



Institut für Pharmazeutische  
Wissenschaften



## Pharmakologie und Toxikologie

### Stellungnahme zum Entwurf einer Zweiten Verordnung zur Änderung der Tabakerzeugnisverordnung

Auftraggeber: Bündnis für Tabakfreien Genuss e.V., München

#### Beauftragung und Zielsetzung

Vom Bündnis für Tabakfreien Genuss (BftG) wurde ich beauftragt, das Verbot von Zusatzstoffen in Nachfüllflüssigkeiten für elektronische Zigaretten ("Liquids" bzw. "E-Zigaretten") im Entwurf einer zweiten Verordnung zur Änderung der Tabakerzeugnisverordnung (Umsetzung der Richtlinie 2014/40/EU in Deutschland, "Referentenentwurf") aus toxikologischer Sicht zu bewerten. Als Experte habe ich in der Vergangenheit sowohl für die Pharmazeutische Industrie als auch für Hersteller bzw. Händler von E-Zigaretten in Deutschland und Österreich Fachgutachten erstellt. Da ich von den Auftraggebern finanziell und ideell unabhängig bin, besteht kein Interessenskonflikt.

#### E-Zigaretten und öffentliche Gesundheit

E-Zigaretten verdampfen aromatisierte Lösungen von Nikotin in Propylenglykol und Glycerin bei 150 bis 250 °C und ermöglichen Rauchern Nikotinkonsum in Abwesenheit der gesundheitsschädlichen Inhaltsstoffe von verbranntem Tabak. Da keine Verbrennung stattfindet, entfällt das Risiko der Entstehung potentiell tödlicher Tabak-assoziiierter Erkrankungen wie Krebs und COPD. Es gibt zahlreiche publizierte Belege für die gesundheitlichen Vorteile von E-Zigaretten im Vergleich zu Tabakzigaretten (Übersicht: [1]). Eine Expertengruppe hat das Risiko von E-Zigaretten mit etwa 5 % des Risikos von Tabakzigaretten beziffert [2]. Diese Risikoabschätzung war auch die Grundlage für den positiven Bericht der britischen Gesundheitsbehörde *Public Health England* [3].

In Anbetracht der Vorteile von E-Zigaretten für die öffentliche Gesundheit sollten politische Entscheidungsträger und Gesetzgeber strategische Maßnahmen treffen, um Raucher zum Umstieg zu motivieren [4]. Neben finanziellen Anreizen (keine gesonderte Besteuerung, staatliche Förderung von Herstellung und Vertrieb), sind zuverlässige Funktion und Attraktivität der Produkte wesentliche Faktoren für den nachhaltigen Umstieg. Eine publizierte Internet-Umfrage unter mehr als 4.500 Konsumenten belegt, dass die Aromen in Liquids maßgeblich zur Attraktivität der Produkte und damit zum nachhaltigen Umstieg vom Rauchen auf das "Dampfen" beitragen [5].

### **Punkte 1 und 2 zu § 28 in Anlage 2**

Gemäß TPD2 sollen Zusatzstoffe verboten werden, "die den Eindruck erwecken, dass der Konsum einer elektronischen Zigarette ... einen gesundheitlichen Nutzen hat oder geringere Gesundheitsrisiken birgt" bzw. Stoffe, die "mit Energie und Vitalität assoziiert werden". Mit dieser Formulierung wird die in zahlreichen Fachpublikationen gut dokumentierte Tatsache, dass E-Zigaretten viel weniger schädlich sind als Tabakzigaretten, ignoriert und ins Gegenteil verzerrt.

Gemäß TPD2 ist der Zusatz von Koffein, Taurin und Thujon zu nikotinhaltigen Liquids verboten. Keiner der genannten Stoffe bzw. Extrakte ist in den beim Gebrauch von E-Zigaretten relevanten Konzentrationen gesundheitsschädlich. Das Verbot von verarbeiteten Bestandteilen und Extrakten der genannten Pflanzen (Kaffee, Tee, Guarana und Mate) geht über die Bestimmungen der TPD2 hinaus, ist sachlich nicht gerechtfertigt und beruht offenbar auf unterschwelliger Sorge vor unangemessener Attraktivität der Liquids. Zur Begründung wird u.a. der Koffein-Gehalt von Kaffee-Extrakten herangezogen. Die für die Liquid-Herstellung verwendeten, aus Kaffeepflanzen oder Kaffeebohnen gewonnen ätherischen Öle enthalten aber kein Koffein. Außerdem ist Kaffee-Extrakt - entgegen der naheliegenden Vermutung - vorwiegend in Tabakliquids und nicht in Liquids mit Kaffee-Geschmack enthalten. Da die Konsumenten das nicht wissen, erwecken die Liquids keinen Anschein von "Energie und Vitalität".

