

Stellungnahme 054/2026doi <https://doi.org/10.17590/20261002-144544-0>

2. Oktober 2026

**Höchstmengenvorschläge für den Einsatz von
Kühlstoffen in E-Zigaretten****In Kürze**

- In E-Zigaretten wird eine Vielzahl an Kühlstoffen eingesetzt, die während des Dampfens ein Kälteempfinden auslösen. Die bekannteren Stoffe sind Eucalyptol oder Menthol. Marktdaten aus dem einheitlichen elektronischen Portal der EU zur Übermittlung von Informationen über Tabakerzeugnisse, E-Zigaretten und Nachfüllbehälter (EU-CEG) zeigen, dass in den mehr als 176.000 registrierten Produkten mindestens einer der in dieser Stellungnahme bewerteten Kühlstoffe enthalten ist. Mehr als 60.000 dieser Produkte verwenden auch mehrere Kühlstoffe.
- Zur Vermeidung von bestimmten Gesundheitsrisiken durch diese Stoffe schlägt das Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) Höchstmengen für elf Kühlstoffe in E-Zigaretten vor. Das BfR wendet bei der gesundheitlichen Risikobewertung gängige Methoden der Chemikalienbewertung der Europäischen Chemikalienagentur (ECHA) an. Da es weder Human- noch Tierdaten zur toxikologischen Wirkung dieser erhitzten Stoffe oder ihrer Zersetzungsprodukte bei Inhalation und Aufnahme über die Atemwege gibt, stützt sich das BfR auf Fütterungsstudien von Tieren, also auf Daten zur Aufnahme der Stoffe über den Magen-Darmtrakt. Diese Datenlücke schränkt die Risikobewertung allerdings signifikant ein; die Datenqualität ist niedrig und die Risikobewertung mit großen Unsicherheiten behaftet.
- Bei der Festlegung von gesetzlichen Höchstmengen für einzelne Kühlstoffe ist zu berücksichtigen, dass die Hersteller Ersatzstoffe nutzen könnten, für die die Datenlage für eine gesundheitliche Risikobewertung teilweise deutlich schlechter ist als für die elf hier betrachteten Kühlstoffe. Aus Sicht des BfR sollte der Markt beobachtet werden, um Veränderungen und Ausweichbewegungen bei den verwendeten Kühlstoffen nachverfolgen zu können.

1 Gegenstand der Bewertung

In der vorliegenden Stellungnahme werden Höchstmengen für die Verwendung von Kühlstoffen in Flüssigkeiten für E-Zigaretten (sog. E-Liquids) vorgeschlagen. Im Fokus dieser Bewertung stehen die Kühlstoffe Isopulegol / Coolact P, Menthylacetat, L-Menthylactat, Coolact 10, Menthon, Frescolat MGA, Eucalyptol, WS-12, WS-23, WS-3, WS-5 und Menthol, welche in E-Liquids eingesetzt werden und während der Inhalation des Aerosols ein Kälteempfinden vermitteln (Tabelle 1). Anlass für diese Bewertung sind die hohe Verbreitung von Kühlstoffen in E-Liquids sowie die in vorherigen Stellungnahmen des BfR identifizierten Gesundheitsrisiken (BfR, 2025; BfR, 2026). Aufgrund fehlender toxikologischer Daten zur Wirkung bei Inhalation der Kühlstoffe werden Fütterungsstudien in Versuchstieren für die Ableitung von Höchstmengen herangezogen. Diese Herangehensweise ist für den Konsum von Kühlstoffen durch die Inhalation von erhitzten E-Liquid-Aerosolen mit großen Unsicherheiten behaftet, basiert jedoch im Kern auf etablierten Methoden der Chemikalienbewertung und erlaubt eine Neubetrachtung bei zukünftiger Verfügbarkeit von geeigneten inhalationstoxikologischen Daten.

2 Ergebnis

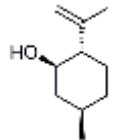
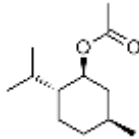
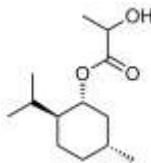
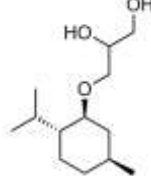
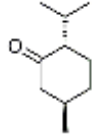
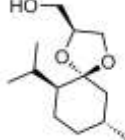
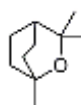
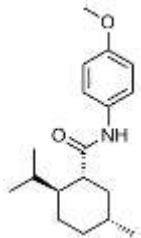
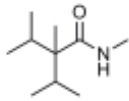
Als Grundlage für das hier vorgeschlagene Höchstmengenkonzept wird in einem ersten Schritt eine Expositionsschätzung für individuelle Kühlstoffe durchgeführt. Darauffolgend werden unter Berücksichtigung geeigneter Bewertungsfaktoren stoffspezifische DNELs (*derived no-Effect Levels*; Expositionsgrenzwerte, unterhalb derer keine Beeinträchtigung der menschlichen Gesundheit zu erwarten ist) abgeleitet. Auf deren Basis erfolgt die Bestimmung von RCRs (Risk Characterization Ratios; Verhältnis von Exposition zu DNEL für einen bestimmten Kühlstoff) und zuletzt die Ableitung kühlstoffspezifischer Höchstmengen für E-Liquids. Dieses Bewertungskonzept folgt den Leitlinien der Europäischen Chemikalienagentur (ECHA) zu Informationsanforderungen und Stoffsicherheitsbeurteilung, Kapitel R.8, im Folgenden als ECHA-Leitlinie, Kapitel R.8 (ECHA 2012) bezeichnet, für die Bewertung von Chemikalien der ECHA nach REACH-Verordnung (EG) Nr. 1907/2006.

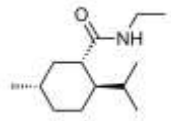
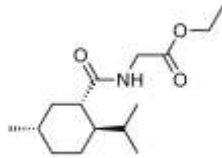
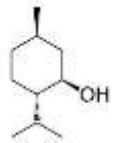
Eine Unsicherheitsbetrachtung am Ende dieser Stellungnahme identifiziert eine Reihe von relevanten Aspekten, die bei der Anwendung dieses Höchstmengenkonzepts berücksichtigt werden müssen.

2.1 Expositionsschätzung:

Die Exposition gegenüber Inhaltsstoffen in E-Liquids durch den Konsum von E-Zigaretten ergibt sich aus dem täglichen Verbrauch, also der konsumierten Menge (z. B. das täglich konsumierte E-Liquid-Volumen) und dem Gehalt, also der Konzentration der betrachteten Stoffe (z. B. Gewichtsprozent des Kühlstoffs im E-Liquid). Diese sowie weitere in dieser Stellungnahme verwendeten Expositionsparameter werden im Folgenden erläutert.

Tabelle 1: Identifizierungsparameter der bewerteten Kühlstoffe.

Kühlstoff chemischer- Name**	CAS-Nummer*	JECFA- Nummer	FLAVIS- Nummer	FEMA- Nummer	Strukturformel**
Coolact P Isopulegol	89-79-2, 104870-56-6, 7786-67-6, 50373-36-9	755	02.067	2962	
Menthylacetat Menthylacetat	89-48-5, 2230-87-7, 16409-45-3, 2623-23-6	431	09.016	2668	
Frescolat ML L-Menthylactat	59259-38-0, 61597-98-6, 17162-29-7	433	09.551	3748	
Coolact 10 3-L-Menthoxy- propan-1,2-diol	87061-04-9, 207792-35-6	1408	02.224	3784	
Menthon 5-Methyl-2- (propan-2-yl) cyclohexan-1- on	89-80-5, 14073-97-3, 1074-95-9, 3391-87-5, 491-07-6	429	07.176, 07.078	2667	
Frescolat MGA Menthon 1,2- glycerolketal	63187-91-7, 577746-42-0, 1160173-26-1	446	06.120	3808	
Eucalyptol 1,8-Cineol	470-82-6	1234	03.001	2465	
WS-12 (1R,2S,5R)-2- Isopropyl-N-(4- methoxyphenyl) -5-methylcyclo- hexancarbox- amid	68489-09-8	2079	16.123	4681	
WS-23 N,2,3- Trimethyl-2-iso- propyl- butyramid	51115-67-4	1595	16.053	3804	

Kühlstoff chemischer- Name**	CAS-Nummer*	JECFA- Nummer	FLAVIS- Nummer	FEMA- Nummer	Strukturformel**
WS-3 N-Ethyl-2- isopropyl-5- methylcyclo- hexancarbox- amid	39711-79-0	1601	16.013	3455	
WS-5 Ethyl 2- [[[(1R,2S,5R)-5- methyl-2- propan-2-yl- cyclohexancar- bonyl]amino] acetat	68489-14-5	1776	16.111	4309	
Menthol 5-Methyl-2- (propan-2- yl)cyclohexan-1- ol	89-78-1, 15356-60-2, 2216-51-5, 1490-04-6	427	02.015	2665	

* Die hier gezeigten CAS-Nummern schließen bei einigen Substanzen weitere Isomere als die in der letzten Spalte gezeigten Stoffe mit ein.

**Bei Stereoisomeren wird exemplarisch nur die Strukturformel eines Isomers gezeigt. Auch bei der Nennung des chemischen Namens (Spalte 1) wird häufig nur ein Stereoisomer genannt.

