

Henna-Haarfärbemittel mit p-Phenylendiamin (PPD) stellen ein Gesundheitsrisiko dar

Stellungnahme Nr. 024/2011 des BfR vom 19. Januar 2011

In Henna-Haarfärbemitteln aus Asia-Shops haben Landesuntersuchungsämter die Substanz p-Phenylendiamin (PPD) nachgewiesen. Obwohl PPD ist nur für Oxidationshaarfärben zugelassen ist, handelte es sich bei den Produkten nicht um solche. Der Stoff wird dem Haarfärbemittel zugesetzt, um einen dunkleren Farbton zu erzielen. Über das Europäische Schnellwarnsystem für Produkte (RAPEX) wurde vor diesen Henna-Haarfärbemitteln gewarnt und die Produkte wurden von den Landesbehörden aus dem Verkehr gezogen. Das Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) hat bewertet, ob von den Produkten ein Gesundheitsrisiko für Verbraucher ausgehen kann.

PPD ist ein Bestandteil von Oxidationshaarfärben (Precursor) und für diesen Zweck zugelassen. Ob die Substanz in einem Haarfärbemittel gesundheitsschädlich wirkt oder nicht, hängt von den weiteren Inhaltsstoffen ab: Enthalten die Produkte sogenannte Kupplersubstanzen, die das PPD binden und eine Weiterreaktion zu gesundheitsschädigenden Stoffen verhindern, ist der Stoff bis zu einer Endkonzentration von 2 % in Haarfärbemitteln zulässig. PPD und Kupplersubstanzen verbinden sich unter dem Einfluss von Wasserstoffperoxid zu einem unschädlichen, permanenten Farbpigment, das in das Haar eindringt.

Die beanstandeten Haarfärbeprodukte enthielten keinen Inhaltsstoff, der beim Oxidationsprozess als Kupplersubstanz wirken und somit das PPD binden kann, um das Entstehen eines schädlichen Reaktionsproduktes zu verhindern. Wenn das Haarfärbepulver mit Wasser angerührt wird, reagiert das PPD mangels geeigneter Kupplersubstanzen mit sich selbst. Bei diesem Autoxidationsprozess entsteht insbesondere die gesundheitsschädliche Bandrowski-Base. Diese hat erbgutverändernde Wirkung und ist stark sensibilisierend. Aus Sicht des BfR stellen die untersuchten Henna-Haarfärbemittel mit PPD eine erhebliche Gesundheitsgefährdung und ein ernstes Risiko dar.

1 Gegenstand der Bewertung

Bei der Untersuchung von Henna-Haarfärbemitteln, die vor allem in so genannten Asia Shops vertrieben werden, haben Behörden der Bundesländer die Oxidationshaarfärbepulver p-Phenylendiamin (PPD) mit einem Gehalt von 3,4 % nachgewiesen. Zur Anwendung werden die Produkte 1:1 mit Wasser gemischt. Neben PPD enthält das Produkt Herbal Henna, Barium-Peroxid und Zitronensäure.

Das BfR sollte klären, ob ca. 1,7 % PPD in einem gebrauchsfertigen Henna-Haarfärbemittel aufgrund fehlender Kupplerreagenzien, aber vorhandenem Oxidationsmittel geeignet ist, die Gesundheit zu schädigen und ein ernstes Risiko im Sinne des Schnellwarnsystems der EU für Konsumgüter (RAPEX) darstellt.

2 Ergebnis

PPD ist in Haarfärbemitteln bis zu einer Endkonzentration von 2 % erlaubt, sofern das Mittel Kuppler-Substanzen im Überschuss enthält, die das in Anwesenheit von Wasserstoffperoxid entstehende Intermediat Benzochinon-Diimin binden und eine Weiterreaktion zu Derivaten wie Bandrowski-Base verhindern. Die untersuchten Haarfärbemittel enthalten keine Substanz, die als Kuppler geeignet ist. Daher ist mit der Bildung von Bandrowski-Base und anderen Oxidationsprodukten von PPD zu rechnen.

Bandrowski-Base ist genotoxisch und hat ein extrem hohes Sensibilisierungs- bzw. allergenes Potenzial auch für Personen, die keine Allergie gegen PPD haben. Daher bewertet das BfR die Substanz PPD in einer Konzentration von 1,7 % in Haarfärbemitteln ohne Kuppler-Substanz als geeignet, die Gesundheit zu schädigen. Das Institut empfiehlt, entsprechende Maßnahmen zum Schutz des Verbrauchers zu ergreifen.

