



Bündnis für Tabakfreien Genuss e.V.

z. Hd. Herrn Dustin Dahlmann

Unter den Linden 21

D-10117 Berlin

Graz, am 26. Februar 2021

Vergleich des Nikotinbedarfs von Rauchern und Nutzern von E-Zigaretten

Sehr geehrter Herr Dahlmann!

Im Rahmen der Verbändeanhörung zum Referentenentwurf eines Gesetzes zur Modernisierung des Tabaksteuergesetzes (Tabaksteuermodernisierungsgesetz - TabStMoG) haben Sie mich um ein wissenschaftliches Gutachten hinsichtlich der möglicherweise unterschiedlichen Wirkungsweise von Nikotin in E-Zigaretten und Tabakzigaretten gebeten, um die Bemessungsgrundlage einer neuartigen Steuer auf nikotinhaltige Flüssigkeiten, die zur Verwendung in elektronischen Zigaretten (E-Zigaretten) geeignet sind, abschätzen zu können. In weiterer Folge werde ich diese nikotinhaltigen Flüssigkeiten gemäß allgemeinem Sprachgebrauch als "Liquids" bezeichnen. In meinen Ausführungen beziehe ich mich auf den Referentenentwurf vom 11. Februar 2021.

Zusammenfassung

In Tabakrauch ist Nikotin an feste und zähflüssige Partikel gebunden, die in tiefe Abschnitte der Lunge gelangen, wo Nikotin rasch und nahezu vollständig resorbiert wird und in den Blutkreislauf gelangt. Im Unterschied dazu besteht das Aerosol von E-Zigaretten aus Flüssigkeitströpfchen, die sich im Mund- und Rachenraum auflösen, sodass Nikotin bereits in oberen Abschnitten der Atemwege resorbiert wird, wodurch die Substanz wesentlich langsamer anflutet und in geringerem Ausmaß aufgenommen wird. Wissenschaftliche Erkenntnisse zeigen, dass die Bioverfügbarkeit von Nikotin aus E-Zigaretten im Vergleich zu Tabakzigaretten etwa 60 % beträgt und dass Nutzer von E-Zigaretten dreimal mehr Nikotin täglich konsumieren als Raucher, um die durch geringere Bioverfügbarkeit und langsamere Anflutung verminderte Wirksamkeit zu kompensieren. Die Annahme im Referentenentwurf, wonach 1 mg Nikotin in Tabakrauch 1 mg Nikotin in Liquids entspricht, ist daher nicht zutreffend.

Im Folgenden finden Sie eine detaillierte Begründung dieser Schlussfolgerung anhand der publizierten Fachliteratur.

Tabakzigaretten

In Tabakrauch liegt Nikotin vorwiegend an feste und zähflüssige Partikel gebunden vor, die in tiefe Abschnitte der Lunge gelangen [1], wo Nikotin in den Alveolen sehr schnell resorbiert wird und in den Blutkreislauf gelangt [2]. Den Anteil eines Stoffes, der nach Applikation in das Blut gelangt bezeichnet man als Bioverfügbarkeit. Beim Rauchen werden 85 - 90 % des eingeatmeten Nikotins resorbiert, bei anderen Applikationsformen ist die Bioverfügbarkeit in unterschiedlichem Ausmaß reduziert und beträgt z.B. bei oraler Verabreichung nur etwa 20 % der applizierten Nikotindosis [1].

In der Suchtforschung geht man davon aus, dass für die befriedigende Wirkung von suchterzeugenden Substanzen die Geschwindigkeit deren Anflutung im Gehirn entscheidend ist. Je schneller die Aufnahme, desto höher das Suchtpotential und die von Konsumenten erwünschte Wirkung [3]. Daher sind Tabakzigaretten hervorragende Werkzeuge für die Etablierung von Suchtverhalten und dessen Befriedigung: nahezu vollständige Resorption von Nikotin sorgt für ausreichende systemisch wirksame Mengen und die schnelle Anflutung des Suchtstoffs erzeugt den von Konsumenten erwünschten "Kick" [4,5].