Täglicher Verbrauch:

Als Basis für eine Expositionsschätzung wird der tägliche E-Liquid-Verbrauch herangezogen. Dieser hängt unter anderem von den verwendeten Verdampfern ab und kann auch innerhalb einzelner Geräte aufgrund unterschiedlicher Verdampfungsparameter (z. B. Luftdurchsatz und Leistung) erheblich variieren.

Die aus verschiedenen internationalen Studien zum täglichen E-Liquid-Verbrauch extrahierten Verbrauchsmengen sind in Tabelle 2 dargestellt. In einer US-amerikanischen Studie mit 91 Teilnehmenden lag der durchschnittliche E-Liquid-Konsum beispielsweise bei 6,3 ml pro Tag (Tillery et al., 2023). Eine Studie aus dem Jahr 2013 (1334 Teilnehmende) berichtete tägliche E-Liquid-Verbrauchsmengen zwischen 2 und 7 ml, mit einem Mittelwert von 3,4 ml (Dawkins et al., 2013), wobei überwiegend modulare Systeme einschließlich Sub-Ohm-Geräten verwendet wurden. Eine griechische Studie mit 309 Personen ergab einen Durchschnittskonsum von 5,1 ml pro Tag (Diamantopoulou et al., 2019). Eine weitere Untersuchung aus Maryland, USA, ergab bei 100 Personen, die ausschließlich E-Zigaretten nutzten, einen mittleren Tageskonsum von 7,6 ml. In dieser Studie wurden auch Extremwerte von bis zu 240 ml pro Woche berichtet – das entspricht einem Konsum von bis zu 34,3 ml pro Tag (Aherrera et al., 2020). Auf der Grundlage des in Tabelle 2 dargestellten Konsums ergibt sich als Gesamtdurchschnitt der zitierten Studien eine tägliche Aufnahme von 5,8 ml E-Liquid.

Die Übertragbarkeit solcher Studiendaten auf andere Länder ist jedoch aufgrund von Unterschieden bei den verfügbaren Produkten und beim Konsumverhalten eingeschränkt. Zudem beeinflusst die relativ geringe Teilnehmerzahl die Aussagekraft einiger Studien. Daher

fokussiert sich die dieser Stellungnahme zugrunde liegende Expositionsschätzung auf Daten des Universitätsklinikums Düsseldorf zur Deutschen Befragung zum Rauchverhalten (DEBRA-Studie). Hier wurde bei 187 Jugendlichen und jungen Erwachsenen im Zeitraum von 2016 bis 2020 ein durchschnittlicher Tageskonsum von 2,1 ml bei Einwegprodukten und 4,6 ml bei nachfüllbaren Geräten festgestellt; der maximale Tagesverbrauch betrug bis zu 40 ml (Gali et al., 2022). In einer weiteren Untersuchung wurden für den Zeitraum von 2016 bis 2023 DEBRA-Studiendaten ausgewertet und ergaben signifikante Unterschiede für die täglich konsumierte E-Liquid-Menge in Abhängigkeit von den verwendeten Gerätetypen. Nutzer von Einweggeräten verbrauchten durchschnittlich 5,85 ml E-Liquid pro Tag. Das sind 2,15 ml mehr als Nutzer von Pod-Systemen, aber 3,68 ml weniger als Nutzer von Tanksystemen (Klosterhalfen et al., 2025).

Tabelle 2: Übersicht der verfügbaren internationalen Studien zum durchschnittlichen täglichen Verbrauch an E-Liquid.

Studie	durchschnittlicher täglicher Verbrauch (ml)	Land bzw. Region	Zahl der Teilnehmenden
Dawkins et al., 2013	3,4	Europa	1334
Adriaens et al., 2017	5,4	Niederlande	100
Diamantopoulou et al., 2019	5,1	Griechenland	309
Smets et al., 2019	3,1	Niederlande	150
Smets et al., 2019	8,9	Belgien	274
Soar et al., 2019	6,8	England	27
Aherrera et al., 2020	7,6	USA	100
Gali et al., 2022	4,6	Deutschland	187
Tillery et al., 2023	6,3	USA	91
Klosterhalfen et al., 2025	5,8	Deutschland	1398

Für die vorliegende Stellungnahme wurden die Daten der DEBRA-Studie herangezogen, die den Zeitraum von Juni 2016 bis April 2026 umfassen (Institut für Allgemeinmedizin, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf; <https://www.debra-study.info/>). Daraus wurden mithilfe von SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) verschiedene Konsumszenarien in Perzentilen berechnet (Tabelle 3). Der Datensatz umfasst 115 024 Befragte, von denen 2056 E-Zigaretten konsumierten (Stand: April 2026). Für die Berechnung wurden 364 Personen berücksichtigt, die täglich wiederbefüllbare E-Zigaretten konsumierten.

Tabelle 3: E-Liquid-Verbrauchsniveaus: Mittelwert und Perzentile (P05 – P95) gemäß DEBRA-Daten (alle Werte in ml/d).

Mittelwert	P05	P25	P50	P75	P95
7,3	1	3	5	10	20

Transferrate:

Ein wichtiger Parameter zur Bestimmung der Exposition der durch den Konsum von E-Zigaretten inhalierten Inhaltsstoffe ist die Transferrate des jeweiligen Stoffes aus dem E-Liquid in das Aerosol. Diese ist von verschiedenen Parametern wie z. B. den intrinsischen Eigenschaften des Stoffs selbst, der Leistung sowie dem Luftdurchsatz der E-Zigarette abhängig.

Zur Übertragungseffizienz dieser Substanzen vom E-Liquid in das Aerosol sind kaum Daten verfügbar. Jedoch wurde beispielsweise für Menthon eine Übertragung von mehr als 99 % und für Menthol von mehr als 86 % berichtet (Behar et al., 2018). Ein allgemeiner Trend kann für die hier betrachteten Kühlstoffe aufgrund der unterschiedlichen chemischen Strukturen und den daraus resultierenden abweichenden physikalisch-chemischen Eigenschaften nicht abgeleitet werden. Daher wird bei fehlenden Daten für eine konservative Schätzung von vollständigem Transfer ausgegangen und eine Transferrate aus dem E-Liquid in das Aerosol von 100 % angenommen.

Stoffkonzentrationen:

Grundlage der vorliegenden Bewertung bilden Angaben zum Vorkommen und zur Konzentration von Kühlstoffen in verschiedenen Produkten aus dem einheitlichen elektronischen Portal der EU zur Übermittlung von Informationen über Tabakerzeugnisse, E-Zigaretten und Nachfüllbehälter (EU-CEG). Die Daten belegen die weite Verbreitung der bewerteten Kühlstoffe in E-Liquids auf dem deutschen Markt.

Zur Abschätzung der Exposition gegenüber Kühlstoffen in E-Zigaretten wurden die von den Herstellern bzw. Inverkehrbringern im EU-CEG gemeldeten Angaben systematisch durch das Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL) hinsichtlich Häufigkeit und Konzentrationen von Kühlstoffen in E-Liquids ausgewertet (Stand: Mai 2026).

Es wurde das 95. Perzentil (d. h. 95 % aller gemeldeten Konzentrationen liegen unter diesem Wert) der vorliegenden EU-CEG-Datenbasis herangezogen, um konservative, aber realistische Einsatzmengen der Kühlstoffe abzubilden, ohne sich auf extreme Ausreißer zu stützen (Tabelle 4).

Expositionsmodell:

Für die Expositionsschätzung sind die auf Grundlage der EU-CEG-Daten ermittelten 95. Perzentile der Konzentrationen sowie die tägliche inhalative Aufnahme bei verschiedenen angenommenen Konsummengen an E-Liquid pro Tag in Tabelle 4 zusammengefasst. Als Konsumniveaus wurden 5 ml (50. Perzentil, P50), 10 ml (75. Perzentil, P75) und 20 ml (95. Perzentil, P95) gewählt. P50 entspricht dem Median und repräsentiert somit einen mittleren täglichen Verbrauch innerhalb der betrachteten Population. P75 beschreibt den täglichen Verbrauchwert, unterhalb dessen 75 % der betrachteten Population liegen. Gemäß den

Leitlinien der Europäischen Behörde für Lebensmittelsicherheit (EFSA) dient das 75. Perzentil als standardmäßiger Ausgangspunkt für die Bewertung längerfristiger Expositionen (EFSA, 2022). Das 95. Perzentil (P95) stellt ein hohes, aber weiterhin realistisches Expositionsszenario dar und wird häufig als konservativer, für den Verbraucherschutz relevanter Ansatz in der regulatorischen Risikobewertung verwendet, auch im Kontext internationaler Bewertungsansätze verschiedener Behörden und Organisationen.

Tabelle 4: Geschätzte tägliche inhalative Kühlstoffaufnahme (mg/m³ Atemluft pro Tag) auf Grundlage der EU-CEG-Daten (Gehaltsangaben und Produktanzahl; 2023 – 2026) und verschiedener E-Liquid-Konsummengen auf Basis der DEBRA-Daten, ausgehend von einem täglichen durchschnittlichen Atemvolumen von 20 m³ und einer über 24 h gleichmäßig verteilten inhalativen Exposition.

