



Institut für Pharmazeutische
Wissenschaften



Pharmakologie und Toxikologie

Umsetzung der TPD2 in Deutschland: Stellungnahme zum Referentenentwurf (Verbot von Aromastoffen)

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

Vom Bündnis für Tabakfreien Genuss (BftG) wurde ich beauftragt, den Referentenentwurf zur Umsetzung der TPD2 in Deutschland (Stand: 4. 11. 2015) aus toxikologischer Sicht zu bewerten. Als Schwerpunkt sollte das geplante Verbot von Aromen und Aromastoffen bei der Herstellung von Nachfüllflüssigkeiten für elektronische Zigaretten beurteilt werden (in der Folge als Liquids bzw. E-Zigaretten bezeichnet). Als Experte habe ich in der Vergangenheit sowohl für Pharmafirmen 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.

Wenn nicht gesondert angeführt, wurden die Daten zur Toxizität (NOEL, NOAEL, LD₅₀) etablierten Datenbanken entnommen (TOXNET, GESTIS).

E-Zigaretten und öffentliche Gesundheit

E-Zigaretten verdampfen aromatisierte Lösungen von Nikotin in Propylenglykol und Glycerin bei Temperaturen von 180 bis 250 °C. Damit ermöglichen sie Rauchern Nikotinkonsum in Abwesenheit der nachweislich gesundheitsschädlichen Inhaltsstoffe von verbranntem Tabak. Da keine Verbrennung stattfindet, entfällt bei E-Zigaretten das Risiko der Entstehung potentiell tödlicher Tabak-assoziiierter Erkrankungen wie Krebs und COPD. Es gibt mittlerweile zahlreiche publizierte Belege für die gesundheitlichen Vorteile von E-Zigaretten im Vergleich zu Tabakzigaretten (Übersicht: [1]). Eine Expertengruppe

hat kürzlich 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].

Verbotene Inhaltsstoffe (Anlage 2 im vorliegenden Entwurf)

Laut Punkt 1. sollen Vitamine und sonstige Zusatzstoffe verboten werden, "die den Eindruck erwecken, dass der Konsum einer elektronischen Zigarette ... einen gesundheitlichen Nutzen hat oder geringere Gesundheitsrisiken birgt". In der Folge werden Bestandteile, Extrakte und Öle diverser Pflanzen sowie diätetische Zusatzstoffe von Lebensmitteln genannt, die diesen Kriterien entsprechen. Dieser Punkt wurde nahezu unverändert von Anlage 1 (Tabakerzeugnisse) übernommen, ist aber bei der Regulierung von E-Zigaretten fehl am Platz.

Wie bereits dargelegt, ist der Konsum von E-Zigaretten um Größenordnungen weniger schädlich als das Rauchen von Tabakzigaretten. Ob die Schädlichkeit 1 %, 5 % (wie von *Public Health England* vorgeschlagen) oder 10 % der Schädlichkeit von Tabakzigaretten beträgt, ist dabei unerheblich. Wenn man für den Vergleich potentiell tödliche Folgeerkrankungen heranzieht, ist das Schädlichkeitspotential mit 0 % von jenem herkömmlicher Zigaretten zu beziffern.

Die wesentlich geringere Schädlichkeit ist bereits aus dem Vergleich der Inhaltsstoffe von Tabakrauch und dem Aerosol von E-Zigaretten ersichtlich, aber auch durch eine Vielzahl von Studien belegt und von allen Gesundheitsexperten weltweit als Tatsache anerkannt. Sogar die besonders engagierte Gegnerin von E-Zigaretten, Frau Dr. Martina Pötschke-Langer hat das in der Vergangenheit mehrmals öffentlich kundgetan. Mit der Formulierung Zusatzstoffe könnten "den Eindruck erwecken", dass E-Zigaretten weniger schädlich sind, wird diese Tatsache nicht nur ignoriert sondern ins Gegenteil verzerrt.