3 Begründung

3.1 Risikobewertung

Eine aktuelle Literaturrecherche wurde in folgenden Datenbanken durchgeführt: DIMDIs Datenbanken, ISI/Web of Science, Pubmed, Scopus, ScienceDirect, NTP, Litdoc, Chemicl.

3.1.1 Mögliche Gefahrenquelle

Das aromatische Amin PPD ist ein Haarfarben-Vorläufer (Precursor), der in Oxidationshaarfärbemitteln bis zu der in der Kosmetik-Verordnung geregelten Höchstkonzentration enthalten sein darf (siehe Anlage 2 lfd. Nr. 8a der KVO); danach darf nach dem Mischen unter oxidativen Bedingungen die Höchstkonzentration bei der Anwendung am Haar 2 %, berechnet als freie Base, nicht überschreiten.

In der untersuchten Oxidationshaarfärbung wurde ein Gehalt von 3,4 % PPD gemessen (HPLC). Zur Anwendung wird die Probe etwa 1:1 mit Wasser gemischt. Damit liegt die Höchstkonzentration an PPD unter der für Haarfärbemittel mit Kuppler zugelassenen Höchstmenge von 2 %. Neben PPD enthält die Probe laut Deklaration Herbal Henna, Barium-Peroxid und Zitronensäure.

3.1.2 Gefährdungspotenzial

PPD wirkt stark sensibilisierend (Marzulli und Maibach, 1997; Sosted et al., 2006; Koopmans und Bruynzeel, 2003; Jerschow et al., 2001) und verursacht nicht nur Typ-IV-Hypersensitivitätsreaktionen, sondern auch antikörpervermittelte Typ-I-Reaktionen wie Anaphylaxie oder Kontaktallergien (Fukunaga et al., 1996; Belton und Chira, 1997; Mavroleon et al., 1998; Temesvari, 1984). Die chemische Basis dieser Sensibilisierung ist unklar; molekulare Veränderungen, die für die Immunogenität von PPD verantwortlich sein könnten, wurden bisher nicht identifiziert. Angenommen wird, dass auf oder in der Haut eine Konversion des Pre-/Prohaptens PPD zu Reaktionsprodukten stattfindet, die nach Bindung an ein Trägerprotein als Antigen wirken können und für die Induktion der allergischen Kontaktdermatitis verantwortlich sind (Basketter et al., 1995).

Eine Konversion von PPD ist grundsätzlich auf zwei verschiedene Arten möglich: über passive Oxidation z.B. durch Luftsauerstoff bzw. durch oxidative Bedingungen in einer Lösung, oder über einen aktiven Metabolismus durch Enzyme in der Haut (Merk et al., 2006).

Autooxidation von PPD durch Luftsauerstoff

Die Oxidationseigenschaften von PPD sind komplex, und es können verschiedene Reaktionsprodukte entstehen: beschrieben wurden das Monomer Benzochinon (Lisi und Hansel 1998), das Trimer Bandrowski-Base (N,N'-bis(4-Aminophenol)-2,5-diamino-1,4-chinon-diimin) (Krasteva et al 1993) sowie das reaktive Benzochinon-Diimin, welches als Intermediat für die Reaktion mit Proteinen beschrieben wurde (Eilstein et al., 2006). Alle Oxidationspro-

dukte von PPD kommen als Hapten in Frage (Blohm und Rajka, 1970; Rajka und Blohm, 1970; Reiss und Fisher, 1974; Krasteva et al., 1993; Krasteva et al., 1996).

Aktive Metabolisierung von PPD

In der Haut finden sich Enzyme des Phase II-Metabolismus. Der Haupt-Metabolisierungsweg für PPD ist die N-Acetylierung. Nach Durchdringen des *Stratum corneum* wird PPD in Keratinozyten durch das Enzym N-Acetyltransferase 1 (NAT1) zu N-Monoacetyl-PPD und zu N,N'-Diacetyl-PPD umgewandelt (Kawakubo et al., 2000; Nohynek 2005). N-acetylierte PPD-Metaboliten induzieren keine T-Zell-Antwort und sind nicht genotoxisch (Sieben et al., 2001); dieser enzymatische Weg hat also in Bezug auf das allergene Potenzial Entgiftungsfunktion für den Organismus.

Die theoretisch mögliche enzymatische Oxidation von PPD in der Haut scheint nicht zur Sensibilisierung beizutragen: unter Bedingungen, die einer Exposition gegenüber PPD beim Haarfärben entsprachen, wurden keine oxidativen PPD-Metaboliten in der Haut gefunden (Nohynek et al 2004).

