nur bei gleichzeitiger UV-Bestrahlung auftreten. Viele dieser Fälle sind vermutlich sekundär zu einer vorherigen Photosensibilisierung gegenüber dem nicht-steroidalen Antiphlogistikum (NSAP) Ketoprofen, die besonders in solchen Ländern auffällt, in denen Ketoprofen vermehrt dermal verwendet wird. Diese Kreuzreaktion ist möglicherweise auf Benzophenon als gemeinsames Abbauprodukt zurückzuführen [1, 31, 32].

Mechanistische Untersuchungen weisen darauf hin, dass OC in Abwesenheit einer UV-Bestrahlung mit Aminin initial in einer Michael-Typ Reaktion, gefolgt von einer Retro-Aldol-Umlagerung umgesetzt wird [12]. Die photosensibilisierende Eigenschaft basiert nach de Groot und Roberts [1] vermutlich darauf, dass OC im durch UV-Licht angeregten Zustand Hapten-Protein-Komplexe bildet. Die Hapten-Protein-Komplexe von OC im angeregten oder Grundzustand unterscheiden sich und erklären damit möglicherweise die Beobachtung, dass photosensibilisierte Individuen in einem normalen Patch-Test ohne UV-Licht keine Reaktion zeigen [1]. Weiterhin wird eine Interaktion mit Lysin-Seitenketten von Hautproteinen diskutiert [16].

In der Gesamtbewertung der sensibilisierenden Eigenschaften von OC kommen de Groot und Roberts [1] zu dem Schluss, dass die Anzahl der beobachteten Fälle einer Kontakt- oder Photokontaktallergie gegenüber OC gering ist im Vergleich zu der weit verbreiteten Ver-

wendung von OC in Sonnenschutzmitteln und anderen Kosmetika. Weiterhin treten mehr als 80 % der Fälle erst sekundär nach einer vorherigen Photosensibilisierung gegen Ketoprofen auf.

2.3. Toxizität bei wiederholter Gabe

Es liegen keine Daten zur Toxizität bei wiederholter inhalativer Exposition vor.

In einer Dosis-Findungs-Studie wurde Uvinul N 539 (Reinheit: 98,3 %) für 15 Tage über eine **Schlundsonde** (0 und 2000 mg/kgKG in Olivenöl) an 5 männliche und 5 weibliche Wistar-Ratten verabreicht. Folgende Beobachtungen wurden am Ende der Studie gemacht: Mortalität und Körpergewicht wurden nicht beeinflusst, erhöhte Gamma-Glutamyltransferase-Werte im Serum, erhöhte Cholesterin-Werte und erhöhte Lebergewichte (k. w. A.), roter Urin bei beiden Geschlechtern (k. w. A.) [3].

In einer unveröffentlichten 90-Tage-Guideline-Studie nach GLP [3, 17], die im Original geprüft wurde, wurden Wistar-Ratten (je 10 weibliche und männliche Tiere pro Dosis) gegenüber 0, 750, 2250, 4500 oder 15.000 ppm Uvinul N 539 im **Futter** bzw. 0, 58 (53/63 m/w), 175 (163/187), 340 (315/365) oder 1085 (1027/1143) mg Uvinul N 539/kgKG/Tag exponiert. Am Ende der Studie waren die Körpergewichte der Tiere aus der Gruppe mit der höchsten Dosis substanzbedingt um 10 % bei Männchen und 8 % bei Weibchen und die Futteraufnahme um 13 % bei Männchen und 10 % bei Weibchen vermindert. Die Tiere in der Gruppe mit der höchsten Dosis wiesen zahlreiche Veränderungen in der Hämatologie (z. B. Erythrozytenindizes (mittlere Erythrozyteneinzelvolumen (MCV), mittleres korpuskuläres Hämoglobin (MCH) und mittlere korpuskuläre Hämoglobinkonzentration (MCHC)) vermindert, Thrombozyten erhöht, in Weibchen verkürzte Prothrombinzeit) und klinischen Chemie (z. B. dunkelgelber Urin, Gamma-Glutamyltransferase erhöht, bei weiblichen Tieren: alkalische Phosphatase, Gesamtcholesterin erhöht) auf. Die absoluten und relativen Lebergewichte waren erhöht, die Hepatozyten wiesen mikroskopisch sichtbare Veränderungen auf (z. B. azinäre Strukturen bei 7 von 10 Tieren). Ab 4500 ppm wurden bei bei-

den Geschlechtern folliculäre Hypertrophien der Schilddrüse in Verbindung mit blass gefärbtem Kolloid beobachtet (7/10 und 4/10 bei Männchen und Weibchen bei 4500 ppm und 10/10 bei Männchen und Weibchen bei 15.000 ppm). In den Gruppen mit den beiden höchsten Dosen war im Blut der Tiere das Gesamtbilirubin vermindert, in den Weibchen die Alanin- und Aspartat-Aminotransferase vermindert und es traten Hypertrophien der Hepatozyten auf. In den weiblichen Tieren, die 340 mg/kgKG/Tag als Dosis bekamen, wurden Zunahmen von Thrombozyten, Gesamtprotein, Globulin und absoluten sowie relativen Lebergewichten beobachtet. Bei den zwei niedrigsten Dosen wurden keine substanzbedingten Effekte festgestellt (Schilddrüsenparameter waren auch bei einem Tier der Gruppe mit der dritthöchsten Dosis minimal verändert, wurden aber von den Autoren als nicht substanzbedingt angesehen). Bei der Ophthalmoskopie wurden keine Auffälligkeiten erfasst. Auf Grund der Datenlage wurde ein NOAEL von 175 mg/kgKG/Tag und ein LOAEL von 340 mg/kgKG/Tag für die systemische Toxizität bei oraler Aufnahme für beide Geschlechter abgeleitet [3, 13].