Aus toxikologischer Sicht besteht keinerlei Einwand gegen den Zusatz von Aromen, die aus den genannten Pflanzen extrahiert wurden. Nachdem handelsübliche Liquids nahezu ausschließlich synthetische ("naturident") Aromastoffe enthalten, die bis auf wenige Ausnahmen (siehe unten) weiterhin erlaubt bleiben, beruht das Verbot der natürlichen Aromen entweder auf Unkenntnis oder der unterschwelligen Sorge vor unangemessener Attraktivität der Liquids.

Zur Vermeidung von Lungenschädigung der Konsumenten muss sichergestellt sein, dass bei der Herstellung von Liquids keine Öle verwendet werden. Das Verbot von Ölen sollte daher aufrecht bleiben, das Verbot von verarbeiteten Bestandteilen und Extrakten der Pflanzen ist hingegen sachlich nicht gerechtfertigt und zu streichen.

In weiterer Folge sind zahlreiche Stoffe genannt, die entweder aus Anlage 1 (Tabakerzeugnisse) übernommen wurden oder positive Assoziationen hervorrufen und damit Raucher zum Umstieg verleiten könnten (Carnithinderivate, Flavonoide, Koffein u.a.). Nachdem diese Stoffe die Gesundheit der Konsumenten nicht gefährden, ist deren Verbot sachlich nicht gerechtfertigt.

In Punkt 4. sind einige Menthanderivate und andere Zusatzstoffe genannt, die angeblich das Inhalieren oder die Nikotinaufnahme erleichtern. Es gibt allerdings keine schlüssige Evidenz für derartige Effekte dieser Stoffe, die Tabakprodukten als Geschmackverstärker zugesetzt werden. Außerdem können Konsumenten von E-Zigaretten die Nikotinwirkung durch Erhöhung der Konzentration in den Liquids (bis 20 mg/ml) kompensieren. Die Verbesserung der Resorption mag bei Tabakprodukten sinnvoll sein, ist aber bei E-Zigaretten überflüssig.

Menthol (2-Isopropyl-5-methylcyclohexanol)

Menthol ist ein wesentlicher Geschmackstoff in zahlreichen Liquids und wird aufgrund seines vielfältigen Einsatzes oft als das "Glutamat des Dampfers" bezeichnet. Ein Verbot von Menthol hätte einschneidende Auswirkungen auf die Verfügbarkeit beliebter Liquids.

Menthol ist ein Feststoff, der in 8 stereoisomeren Formen vorkommt und Kosmetikprodukten und Süßwaren als Aromastoff zugesetzt und wegen seiner hyperämisierenden Wirkung pharmazeutisch in Einreibe- und Inhalationsmitteln zur Verbesserung des Befindens bei Erkältungskrankheiten verwendet wird. Inhalative Arzneimittel enthalten bis zu 5 % Menthol, der Mentholgehalt handelsüblicher Liquids ist deutlich niedriger (0.5 %-2 %). Die Verwendung von Menthol als Zusatzstoff ist daher toxikologisch unbedenklich und dessen Verbot sachlich nicht begründet.

Menthon (2-Isopropyl-5-methylcyclohexanon)

Menthon ist ein zyklisches Monoterpen-Keton, das in Pflanzen, wie z.B. der Pfefferminze (*Mentha piperita*) vorkommt, in der Aromatherapie eingesetzt wird und Liquids Minzeartigen Geschmack verleiht. Die Substanz ist nicht toxisch, das NOEL (No Effect Level) beträgt an Ratten 200 mg/kg pro Tag, entsprechend 15 g pro 75 kg Körpergewicht täglich [6]. Die LD₅₀ beträgt oral an der Ratte 0,5 g/kg, subcutan an der Maus 2,1 g/kg. Die Europäische Behörde für Lebensmittelsicherheit (EFSA) erachtet Menthon als sicher [7]. Die Verwendung von Menthon als Zusatzstoff in Liquids ist daher toxikologisch unbedenklich und das Verbot dieser Substanz sachlich nicht begründet.

L-Carvon ((R)-2-Methyl-5-(1-methylethenyl)-2-cyclohexen-1-on)

Wie Menthon ist auch Carvon ein zyklisches Monoterpen-Keton, das in der Natur in zwei enantiomeren Strukturen vorkommt: L-Carvon und D-Carvon. Das L-Enantiomer ist u.a. als Duftstoff in der grünen Minze enthalten, die D-Form in Kümmel, Dill und Mandarinen, manche Pflanzen wie z.B. Ingwer enthalten beide Enantiomere, also ein Racemat.