### **Thujon**

Thujon vermittelt den bitteren Geschmack alkoholischer Getränke (z. B. Absinth). Durch Hemmung des GABA<sub>A</sub>-Rezeptors bewirkt Thujon eine Erniedrigung der Krampfschwelle im Zentralnervensystem und kann dadurch epileptische Anfälle auslösen. Auch Wahnvorstellungen und andere psychotische Zustände sind beschrieben [6]. Aufgrund dokumentierter Neurotoxizität sind in Deutschland für alkoholische Getränke in Abhängigkeit vom Alkoholgehalt Grenzwerte von 5-35 mg/kg gesetzlich vorgeschrieben. Außerhalb von Lebensmitteln unterliegt Thujon dem Arzneimittelgesetz, sodass dessen Verbot als

Zusatzstoff von Liquids gerechtfertigt ist. Allerdings ist zu berücksichtigen, dass Thujon ein natürlicher Inhaltsstoff zahlreicher Gewürzpflanzen ist, z.B. Thymian, Wermut, Rosmarin und Salbei. Nachdem Extrakte dieser Pflanzen zur Herstellung von Aromen verwendet werden, muss entweder explizit der Zusatz (und nicht der Gehalt) von Thujon untersagt oder ein Grenzwert für den Thujon-Gehalt von Liquids definiert werden.

#### **In Punkt 5 und 6 genannte Stoffe**

Die Bestimmungen in Punkt 5.a (Verbot von Zusatzstoffen mit CMR-Eigenschaften) sind sinnvoll und berechtigt. Ebenfalls das Verbot der in Punkt 5.b genannten Öle. Blätter und Rinde von Lorbeergewächsen (Sassafras) sind zwar keine "Stoffe", deren Verbot ist aber aufgrund vielfältiger toxischer Wirkungen der Inhaltsstoffe sinnvoll. Auch die Verbote von Methyleugenol, Estragol, und Para-Hydroxybenzoesäure-Propylester sowie der in Punkt 6. genannten Stoffe (Diacetyl und Analoga), die in hohen Konzentrationen gesundheitsschädlich sein könnten, sind gerechtfertigt. Allerdings wäre die Definition von Grenzwerten sinnvoller als ein generelles Verbot dieser Stoffe.

Zur Vermeidung von Lungenschädigung sollte der Zusatz fetter Öle grundsätzlich, also ohne Einschränkung auf bestimmte Pflanzen, verboten werden. Eine solche Bestimmung fehlt in der vorliegenden Fassung des Referentenentwurfs.

#### **Punkt 4 zu § 28 (Menthol)**

Das Verbot von Menthol hätte besonders einschneidende Auswirkungen auf die Verfügbarkeit beliebter Liquids. Menthol ist ein wesentlicher Geschmackstoff in zahlreichen Liquids und wird aufgrund seines vielfältigen Einsatzes oft als "Glutamat des Dampfes" bezeichnet. Eine kürzlich publizierte Studie über den Effekt von Aromastoffen auf das Dampfverhalten hat gezeigt, dass der effizienteste und nachhaltigste Umstieg von Rauchern auf E-Zigaretten bei Verwendung mentholhaltiger Liquids erfolgte [7].

Inhalative Arzneimittel zur Verbesserung des Befindens bei Erkältungskrankheiten enthalten bis zu 5 % Menthol, und es besteht kein Zweifel an der toxikologischen Unbedenklichkeit dieser Substanz. Im Referentenentwurf wird das Mentholverbot mit der Maskierung von Rauchbestandteilen und daraus resultierender Erleichterung der Inhalation von Nikotin begründet. Dieses Argument geht ins Leere, da Aerosole von E-Zigaretten keine "Rauchbestandteile" enthalten.