3.1.3 Exposition

Eine typische Formulierung für permanente Haarfärbemittel enthält bei Anwendung neben PPD einen Überschuss an Kupplersubstanzen wie z.B. Resorcin sowie Wasserstoffperoxid. Der pH-Wert der Lösung (9-10), und die Expositionszeit (30 min) auf der Kopfhaut sind festgelegt. Unter diesen definierten Bedingungen findet in einer solchen Mischung eine kontrollierte chemische Reaktion statt, in der PPD zu einem Reaktionsprodukt umgesetzt wird. Dabei wird PPD durch Wasserstoffperoxid zu Benzochinon-Diimin aktiviert, reagiert dann aber mit dem Kuppler (Brody und Burns 1968). Dadurch wird die Entstehung höhermolekularer Autoxidationsprodukte wie z.B. Bandrowski-Base verhindert (SCCP, 2005). Entstehende PPD-Kuppler-Reaktionsprodukte haben typischerweise eine geringe Penetrationsfähigkeit durch die Kopfhaut (<0,05 %) und sind nicht reaktiv (SCCP 2006; 2009).

Ein bedeutender Anteil des PPD wird nicht durch Kupplung gebunden (Rastogi et al., 2006). Dieses PPD kann in die Haut eindringen, wird dort aber durch das Enzym NAT1 in N-acetylierte Derivate umgewandelt. Die Derivate haben kein sensibilisierendes Potenzial (keine Aktivierung dendritischer Zellen, keine positive Antwort im lokalen Lymphknoten-Assay; Aeby et al., 2008; Sieben et al., 2001). Bis zu 80 % des im Urin ausgeschiedenen PPD wurde im GC-MS als N,N'-Acetyl-Derivat des PPD identifiziert (Platzek, 2010).

Im vorliegenden Fall liegt PPD in einer oxidierenden Lösung (Barium-Peroxid) vor; ein Kupplerreagenz fehlt, da das in Henna enthaltende Lawson aufgrund seiner chemischen Struktur nicht als Kuppler geeignet ist. Unter diesen Bedingungen werden Autoxidationsprodukte des PPD gebildet (Picardo et al., 1990; Bracher et al., 1990). Hervorzuheben ist hier insbesondere das Trimer Bandrowski-Base.

3.1.4 Risikocharakterisierung

Das Expertenkomitee des Cosmetic Ingredient Review der USA bewertet PPD, sein Salz PPD HCl, sowie PPD-Sulfat in Haarfarben als sicher unter den Anwendungsbedingungen (Reaktion mit einer Kupplersubstanz) und den Konzentrationen (≤ 6 %), die der Bewertung zugrunde lagen (CIR, 2007). In der EU steht eine abschließende Beurteilung von PPD durch

das SCCS¹ noch aus (vorläufige Beurteilung: SCCP, 2009). Da die Reaktionen von PPD in Anwesenheit von Kupplern sowie die entstehenden Reaktionsprodukte gut untersucht sind (SCCP 2005; 2006; 2009), ist PPD zur Zeit in einer Konzentration von bis zu 2 % in Haarfärbemitteln erlaubt, vorausgesetzt, die Mischung enthält neben Wasserstoffperoxid einen Überschuss an Kuppler-Substanzen (KVO, Anlage 2, lfd Nr. 8a).

Bei Anwendung der untersuchten Haarfärbemittel kommt es in Abwesenheit eines Kupplers zur Bildung von Bandrowski-Base. Bandrowski-Base wurde im Ames-Test als Mutagen identifiziert (Ames et al., 1975); dies wurde im Chromosomen-Aberrationstest bestätigt (Bracher et al., 1990). Außerdem besitzt die Substanz ein extrem starkes Sensibilisierungs-Potenzial (White et al., 2006).

Aus Sicht des BfR stellt deshalb das zu bewertende Haarfärbemittel mit 3,4 % PPD ohne Kupplersubstanz ein Gesundheitsrisiko dar.

3.2 Weitere Aspekte

Das BfR hat Vorschläge gemacht, wie der RAPEX-Leitfaden zur Bewertung chemischer Risiken ergänzt werden kann, um gesundheitliche Risiken von Produkten noch besser zu erfassen. Bislang geht das RAPEX-Schema nur von akuten Gefahren und Verletzungen aus. Viele gesundheitsgefährdende und sensibilisierende Stoffe wirken aber mittel- bis langfristig.