Die EFSA hat kürzlich die Sicherheit der beiden Carvon-Enantiomere neu und detailliert beurteilt [8]. Basierend auf tierexperimentellen Studien legen die Experten für D-Carvon eine erlaubte Tagesdosis von 0.6 mg/kg fest, entsprechend 45 mg pro 75 kg Körpergewicht. Diese Dosis ist um Größenordnungen niedriger als die Exposition beim Konsum Carvon-haltiger Liquids. Aufgrund unzureichender toxikologischer Daten ist es aber laut EFSA Panel unklar, ob dieser Grenzwert auf das L-Enantiomer übertragbar ist, und die Behörde fordert daher u.a. tierexperimentelle Studien zur vergleichenden Abklärung der biologischen Wirkungen von L- und D-Carvon. Auch wenn schädigende Wirkung des L-Enantiomers unwahrscheinlich ist, sollte bis zum Vorliegen schlüssiger Belege für die Sicherheit der Empfehlung der Behörde Rechnung getragen und der Zusatz von L-Carvon zu Liquids untersagt werden.

Geraniol (3,7-Dimethyl-trans-2,6-octadien-1-ol)

Geraniol ist ein ungesättigter aliphatischer Monoterpen-Alkohol, der als Bestandteil von ätherischen Ölen in zahlreichen Gewürzpflanzen enthalten ist, aber auch in Rosenöl, Citronella-Öl und Geranien vorkommt. Geraniol ist nicht toxisch (LD₅₀ oral an der Ratte 3,6 g/kg; dermal am Kaninchen 5 g/kg) und findet vielfältige Anwendung als Duftstoff und Lebensmittelzusatzstoff. Die Substanz ist stark lipophil und daher kaum in Wasser oder Glycerin aber gut in Propylenglykol löslich. Die FDA (Food and Drug Administration in USA) stuft Geraniol als sicher ein. Der Zusatz von Geraniol ist daher toxikologisch unbedenklich.

Linalool (3,7-Dimethyl-1,6-octadien-3-ol)

Linalool ist ein einwertiger, tertiärer Alkohol aus der Gruppe der azyklischen Monoterpene, der in zahlreichen Gewürzpflanzen (Zimt, Majoran, Oregano u.v.a.) und in manchen Weinsorten (z.B. Muskateller) vorkommt. Linalool wird vorwiegend als Geruchs- und Geschmackstoff in ätherischen Ölen verwendet. Linalool ist nicht toxisch und wird von der EFSA als sicher eingestuft [9]. Die orale LD₅₀ für Ratten beträgt 2,8 g/kg, die dermale LD₅₀ an Kaninchen 5,61 g/kg. Die tägliche diätetische Aufnahme von Linalool in den USA und Europa wird auf ca. 0.07 - 0.14 mg/kg, entsprechend 80 - 160 mg pro 75 kg Körpergewicht geschätzt. Der NOAEL (No Adverse Effect Level) beträgt 365 mg/kg pro Tag [10]. Bei Inhalation von 5 ml eines Liquids mit 2 % Linalool würden Konsumenten 100 mg Linalool pro Tag zusätzlich aufnehmen und somit deutlich unter dem NOAEL bleiben.

Problematisch ist allenfalls das allergische Potential von Oxidationsprodukten, die im Zuge der Reaktion von Linalool mit Luftsauerstoff entstehen [11]. Diese Produkte könnten bei Atopikern allergische Reaktionen verursachen und bei Inhalation die Symptomatik des allergischen Astma bronchiale verschlechtern. Es wird daher empfohlen, den Zusatz von Linalool auf 2 % zu begrenzen und Hersteller zu verpflichten, Linalool-haltige Liquids mit einem Warnhinweis auf mögliche allergische Reaktionen zu versehen.