Weiterhin wurde eine subakute **Fütterungsstudie** an Wistar-Ratten durchgeführt, um Ursachen der Effekte von Octocrylen auf die Schilddrüse zu ermitteln (mechanistische Studie, [18] zitiert in [2]). Octocrylen wurde im Teilversuch A an Gruppen von fünf männlichen und fünf weiblichen Wistar-Ratten in Konzentrationen von 0, 1000, 3000 und 10.000 ppm (entsprechend 0, 65–72, 188–215, 650–720 mg/kgKG/Tag) über einen Zeitraum von 28 Tagen verabreicht sowie im Teilversuch B an 5 männliche und 5 weibliche Wistar-Ratten in Konzentrationen von 0, 1000, 3000 und 10.000 ppm (entsprechend 0, 63–69, 193–207, 630–690 mg/kgKG/Tag) über einen Zeitraum von 14 Tagen.

Folgende Effekte wurden u. a. bei 10.000 ppm beobachtet:

- Körpermasse ↓
- Adverse Effekte auf Leber/Schilddrüse
- Aktivität und Gehalt verschiedener Leber-CYP 450 ↑
- Leber-Typ I-deiodinase (D1) ↓ (nur ♂)

- TSH ↑ (teils signifikant)
- T4 ↓ um 10–25 % (nicht statistisch signifikant)

Folgende Effekte wurden u. a. bei 3000 u. 10.000 ppm beobachtet:

- Leber: Aktivität T4-spezifische und weitere UDP-Glucuronosyltransferasen ↑
- Leber-Typ III-deiodinase (D3) ↑ (nur ♂)

Zusammenfassend zeigte die mechanistische Studie an Wistar-Ratten mit oraler Verabreichung von Octocrylen bis zu 10.000 ppm eine Induktion von Leberenzymen, die die Schilddrüsenhormon-Clearance bei beiden Geschlechtern beschleunigt. Die Studienautoren gehen deshalb von einem kompensierenden positiven Rückkopplungsmechanismus aus, der zu den gemessenen höheren TSH-Werten und der beobachteten Hypertrophie/Hyperplasie der folliculären Schilddrüsenzellen führt.

In einer subchronischen **Dermalstudie** wurden Kaninchen (5 weibliche, 5 männliche pro Behandlungsgruppe) 5 Tage pro Woche über 13 Wochen gegenüber 0, 7,5, 15, 30 % (w/w) OC dermal (Fell nur gestutzt, nicht rasiert) exponiert. Die Testsubstanz wurde täglich 7 h nach dem Auftragen abgewaschen. Dies entspricht nach Angabe der Autoren einer Dosierung von 0, 130, 264, und 534 mg/kgKG/Tag (entsprechend 0, 93, 189 und 381 mg/kgKG/Tag bei kontinuierlicher Exposition über 7 Tage pro Woche). Als Vehikel wurde Vaseline/C12-15-Alkylbenzoat verwendet, 80 % (w/w) Vaseline und 20 % (w/w) C12-15 Alkylbenzoat in der Kontrollgruppe und entsprechend dem OC Gehalt weniger Vaseline in den Behandlungsgruppen. An der Applikationsstelle wurden in allen Dosisgruppen konzentrationsabhängig Haarausfall und Hautirritationen beobachtet. Die makroskopischen Effekte, Erytheme und Schuppungen, waren in der geringsten Dosierung weniger stark ausgeprägt und erreichten bei der mittleren Dosierung ein Plateau, welches durch eine weitere Erhöhung der Dosis nicht gesteigert wurde. Als mikroskopische Effekte wurden in allen Behandlungsgruppen dosisabhängig Akanthosen, Hyperkeratosen,

zelluläre Infiltrationen (außer Weibchen 130 mg/kgKG/Tag) bis hin zu nekrotischen Bereichen beobachtet. Eine signifikante Abnahme des Körpergewichtes erfolgte bei weiblichen Tieren mit der mittleren und hohen Dosis und bei Männchen aller Dosisgruppen (> 10 %). Es gab keine hämatologischen Auffälligkeiten und keines der mit Octocrylen behandelten Kaninchen zeigte Anzeichen für makroskopische oder histopathologische Anomalien der untersuchten Organe (u. a. Leber und Niere). Bei männlichen Kaninchen ergab die morphologische Untersuchung der Nebenhoden und Hoden keine Anzeichen für Octocrylen-assoziierte Anomalien. Der systemische NOAEL für weibliche Kaninchen lag bei 93 mg/kgKG/Tag. Wegen der Effekte auf das Körpergewicht kann für die männlichen Tiere kein NOAEL abgeleitet werden. Der LOAEL für lokale Effekte ist 93 mg/kgKG/Tag [3, 17]. Die Studie ist nur bedingt aussagekräftig. Es liegen keine Informationen zur Futtermittelaufnahme und keine Angaben zu klinisch-chemischen Parametern wie z. B. Leberenzymen vor.

2.4. Genotoxizität

Humanbefunde liegen nicht vor.

Verschiedene Untersuchungen zur Genotoxizität (Ames-Test, Genmutationstest in Säugerzellen, Chromosomenaberrations-Test in Säugerzellen) mit oder ohne Anwesenheit eines metabolisch aktivierenden Systems lieferten keine Hinweise auf eine mutagene Wirkung von Uvinul N 539 oder OC [3, 17, 19].

Auch der an Mäusen (5 weibliche, 5 männliche Mäuse pro Behandlungsgruppe) durchgeführte in vivo Mikrokernstest (Uvinul N 539: 0, 500, 1000, 2000 mg/kgKG, Einmalapplikation mittels Schlundsonde) zeigte keine mutagene Aktivität an [3].