E-Zigaretten

E-Zigaretten verdampfen Flüssigkeiten und generieren daher keinen Rauch mit festen und zähflüssigen Partikeln, sondern - ähnlich wie medizinische Inhalatoren zur inhalativen Arzneimittel-Therapie - ein Aerosol mit Flüssigkeitströpfchen. Formal bezeichnet man solche Aerosole als Nebel. Umgangssprachlich wird die Emission von E-Zigaretten zumeist als Dampf bezeichnet. Dampf entsteht jedoch erst nach Verdampfung der Aerosol-Partikel in der Umgebungsluft [6]. Die Flüssigkeitströpfchen im Aerosol bestehen aus unterschiedlichen Anteilen von Propylenglykol und Glycerin und enthalten gelöstes Nikotin sowie, in den meisten Fällen, Aromastoffe. Im Unterschied zu den Partikeln in Tabakrauch lösen sich die Tröpfchen bei Kontakt mit Gewebe, vor allem dem Epithel der Mundschleimhaut und der oberen Atemwege, sofort auf, sodass die gelösten Stoffe nicht in tiefe Abschnitte der Lunge gelangen. Durch Resorption oberhalb der Lunge wird auch die Wirkung inhalativer Arzneistoffe beeinträchtigt, ein Problem, das durch Entwicklung neuartiger medizinischer Inhalatoren und fachgerechte Unterweisung der Patienten über korrekte Inhalationstechnik minimiert werden soll [7].

Beim Konsum von E-Zigaretten wird daher ein mehr oder minder großer Anteil des eingeatmeten Nikotins nicht über die Alveolen sondern die Schleimhäute in Mund und Rachen resorbiert. Der Anteil des Nikotins, der direkt in die Lunge gelangt, ist vermutlich von der

Zugtechnik abhängig, dazu liegen aber zurzeit keine Daten vor. Pharmakokinetische Untersuchungen zeigen jedoch, dass sowohl die Geschwindigkeit der Anflutung von Nikotin in den systemischen Kreislauf als auch die maximalen Plasmakonzentrationen von Nikotin im Vergleich zum Rauchen signifikant verzögert bzw. erniedrigt sind (aktueller Übersichtsartikel: [8]). Die vergleichsweise langsame Anflutung von Nikotin vermindert die Suchtbefriedigung von Rauchern, ein Effekt der durch Erhöhung der Konzentration von Nikotin im Liquid - und damit einhergehender Erhöhung der Nikotinmenge pro Zug - teilweise kompensiert werden kann [9].

Vergleich basierend auf der relativen Bioverfügbarkeit von Nikotin

Zur Bioverfügbarkeit von Nikotin aus Tabakrauch stehen umfassende Daten zur Verfügung, in der Literatur findet man aber auch zwei detaillierte Studien, in denen die relative Bioverfügbarkeit von Nikotin aus dem Aerosol von E-Zigaretten ermittelt wurde [10,11].

In Hajek *et al.* (2017) (siehe Tabelle 3 in [10]) wurde die Fläche unter der Nikotin-Plasma-spiegelkurve (Area Under the Curve) von 0-30 Minuten (AUC_{0-30}) für Tabakzigaretten und 9 Typen von E-Zigaretten bestimmt. Für Tabakzigaretten betrug die AUC_{0-30} im Mittel 316,6 min x mg/ml, für E-Zigaretten wurden Werte zwischen 161,0 und 244,9 min x mg/ml gemessen. In Summe betrug die AUC_{0-30} für Nikotin aus E-Zigaretten $185,6 \pm 11,4$ min x mg/ml (Mittelwert \pm S.E.M.), was einer relativen Bioverfügbarkeit von 59,0 % entspricht.