Das BfR hat insbesondere für Stoffe, die besonders gesundheitsgefährdend sind (kanzerogene/mutagene/reproduktionstoxische (CMR)-Stoffe, sensibilisierende Substanzen) oder für Produkte mit besonderen Expositionssituationen (kosmetische Mittel) zusätzliche Entscheidungshilfen erarbeitet. Als relevante toxikologische Endpunkte hat das BfR angegeben:

- akute Toxizität (Klasse 1)
- Kanzerogenität/Mutagenität (Klasse 2)
- Reproduktionstoxizität und sonstige systemische Toxizität (Klasse 3) sowie
- Reizung/Sensibilisierung (Klasse 4)

Danach erfüllt das zu beurteilende Haarfärbemittel die Endpunkte 2 und 4.

3.3 Diskussion

Ob PPD in einem Haarfärbemittel gesundheitsschädlich wirkt oder nicht, hängt entscheidend von den weiteren Inhaltsstoffen ab. Während in Anwesenheit eines Überschusses an Kupplungssubstanzen das PPD zu wenig reaktiven und dermal schlecht resorbierbaren Derivaten umgewandelt wird, kommt es bei Fehlen dieser Reagenzien wie im vorliegenden Fall zu Oxidationsprozessen, bei denen genotoxische und stark sensibilisierende Reaktionsprodukte entstehen. Diese Produkte können eine erhebliche Gesundheitsgefährdung darstellen.

4 Handlungsrahmen/Maßnahmen

PPD in einer Konzentration von 1,7 % in Haarfärbemitteln, die keine Kuppler enthalten, ist aufgrund der autoxidativen Bildung von Bandrowski-Base, welche genotoxisch wirkt und ein sehr hohes Sensibilisierungspotenzial hat, geeignet, die Gesundheit zu schädigen, und stellt

¹ (Die Namen SCCP bzw. SCCS sind als Synonyme zu betrachten, da der Namen dieses Scientific Committees aus Statutengründen wechselte. Veröffentlicht werden Stellungnahmen des Committees unter dem zum Veröffentlichungszeitpunkt geltenden Namen)

ein ernstes Risiko dar. Den Bundesländern wird in solchen und vergleichbaren Fällen empfohlen, entsprechende Maßnahmen zum Schutz des Verbrauchers einzuleiten und eine RA-PEX-Meldung auszulösen.

5 Referenzen

Aeby, P., Sieber, T., Beck, H., Gerberick, G.F., Goebel, C. (2009) Skin sensitization to p-phenylenediamine: the diverging roles of oxidation and N-acetylation for dendritic cell activation and the immune response. *J Investig Dermatol* 129: 99-109.

Ames, B.N., Kammen H.O., Yamasaki, E. (1975) Hair dyes are mutagenic: identification of a variety of mutagenic ingredients. *Proc Natl Acad Sci USA* 72 (6): 2423-2427.

Basketter, D., Dooms-Goossens, A., Karlberg, A. T. und Lepoittevin, J. P. (1995) The chemistry of contact allergy: why is a molecule allergenic? *Contact Dermatitis* 32 (2): 65-73.

Belton, A. L. und Chira, T. (1997) Fatal anaphylactic reaction to hair dye. *Am J Forensic Med Pathol* 18 (3): 290-2.

Blohm, S. G. und Rajka, G. (1970) The allergenicity of paraphenylenediamine. I. *Acta Derm Venereol* 50 (1): 49-50.

Bracher, M., Faller, C., Grötsch, W., Marshall, R., Spengler, J. (1990) Studies on the potential mutagenicity of p-phenylenediamine in oxidative hair dye mixtures. *Mutation Res* 241: 313-323.

Brody, F., Burns, M.S. (1968) Studies concerning the reactions of oxidation dye intermediates. *J Soc Cosmet Chem* 19:361-79.

CIR. Amended final safety assessment of p-Phenylenediamine HCl, p-Phenylenediamine sulfate, and p-Phenylenediamine. *Amended Final Report of the Cosmetic Ingredient Review Expert Panel*. 1-197 (2007)

Eilstein, J., Geménez-Arnau, E., Duché, D., Rousset, F., Lepoittevin, J.P. (2006) Synthesis and reactivity toward nucleophilic amino acids of 2,5-[13C]-dimethyl-p-benzoquinonediimine. *Chem Res Toxicol* 19:1248-56.

Fukunaga, T., Kawagoe, R., Hozumi, H. und Kanzaki, T. (1996) Contact anaphylaxis due to paraphenylenediamine. *Contact Dermatitis* 35 (3): 185-6.

Jerschow, E., Hostynek, J.J., Maibach, H.I. (2001) Allergic contact dermatitis elicitation thresholds of potent allergens in humans. *Fd Chem Toxicol* 39:1095-108.