In einem Photomutagenitätstest am E. coli Stamm WP2 konnte bei Bestrahlung (0,1 J/cm² UVA; 0,1 J/cm² mit Glas und 0,1 J/cm² UVB) keine signifikante Zunahme der Anzahl an Mutanten in Anwesenheit von Uvinul N 539 (gelöst in DMSO, 5000 µg/Platte oder 1000 µg/Platte) festgestellt werden [13]. Ein weiterer Photomutagenitätstest mit Uvinul N 539 ergab keine Hinweise auf eine klasto-

gene Wirkung. Konzentrationen von bis zu 100 µg/mL Uvinul N 539 führten im Vergleich zu Kontrollen bei Bestrahlung mit 200 mJ/cm² UVA, 32 mJ/cm² UVB (ungefiltert) oder 200 mJ/cm² UVA (Glas gefiltert) nicht zu einer signifikanten Zunahme an Chromosomenaberrationen in CHO-Zellen [13].

2.5. Kanzerogenität

Es liegen weder tierexperimentelle Daten noch Humanbefunde zum kanzerogenen Potenzial von OC vor.

2.6. Reproduktionstoxizität

Es existieren keine Beobachtungen am Menschen.

In der oralen 90-Tage-Studie an Ratten (siehe auch Abschn. 2.3., Toxizität bei wiederholter Gabe) wurden auch die Organe mit Funktionen für die Reproduktion untersucht. Es wurden bei den Männchen keine substanzbedingten makroskopischen Läsionen und Gewichtsveränderungen der Hoden oder Nebennieren sowie keine mikroskopischen Befunde an Nebennieren, Nebenhoden, Prostata oder Hoden festgestellt. Bei den Weibchen traten keine substanzbedingten Auffälligkeiten in den Nebennieren, Brustdrüsen, Ovarien, Uterus oder Vagina auf [3, 13].

Im Rahmen der dermalen subchronischen Studie an Kaninchen, welche unter Abschn. 2.3., Toxizität bei wiederholter Gabe, näher beschrieben ist, wurden auch die Nebenhoden, Hoden und die Spermien untersucht. OC führte nicht zu makroskopischen Veränderungen oder signifikanten Effekten auf die Spermienkonzentration und -motilität [17].

In einer pränatalen Toxizitätsstudie an Wistar-Ratten, in welcher Uvinul N 539 über eine Schlundsonde vom Gestationstag 6 bis 15 in den Dosen 0, 100, 400 und 1000 mg/kgKG/Tag (*N*=25 pro Dosis) verabreicht wurde, wurde geringe maternale Toxizität und keine Embryo-/Fetotoxizität oder Teratogenität bei den Tieren mit der hohen und mittleren Dosis beobachtet. Während der Studie wurden bei den Tieren mit der hohen Dosis eine rot-braune Verfärbung der anogenitalen Region, die vermutlich auf roten Urin zurückzuführen ist, und signifikant erhöhte Lebergewichte sowohl bei Tieren mit hoher als auch mit mittlerer Dosis be-

obachtet. Auf Basis dieser Befunde wurde ein NOAEL für maternale Toxizität von 100 mg/kgKG/Tag und für Entwicklungstoxizität von 1000 mg/kgKG/Tag abgeleitet [3].

In einer Entwicklungstoxizitätsstudie wurden weibliche Kaninchen (*N*=17 pro Dosis) dermal für 6 h von Tag 6 bis 18 der Gestation mit OC exponiert. Die OC-Konzentrationen betragen 0, 7,5 und 30 % in Vaseline/C12-C15 Alkylbenzoat (80 % (w/w) Vaseline und 20 % (w/w) C12-C15 Alkylbenzoat), entsprechend 0,65 oder 267 mg/kgKG/Tag. Von den OC-exponierten Tieren hatte jeweils ein Tier einen Abort, dies unterschied sich nicht signifikant von der Kontrollgruppe oder den historischen Daten. Die Anzahl der trächtigen Tiere war in der Gruppe mit der niedrigen OC-Dosis verringert, jedoch nicht in der Gruppe mit der hohen Dosis. Die OC-Behandlung hatte keinen Einfluss auf das maternale Körpergewicht, die Körpergewichtsentwicklung, die Futtermittelaufnahme und die Ergebnisse der Makroskopie (Daten nicht in der Publikation dokumentiert). Die Reproduktionsparameter (z. B. Resorptionen, Anzahl der Würfe, lebende Nachkommen pro Wurf, fetales Körpergewicht, Geschlechterverhältnis) waren nicht durch die OC-Behandlung beeinflusst. Die Untersuchung der Weichgewebe und des Skeletts wies nicht auf substanzbedingte Effekte hin. In einem Wurf aus der Gruppe mit der hohen Dosis war eine erhöhte Inzidenz an verkürzten Rippen bei den Feten zu beobachten, der aber nicht als relevant bewertet wurde. Der NOAEL für maternale Toxizität und Entwicklungstoxizität lag bei 267 mg/kgKG/Tag [3, 17].

Eine weitere Entwicklungstoxizitätsstudie wurde an weiblichen CD-1 Mäusen (*N*=12 pro Dosis) mit oraler Exposition gegenüber 0, 100, 300 oder 1000 mg OC/kgKG/Tag von Tag 8–12 der Gestation nach Chernoff und Kavlock [20] durchgeführt. Die Anzahl der trächtigen Tiere war bei den behandelten Tieren gegenüber der Kontrolle vermindert, aber nicht dosisabhängig (12, 9, 11, 7 bei der Kontrolle, der niedrigen, der mittleren und der hohen Dosis). Es wurden keine signifikanten maternal- oder entwicklungstoxischen Effekte beobachtet, allerdings wurden keine speziellen Untersuchungen der Weich-

teile oder des Skeletts beschrieben. Der NOAEL für maternale Toxizität und Entwicklungstoxizität lag bei 1000 mg/kgKG/Tag [17, 21].