In Ebajemito *et al.* 2020 (siehe Tabelle 3 in [11]) wurde die AUC von Nikotin von 0-120 Minuten ermittelt, weshalb die Absolutwerte der AUC (min x mg/ml) deutlich größer als in Hajek *et al.* 2017 sind. Für zwei Marken konventioneller Zigaretten betrug die AUC_{0-120} im Mittel 691,5 min x mg/ml, für 6 verschiedene Setups von E-Zigaretten wurden Werte zwischen 298 und 628 min x mg/ml gemessen, der Mittelwert \pm S.E.M. beträgt $406,0 \pm 51,3$ min x mg/ml. Im Vergleich zu Tabakrauch war die relative Bioverfügbarkeit von Nikotin somit 58,7 %.

In Anbetracht der vielfältigen Typen untersuchter Modelle von E-Zigaretten und Liquid-Formulierungen ist die Übereinstimmung der Ergebnisse dieser beiden Studien erstaunlich. Eine relative Bioverfügbarkeit von 58,9 % impliziert, dass 1 mg Nikotin in Tabakrauch etwa 1,7 mg Nikotin in Liquids entspricht. Allerdings reflektiert dieser Wert die reale Situation nur unzureichend, da auch die verminderte Suchtbefriedigung von Rauchern aufgrund vergleichsweise langsamer Anflutung von Nikotin zu berücksichtigen ist. Bisher vorliegende Umfrageergebnisse zeigen einhellig, dass E-Zigaretten das Verlangen von ehemaligen Rauchern in geringerem Ausmaß befriedigen als Tabakzigaretten (siehe z.B. [12]), die Stärke dieses Effekts lässt sich jedoch experimentell kaum oder gar nicht ermitteln. Daher werde ich für die Berechnung des Äquivalenzwertes Daten zum zahlenmäßig gut erfassten täglichen Nikotinverbrauch von Rauchern und Nutzern von E-Zigaretten heranziehen.

Vergleich basierend auf dem Nikotinverbrauch von Konsumenten

Zahlreiche Studien belegen, dass sowohl Raucher als auch Nutzer von E-Zigaretten ihren Nikotinkonsum unbewusst an ihren Bedarf anpassen und ihre Nikotinplasmaspiegel weitgehend konstant halten (siehe z.B. [13-15]). Eine 2018 von der deutschen Konsumentenvereinigung IG-ED veröffentlichte Umfrage unter fast 3.000 "Dampfern" zeigt, dass die Anzahl der vor dem Umstieg gerauchten Zigaretten eine relativ präzise Vorhersage des Nikotinbedarfs von Umsteigern erlaubt [16]. Demnach haben Konsumenten individuell unterschiedlichen Bedarf an Nikotin, der nach dem Umstieg weitgehend unverändert bleibt und beim "Dampfen" aufrechterhalten wird. Die jeweils konsumierte Menge an Nikotin kann daher als zuverlässiges Maß für den Vergleich des Nikotinbedarfs von Rauchern und Nutzern von E-Zigaretten herangezogen werden.