Stoff	95. Perzentil (P95) des Gehalts (mg/ml)	Anzahl Produkte mit dem jeweiligen Kühlstoff (n = 176 283 Produkte mit ≥ 1 der 12 Kühlstoffe)	Aufnahme bei 5 ml/d, entspricht P50 des Konsums (mg/m ³ /d)	Aufnahme bei 10 ml/d, entspricht P75 des Konsums (mg/m ³ /d)	Aufnahme bei 20 ml/d, entspricht P95 des Konsums (mg/m ³ /d)
Isopulegol / Coolact P	1,8	2 626	0,5	0,9	1,8
Coolact 10	60,2	43	15,1	30,1	60,2
Frescolat MGA	3,0	73	0,8	1,5	3,0
Eucalyptol	4,9	13 534	1,2	2,5	4,9
WS-12 ¹	12,5	1	3,1	6,3	12,5
Menthon	21,0	8 662	5,3	10,5	21,0
L-Menthylactat	3,0	608	0,8	1,5	3,0
Menthylacetat	9,3	12 789	2,3	4,7	9,3
WS-23	71,5	148 276	17,9	35,8	71,5
WS-5	16,5	988	4,1	8,3	16,5
WS-3	25,0	26 688	6,3	12,5	25,0
Menthol	36,4	55 969	9,1	18,2	36,4

¹Für WS-12 war zum Zeitpunkt der Abfrage im EU-CEG lediglich ein Produkt mit einer Konzentration von 12,5 mg/ml registriert.

Gesamtexposition:

Bei der bisherigen Betrachtung wurden die Aufnahmemengen der Kühlstoffe separat ermittelt. In der realen Anwendung kann die Gesamtexposition gegenüber Kühlstoffen höher ausfallen, da viele E-Liquids Mischungen sind, die mehrere Kühlstoffe enthalten. Dies wird durch die Angaben aus dem EU-CEG verdeutlicht (Stand: Mai 2026). In zahlreichen E-Liquids werden mehrere Kühlstoffe kombiniert. So wurden von den 176.283 Produkten, die mindestens einen der in Tabelle 4 beschriebenen Kühlstoffe enthalten, 63.581 Produkte als Mischungen aus zwei oder mehreren Kühlstoffen identifiziert. Vereinzelt wurden Produkte gemeldet, die bis zu acht verschiedene Kühlstoffe enthalten. So wird Menthol in 55 970 notifizierten Produkten verwendet, davon in 14 098 als einziger Kühlstoff. In den übrigen

Fällen wird es mit bis zu sieben weiteren Kühlstoffen kombiniert. Berücksichtigt man die Summe der Konzentrationen aller Kühlstoffe in jedem der erfassten Produkte, liegt das 95. Perzentil dieser Konzentrationssummen bei 74 mg/ml.

Darüber hinaus ist zu berücksichtigen, dass einige der hier betrachteten Kühlstoffe zusätzlich über Lebensmittel oder andere Verbraucherprodukte aufgenommen werden können, was die systemische Gesamtexposition weiter erhöht.

2.2 Toxikologischer Bewertungsansatz

Verfügbarkeit von Studien zur toxikologischen Bewertung:

Für die Bewertung des mit dem inhalativen Konsum eines Inhaltsstoffs eines E-Liquids verbundenen gesundheitlichen Risikos sollten grundsätzlich valide inhalationstoxikologische Studien herangezogen werden. Solche Studien liegen jedoch für die hier betrachteten Kühlstoffe nicht vor. Daher können mögliche lokale inhalationstoxische Effekte in den Atemwegen bei der Ableitung von Höchstmengen nicht berücksichtigt werden. Diese Datenlücke stellt eine signifikante Einschränkung für die Risikobewertung der hier betrachteten Kühlstoffe dar. Als extreme Beispiele für inhalationstoxische Effekte seien hier die aus den USA im Jahr 2019 berichteten akuten Lungenschäden mit ca. 2800 Patienten und 68 Todesfällen aufgeführt (EVALI; *E-Cigarette, or vaping, Product use-associated Lung Injury*), die vermutlich durch in E-Liquids enthaltenes Vitamin-E-Acetat und dessen thermische Zersetzungsprodukte im erhitzten Aerosol ausgelöst wurden. Ein weiteres Beispiel ist das in Butter- bzw. Popcornaroma beim Erhitzen freigesetzte Diacetyl, dessen Inhalation eine chronische Lungenerkrankung auslösen kann (*Bronchiolitis obliterans*, dieses Krankheitsbild wird auch als „Popcorn-Lunge“ bezeichnet). Beide Stoffe (Vitamin-E-Acetat und Butteraromastoff) sind auf Basis von oralen Tierstudien durch die EFSA bezogen auf den Lebensmittelverzehr als unbedenklich bewertet worden; diese Bewertungen sind jedoch nicht ohne Weiteres auf eine inhalative Exposition übertragbar.

Zudem entspricht das typische Design von Inhalationsstudien (z. B. subchronische 90-Tage-Inhalationsstudie nach OECD TG 413) nicht dem Expositionsszenario für den Konsum von E-Zigaretten, da der verabreichte Stoff während der Erzeugung des zu inhalierenden Aerosols nicht erhitzt wird. Dadurch werden Risiken nicht erfasst, die durch potentiell gesundheitsgefährdende Reaktions- oder Pyrolyseprodukte vermittelt werden, die bei der Erhitzung in der E-Zigarette entstehen können.

Thermische Zersetzung:

Beim Konsum einer E-Zigarette kommt es bei der Erzeugung des Aerosols typischerweise zu einer Erhitzung des E-Liquids im Bereich von ca. 150 bis 250 °C. Unter diesen Bedingungen ist einerseits ein Zerfall von toxikologisch relevanten Komponenten des Gemischs in unproblematische Verbindungen möglich, was zu einer Verringerung der intern verfügbaren Stoffkonzentrationen des Problemstoffs führen würde. Andererseits können durch den Erhitzungsprozess auch gesundheitlich bedenkliche Verbindungen entstehen, die im E-Liquid nicht oder in geringerer Konzentration vorhanden waren. So ist für Inhaltsstoffe wie z. B. Sucralose bekannt, dass beim Erhitzen des E-Liquids während der Nutzung von E-Zigaretten

gesundheitlich problematische Chlorpropanole entstehen können¹. Zudem existieren Berichte über die Entstehung giftiger Stoffe beim Konsum von acetylierten Cannabinoiden mittels E-Zigarette, die auf die Acetylgruppe zurückzuführen sind (Evans et al., 2026). Solche Acetylgruppen finden sich auch bei Kühlstoffen wie Menthylacetat, wobei für bestimmte acetylierte Verbindungen die Bildung von Ketenen beim Erhitzen bzw. Verdampfen nachgewiesen wurde (Wang et al., 2024; Evans et al., 2026).

Für die in dieser Bewertung betrachteten Kühlstoffe lagen zu möglichen thermischen Zersetzungsprodukten keine Informationen vor. Diese Datenlücke stellt eine signifikante Einschränkung für die Risikobewertung dar.

Inhalative Aufnahme:

Die Exposition gegenüber Kühlstoffen erfolgt beim Dampfen primär inhalativ über die Atemwege. Da sich aber beim Einatmen der Aerosole von E-Zigaretten auch Flüssigkeitströpfchen auf den Schleimhäuten in Mund und oberen Atemwegen absetzen können, werden Kühlstoffe auch dermal und durch anschließendes Verschlucken oral aufgenommen (Mischaufnahme). Studien zur pulmonalen Absorption zeigen, dass die Bioverfügbarkeit von inhalativ aufgenommenen Stoffen unterschiedlich sein kann. Beispielsweise wird für Menthol eine sehr hohe inhalative und orale Verfügbarkeit angenommen².

Für die vorliegende Bewertung wurden mangels Verfügbarkeit inhalativer Studien ausschließlich orale Tierstudien herangezogen. Dabei wird sowohl für die orale als auch für die extrapolierte inhalative Exposition der Kühlstoffe von einer vollständigen Absorption (100 %) ausgegangen. Zur Absicherung dieser Annahme wurde die gastrointestinale Absorption mithilfe des ADME-Tools SwissADME (<http://www.swissadme.ch/>) für alle Kühlstoffe vorhergesagt. Dabei ergab sich für alle Substanzen eine hohe gastrointestinale Absorption. Wie bereits im letzten Absatz dargestellt, werden gesundheitliche Risiken, die mit der Aufnahme von thermischen Zerfallsprodukten von E-Liquid-Bestandteilen verbunden sind, bei der Übertragung von oralen Studienergebnissen auf die Inhalation von E-Liquid-Aerosolen nicht abgedeckt.

Reizwirkung:

Einige Kühlstoffe haben haut- oder augenreizende Eigenschaften. Die vorhandenen Daten lassen allerdings keine quantitative Bewertung einer möglichen Reizwirkung an den Atemwegen zu (vgl. Brüning et al., 2014).