In einer erweiterten Ein-Generations-Studie zur Reproduktionstoxizität (EOGRS) wurde OC über das Futter (750 ppm, 2100 ppm und 7000 ppm) an männliche und weibliche Ratten (mittlere Gesamtdosis 55/58, 153/163 und 534/550 mg OC/kgKG/Tag) während der Paarungszeit von 10 Wochen und während der Paarung (max. 2 Wochen), Trächtigkeit und Laktation bis zum 21. postnatalen Tag verabreicht [22]. Nach dem Absetzen wurden die Welpen auf verschiedene Kohorten verteilt und während ihres Wachstums bis zum Erwachsenenalter denselben Dosen der Prüfsubstanz ausgesetzt wie ihre Eltern. Die Kohorten 1A und 1B dieser Studie untersuchten die Fortpflanzungsleistung, während sich die Kohorten 2A und 2B auf Endpunkte der neurologischen Entwicklung konzentrierten. Die Tiere der Kohorte 1B wurden für die Zucht einer zweiten Generation verwendet. Zwei Tiere (ein männliches Tier der Kohorte 1A mit hoher Dosis und ein weibliches Tier der Kohorte 1B mit hoher Dosis) mussten ohne Hinweis auf behandlungsbedingte Effekte im moribunden Zustand getötet werden.

Mit Ausnahme des Anstiegs der Gamma-Glutamyltransferase-Aktivität (GGT) bei männlichen und weiblichen Tieren der Hochdosisgruppe sowohl der F0- als auch der Kohorte 1A F1-Generation wurden keine weiteren behandlungsbedingten Auswirkungen auf die Hämatologie, die klinische Chemie und den Urin dieser Tiere beobachtet. Festgestellt wurden bei männlichen und weiblichen Tieren der Hochdosisgruppe der F0- und der Kohorte 1A F1-Generation ein verringertes terminales Körpergewicht (~5 bis 10 % unter dem Gewicht der Kontrollen) und ein erhöhtes relatives Leber- (Männchen ~20 %, Weibchen ~30 %) und Schilddrüsengewicht (Männchen ~25 bis 30 %, Weibchen F0 ~25 %), diese Effekte wurden als behandlungsbedingt angesehen. Die verringerten terminalen Körpergewichte wurden als advers eingestuft, wohingegen die erhöhten Leber- und Schilddrüsengewichte als adaptive Veränderungen bei Ratten angesehen wurden.

Es wurden keine Auswirkungen auf das Gewicht der Fortpflanzungsorgane von Tieren der F1-Generation der Kohorte 1B beobachtet. Bei der Sektion der Tiere der F0-Generation und der F1-Generation der Kohorte 1A wurden keine behandlungsbedingten makroskopischen Veränderungen festgestellt. Bei Tieren der F0-Generation mit der mittleren und hohen Dosis und bei Tieren der F1-Generation der Kohorte 1A mit der hohen Dosis wurde im Vergleich zu den Kontrollen eine erhöhte Inzidenz einer veränderten Schilddrüsenhistopathologie beobachtet. Diese war gekennzeichnet durch den Verlust von Kolloid aus den Follikeln sowie Hypertrophie und Hyperplasie der Follikel epithelzellen. Diese Befunde wurden als behandlungsbedingte, aber adaptive Veränderungen bei Ratten betrachtet.

Bei weiblichen Tieren der Hochdosisgruppe der F0-Generation und der Kohorte 1B F1-Generation wurde eine geringere durchschnittliche Anzahl von Implantationen in der Gebärmutter und folglich eine geringere Anzahl von geborenen Welpen beobachtet; die Effekte wurden als behandlungsbedingt und nachteilig angesehen.

Bei weiblichen Tieren der F0-Generation und der Kohorte 1A F1-Generation wurden keine behandlungsbedingten Auswirkungen auf Parameter des Östruszyklus beobachtet. Bei männlichen Tieren der F0-Generation und der Kohorte 1A F1-Generation wurden keine behandlungsbedingten Wirkungen auf epididymale und testikuläre Spermienparameter beobachtet.

Es wurden keine signifikanten Effekte auf Serum-TSH- und -T4-Spiegel festgestellt (hohe interindividuelle Schwankungen).

Die Präputialseparation (Kontrolle: 43 Tage, hohe Dosis: 46,4 Tage), die Öffnung der Scheide (Kontrolle: 31,4 Tage, hohe Dosis: 33,9 Tage) und das erste Östrus-Stadium traten bei den Nachkommen der Kohorte 1A später auf. Diese Unterschiede wurden jedoch nicht als verzögerte sexuelle Entwicklung betrachtet, sondern als Folge einer verzögerten allgemeinen Entwicklung (geringeres Gewicht der Welpen). Es wurden keine direkten Auswirkungen auf die Organgewichte der F1-Generation beobachtet.

Es wurden keine Auswirkungen auf die Retention der Brustwarzen bei männlichen Welpen der F1- und der F2-Generation der Kohorte 1B beobachtet. Bei männlichen Welpen wurden am postnatal day (PND) 4 keine Unterschiede in den absoluten und korrigierten anogenitalen Abständen gemessen. Bei den weiblichen Welpen der Hochdosisgruppe waren sowohl die absoluten als auch die korrigierten anogenitalen Abstände leicht, aber statistisch signifikant größer. Die Unterschiede wurden bei F2-Tieren nicht beobachtet. Außerdem lagen die in der Hochdosisgruppe beobachteten Werte für den anogenitalen Abstand innerhalb des historischen Kontrollbereichs, so dass die beobachteten Unterschiede beim Anogenitalabstand als zufällig angesehen wurden. Es wurden keine behandlungsbedingten Wirkungen auf die Entwicklung der Ovarialfollikel von primordiales kleinen Follikeln zu Corpora lutea beobachtet.