Kawakubo, Y., Merk, H. F., Masaoudi, T. A., Sieben, S. und Blomeke, B. (2000) N-Acetylation of paraphenylenediamine in human skin and keratinocytes. *J Pharmacol Exp Ther* 292 (1): 150-5.

Krasteva, M., Nicolas, J. F., Chabeau, G., Garrigue, J. L., Bour, H., Thivolet, J., Schmitt, D. (1993) Dissociation of allergenic and immunogenic functions in contact sensitivity to paraphenylenediamine. *Int Arch Allergy Immunol* 102 (2): 200-4.

Krasteva, M., Peguet-Navarro, J., Moulon, C., Courtellemont, P., Redziniak, G. und Schmitt,

D. (1996) In vitro primary sensitization of hapten-specific T cells by cultured human epidermal Langerhans cells--a screening predictive assay for contact sensitizers. *Clin Exp Allergy* 26 (5): 563-70.

Koopmans, A.K., Bruynzeel, D.P. (2003) Is PPD a useful screening agent? *Contact Dermatitis* 48:89-92

Lisi, P., Hansel, K. (1998) Is benzoquinone the prohaptens in cross-sensitivity among aminobenzene compounds? *Contact Dermatitis* 39:304-6.

Mavroleon, G., Begishvili, B. und Frew, A. J. (1998) Anaphylaxis to hair dye: a case report. *Clin Exp Allergy* 28 (1): 121-2.

Marzulli, F.N., Maibach, H.I. (1974) The use of graded concentrations in studying skin sensitizers: experimental contact sensitization in man. *Fd Chem Toxicol* 12: 219-27.

Merk, H.F., Baron, J.M., Heise, R., Fritsche, E., Schroeder, P., Abel, J., Krutmann, J. (2006) Concepts in molecular dermatotoxicology. *Exp Dermatol* 15:692-704.

Nohynek, G.J., Skare, J.A., Meuling, W.J., Hein, D.W., De Bie, A.T., Toutain, H. (2004) Urinary acetylated metabolites and N-acetyltransferase-2 genotype in human subjects treated with a para-phenylenediamine-containing oxidative hair dye. *Fd Chem Toxicol* 42:1885-91.

Nohynek G.J., Duche, D., Garrigues, A., Meunier, P.-A., Toutain, H., Leclaire, J. (2005) Under the skin: biotransformation of para-aminophenol and para-phenylenediamine in reconstructed human epidermis and human hepatocytes. *Toxicology Lett* 158: 196-212.

Picardo, M., Cannistraci, C., Cristaudo, A., De Luca, C., Santucci, B. (1990) Study on cross-reactivity to the para group. *Dermatologica* 181:104-8.

Platzek, T. (2010) Risk from exposure to arylamines from consumer products and hair dyes. *Front Biosci* E2: 1169-1183.

Rajka, G. und Blohm, S. G. (1970) The allergenicity of paraphenylenediamine. II. *Acta Derm Venereol* 50 (1): 51-54.

Rastogi, S.C., Søstved, H., Johansen, J.D., Menné, T., Bossi, R. (2006) Unconsumed precursors/couplers after formation of oxidative hair dyes. *Dermatitis* 55:95-100.

Reiss, F. und Fisher, A. A. (1974) Is hair dyed with para-phenylenediamine allergenic? *Arch Dermatol* 109 (2): 221-2.

SCCP (EU Scientific Committee on Consumer Products) (2006) SCCP 0989/06 Opinion on p-Phenylenediamine.

SCCP (EU Scientific Committee on Consumer Products) (2005) SCCP/0941/05 Opinion on exposure to reactants and reaction products of oxidative hair dye formulations.

SCCP (EU Scientific Committee on Consumer Products) (2006) SCCP/0941/05 Skin penetration of oxidative hair dyes formed by the coupling of precursors and couplers under simulated conditions of hair dyeing. Update of the annex to the opinion on exposure to reactants and reaction products of oxidative hair dye formulations.

SCCP (EU Scientific Committee on Consumer Products) (2009) SCCP/1198/08 Opinion on Intermediates and reaction products of oxidative hair dye ingredients formed during hair dyeing.

Sieben, S., Kawakubo, Y., Sachs, B., Al Massaoudi, T., Merk, H.F., Blömeke, B. (2001) T cell responses to paraphenylenediamine and to its metabolites mono- and diacetylparaphenylenediamine. *Int Arch Allergy Immunol* 124 : 356-58.

Temesvari, E. (1984) Contact urticaria from paraphenylenediamine. *Contact Dermatitis* 11 (2): 125.