Verwendung von Daten aus oralen Studien für die Ableitung von DNELs und die Risikobewertung:

Für die hier betrachteten Kühlstoffe sind zwar keine validen Inhalationsstudien bekannt, jedoch sind häufig orale Studien sowie aus diesen bestimmte NOAELs (*no observed adverse Effect Levels*, also die höchste Dosierung, bei der in der betreffenden Studie keine adversen Effekte beobachtet wurden) bzw. NOELs (*no observed Effect Levels*, also die höchste Dosierung, bei der keine Effekte beobachtet wurden) verfügbar. Um die systemische Toxizität nach Inhalation für jeden der hier betrachteten Kühlstoffe bewerten zu können, wurde

¹ BfR Mitteilung Nr. 055/2024: <https://www.bfr.bund.de/mitteilung/aromastoffe-in-e-zigaretten-aktualisierte-bewertung-von-safrol-sucralose-und-menthol/>

² GESTIS-Stoffdatenbank, Eintrag für Menthol, s. <https://gestis.dguv.de/data?name=017330>, abgerufen 2026-04-17

ausgehend von den NO(A)ELs aus oralen Studiendaten nach ECHA-Leitlinie, Kapitel R.8, jeweils ein inhalativer, systemischer DNEL abgeleitet. Dieser wurde mit der entsprechenden Expositionsschätzung ins Verhältnis gesetzt, um so die spezifische RCR zu berechnen.

Als Ausgangspunkte für die DNEL-Ableitungen wurden NO(A)EL-Werte aus oralen Studien verwendet, die von Bewertungen aus dem Lebensmittelbereich durch die EFSA bzw. den gemeinsamen FAO- / WHO-Sachverständigenausschuss für Lebensmittelzusatzstoffe (JECFA) übernommen wurden. Teilweise verwenden EFSA bzw. JECFA dabei Read-Across-Ansätze zu strukturell ähnlichen Stoffen oder gemeinsamen Metaboliten.

Dem BfR stehen für die meisten Stoffe die originalen Studienberichte nicht zur Verfügung, daher wurden grundsätzlich die von EFSA bzw. JECFA bestimmten NO(A)EL-Werte übernommen. Dies führt zu einer erhöhten Unsicherheit bei der Risikobewertung, weshalb abhängig von der Datenbasis zusätzliche Bewertungsfaktoren angewendet wurden. Lagen beispielsweise nur wenig detaillierte Angaben zum Studiendesign, zur Validität der Studie oder zu den gefundenen Effekten vor, wurde ein Faktor von zwei aufgeschlagen. Diese Bewertungsfaktoren wurden für Kühlstoffe, die schon in früheren Stellungnahmen des BfR bewertet wurden, für die vorliegende Stellungnahme erneut geprüft. Die Herkunft der Ausgangspunkte (NOA(E)Ls) der toxikologischen Bewertungen werden in den folgenden Abschnitten aufgeführt. Die der Ableitung anhänglichen Unsicherheiten werden im Kapitel 3 beschrieben.

2.3 Höchstmengenableitung

Isopulegol / Coolact P:

Für Isopulegol liegen dem BfR keine relevanten und verlässlichen Inhalationsstudien vor. Für die systemischen Effekte von Isopulegol wird daher ein von der EFSA bestimmter NOAEL auf Grundlage nephrologischer und hämatologischer Effekte aus einer subchronischen Fütterungsstudie in Ratten als Ausgangspunkt für die Ableitung eines inhalativen, systemischen DNEL gemäß ECHA-Leitlinie, Kapitel R.8 der ECHA (ECHA, 2012) verwendet.

In einem ersten Schritt für eine DNEL-Ableitung wird zunächst der Ausgangspunkt (engl. *point of departure*, PoD) identifiziert. Der als PoD verwendete **NOAEL von 38 mg/kg Körpergewicht (KG) pro Tag (mg/kg KG/d)** aus der oralen, subchronischen Studie in Ratten wird anschließend auf eine NOAEC (*no observed adverse effect concentration*, also die höchste Luftkonzentration des Stoffes, bei der kein adverser Effekt anzunehmen ist) für die inhalative Exposition umgerechnet (Einheit: mg/m³). Dafür wird mit einer Atemvolumenrate der Ratte von 1,15 m³/kg KG pro Tag für eine 24-stündige Exposition gerechnet. Bei der Extrapolation von der oralen Aufnahmeroute (Ratte) zur inhalativen Aufnahmeroute (Mensch) sind die Standardannahmen für die orale Absorption des Stoffes 50 % und für die inhalative Absorption 100 %, wodurch die NOAEC um den Faktor 2 reduziert würde. Für Isopulegol wird davon abweichend von einer oral und inhalativ vergleichbaren vollständigen Absorption von 100 % ausgegangen, sodass keine Korrektur erfolgt. Aus dem NOAEL_{oral, Ratte} mit 38 mg/kg KG/d geteilt durch das durchschnittliche Atemvolumen der Ratte von 1,15 m³/kg KG/d ergibt sich demnach eine **NOAEC von 33 mg/m³**.

Für die Betrachtung der inhalativen Exposition des Menschen ausgehend von der NOAEC der Ratte wird gemäß ECHA-Leitlinie, Kapitel R.8, keine weitere Anpassung vorgenommen, da eine allometrische Skalierung bereits bei der Umrechnung von NOAEL zu NOAEC berücksichtigt

wird. Als Korrekturfaktoren (AF für „Assessment Factor“) für die Ableitung des DNEL werden weitere Unsicherheiten für die Interspeziesunterschiede (AF 2,5, entspricht der Standardannahme für toxikodynamische Unterschiede zwischen Ratte und Mensch) sowie Intraspeziesunterschiede für die Allgemeinbevölkerung (AF 10, entspricht der Standardannahme) und die Extrapolation von subchronischer (90 Tage) auf chronische Exposition (AF 2, entspricht der Standardannahme) angenommen. Für die Qualität der Datenbasis wurde kein weiterer AF aufgeschlagen, da der NOAEL aus einer Bewertung der EFSA übernommen wurde und die Studie in der EFSA-Bewertung ausführlich zusammengefasst ist. Der Studienbericht liegt dem BfR nicht vor. Daraus ergibt sich ein AF_{gesamt} von 50.

Ausgehend von der NOAEC von 33 mg/m^3 und unter Berücksichtigung des AF_{gesamt} von 50 ergibt sich ein **DNEL_{inhalativ, systemisch, chronisch, Verbraucher} von $0,7 \text{ mg/m}^3$** für systemische Effekte. Bei einer chronischen inhalativen Exposition unterhalb dieser Konzentration wird demnach kein gesundheitliches Risiko angenommen, wobei mögliche lokale inhalationstoxische Effekte in den Atemwegen einschließlich der Lunge durch Isopulegol nicht berücksichtigt sind.

Die folgende Bewertung wurde für drei unterschiedliche Konsumniveaus des täglichen E-Liquid-Verbrauchs (P50, P75 und P95) durchgeführt. In der Tabelle 7 sind ausgehend vom DNEL die daraus folgenden RCR angegeben. Dabei wird das **95. Perzentil** der Konzentrationsverteilung von **Isopulegol in E-Liquids von $1,8 \text{ mg/ml}$** verwendet. Die angenommenen **täglichen Konsummengen an E-Liquid von 5, 10 und 20 ml** entsprechen **Expositionen von $0,5$, $0,9$ und $1,8 \text{ mg/m}^3$** über 24 Stunden (s. Tabelle 4). Die Berechnung der RCR wurde auf Basis der ungerundeten Werte durchgeführt; die Rundung erfolgte erst bei der Darstellung der Ergebnisse in dieser Stellungnahme. RCR-Werte über 1 deuten hier auf ein mögliches Gesundheitsrisiko durch systemische Effekte auf Nieren und das hämatologische System hin. Die RCR in Tabelle 7 zeigen, dass der tägliche Konsum von 10 ml (P75) und 20 ml (P95) die RCR von 1 überschreitet.

Es wird folgender Berechnungsweg für eine Höchstmenge für Isopulegol in E-Liquids auf Basis des abgeleiteten DNEL vorgeschlagen:

Bei einem täglichen Atemvolumen von 20 m^3 (Standardannahme für die Allgemeinbevölkerung) entspricht der DNEL_{inhalativ, systemisch, chronisch, Verbraucher} von $0,7 \text{ mg/m}^3$ einer täglichen Aufnahme von 14 mg Isopulegol. **Bei einem täglichen Konsum von 5 ml E-Liquid wären also mehr als $2,8 \text{ mg/ml}$, bei 10 ml mehr als $1,4 \text{ mg/ml}$, bzw. bei 20 ml mehr als $0,7 \text{ mg/ml}$ mit potenziellen gesundheitlichen Risiken durch systemische Effekte verbunden (Tabelle 8).**

Bezüglich schädigender lokaler Wirkungen auf die Atemwege einschließlich der Lunge nach inhalativer Aufnahme kann aufgrund fehlender, robuster inhalationstoxikologischer Daten keine Aussage getroffen werden (siehe oben „*Verfügbarkeit von Studien zur toxikologischen Bewertung*“).

Coolact 10:

Für Coolact 10 liegen dem BfR keine relevanten und verlässlichen Inhalationsstudien vor. Für die systemischen Effekte von Coolact 10 wird daher ein vom JECFA bestimmter NOEL aus einer subchronischen Fütterungsstudie in Ratten als Ausgangspunkt für die Ableitung eines inhalativen, systemischen DNEL verwendet. Nach oraler subchronischer Exposition ergab sich aufgrund der beobachteten, dosisabhängigen Leber- und Nierengewichtsveränderungen

sowie hepatozellulärer Veränderungen und eosinophiler Einschlüsse ab 200 mg/kg KG/d ein **NOEL von 30 mg/kg KG/d**.