Auf der Grundlage der Auswirkungen auf das Körpergewicht der Elterntiere und Welpen **wurde der NOAEL für Auswirkungen auf die Elterntiere sowie die allgemeine und sexuelle Entwicklung der Welpen auf die mittlere Dosis von 2100 mg Prüfsubstanz pro kg Futter festgelegt. Aufgrund der geringeren Anzahl von Implantationen in der Gebärmutter und der geringeren Anzahl von ausgetragenen Welpen wurde der NOAEL für Fruchtbarkeit und Reproduktionsleistung ebenfalls bei der mittleren Dosis von 2100 mg Prüfsubstanz pro kg Futter angesetzt (Gesamtmittelwert: 153/163 mg/kgKG/Tag für Männchen/Weibchen).** Die Unterschiede bei den Fortpflanzungsparametern traten bei einer maternal toxischen Dosis auf.

Hinweise aus in vitro Rezeptortests auf anti-androgene und anti-östrogene Aktivität von OC [23, 24] wurden in der erweiterten Ein-Generationen-Studie zur Reproduktionstoxizität nicht bestätigt.

2.7. Entwicklungsneurotoxizität

In der unter Abschn. 2.6., Reproduktionstoxizität, beschriebenen EOGRTS zeigten die funktionelle Beobachtungsbatterie (FOB) und die Analyse der spontanen motorischen Aktivität bei den Tieren der F1-Generation der Kohorte 2A keine Auswirkungen von OC. Auch die

Ergebnisse der auditiven Schreckreaktion deuteten bei Tieren der F1-Generation der Kohorte 2A nicht auf ein neurotoxisches Potenzial von OC hin. Bei den Tieren der Kohorte 2A und der Kohorte 2B wurden keine behandlungsbedingten Wirkungen auf das Gehirngewicht, die Gehirnlänge bzw. die Gehirnbreite beobachtet. Die morphometrische Analyse der Dicken von 10 wichtigen Hirnregionen ergab keine substanzbedingten nachteiligen Auswirkungen. Makroskopische Beobachtungen bei der Schlachtung von Tieren der Kohorte 2A und der Kohorte 2B ergaben keine behandlungsbedingten Anomalien. Auch die mikroskopischen Untersuchungen des Gehirns und des neuronalen Gewebes der Tiere der Kohorte 2A und des Gehirns der Tiere der Kohorte 2B ergaben keine behandlungsbedingten Anomalien.

2.8. Kombinationswirkung mit anderen Stoffen

In mehreren Studien wird von einer durch das NSAP Ketoprofen ausgelösten Photosensitivität oder Photo-Kreuzreaktivität gegenüber OC berichtet. Auch Kreuzreaktionen gegen Benzophenon-3 sind dokumentiert [1, 15, 25–29].

Bewertung anerkannter Gremien

SCCS verwendet als POD (Point of Departure) zur Ermittlung eines MOS (Margin of Safety) den NOAEL von 153 mg/kgKG/Tag aus der EOGRTS und schließt sich der Hypothese des Registranten zu den beobachteten Effekten auf die Schilddrüse an: Die an Ratten beobachtete Schilddrüsenhypertrophie/-hyperplasie ist Folge erhöhter Schilddrüsenhormon-Clearance und resultierender kompensatorischer Erhöhung der TSH-Spiegel, adverse Effekte auf die Schilddrüse sind somit Folge von Leberenzym-Induktion. Die Effekte sind nicht direkt auf den Menschen übertragbar (Thyroxin-bindendes Globulin vermindert Anfälligkeit für Erschöpfung an Gesamt-T4). SCCS vertritt darüber hinaus die Auffassung, dass es zwar Hinweise aus einigen in vivo Studien gibt, die darauf hindeuten, dass OC endokrine Wirkungen haben könnte, dass diese aber nicht schlüssig genug sind, um

Tab. 2 Übersicht der Parameter zur Berechnung der HBM-Werte

Parameter		
Fraktion im Urin (renal Exkretionsfaktor F_{ur})	CPAA: 45 % DOCCA: 0,13 %	Ausgeschiedene Menge innerhalb 48 h, molare Basis
Molekulargewichts-Verhältnisse	CPAA/Octocrylen 249,27/361,48=0,69 DOCCA/Octocrylen: 363,41/361,48=1,01	Molekulargewicht Octocrylen: 361,48 g/mol; Molekulargewicht CPAA: 249,27 g/mol; Molekulargewicht DOCCA: 363,41 g/mol
Urinvolumen	0,03 L/kgKG/Tag für Kinder und Erwachsene	Durchschnittliche tägliche Harnflussrate, angepasst an das Körpergewicht
Externe tolerable Dosis	153 mg/kgKG/Tag: 300 =0,51 mg/kgKG/Tag	POD für HBM-I: 153 mg OC/kgKG/Tag Gesamt-Assessmentfaktor 300 (Faktor 2 für die Zeitextrapolation, Faktor 3 zur Berücksichtigung der Ergebnisse der mechanistischen Studie, Faktor 10 für Interspezies-Variabilität, Faktor 5 für Intraspezies-Variabilität)
Externe Dosis für HBM-II	534 mg/kgKG/Tag: 300 =1,78 mg/kgKG/Tag	POD für HBM-II: 534 mg OC/kgKG/Tag Gesamt-Assessmentfaktor 300 (Faktor 2 für die Zeitextrapolation, Faktor 3 zur Berücksichtigung der Ergebnisse der mechanistischen Studie, Faktor 10 für Interspezies-Variabilität, Faktor 5 für Intraspezies-Variabilität)
HBM-I _{CPAA} HBM-I _{DOCCA}	$0,51 \times 0,45 \times 0,69:0,03$ = 5,28 mg/L $0,51 \times 0,0013 \times 1,01:0,03$ = 0,022 mg/L	–
HBM-II _{CPAA} HBM-II _{DOCCA}	$1,78 \times 0,45 \times 0,69:0,03$ = 18,42 mg/L $1,78 \times 0,0013 \times 1,01:0,03$ = 0,078 mg/L	–

einen auf endokrin-disruptive Eigenschaften bezogenen POD als Ausgangspunkt für die Sicherheitsbewertung festzulegen.