1,8-Cineol (1,3,3-Trimethyl-2-oxabicyclo[2.2.2]octan; Eukalyptol)

1,8-Cineol ist ein bityklisches Epoxy-Monoterpen mit campherartigem Geruch, das vorwiegend in Eukalyptus und Lorbeer vorkommt, aber in geringeren Mengen in vielen anderen Pflanzen (Minze, Salbei, Thymian u.a.). 1,8-Cineol ist lipophil und relativ schlecht löslich in Wasser und Glycerin, aber gut löslich in Alkohol und Propylenglykol. Aufgrund der schleimlösenden und bakteriziden Wirkung wird 1,8-Cineol zur adjuvanten oralen und inhalativen Therapie von Atemwegserkrankungen verwendet. Die Substanz ist nicht toxisch und wird von allen Gesundheitsbehörden als sicher eingestuft. Aus diesen Gründen ist 1,8-Cineol als Zusatzstoff in Liquids toxikologisch unbedenklich. Da die Substanz möglicherweise eine Verbesserung der Lungenfunktion bewirkt [12], sollte (ehemaligen) Rauchern die Inhalation von 1,8-Cineol mittels E-Zigaretten nicht verboten sondern explizit empfohlen werden.

Hydroxycitronellal (3,7-Dimethyl-7-hydroxyoctanal)

Hydroxycitronellal ist ein aliphatischer Aldehyd, der in einigen ätherischen Ölen vorkommt und als blumig riechender, an Maiglöckchen erinnernder Duftstoff zur Herstellung von Kosmetika verwendet wird. Die Substanz ist stark lipophil und daher in Wasser und Glycerin nahezu unlöslich, aber gut löslich in Alkohol und Propylenglykol.

Hydroxycitronellal ist nicht toxisch (orale LD₅₀ an der Ratte >5 g/kg, dermal am Kaninchen >2 g/kg). Der NOAEL beträgt 250 mg/kg pro Tag, entsprechend einer täglichen Aufnahme von 18,7 g pro 75 kg. Die EFSA erachtet Hydroxycitronellal als sicher [13]. Hydroxycitronellal ist daher toxikologisch unbedenklich.

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 der Zusatz von Methyleugenol, Estragol, und Para-Hydroxybenzoesäure-Propylester sowie der in Punkt 6. genannten Stoffe, die bei Überschreitung der Grenzwerte gesundheitsschädlich sein könnten, sollte wie vorgesehen untersagt werden.

Schlussfolgerungen

Im vorliegenden Referentenentwurf sind zahlreiche Aromen und Aromastoffe genannt, deren Verwendung in Liquids zukünftig verboten werden soll. Sachlich begründet ist nur das Verbot der in den Punkten 5. und 6. gelisteten Stoffe. Alle anderen genannten Stoffe wurden entweder unreflektiert und sinnbefreit von den Bestimmungen für Tabakerzeugnisse übernommen oder nur inkludiert, weil sie bei den Konsumenten den - vollkommen korrekten - Eindruck erwecken könnten, dass E-Zigaretten weniger schädlich sind als Tabakzigaretten. Es wird also versucht, die Wahrheit zu verschleiern und diese Produkte so unattraktiv wie möglich zu machen. Damit gefährdet man die Gesundheit der Bevölkerung statt diese zu fördern. Wie eingangs erwähnt, sollte der Gesetzgeber im Interesse der öffentlichen Gesundheit den umgekehrten Weg beschreiten und Raucher zum Umstieg motivieren. Dazu ist neben finanziellen Anreizen und sachlicher Information über die Gesundheitsvorteile auch die Verfügbarkeit von Liquids mit einer breiten Vielfalt an Geschmacksrichtungen erforderlich.

Frau Dr. Martina Pötschke-Langer, die in Deutschland als Leiterin der WHO-Kollaborationsstelle für Tabakkontrolle am Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ) die Interessen der WHO vertritt, betont regelmäßig die Gefährdung von Minderjährigen durch die Attraktivität von E-Zigaretten. Das scheint auch ein zentraler Punkt bei der Erstellung dieses Entwurfs gewesen zu sein, in dem die Attraktivität der Produkte minimiert werden soll. In Anbetracht des bevor stehenden Verkaufsverbots von E-Zigaretten an Minderjährige in Deutschland geht dieses Argument allerdings ins Leere. Der Schutz von Kindern und Jugendlichen rechtfertigt keinesfalls das gesetzliche Verbot des Verkaufs an Erwachsene.