Für die RCR-Ermittlung wurde auf Grundlage dieses NO(A)EL der DNEL berechnet und mit der abgeschätzten Exposition verglichen. Die Berechnung des DNEL für die inhalative Exposition von Coolact 10 erfolgte wie oben beschrieben unter Berücksichtigung relevanter Bewertungsfaktoren gemäß der ECHA-Leitlinie, Kapitel R.8. Dafür muss der in der oralen Studie ermittelte NO(A)EL zunächst in eine inhalative NO(A)EC umgerechnet werden. Es wurde wie auch nach oraler Anwendung davon ausgegangen, dass 100 % der inhalativ aufgenommenen Substanz systemisch verfügbar werden. Somit ergibt sich eine **NO(A)EC von 26 mg/m³**. Zur Ableitung eines chronischen DNEL für die allgemeine Bevölkerung wurde die NO(A)EC durch einen AF_{gesamt} von 50 geteilt, der die folgenden Aspekte berücksichtigt: Interspeziesunterschiede zwischen Mensch und Ratte mit einem AF von 2,5 (für toxikodynamische Unterschiede), interindividuelle Variabilität in der Allgemeinbevölkerung mit einem AF von 10 sowie Extrapolation von subchronischer (90 Tage) auf chronische Exposition mit einem AF von 2. Für die Qualität der Datenbasis wurde kein weiterer AF aufgeschlagen, da dem NO(A)EL eine Bewertung und eine umfassende Zusammenfassung der Studie durch das JECFA zugrunde liegt. Der Studienbericht liegt dem BfR nicht vor.

Unter Berücksichtigung des AF_{gesamt} von 50 ergibt sich ein **DNEL_{inhalativ, systemisch, chronisch, Verbraucher} von 0,5 mg/m³**. Bei einer chronischen inhalativen Exposition unterhalb dieser Konzentration wird demnach kein gesundheitliches Risiko angenommen, wobei mögliche lokale inhalationstoxische Effekte in den Atemwegen einschließlich der Lunge durch Coolact 10 nicht berücksichtigt sind.

In Tabelle 7 sind ausgehend von diesem DNEL die daraus folgenden RCR angegeben. Dabei wird das **95. Perzentil** der Konzentrationsverteilung von **Coolact 10 in E-Liquids von 60,2 mg/ml** verwendet. Die angenommenen **täglichen Konsummengen an E-Liquid von 5, 10 und 20 ml** entsprechen **Expositionen von 15,1, 30,1 und 60,2 mg/m³** über 24 Stunden (s. Tabelle 4). RCR-Werte über 1 deuten hier auf ein mögliches Gesundheitsrisiko durch systemische Effekte auf Leber und Nieren hin. Die RCR in Tabelle 7 zeigen, dass der tägliche Konsum in allen drei Expositionsszenarien (mit 5, 10 und 20 ml E-Liquid pro Tag) die RCR von 1 überschreitet.

Es wird folgender Berechnungsweg für eine Höchstmenge für Coolact 10 in E-Liquids auf Basis des abgeleiteten DNEL vorgeschlagen:

Bei einem täglichen Atemvolumen von 20 m³ (Standardannahme für die Allgemeinbevölkerung) entspricht der DNEL_{inhalativ, systemisch, chronisch, Verbraucher} von 0,5 mg/m³ einer täglichen Aufnahme von 10 mg Coolact 10. **Bei einem täglichen Konsum von 5 ml E-Liquid wären also mehr als 2 mg/ml, bei 10 ml mehr als 1 mg/ml, bzw. bei 20 ml mehr als 0,5 mg/ml mit potenziellen gesundheitlichen Risiken durch systemische Effekte verbunden (Tabelle 8).**

Bezüglich schädigender lokaler Wirkungen auf die Atemwege einschließlich der Lunge nach inhalativer Aufnahme kann aufgrund fehlender, robuster inhalationstoxikologischer Daten keine Aussage getroffen werden (siehe oben „*Verfügbarkeit von Studien zur toxikologischen Bewertung*“).

Frescolat MGA:

Für Frescolat MGA liegen dem BfR keine relevanten und verlässlichen Inhalationsstudien vor. Für die systemischen Effekte von Frescolat MGA wird daher ein vom JECFA bestimmter NOEL aus einer subakuten Fütterungsstudie in Ratten als Ausgangspunkt für die Ableitung eines inhalativen, systemischen DNEL verwendet. Nach oraler subakuter Exposition ergab sich aufgrund der beobachteten Abnahme der Serum-Glukosekonzentrationen sowie eines Anstiegs des Nierengewichts ein **NOEL von 50 mg/kg KG/d**.

Für die RCR-Ermittlung wurde auf Grundlage dieses NO(A)EL der DNEL berechnet und mit der ermittelten Exposition verglichen. Die Berechnung des DNEL für die inhalative Exposition von Frescolat MGA erfolgte wie oben beschreiben unter Berücksichtigung relevanter Bewertungsfaktoren gemäß der ECHA-Leitlinie, Kapitel R.8. Dafür muss der in der oralen Studie ermittelte NO(A)EL zunächst in eine NO(A)EC umgerechnet werden. Es wurde wie auch nach oraler Anwendung davon ausgegangen, dass 100 % der inhalativ aufgenommenen Substanz systemisch verfügbar werden. Somit ergibt sich eine **NO(A)EC von 44 mg/m³**. Zur Ableitung eines chronischen DNEL für die allgemeine Bevölkerung wurde die NO(A)EC durch einen AF_{gesamt} von 300 geteilt, der die folgenden Aspekte berücksichtigt: Interspeziesunterschiede zwischen Mensch und Ratte mit einem AF von 2,5 (für toxikodynamische Unterschiede), interindividuelle Variabilität in der Allgemeinbevölkerung mit einem AF von 10 sowie Extrapolation von subakuter (28 Tage) auf chronische Exposition mit einem AF von 6. Der Bericht des JECFA zur Bestimmung des NOEL ist nicht sehr ausführlich, denn es werden nur sehr grobe Angaben zum Studiendesign, zur Validität der Studie und zu den gefundenen Effekten genannt. Der Studienbericht liegt dem BfR nicht vor. Daher wurde für die Qualität der Datenbasis ein AF von 2 aufgeschlagen.

Unter Berücksichtigung des AF_{gesamt} von 300 ergibt sich ein **DNEL_{inhalativ, systemisch, chronisch, Verbraucher} von 0,1 mg/m³**. Bei einer chronischen inhalativen Exposition unterhalb dieser Konzentration wird demnach kein gesundheitliches Risiko angenommen, wobei mögliche lokale inhalationstoxische Effekte in den Atemwegen einschließlich der Lunge durch Frescolat MGA nicht berücksichtigt sind.

In Tabelle 7 sind ausgehend von diesem DNEL die daraus folgenden RCR angegeben. Dabei wird das **95. Perzentil** der Konzentrationsverteilung von **Frescolat MGA in E-Liquids** von **3,0 mg/ml** verwendet. Die angenommenen **täglichen Konsummengen an E-Liquid** von **5, 10 und 20 ml** entsprechen **Expositionen** von **0,8, 1,5 und 3,0 mg/m³** über 24 Stunden (s. Tabelle 4). RCR-Werte über 1 deuten hier auf ein mögliches Gesundheitsrisiko durch systemische Effekte auf Nieren und die Serum-Glukosekonzentration hin. Die RCR in Tabelle 7 zeigen, dass der tägliche Konsum aller betrachteter Mengen an E-Liquid die RCR von 1 überschreitet.

Es wird folgender Berechnungsweg für eine Höchstmenge für Frescolat MGA in E-Liquids auf Basis des abgeleiteten DNEL vorgeschlagen:

Bei einem täglichen Atemvolumen von 20 m³ (Standardannahme für die Allgemeinbevölkerung) entspricht der DNEL_{inhalativ, systemisch, chronisch, Verbraucher} von 0,1 mg/m³ einer täglichen Aufnahme von 2 mg Frescolat MGA. **Bei einem täglichen Konsum von 5 ml E-Liquid wären somit mehr als 0,4 mg/ml, bei 10 ml mehr als 0,2 mg/ml, bzw. bei 20 ml mehr als 0,1 mg/ml mit potenziellen gesundheitlichen Risiken durch systemische Effekte verbunden (Tabelle 8).**

Bezüglich schädigender lokaler Wirkungen auf die Atemwege einschließlich der Lunge nach inhalativer Aufnahme kann aufgrund fehlender, robuster inhalationstoxikologischer Daten keine Aussage getroffen werden (siehe oben „*Verfügbarkeit von Studien zur toxikologischen Bewertung*“).

Eucalyptol:

Für Eucalyptol liegen dem BfR keine relevanten und verlässlichen Inhalationsstudien vor. Für die systemischen Effekte von Eucalyptol wird daher ein von der EFSA bestimmter NOAEL aus einer subakuten Fütterungsstudie in Mäusen als Ausgangspunkt für die Ableitung eines inhalativen, systemischen DNEL verwendet. Nach oraler subakuter Exposition ergab sich aufgrund der beobachteten Zunahme des relativen Lebergewichts (Hypertrophie der zentrilobulären Hepatozyten) ein **NOAEL** von **563 mg/kg KG/d**.