ECHA hingegen schließt direkte adverse Effekte auf die Schilddrüse der Ratte nicht aus und hat deshalb im Rahmen der Risikobewertung für die Umwelt Testergebnisse eines Wachstums- und Entwicklungstests an Amphibienlarven nachgefordert. ECHA ist außerdem der Ansicht, dass es zahlreiche Defizite des Entwicklungsneurotoxizitätsteils der erweiterten Ein-Generationen-Studie zur Reproduktionstoxizität an der Ratte gibt (ungeeignete statistische Analyse, Fehlen von historischen Kontrollen, Fehlen von Rohdaten für die auditive Schreckreaktion) und somit eine endgültige Schlussfolgerung zur Entwicklungsneurotoxizität derzeit nicht möglich ist. Die Vorlage der Rohdaten ist Bestandteil einer Nachforderung.

Bewertung vorhandener Daten und HBM-Wert-Ableitung durch die HBM-Kommission

1. Schlüsselstudie und POD (Point of Departure)

Die EOGRTS [22] wird als Schlüsselstudie zur Bewertung der Toxizität von OC angesehen und der NOAEL von 153 mg/kgKG/Tag für systemische Toxizität, Reproduktions- und Entwicklungstoxizität als POD für die Ableitung von HBM-I-Werten. Der LOAEL aus der EOGRTS in Höhe von 534 mg OC/kgKG/Tag dient als Basis für die Ableitung von HBM-II-Werten. Unterstützend wird die mechanistische subakute Fütterungsstudie an Wistar-Ratten [18] herangezogen.

Die Ableitung von HBM-Werten für OC bzw. seine Metaboliten aus einer oralen Studie ist aus nachfolgenden Gründen vertretbar:

1. Es kann aufgrund der Einsatzbereiche des Octocrylens davon ausgegangen werden, dass Belastungsspitzen die Folge großflächiger dermalen Applika-

tion darstellen, die Hintergrundbelastung der Bevölkerung kann aber auch oral (Hand-Mund-Kontakte, Lippenstiftanwendung) und möglicherweise auch inhalativ (Verwendung von OC-haltigen Sprays) erfolgen.

2. Die Ableitung von HBM-Werten auf Basis tierexperimenteller Studien mit dermalen Verabreichung gilt als unsicher wegen der Unterschiede in der dermalen Resorption bei Nagern und beim Menschen.

Als Assessmentfaktoren sind zu berücksichtigen:

- Faktor 2 für die Zeitextrapolation, um die mögliche Effektverstärkung durch Exposition über die gesamte Lebenszeit abzudecken
- Faktor 3 zur Berücksichtigung von Unsicherheiten im Zusammenhang mit den Ergebnissen der mechanistischen Studie
- Faktor 10 für die Interspezies-Variabilität
- Faktor 5 für die Intraspezies-Variabilität; da die EOGRTS die beson-

dere Empfindlichkeit während der Entwicklung abdeckt, kann der Intraspeziesfaktor von 10 auf 5 reduziert werden.

Somit ergibt sich ein Gesamt-Assessmentfaktor von 300, mit dem sich die externe tolerable Dosis zur Ableitung von HBM-I-Werten (TDI-analoger Wert) zu 0,51 mg/kgKG/Tag berechnet.

Die externe Dosis zur Berechnung von HBM-II-Werten beträgt entsprechend 1,78 mg/kgKG/Tag.

Methode zum analytischen Nachweis von Expositions-Biomarkern und kinetische Basisdaten

Es wurde eine empfindliche online-SPE-LC-MS/MS-Methode zum Nachweis spezifischer OC-Metaboliten im Urin durch Bury et al. [30] entwickelt und eine Metabolismus-Studie mit oraler Verabreichung zur Ermittlung der entsprechenden Exkretionsfaktoren (Fue) durchgeführt [9]. Die Metaboliten CPAA (Esterhydrolyseprodukt 2-Cyano-3,3-diphenylacrylsäure) mit einem Fue von 45 % und DOCCA (Beta-Oxidationsprodukt 2-(Carboxymethyl)butyl 2-cyano-3,3-diphenylacrylat (Dinor-OC-Carbonsäure)) mit einem Fue von 0,13 % (jeweils molare Basis) stellen die für ein Human-Biomonitoring relevanten Expositionsbiomarker dar. Die Unterschiede zwischen den Probanden waren gering, das Verhältnis der Metaboliten zueinander war konstant. Die Bestimmungsgrenzen (LOQ) liegen bei 0,5 µg/L für CPAA und 0,05 µg/L für DOCCA. Informationen darüber, ob die Noxe Octocrylen, CPAA oder ein anderer Metabolit ist, liegen bislang nicht vor.