Konsumverhalten von Rauchern

Im Referentenentwurf (Seite 18, vorletzter Absatz) nimmt man an, dass Raucher durchschnittlich 15 Zigaretten pro Tag konsumieren. Diese Annahme beruht auf Daten des Deutschen Instituts für Wirtschaftsforschung, wonach 64 % der Raucher 10 bis 24 Zigaretten täglich konsumieren, und ist somit nur eine sehr grobe Schätzung. Präzise aktuelle Daten für Deutschland liefert das Statistische Bundesamt. Demnach wurden im Jahr 2020 in Deutschland täglich 202 Millionen versteuerte Zigaretten geraucht [17]. Bei einer in der DEBRA-Studie [18] zugrunde gelegten Raucherquote von aktuell 27,5 Prozent in der Bevölkerungsgruppe 14+ (72,6 Millionen Bundesbürger) hat somit jeder Raucher - ohne Berücksichtigung des Schwarzmarkts - durchschnittlich 10,1 Zigaretten pro Tag geraucht. Bei *statista.de* findet man auch die Ergebnisse einer aktuellen Umfrage zur Anzahl der täglich gerauchten Zigaretten. Demnach haben im Jahr 2020 zwei Drittel (66 %) der Raucher in Deutschland 6 bis 20 Zigaretten täglich konsumiert [19]. In dieser Umfrage wurden fünf Kategorien abgefragt, nach Gewichtung der Mittelwerte dieser Kategorien auf die jeweiligen Häufigkeiten erhält man einen Wert von 12,5 Zigaretten pro Tag. Die im Vergleich zu 10,1 etwas größere Zahl reflektiert wahrscheinlich den Konsum illegal importierter Zigaretten. Somit erscheint die Annahme berechtigt, dass Raucher in Deutschland durchschnittlich 12 Zigaretten täglich rauchen. Gemäß der gesetzlich festgelegten maximalen Nikotinemission von 1 mg/Zigarette konsumieren Raucher demnach - **12 mg Nikotin pro Tag** bzw. **4,38 g Nikotin pro Jahr**.

Konsumverhalten der Nutzer von E-Zigaretten

In der neueren Fachliteratur (seit 2017) findet man drei Publikationen mit den erforderlichen Informationen zum täglichen Verbrauch an Liquid und Nikotin von vier europäischen

Kohorten (zweimal Belgien, Niederlande und Griechenland) [20-22]. Die relevanten Ergebnisse sind hier tabellarisch zusammengefasst:

| Studie | Volumen (ml/Woche) | Nikotinkonzentration (mg/ml) | Nikotin (mg/Woche) |
|--|--------------------|------------------------------|--------------------|
| Adriaens <i>et al.</i> , 2017 ¹ | 41,4 | 8,05 ^a | 333 |
| Diamantopoulou <i>et al.</i> , 2019 ² | 35,7 | 7,2 | 257 |
| Smets <i>et al.</i> , 2019 (NL) ³ | 22 | 8,9 | 195,8 |
| Smets <i>et al.</i> , 2019 (B) ³ | 62,9 | 3,3 | 207,6 |
| Mittelwerte \pm S.E.M. | 40,5 \pm 8,50 | 6,9 \pm 1,23 | 248,3 \pm 31,17 |

¹[20], Tabelle 3; ²[21], Tabelle 2; ³[22], Tabelle 2; ^agewichteter Mittelwert.

Die Ergebnisse von Smets *et al.* (2019) [22] sind besonders interessant, da sie mit zwei Kohorten erhalten wurden, die signifikant unterschiedliches Konsumverhalten zeigten. Die Kohorte aus den Niederlanden verbrauchte vergleichsweise wenig Liquid (22 ml/Woche) mit einer mittleren Nikotinkonzentration von 8,9 mg/ml, während die Kohorte aus Belgien fast dreimal so viel Liquid konsumierte (62,9 ml), jedoch mit einer viel niedrigeren Nikotinkonzentration von 3,3 mg/ml. Die Menge an konsumiertem Nikotin war in beiden Kohorten nahezu identisch. Diese Ergebnisse bestätigen, dass Nutzer von E-Zigaretten die Nikotinaufnahme unbewusst an ihren Bedarf anpassen und niedrige Nikotinkonzentrationen der benutzten Liquids durch erhöhten Verbrauch an Liquid kompensieren. Das täglich konsumierte Volumen an Liquid ist daher für die gegenständliche Diskussion irrelevant.

Die gemittelten Ergebnisse der publizierten Studien zeigen, dass Nutzer von E-Zigaretten durchschnittlich **35,5 mg Nikotin pro Tag** bzw. **12,96 g Nikotin pro Jahr** konsumieren. Dieser Wert stimmt gut mit dem Ergebnis der Umfrage der IG-ED in Deutschland überein [16], sodass die vorliegende Schätzung trotz erheblicher individueller Unterschiede relativ robust zu sein scheint.