Für die RCR-Ermittlung wurde auf Grundlage dieses NOAEL der DNEL berechnet und mit der ermittelten Exposition verglichen. Die Berechnung des DNEL für die inhalative Exposition von Eucalyptol erfolgte wie oben beschrieben unter Berücksichtigung relevanter Bewertungsfaktoren gemäß der ECHA-Leitlinie, Kapitel R.8. Dafür muss der in der oralen subakuten Studie ermittelte NOAEL zunächst in eine NOAEC umgerechnet werden. Es wurde wie nach oraler Anwendung davon ausgegangen, dass 100 % der inhalativ aufgenommenen Substanz systemisch verfügbar werden. Somit ergibt sich eine **NOAEC** von **490 mg/m³**. Zur Ableitung eines chronischen DNEL für die allgemeine Bevölkerung wurde die NOAEC durch einen AF_{gesamt} von 300 geteilt, der die folgenden Aspekte berücksichtigt: Interspeziesunterschiede zwischen Mensch und Ratte mit einem AF von 2,5 (für toxikodynamische Unterschiede), interindividuelle Variabilität in der Allgemeinbevölkerung mit einem AF von 10 sowie Extrapolation von subakuter (28 Tage) auf chronische Exposition mit einem AF von 6. Für die Qualität der Datenbasis wurde ein AF von 2 aufgeschlagen, da der NOAEL zwar auf Basis eines verlässlichen Berichts der EFSA ausgewählt wurde, in dem Bericht jedoch nur sehr grobe Angaben zum Studiendesign, zur Validität der Studie und zu den gefundenen Effekten genannt werden. Der Studienbericht liegt dem BfR nicht vor.

Unter Berücksichtigung des AF_{gesamt} von 300 ergibt sich ein **DNEL_{inhalativ, systemisch, chronisch, Verbraucher}** von **1,6 mg/m³**. Bei einer chronischen inhalativen Exposition unterhalb dieser Konzentration wird demnach kein gesundheitliches Risiko angenommen, wobei mögliche lokale inhalationstoxische Effekte in den Atemwegen einschließlich der Lunge durch Eucalyptol nicht berücksichtigt sind.

In Tabelle 7 sind ausgehend von diesem DNEL die daraus folgenden RCR angegeben. Dabei wird das **95. Perzentil** der Konzentrationsverteilung von **Eucalyptol in E-Liquids** von **4,9 mg/ml** verwendet. Die angenommenen **täglichen Konsummengen an E-Liquid** von **5, 10 und 20 ml** entsprechen **Expositionen** von **1,2, 2,5 und 4,9 mg/m³** über 24 Stunden (s. Tabelle 4). RCR über 1 deuten hier auf ein mögliches Gesundheitsrisiko durch systemische Effekte auf Leber und Nieren hin. Die RCR in Tabelle 7 zeigen, dass der tägliche Konsum von 10 ml (P75) und 20 ml (P95) E-Liquid die RCR von 1 überschreitet.

Es wird folgender Berechnungsweg für eine Höchstmenge für Eucalyptol in E-Liquids auf Basis des abgeleiteten DNEL vorgeschlagen:

Bei einem täglichen Atemvolumen von 20 m³ (Standardannahme für die Allgemeinbevölkerung) entspricht der DNEL_{inhalativ, systemisch, chronisch, Verbraucher} von 1,6 mg/m³ einer täglichen Aufnahme von 32 mg Eucalyptol. **Bei einem täglichen Konsum von 5 ml E-Liquid**

wären somit mehr als 6,4 mg/ml, bei 10 ml mehr als 3,2 mg/ml, und bei 20 ml mehr als 1,6 mg/ml mit potenziellen gesundheitlichen Risiken durch systemische Effekte verbunden (Tabelle 8).

Bezüglich schädigender lokaler Wirkungen auf die Atemwege einschließlich der Lunge nach inhalativer Aufnahme kann aufgrund fehlender, robuster inhalationstoxikologischer Daten keine Aussage getroffen werden (siehe oben „Verfügbarkeit von Studien zur toxikologischen Bewertung“).

WS-12:

Für WS-12 liegen dem BfR keine relevanten und verlässlichen inhalativen sowie oralen Studien vor. Für die systemischen Effekte von WS-12 hat die EFSA auf Basis eines Read-Across-Ansatzes aus einer oralen, subchronischen Studie der strukturell ähnlichen Substanz *N*-*p*-Benzylacetoneitrilmenthancarbonsäureamid (FL 16.117, CAS Nr. 1187627-98-0 und 852379-28-3, Evercool 180) einen **NOAEL von 100 mg/kg KG/d** für dosisabhängige Veränderungen im klinisch-chemischen Profil (u. a. erhöhte Cholesterin-, Kalium- und Methämoglobinspiegel, BfR 2026) sowie eine Erhöhung des relativen Lebergewichtes abgeleitet. Die folgende Bewertung übernimmt den von der EFSA verwendeten NOAEL.

Für die RCR-Ermittlung wurde auf Grundlage dieses NOAEL der DNEL berechnet und mit der ermittelten Exposition verglichen. Die Berechnung des DNEL für die inhalative Exposition von WS-12 erfolgte wie oben beschrieben unter Berücksichtigung relevanter Bewertungsfaktoren gemäß der ECHA-Leitlinie, Kapitel R.8. Dafür muss der in der oralen Studie ermittelte NOAEL zunächst in eine NOAEC umgerechnet werden. Es wurde wie auch nach oraler Anwendung davon ausgegangen, dass 100 % der inhalativ aufgenommenen Substanz systemisch verfügbar werden. Somit ergibt sich eine **NOAEC von 87 mg/m³**. Zur Ableitung eines chronischen DNEL für die allgemeine Bevölkerung wurde der NOAEC durch einen AF_{gesamt} von 100 geteilt, der die folgenden Aspekte berücksichtigt: Interspeziesunterschiede zwischen Mensch und Ratte mit einem AF von 2,5 (für toxikodynamische Unterschiede), interindividuelle Variabilität in der Allgemeinbevölkerung mit einem AF von 10 sowie Extrapolation von subchronischer (90 Tage) auf chronische Exposition mit einem AF von 2. Für die Qualität der Datenbasis wurde ein AF von 2 aufgeschlagen, da die EFSA den Read-Across-Ansatz lediglich mit Strukturähnlichkeit begründet hat. Der Studienbericht liegt dem BfR nicht vor, die zugrundeliegende Studie wurde aber in der Bewertung der EFSA ausführlich zusammengefasst.

Unter Berücksichtigung des AF_{gesamt} von 100 ergibt sich ein **DNEL_{inhalativ, systemisch, chronisch, Verbraucher} von 0,9 mg/m³**. Bei einer chronischen inhalativen Exposition unterhalb dieser Konzentration wird demnach kein gesundheitliches Risiko angenommen, wobei mögliche lokale inhalationstoxische Effekte in den Atemwegen einschließlich der Lunge durch WS-12 nicht berücksichtigt sind.

In Tabelle 7 sind ausgehend von diesem DNEL die daraus folgenden RCR angegeben. Dabei wird die **einzige im EU-CEG gemeldete Konzentration von WS-12 in E-Liquids von 12,5 mg/ml** verwendet. Die angenommenen **täglichen Konsummengen an E-Liquid von 5, 10 und 20 ml** entsprechen **Expositionen von 3,1, 6,3 und 12,5 mg/m³** über 24 Stunden (s. Tabelle 4).

RCR über 1 deuten auf ein mögliches Gesundheitsrisiko durch systemische Effekte auf Leber und das klinisch-chemische Profil (s. o.) hin. Die RCR in Tabelle 7 zeigen, dass der tägliche Konsum aller betrachteten Mengen an E-Liquid die RCR von 1 überschreitet.

Es wird folgender Berechnungsweg für eine Höchstmenge für WS-12 in E-Liquids auf Basis des abgeleiteten DNEL vorgeschlagen:

Bei einem täglichen Atemvolumen von 20 m³ (Standardannahme für die Allgemeinbevölkerung) entspricht der DNEL_{inhalativ, systemisch, chronisch, Verbraucher} von 0.9 mg/m³ einer täglichen Aufnahme von 18 mg WS-12. **Bei einem täglichen Konsum von 5 ml E-Liquid wären also mehr als 3,6 mg/ml, bei 10 ml mehr als 1,8 mg/ml, bzw. bei 20 ml mehr als 0,9 mg/ml mit potenziellen gesundheitlichen Risiken durch systemische Effekte verbunden (Tabelle 8).**

Für den zu WS-12 strukturverwandten Stoff *N-p*-Benzylacetoneitrilmenthancarbonsäureamid (Evercool 180), von dem der NOAEL der EFSA übernommen wurde, könnte die für WS-12 vorgeschlagene Höchstmenge ebenfalls übernommen werden. Es wurde nicht geprüft, ob für diesen Stoff relevante Inhalationsstudien verfügbar sind.

Bezüglich schädigender lokaler Wirkungen auf die Atemwege einschließlich der Lunge nach inhalativer Aufnahme kann aufgrund fehlender, robuster inhalationstoxikologischer Daten keine Aussage getroffen werden (siehe oben „*Verfügbarkeit von Studien zur toxikologischen Bewertung*“).

Menthon:

Für Menthon liegen dem BfR keine relevanten und verlässlichen inhalativen sowie oralen Studien vor. Eine publizierte subakute Studie in Ratten mit oraler Gabe von Madsen et al. beschreibt relative Gewichtszunahmen an einigen Organen (Nieren, Leber, Milz, Gehirn), die allerdings durch die dosisabhängige Abnahme des Körpergewichts zu erklären sind. Beschriebene Zysten im Gehirn werden als mutmaßliche Präparationsartefakte erklärt (Madsen et al, 1986). Die Studie ist nur unzureichend beschrieben und insgesamt als nicht verlässlich zu werten.