Dem aus einer Untersuchung mit oraler Verabreichung von OC an Probanden abgeleiteten Fue wird gegenüber einem nach dermalen Applikation ermittelten Fue der Vorzug gegeben, da bei dermalen Applikation die Formulierungen und die Anwendungsmuster (z. B. Applikationsfläche, -menge, -häufigkeit, Zeitpunkt und Häufigkeit der Entfernung durch Duschen) stark variieren können und somit die Unsicherheit als größer eingeschätzt wird.

Ableitung von HBM-Werten

Es wurden auf Basis der dargelegten PODs und Assessmentfaktoren HBM-I- und HBM-II-Werte jeweils separat für die Biomarker CPAA und DOCCA abgeleitet und beschlossen.

Für die Berechnung der HBM-Werte wurde ein einfaches toxikokinetisches Modell, der Massenbilanzansatz unter der Annahme eines Gleichgewichtszustands (steady-state), zugrunde gelegt. Die Berechnung der HBM-I-Werte erfolgte entsprechend folgender Gleichung:

$$HBM - I = \frac{\text{externe tolerable Dosis} \cdot \left(\frac{MW \text{ Metabolit}}{MW \text{ Octocrylen}} \right) \cdot \text{Fue}}{\text{durchschnittliche tägliche Harnflussrate, angepasst an das Körpergewicht}}$$

Hierbei sind: MW = Molekulargewicht; Fue = proportionaler renaler Exkretionsfaktor (molare Basis); durchschnittliche tägliche Harnflussrate angepasst an das Körpergewicht (KG) = 0,03 L/kgKG/Tag für Kinder und Erwachsene. Die für die Berechnung der HBM-Werte verwendeten Parameter sind in **Tab. 2** zusammengestellt.

Es ergeben sich die folgenden HBM-I-Werte:

- HBM-I für CPAA: 5,28 mg/L
- HBM-I für DOCCA: 0,022 mg/L oder 22 µg/L

Es ist jedoch zu berücksichtigen, dass eine externe Dosis zur Berechnung eines HBM-I-Wertes keinen Schutz vor möglichen Allergien bietet. Auf Basis der Humandaten wird angenommen, dass das Risiko für eine Kontaktallergie gering ist. In Abwesenheit einer gleichzeitigen dermalen Exposition gegenüber Ketoprofen wird auch das Risiko für eine Photokontaktallergie als gering eingeschätzt.

Für die Ableitung der HBM-II-Werte wurde der LOAEL der EOGRTS und die hiervon abgeleitete externe Dosis der Berechnung zugrunde gelegt:

- HBM-II für CPAA: 18,42 mg/L
- HBM-II für DOCCA: 0,078 mg/L oder 78 µg/L

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. Es bestand kein Interessenkonflikt bei der Abfassung obiger Stellungnahme.

Danksagung. Der Textentwurf dieser Stellungnahme wurde dankenswerterweise federführend von Petra Apel (UBA) auf Basis eines von Dr. Jens-

Uwe Voss (Müllheim) im Auftrag des UBA verfassten Stoffdossiers erstellt mit Textbeiträgen von Dr. Holger M. Koch (Mitglied der HBM-Kommission, IPA Bochum), Dr. Daniel Bury (IPA Bochum), Dr. Inge Mangelsdorf (Mitglied der HBM-Kommission, Hamburg), Dr. Yvonne Chovolou (Mitglied der HBM-Kommission, Essen) sowie weiteren Diskussionsbeiträgen der HBM-Kommission (Prof. Dr. Thomas Göen, Michael Hoopmann, Prof. Dr. Wilhelm Huisinga, Prof. Dr. Andreas Kortenkamp, Prof. Dr. Irina Lehmann, PD Dr. Claudia Röhl, Dr. Thomas Schettgen, Dr. Michael Schümann, Prof. Dr. Wolfgang Völkel, Dr. Klaus-Michael Wollin) und Gästen (PD Dr. Klaus Abraham, Dr. Marike Kolossa-Gehring, Dr. Ulrike Pabel). Hierfür sei ebenfalls gedankt. Die Literaturrecherche wurde im März 2023 abgeschlossen, die HBM-Werte wurden von der Kommission „Human-Biomonitoring“ im Rahmen ihrer 67. Sitzung am 18./19.04.2023 beschlossen

Literatur

1. de Groot AC, Roberts DW (2014) Contact and photocontact allergy to octocrylene: a review. *Contact Derm* 70:193–204
2. SCCS (Scientific Committee on Consumer Safety) Opinion on Octocrylene (CAS No 6197-30-4, EC No 228-250-8), preliminary version of 15 January 2021, final version of 30–31 March 2021, SCCS/1627/21
3. Dissemination ECHA (2023) Information on Chemicals—Registered Substances. European Chemicals Agency. <http://echa.europa.eu/web/guest/information-on-chemicals/registered-substances>. Zugegriffen: 3. Okt. 2023
4. ECHA Decision on Substance Evaluation DEC-SEV-228-250-8-1-1 from 28. June 2022
5. VERORDNUNG (EU) 2022/1176 DER KOMMISSION vom 7. Juli 2022 zur Änderung der Verordnung (EG) Nr. 1223/2009 des Europäischen Parlaments und des Rates hinsichtlich der Verwendung bestimmter UV-Filter in kosmetischen Mitteln
6. Matta et al (2019) Effect of Sunscreen Application Under Maximal Use Conditions on Plasma Concentration of Sunscreen Active Ingredients: A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 321(21):2082–2091
7. Matta MK, Florian J, Zusterzeel R, Pilli NR, Patel V, Volpe DA, Yang Y, Oh L, Bashaw E (2020) Effect of Sunscreen Application on Plasma Concentration of Sunscreen Active Ingredients. A Randomized Clinical Trial. *JAMA* 323(3):256–267
8. Hiller et al (2019) Systemic availability of lipophilic organic UV filters through dermal sunscreen exposure. *Environ Int* 132:105068
9. Bury et al (2019) Urinary metabolites of the UV filter octocrylene in humans as biomarkers of exposure. *Arch Toxicol* 93(5):1227–1238
10. Guesmi et al (2020) In vitro metabolism of sunscreen compounds by liquid chromatography/high-resolution tandem mass spectrometry. *Rapid Commun Mass Spectrom* 34:e8679
11. Schlumpf M, Kypke K, Wittassek M et al (2010) Exposure patterns of UV filters, fragrances, parabens, phthalates, organochlor pesticides, PBDEs, and PCBs in human milk: correlation of UV filters with use of cosmetics. *Chemosphere* 81:1171–1183
12. Karlsson I, Vanden Broecke K, Mårtensson J, Goossens A, Börje A (2011) Clinical and