Berechnung der äquivalenten Nikotinmenge

Die Abschätzung der äquivalenten Nikotinmenge durch das Bundesministerium der Finanzen findet man im Referentenentwurf auf Seite 18 (letzter Absatz):

"Es wird davon ausgegangen, dass 1 ml nikotinhaltige Substanz einer durchschnittlichen Konzentration von 10 mg/ml Nikotin 10 Tabakzigaretten ersetzt."

Die Behörde geht also davon aus, dass 1 mg Nikotin in Tabakrauch 1 mg Nikotin in Liquids entspricht. Diese schlichte Annahme mag plausibel und naheliegend erscheinen, widerspricht aber den Tatsachen.

Für die Berechnung der Äquivalenz ist es wesentlich, die Unterschiede in der Aufnahmekinetik von Nikotin zu berücksichtigen. Tatsächlich zeigen die publizierten Daten zum Verhalten der Konsumenten, dass 12 mg Nikotin im Tabakrauch äquivalent zu 35,5 mg Nikotin in Liquids sind, bzw. **1 mg Nikotin in Tabakrauch etwa 3 mg Nikotin in Liquids** entspricht.

Der erhöhte Nikotinverbrauch bei der Nutzung von E-Zigaretten beruht auf deutlich verminderter Disposition des Aerosols in tiefen Abschnitten der Lunge. Die schlechtere Lungengängigkeit hat verringerte Bioverfügbarkeit und verzögerte Resorption von Nikotin und damit geringere Suchtbefriedigung zur Folge, weshalb Nutzer von E-Zigaretten einen etwa dreimal höheren Nikotinbedarf haben als Raucher.

Mit freundlichen Grüßen



(Univ.-Prof. Dr. Bernhard-Michael Mayer)



Referenzen

1. Nazaroff, W. W., Hung, W. Y. & Sasse, A. G. B. M. Predicting regional lung deposition of environmental tobacco smoke particles. *Aerosol Sci. Technol.* **19**, 243-254 (1993) DOI: 10.1080/02786829308959633
2. Hukkanen, J., Jacob III, P. & Benowitz, N. L. Metabolism and disposition kinetics of nicotine. *Pharmacol. Rev.* **57**, 79-115 (2005) DOI: 10.1124/pr.57.1.3
3. Busto, U., Bendayan, R. & Sellers, E. M. Clinical pharmacokinetics of non-opiate abused drugs. *Clin. Pharmacokinet.* **16**, 1-26 (1989) DOI: 10.2165/00003088-198916010-00001
4. Henningfield, J. E. & Keenan, R. M. Nicotine delivery kinetics and abuse liability. *J. Consult. Clin. Psychol.* **61**, 743-750 (1993) DOI: 10.1037//0022-006x.61.5.743
5. Benowitz, N. L. Pharmacology of nicotine: Addiction, smoking-induced disease, and therapeutics. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* **49**, 57-71 (2009)
6. Martuzevicius, D., Prasauskas, T., Setyan, A., O'Connell, G., Cahours, X., Julien, R. & Colard, S. Characterisation of the spatial and temporal dispersion differences between exhaled e-cigarette mist and cigarette smoke. *Nicotine Tob. Res.* **21**, 1371-1377 (2019) DOI: 10.1093/ntr/nty121
7. Yildiz-Peköz, A. & Ehrhardt, C. Advances in pulmonary drug delivery. *Pharmaceutics* **12**, 911 (2020) DOI: 10.3390/pharmaceutics12100911
8. Jacobson, K., Martinez, J., Larroque, S., Jones, I. W. & Paschke, T. Nicotine pharmacokinetics of electronic cigarettes: A pooled data analysis from the literature. *Toxicol. Rep.* **8**, 84-95 (2021) DOI: 10.1016/j.toxrep.2020.12.016
9. St Helen, G., Nardone, N., Addo, N., Dempsey, D., Havel, C., Jacob, P. & Benowitz, N. L. Differences in nicotine intake and effects from electronic and combustible cigarettes among dual users. *Addiction* **115**, 757-767 (2020) DOI: 10.1111/add.14884
10. Hajek, P., Przulj, D., Phillips, A., Anderson, R. & McRobbie, H. Nicotine delivery to users from cigarettes and from different types of e-cigarettes. *Psychopharmacology* **234**, 773-779 (2017) DOI: 10.1007/s00213-016-4512-6
11. Ebajemito, J. K., McEwan, M., Gale, N., Camacho, O. M., Hardie, G. & Proctor, C. J. A randomised controlled single-centre open-label pharmacokinetic study to examine various approaches of nicotine delivery using electronic cigarettes. *Sci. Rep.* **10**, 19980 (2020) DOI: 10.1038/s41598-020-76610-4
12. Weaver, S. R., Heath, J. W., Ashley, D. L., Huang, J., Pechacek, T. F. & Eriksen, M. P. What are the reasons that smokers reject ENDS? A national probability survey of U.S. Adult smokers, 2017-2018. *Drug Alcohol Depend.* **211**, 107855 (2020) DOI: 10.1016/j.drugalcdep.2020.107855
13. Scherer, G. & Lee, P. N. Smoking behaviour and compensation: a review of the literature with meta-analysis. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* **70**, 615-628 (2014) DOI: 10.1016/j.yrtph.2014.09.008