Da der Verkauf von Aromen für andere Anwendungen erlaubt bleiben muss, werden die Konsumenten verstärkt geschmacksneutrale Liquids kaufen und diese mit Aromen ihrer Wahl versetzen. Bereits jetzt mischen viele Konsumenten ihre Liquids selbst, können aber bei der Auswahl geeigneter Aromen auf die Angaben des Fachhandels vertrauen. Das Verbot beliebter Aromen in Liquids hätte wohl eine massive Zunahme des Selbstmischens zur Folge und würde aufgrund des Wegfalls der Kennzeichnung der für die Inhalation geeigneten Aromen die Gesundheit der Konsumenten gefährden.

Fazit

Der vorliegende Referentenentwurf widerspricht der Verpflichtung der Regierung zu gesundheitlicher Fürsorge. Aufgrund fehlender Begründung ist der Entwurf nicht mit dem Prinzip der Rechtsstaatlichkeit vereinbar. Es ist offenbar das Ziel der Regulierung, E-Zigaretten möglichst unattraktiv zu machen und damit Raucher vom potentiell lebensrettenden Umstieg auf eine um Größenordnungen weniger schädliche Alternative des Nikotinkonsums abzuhalten.

Da eine derartige Regulierung mündigen Bürgerinnen und Bürgern ohne sachliche Rechtfertigung das Grundrecht auf Selbstbestimmung nimmt und die Gesundheit der Bevölkerung gefährdet anstatt diese zu fördern, ist der vorliegende Referentenentwurf als rechtswidrig und unethisch zu werten.



Dr. Bernhard Michael Mayer

Graz, am 23. November 2015

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
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. Madsen, C., Würtzen, G., and Carstensen, J. (1986) Short-term toxicity study in rats dosed with menthone. *Toxicol. Lett.* **32**, 147-152.
7. (2014) Scientific Opinion on Flavouring Group Evaluation 212, Revision 2 (FGE.212Rev2): α,β -Unsaturated alicyclic ketones and precursors from chemical subgroup 2.6 of FGE.19. *EFSA J.* **12**, 3584pp.
8. (2014) Scientific Opinion on the safety assessment of carvone, considering all sources of exposure. *EFSA J.* **12**, 3806pp.
9. (2013) Scientific Opinion on Flavouring Group Evaluation 06, Revision 4 (FGE.06Rev4): Straight- and branched-chain aliphatic unsaturated primary alcohols, aldehydes, carboxylic acids and esters from chemical groups 1, 3 and 4. *EFSA J.* **11**, 3091pp.
10. (2011) Scientific Opinion on Flavouring Group Evaluation 18, Revision 2 (FGE.18Rev2): Aliphatic, alicyclic and aromatic saturated and unsaturated tertiary alcohols, aromatic tertiary alcohols and their esters from chemical groups 6 and 8.1. *EFSA J.* **9**, 1847pp.
11. Hagvall, L., Bäcktorp, C., Svensson, S., Nyman, G., Börje, A., and Karlberg, A.T. (2007) Fragrance compound geraniol forms contact allergens on air exposure. Identification and quantification of oxidation products and effect on skin sensitization. *Chem. Res. Toxicol.* **20**, 807-814.
12. Juergens, U.R., Dethlefsen, U., Steinkamp, G., Gillissen, A., Repges, R., and Vetter, H. (2003) Anti-inflammatory activity of 1.8-cineol (eucalyptol) in bronchial asthma: a double-blind placebo-controlled trial. *Resp. Med.* **97**, 250-256.
13. (2012) Scientific Opinion on Flavouring Group Evaluation 10, Revision 3 (FGE.10Rev3): Aliphatic primary and secondary saturated and unsaturated alcohols, aldehydes, acetals, carboxylic acids and esters containing an additional oxygenated functional group and lactones from chemical groups 9, 13 and 301. *EFSA J.* **10**, 2563pp.