- experimental studies of octocrylene's allergenic potency. *Contact Derm* 64:343–352
13. BASF Corporation (1994b) Summary of all health and safety studies and/or information available on uvinul n 539, 2-propenoic acid, 2-cyano-3,3-diphenyl-2-ethylhexyl ester with cover letter dated 032594. OTS0556792
 14. Kerr AC, Ferguson J, Haylett AK et al (2012) A European multicentre photopatch test study. *Br J Dermatol* 166:1002–1009
 15. Delplace D, Blondeel A (2006) Octocrylene: really non-allergenic? *Contact Derm* 54:295
 16. Stiefel C, Schwack W (2014) Reactivity of cosmetic UV filters towards skin proteins: model studies with Boc-lysine, Boc-Gly-Phe-Gly-Lys-OH, BSA and gelatin. *Int J Cosmetic Sci* 36:561–570
 17. Odio MR, Azri-Meehan S, Robison SH, Kraus AL (1994) Evaluation of subchronic (13 week), reproductive, and in vitro genetic toxicity potential of 2-ethylhexyl-2-cyano-3,3-diphenyl acrylate (Octocrylene). *Fundam Appl Toxicol* 22:355–368
 18. BASF SE (2019) Octocrylene—Mechanistic study in Wistar rats on thyroid toxicity via enzyme induction in the liver Administration via the diet for 4 weeks (study report), Testing laboratory: BASF SE, Report no: 99C0495/00S048. Owner company: BASF SE; DSM Nutritional Products AG; Merck KGaA; Symrise AG
 19. Bonin AM, Arlauskas AP, Angus DS et al (1982) UV-absorbing and other sun-protecting substances: genotoxicity of 2-ethylhexyl P-methoxycinnamate. *Mutat Res* 105:303–308
 20. Chernoff N, Kavlock RJ (1982) An in vivo teratology screen utilizing pregnant mice. *J Toxicol Environ Health* 10:541–550
 21. Odio MR, Azri-Meehan S, Robison SH, Kraus AL (1992) Toxicological profile of 2-ethylhexyl-2-cyano-3,3,-diphenylacrylate (octocrylene). *Toxicologist* 12:96
 22. Triskelion BV (2019) Extended One Generation Reproductive Toxicity Study (EOGRTS) according OECD Test Guideline 443. Testing laboratory: Triskelion BV, Report no: 03R0495/00X056, Owner company: BASF SE; DSM Nutritional Products AG; Merck KGaA; Symrise AG
 23. Kunz PY, Fent K (2006) Multiple hormonal activities of UV filters and comparison of in vivo and in vitro estrogenic activity of ethyl-4-aminobenzoate in fish. *Aquat Toxicol* 79:305–324
 24. Balázs A, Krifaton C, Orosz I et al (2016) Hormonal activity, cytotoxicity and developmental toxicity of UV filters. *Ecotoxicol Environ Saf* 131:45–53
 25. Aerts O, Goossens A, Bervoets A, Lambert J (2016) Almost missed it! Photo-contact allergy to octocrylene in a ketoprofen-sensitized subject. *Dermatitis* 27:33–34
 26. Avenel-Audran M, Dutartre H, Goossens A et al (2010) Octocrylene, an emerging photoallergen. *Arch Dermatol* 146:753–757
 27. Bennassar A, Grimalt R, Romaguera C, Vilaplana J (2009) Two cases of photocontact allergy to the new sun filter octocrylene. *Dermatol Online J* 15:14
 28. Carrotte-Lefebvre I, Bonneville A, Segard M, Delaporte E, Thomas P (2003) Contact allergy to octocrylene. *Contact Derm* 48:46–47
 29. Karlsson I, Persson E, Mårtensson J, Börje A (2012) Investigation of the sunscreen octocrylene's interaction with amino acid analogs in the presence of UV radiation. *Photochem Photobiol* 88:904–912
 30. Bury D, Belov VN, Qi Y, Hayen H, Volmer DA, Brüning T, Koch HM (2018) Determination of urinary metabolites of the emerging UV filter octocrylene by online-SPE-LC-MS/MS. *Anal Chem* 90(1):944–951. <https://doi.org/10.1021/acs.analchem.7b03996>
 31. Downs CA, DiNardo JC, Stien D, Rdegorsu AMS, Lebaron P (2021) Benzophenone Accumulates over Time from the Degradation of Octocrylene in Commercial Sunscreen Products. *Chemical Research in Toxicology* 34(4):1046–145. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrestox.0c00461>
 32. Foubert K, Dendooven E, Theunis M, Naessens T, Ivanova B, Pieters L, Gilissen L, Huygens S, De Borggraeve W, Lambert J, Goossens A, Aerts O (2021) The presence of benzophenone in sunscreens and cosmetics containing the organic UV filter octocrylene: A laboratory study. *Contact Dermatitis* 85(1):69–77. <https://doi.org/10.1111/cod.13845>