#### Sensorischer Effekt

Auf Seite 17 des Entwurfs verweist das BfR auf eine aktuelle Studie, wonach Menthol die sensorischen Wirkungen von Liquids mit 24 mg Nikotin pro ml mildert, verschweigt aber den gegenteiligen Effekt von Menthol bei niedrigeren Nikotin-Konzentrationen [8]. Nach-

dem gemäß TPD2 die Nikotinkonzentration von Liquids auf maximal 20 mg/ml beschränkt ist, muss man demnach davon ausgehen, dass Menthol die sensorischen Wirkungen nikotinhaltiger Liquids nicht abmildert sondern verstärkt. Die sensorische Reizung der Atemwege durch Nikotin, der sogenannte "throat hit", trägt wesentlich zur Befriedigung von Rauchern bei [9] und ist eine entscheidende Komponente für die Akzeptanz von E-Zigaretten [10]. Eine Verstärkung des Effekts ist daher wünschenswert und veranlasst Konsumenten möglicherweise zur Reduktion der Nikotinkonzentration ihrer Liquids. Nachdem man davon ausgehen muss, dass die verstärkte sensorische Reizung der Atemwege von Nicht-Dampfern als unangenehm empfunden wird, wird Menthol den Einstieg in das Dampfen nicht - wie im Referentenentwurf behauptet - erleichtern sondern diesen eher erschweren.

#### Effekt auf den Nikotinmetabolismus

Vor 16 Jahren wurde eine Arbeit veröffentlicht, wonach Menthol die Clearance von Nikotin geringfügig vermindert (von 1431 auf 1289 ml/min, also um ca. 10%) [11]. Der Titel der Arbeit suggeriert Hemmung des enzymatischen Nikotin-Abbaus, der wurde aber nicht untersucht. In einer neueren Arbeit wurde gezeigt, dass Menthol keine nennenswerte Hemmung des wesentlichen Nikotin-metabolisierenden Enzyms CYP2A6 bewirkt ( $K_i = 110 \mu\text{M}$ ) [12], was einen Einfluss auf den Metabolismus zwar nicht ausschließt aber unwahrscheinlich macht. Verlangsamter Abbau ist nur eine von mehreren Ursachen verminderter Clearance. So könnte der Effekt z.B. auch auf Senkung der glomerulären Filtrationsrate beruhen.

Abgesehen von der schwachen Evidenz für signifikante Hemmung des Nikotinabbaus durch Menthol, wäre dieser Effekt für den Konsum nikotinhaltiger E-Zigaretten irrelevant. Es ist gut dokumentiert, dass Raucher ihren Nikotinkonsum unbewußt an den Bedarf anpassen und weitgehend konstante Nikotinplasmaspiegel aufweisen [13]. Diese sogenannte Selbsttiration mit Nikotin wurde auch an Dampfern beobachtet [14]. Somit hätte die Hemmung des Nikotinabbaus allenfalls eine Verringerung der Zufuhr zur Folge.

#### Abhängigkeit und Sucht

Selbst unter Annahme einer geringfügigen Hemmung des Nikotinmetabolismus, bleibt unklar warum dieser Effekt ein Verbot von Menthol begründen soll. Es ist gut belegt, dass schneller Nikotin-Metabolismus positiv mit Tabakabhängigkeit korreliert [15]. Die Untersuchung des Verhaltens von insgesamt 1.100 Mentholrauchern und 2.400 Nicht-Mentholrauchern lieferte keinen Hinweis auf erhöhtes Abhängigkeitspotential mentholhaltiger Tabakzigaretten [16].

**Fazit**

Im Interesse der öffentlichen Gesundheit sollte der Gesetzgeber Rauchern den Umstieg auf E-Zigaretten erleichtern. Neben finanziellen Anreizen und sachlicher Information der Bevölkerung über die Gesundheitsvorteile ist die Verfügbarkeit von Liquids mit einer breiten Vielfalt an Geschmacksrichtungen dabei von entscheidender Bedeutung. Einige der im Referentenentwurf vorgesehenen Verbote gehen über den Rahmen der TPD2 hinaus und sind sachlich nicht gerechtfertigt. Vor allem das unbegründete Verbot von Menthol hätte eine massive Einschränkung der verfügbaren Liquids zur Folge und würde den Umstieg von Rauchern erschweren statt ihn zu erleichtern.