Für die systemischen Effekte von Menthon hat die EFSA stattdessen auf Basis der chronischen Fütterungsstudie mit Menthol in Ratten und Mäusen des US National Toxicology Program (NTP) einen **NOAEL von 187 mg/kg KG/d** bestimmt, indem der NOAEL von 375 mg/kg KG/Tag für Menthol (verringerte Körpergewichtszunahme hauptsächlich bei weiblichen Ratten) aufgrund von Unsicherheiten im Rahmen eines Read-Across-Ansatzes halbiert wurde.

Für die RCR-Ermittlung wurde auf Grundlage dieses NOAEL der DNEL berechnet und mit der abgeschätzten Exposition verglichen. Die Berechnung des DNEL für die inhalative Exposition von Menthon erfolgt wie oben beschrieben unter Berücksichtigung relevanter Bewertungsfaktoren gemäß der ECHA-Leitlinie, Kapitel R.8. Dafür muss der in der oralen Studie ermittelte NOAEL zunächst in eine NOAEC umgerechnet werden. Es wurde wie auch nach oraler Anwendung davon ausgegangen, dass 100 % der inhalativ aufgenommenen Substanz systemisch verfügbar werden. Somit ergibt sich eine **NOAEC von 163 mg/m³**. Zur Ableitung eines chronischen DNEL für die allgemeine Bevölkerung wurde der NOAEC durch einen AF_{gesamt} von 25 geteilt, der die folgenden Aspekte berücksichtigt: Interspeziesunterschiede zwischen Mensch und Ratte mit einem AF von 2,5 (für toxikodynamische Unterschiede) sowie interindividuelle Variabilität in der Allgemeinbevölkerung mit einem AF von 10. Für die Qualität der Datenbasis wurde kein weiterer AF aufgeschlagen, da der NOAEL aus einer Bewertung der EFSA übernommen und die Studie in der EFSA Bewertung ausführlich zusammengefasst wurde. Die EFSA hat wegen des Read-Across-Ansatzes zu Menthol bereits einen Bewertungsfaktor von 2 bei der Ableitung des NOAEL verwendet. Der Studienbericht liegt dem BfR nicht vor.

Unter Berücksichtigung des AF_{gesamt} von 25 ergibt sich ein $DNEL_{\text{inhalativ, systemisch, chronisch, Verbraucher}}$ von **6,5 mg/m³**. Bei einer chronischen inhalativen Exposition unterhalb dieser Konzentration wird demnach kein gesundheitliches Risiko angenommen, wobei mögliche lokale inhalationstoxische Effekte in den Atemwegen einschließlich der Lunge durch Menthon nicht berücksichtigt sind.

In Tabelle 7 sind ausgehend vom DNEL die daraus folgenden RCR angegeben. Dabei wird das **95. Perzentil** der Konzentrationsverteilung von **Menthon in E-Liquids** von **21 mg/ml** verwendet. Die angenommenen **täglichen Konsummengen an E-Liquid** von **5, 10 und 20 ml** entsprechen **Expositionen** von **5,3, 10,5 und 21,0 mg/m³** über 24 Stunden (s. Tabelle 4). RCR über 1 deuten auf ein mögliches Gesundheitsrisiko hin. Die RCR in Tabelle 7 zeigen, dass der tägliche Konsum von 10 ml (P75) und 20 ml (P95) die RCR von 1 überschreitet.

Es wird folgender Berechnungsweg für eine Höchstmenge für Menthon in E-Liquids auf Basis des abgeleiteten DNEL vorgeschlagen:

Bei einem täglichen Atemvolumen von 20 m³ (Standardannahme für die Allgemeinbevölkerung) entspricht der $DNEL_{\text{inhalativ, systemisch, chronisch, Verbraucher}}$ von 6,5 mg/m³ einer täglichen Aufnahme von 130 mg Menthon. **Bei einem täglichen Konsum von 5 ml E-Liquid wären also mehr als 26 mg/ml, bei 10 ml mehr als 13 mg/ml, bzw. bei 20 ml mehr als 6,5 mg/ml mit potenziellen gesundheitlichen Risiken durch systemische Effekte verbunden (Tabelle 8).**

Bezüglich schädigender lokaler Wirkungen auf die Atemwege einschließlich der Lunge nach inhalativer Aufnahme kann aufgrund fehlender, robuster inhalationstoxikologischer Daten keine Aussage getroffen werden (siehe oben „*Verfügbarkeit von Studien zur toxikologischen Bewertung*“).

L-Menthyllactat / Frescolat ML:

Für Frescolat ML liegen dem BfR keine relevanten und verlässlichen inhalativen sowie oralen Studien vor. Für die systemischen Effekte von Frescolat ML haben Api et al. auf Basis eines Read-Across-Ansatzes aus einer oralen subchronischen Studie des strukturähnlichen Stoffes Menthylhydroxypropylcarbonat (CAS Nr. 260781-16-6) einen NOAEL von 15 mg/kg KG/d abgeleitet. Der Read-Across-Ansatz basiert auf der Strukturähnlichkeit und der Annahme einer ähnlichen Metabolisierung, welche allerdings nicht näher begründet wird.

Die verfügbaren Informationen reichen daher nicht aus, um den mit dem Read-Across-Ansatz ermittelten NOAEL für die Berechnung einer Höchstmenge in E-Liquids zu nutzen. Daher wird von einem Vorschlag für eine Höchstmenge für L-Menthyllactat / Frescolat ML abgesehen.

Menthylacetat:

Für Menthylacetat liegen dem BfR keine relevanten und verlässlichen inhalativen sowie oralen Studien vor. Für die systemischen Effekte von Menthylacetat hat die EFSA auf Basis der chronischen Fütterungsstudie mit Menthol in Ratten und Mäusen des US NTP einen **NOAEL** von **375 mg/kg KG/d** (verringerte Körpergewichtszunahme hauptsächlich bei weiblichen Ratten) mittels Read-Across-Ansatz bestimmt. Dieser Read-Across wurde plausibel durch eine Metabolisierung von Menthylacetat zu Menthol begründet.

Für die RCR-Ermittlung wurde auf Grundlage dieses NOAEL der DNEL berechnet und mit der abgeschätzten Exposition verglichen. Die Berechnung des DNEL für die inhalative Exposition von Menthylacetat erfolgt wie oben beschrieben unter Berücksichtigung relevanter Bewertungsfaktoren gemäß der ECHA-Leitlinie, Kapitel R.8. Dafür muss der durch den Read-Across-Ansatz ermittelte NOAEL zunächst in eine inhalative NOAEC umgerechnet werden. Es wurde wie nach oraler Anwendung davon ausgegangen, dass 100 % der inhalativ aufgenommenen Substanz systemisch verfügbar werden. Somit ergibt sich eine **NOAEC von 326 mg/m³**. Zur Ableitung eines chronischen DNEL für die allgemeine Bevölkerung wurde der NOAEC durch einen AF_{gesamt} von 25 geteilt, der die folgenden Aspekte berücksichtigt: Interspeziesunterschiede zwischen Mensch und Ratte mit einem AF von 2,5 (für toxikodynamische Unterschiede) sowie interindividuelle Variabilität in der Allgemeinbevölkerung mit einem AF von 10. Für die Qualität der Datenbasis wurde kein weiterer AF aufgeschlagen, da der NOAEL aus einer Bewertung der EFSA übernommen, die Studie in der EFSA Bewertung umfassend zusammengefasst und der Read-Across-Ansatz plausibel durch eine Metabolisierung von Menthylacetat zu Menthol begründet wurde. Der Studienbericht liegt dem BfR nicht vor.

Unter Berücksichtigung des AF_{gesamt} von 25 ergibt sich ein **DNEL_{inhalativ, systemisch, chronisch, Verbraucher} von 13 mg/m³**. Bei einer chronischen inhalativen Exposition unterhalb dieser Konzentration wird demnach kein gesundheitliches Risiko angenommen, wobei mögliche lokale inhalationstoxische Effekte in den Atemwegen einschließlich der Lunge durch Menthylacetat nicht berücksichtigt sind.

In der Tabelle 7 sind ausgehend von diesem DNEL die daraus folgenden RCR angegeben. Dabei wird das **95. Perzentil** der Konzentrationsverteilung von **Menthylacetat in E-Liquids** von **9,3 mg/ml** verwendet. Die angenommenen **täglichen Konsummengen an E-Liquid** von **5, 10 und 20 ml** entsprechen **Expositionen** von **2,3, 4,7 und 9,3 mg/m³** über 24 Stunden (s. Tabelle 4). RCR über 1 deuten auf ein mögliches Gesundheitsrisiko hin. Die berechneten RCR in der Tabelle 7 zeigen, dass mit keiner der verwendeten Expositionsschätzungen ein RCR von 1 überschritten wird.