14. Dawkins, L. E., Kimber, C. F., Doig, M., Feyerabend, C. & Corcoran, O. Self-titration by experienced e-cigarette users: blood nicotine delivery and subjective effects. *Psychopharmacology (Berl)* **233**, 2933-2941 (2016) DOI: 10.1007/s00213-016-4338-2
15. Dawkins, L., Cox, S., Goniewicz, M., McRobbie, H., Kimber, C., Doig, M. & Kosmider, L. 'Real-world' compensatory behaviour with low nicotine concentration e-liquid: subjective effects and nicotine, acrolein and formaldehyde exposure. *Addiction* **113**, 1874-1882 (2018) DOI: 10.1111/add.14271
16. Interessengemeinschaft E-Dampfen e.V. (IG-ED). Nikotinempfehlung. (2018) <https://ig-ed.org/2018/05/nikotinempfehlung/>
17. Statistisches Bundesamt. Annähernder Verbrauch von Tabakwaren. (2021) <https://www.destatis.de/DE/Themen/Staat/Steuern/Verbrauchssteuern/Tabellen/tabakwaren.html>
18. DEBRA Study. Deutsche Befragung zum Rauchverhalten. (2020) <http://www.debra-study.info>
19. statista. Wie viele Zigaretten rauchen Sie pro Tag? (2020) <https://de.statista.com/prognosen/999859/deutschland-zigarettenkonsum-von-rauchern>
20. Adriaens, K., Van Gucht, D. & Baeyens, F. Differences between dual users and switchers center around vaping behavior and its experiences rather than beliefs and attitudes. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **15**, 12 (2018) DOI: 10.3390/ijerph15010012
21. Diamantopoulou, E., Barbouni, A., Merakou, K., Lagiou, A. & Farsalinos, K. Patterns of e-cigarette use, biochemically verified smoking status and self-reported changes in health status of a random sample of vapes shops customers in Greece. *Intern. Emerg. Med.* **14**, 843-851 (2019) DOI: 10.1007/s11739-018-02011-1
22. Smets, J., Baeyens, F., Chaumont, M., Adriaens, K. & Van Gucht, D. When less is more: Vaping low-nicotine vs. high-nicotine E-liquid is compensated by increased wattage and higher liquid consumption. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **16**, 723 (2019) DOI: 10.3390/ijerph16050723