Dr. Bernhard-Michael Mayer

Graz, am 17. Oktober 2016

Universitätsprofessor für Pharmakologie und Toxikologie  
Institut für Pharmazeutische Wissenschaften  
Karl-Franzens Universität Graz  
Österreich

## Literatur

1. Farsalinos, K.E. and Polosa, R. (2014) Safety evaluation and risk assessment of electronic cigarettes as tobacco cigarette substitutes: A systematic review. *Ther. Adv. Drug Saf.* **5**, 67-86.
2. Nutt, D.J., Phillips, L.D., Balfour, D., Curran, H.V., Dockrell, M., Foulds, J., Fagerstrom, K., Letlape, K., Milton, A., Polosa, R., Ramsey, J., and Sweanor, D. (2014) Estimating the harms of nicotine-containing products using the MCDA approach. *Eur. Addict. Res.* **20**, 218-225.
3. Public Health England (2015)  
[https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/457102/Ecigarettes\\_an\\_evidence\\_update\\_A\\_report\\_commissioned\\_by\\_Public\\_Health\\_England\\_FINAL.pdf](https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/457102/Ecigarettes_an_evidence_update_A_report_commissioned_by_Public_Health_England_FINAL.pdf)
4. Bates, C. (2015) <http://www.clivebates.com/documents/vapebriefing.pdf>.
5. Farsalinos, K.E., Romagna, G., Tsiapras, D., Kyrzopoulos, S., Spyrou, A., and Voudris, V. (2013) Impact of flavour variability on electronic cigarette use experience: An internet survey. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **10**, 7272-7282.
6. Pelkonen, O., Abass, K., and Wiesner, J. (2013) Thujone and thujone-containing herbal medicinal and botanical products: toxicological assessment. *Reg. Toxicol. Pharmacol.* **65**, 100-107.
7. Litt, M.D., Duffy, V., and Oncken, C. (2016) Cigarette smoking and electronic cigarette vaping patterns as a function of e-cigarette flavourings. *Tob. Control* pii: 10.1136/tobaccocontrol-2016-053223. [Epub ahead of print].
8. Rosbrook, K. and Green, B.G. (2016) Sensory Effects of menthol and nicotine in an e-cigarette. *Nicotine Tob. Res.* **18**, 1588-95.
9. Naqvi, N.H. and Bechara, A. (2005) The airway sensory impact of nicotine contributes to the conditioned reinforcing effects of individual puffs from cigarettes. *Pharmacol. Biochem. Behav.* **81**, 821-829.
10. Etter, J.F. (2016) Throat hit in users of the electronic cigarette: An exploratory study. *Psychol. Addict. Behav.* **30**, 93-100.
11. Benowitz, N.L., Herrera, B., and Jacob, P., 3rd (2004) Mentholated cigarette smoking inhibits nicotine metabolism. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **310**, 1208-15.
12. Kramlinger, V.M., von Weymarn, L.B., and Murphy, S.E. (2012) Inhibition and inactivation of cytochrome P450 2A6 and cytochrome P450 2A13 by menthofuran, beta-nicotyrine and menthol. *Chem. Biol. Interact.* **197**, 87-92.
13. Woodward, M. and Tunstall-Pedoe, H. (1993) Self-titration of nicotine: evidence from the Scottish Heart Health Study. *Addiction* **88**, 821-30.
14. Dawkins, L.E., Kimber, C.F., Doig, M., Feyerabend, C., and Corcoran, O. (2016) Self-titration by experienced e-cigarette users: blood nicotine delivery and subjective effects. *Psychopharmacology (Berl)* **233**, 2933-41.
15. Wickham, R.J. (2015) How menthol alters tobacco-smoking behavior: A biological perspective. *Yale J. Biol. Med.* **88**, 279-87.
16. Frost-Pineda, K., Muhammad-Kah, R., Rimmer, L., and Liang, Q. (2014) Predictors, indicators, and validated measures of dependence in menthol smokers. *J. Addict. Dis.* **33**, 94-113.