Es wird folgender Berechnungsweg für eine Höchstmenge für Menthylacetat in E-Liquids auf Basis des abgeleiteten DNEL vorgeschlagen:

Bei einem täglichen Atemvolumen von 20 m³ (Standardannahme für die Allgemeinbevölkerung) entspricht der DNEL_{inhalativ, systemisch, chronisch, Verbraucher} von 13 mg/m³ einer täglichen Aufnahme von 260 mg Menthylacetat. **Bei einem täglichen Konsum von 5 ml E-Liquid wären also mehr als 52 mg/ml, bei 10 ml mehr als 26 mg/ml, bzw. bei 20 ml mehr als 13 mg/ml mit potentiellen gesundheitlichen Risiken durch systemische Effekte verbunden (Tabelle 8).**

Bezüglich schädigender lokaler Wirkungen auf die Atemwege einschließlich der Lunge nach inhalativer Aufnahme kann aufgrund fehlender, robuster inhalationstoxikologischer Daten keine Aussage getroffen werden (siehe oben „*Verfügbarkeit von Studien zur toxikologischen Bewertung*“). Wie oben unter „*Thermische Zersetzung*“ beschrieben, ist etwa für einige acetylierte Cannabinoide eine auf die Acetylgruppe zurückzuführende Entstehung toxikologisch relevanter Stoffe während des Erhitzungsvorgangs von E-Liquids in E-Zigaretten beschrieben worden. Die mögliche Entstehung von toxischen Reaktionsprodukten während der Erhitzung von Methylacetat bei der Verwendung von E-Zigaretten ist aufgrund fehlender

Daten bei der Ableitung der hier genannten Höchstmengen nicht berücksichtigt, und kann ein zusätzliches Gesundheitsrisiko darstellen.

WS-23:

Für WS-23 liegen dem BfR keine relevanten und verlässlichen Inhalationsstudien vor. Für die systemischen Effekte von WS-23 wird daher ein von der EFSA abgeleiteter NOAEL aus einer subchronischen Fütterungsstudie in Ratten als Ausgangspunkt für die Ableitung eines inhalativen, systemischen DNEL verwendet. Nach oraler subchronischer Exposition ergab sich aufgrund der beobachteten, behandlungsbedingten hepatischen und renalen Toxizität bei einer Dosis $\geq 10 \text{ mg/kg KG/d}$ ein **NOAEL von 5 mg/kg KG/d** .

Für die RCR-Ermittlung wurde auf Grundlage dieses NOAEL der DNEL berechnet und mit der abgeschätzten Exposition verglichen. Die Berechnung des DNEL für die inhalative Exposition von WS-23 erfolgte wie oben beschrieben unter Berücksichtigung relevanter Bewertungsfaktoren gemäß der ECHA-Leitlinie, Kapitel R.8. Dafür muss der in der oralen subchronischen Studie ermittelte NOAEL zunächst in eine inhalative NOAEC umgerechnet werden. Es wurde wie auch nach oraler Anwendung davon ausgegangen, dass 100 % der inhalativ aufgenommenen Substanz systemisch verfügbar werden. Somit ergibt sich eine **NOAEC von 4 mg/m^3** . Zur Ableitung eines chronischen DNEL für die allgemeine Bevölkerung wurde der NOAEC durch einen AF_{gesamt} von 100 geteilt, der die folgenden Aspekte berücksichtigt: Interspeziesunterschiede zwischen Mensch und Ratte mit einem AF von 2,5 (für toxikodynamische Unterschiede), interindividuelle Variabilität in der Allgemeinbevölkerung mit einem AF von 10 sowie Extrapolation von subchronischer (90 Tage) auf chronische Exposition mit einem AF von 2. Für die Qualität der Datenbasis wurde ein AF von 2 aufgeschlagen, da der NOAEL zwar auf Basis eines verlässlichen Berichts des JECFA ausgewählt wurde, in dem Bericht jedoch nur sehr grobe Angaben zum Studiendesign, zur Validität der Studie und zu den gefundenen Effekten („histopathologische Läsionen der Niere“) genannt werden. Der Studienbericht liegt dem BfR nicht vor.

Unter Berücksichtigung des AF_{gesamt} von 100 ergibt sich ein **DNEL_{inhalativ, systemisch, chronisch, Verbraucher} von $0,04 \text{ mg/m}^3$** . Bei einer chronischen inhalativen Exposition unterhalb dieser Konzentration wird demnach kein gesundheitliches Risiko angenommen, wobei mögliche lokale inhalationstoxische Effekte in den Atemwegen einschließlich der Lunge durch WS-23 nicht berücksichtigt sind.

In Tabelle 7 sind ausgehend von diesem DNEL die daraus folgenden RCR angegeben. Dabei wird das **95. Perzentil** der Konzentrationsverteilung von **WS-23 in E-Liquids von $71,5 \text{ mg/ml}$** verwendet. Die angenommenen **täglichen Konsummengen an E-Liquid von 5, 10 und 20 ml** entsprechen **Expositionen von $17,9$, $35,8$ und $71,5 \text{ mg/m}^3$** über 24 Stunden (s. Tabelle 4). RCR über 1 deuten hier auf ein mögliches Gesundheitsrisiko durch systemische Effekte auf Leber und Nieren hin. Die berechneten RCR in Tabelle 7 zeigen, dass der tägliche Konsum aller betrachteten Mengen an E-Liquid die RCR von 1 deutlich überschreitet.

Es wird folgender Berechnungsweg für eine Höchstmenge für WS-23 in E-Liquids auf Basis des abgeleiteten DNEL vorgeschlagen:

Bei einem täglichen Atemvolumen von 20 m^3 (Standardannahme für die Allgemeinbevölkerung) entspricht der DNEL_{inhalativ, systemisch, chronisch, Verbraucher} von $0,04 \text{ mg/m}^3$ einer täglichen Aufnahme von $0,8 \text{ mg}$ WS-23. **Bei einem täglichen Konsum von 5 ml E-Liquid wären also mehr als $0,16 \text{ mg/ml}$, bei 10 ml mehr als $0,08 \text{ mg/ml}$, bzw. bei 20 ml mehr als**

0,04 mg/ml mit potentiellen gesundheitlichen Risiken durch systemische Effekte verbunden (Tabelle 8).

Bezüglich schädigender lokaler Wirkungen auf die Atemwege einschließlich der Lunge nach inhalativer Aufnahme kann aufgrund fehlender, robuster inhalationstoxikologischer Daten keine Aussage getroffen werden (siehe oben „*Verfügbarkeit von Studien zur toxikologischen Bewertung*“).

WS-3:

Für WS-3 liegen dem BfR keine relevanten und verlässlichen Inhalationsstudien vor. Für die systemischen Effekte von WS-3 wird daher ein vom JECFA abgeleiteter NOAEL aus einer subakuten Fütterungsstudie in Ratten als Ausgangspunkt für die Ableitung eines inhalativen, systemischen DNEL verwendet. Nach oraler subakuter Exposition ergab sich aufgrund der beobachteten Schädigungen der Leber, der Milz und der Nieren bei einer Dosis ≥ 40 mg/kg KG/d ein **NOAEL von 8 mg/kg KG/d** (BfR, 2025).

Für die RCR-Ermittlung wurde auf Grundlage dieses NOAEL der DNEL berechnet und mit der ermittelten Exposition verglichen. Die Berechnung des DNEL für die inhalative Exposition von WS-3 erfolgte wie oben beschrieben unter Berücksichtigung relevanter Bewertungsfaktoren gemäß der ECHA-Leitlinie, Kapitel R.8. Dazu muss der in der oralen subakuten Studie ermittelte NOAEL zunächst in eine NOAEC umgerechnet werden. Es wurde wie auch nach oraler Anwendung davon ausgegangen, dass 100 % der inhalativ aufgenommenen Substanz systemisch verfügbar werden. Somit ergibt sich eine **NOAEC von 7 mg/m³**. Zur Ableitung eines chronischen DNEL für die allgemeine Bevölkerung wurde die NOAEC durch einen AF_{gesamt} von 150 geteilt, der die folgenden Aspekte berücksichtigt: Interspeziesunterschiede zwischen Mensch und Ratte mit einem AF von 2,5 (für toxikodynamische Unterschiede), interindividuelle Variabilität in der Allgemeinbevölkerung mit einem AF von 10 sowie Extrapolation von subakuter (28 Tage) auf chronische Exposition mit einem AF von 6. Für die Qualität der Datenbasis wurde kein AF aufgeschlagen, da der NOAEL auf Basis der robusten Studienzusammenfassung aus der öffentlich zugänglichen REACH-Registrierungsdatenbank der ECHA stammt. Der vollständige Studienbericht liegt dem BfR nicht vor.

Unter Berücksichtigung des AF_{gesamt} von 150 ergibt sich ein **DNEL_{inhalativ, systemisch, chronisch, Verbraucher} von 0,05 mg/m³**. Bei einer chronischen inhalativen Exposition unterhalb dieser Konzentration wird demnach kein gesundheitliches Risiko angenommen, wobei mögliche lokale inhalationstoxische Effekte in den Atemwegen einschließlich der Lunge durch WS-3 nicht berücksichtigt sind.

In der Tabelle 7 sind ausgehend von diesem DNEL die daraus folgenden RCR angegeben. Dabei wird das **95. Perzentil** der Konzentrationsverteilung von **WS-3 in E-Liquids** von **25 mg/ml** verwendet. Die angenommenen **täglichen Konsummengen an E-Liquid** von **5, 10 und 20 ml** entsprechen **Expositionen** von **6,3, 12,5 und 25 mg/m³** über 24 Stunden (s. Tabelle 4). RCR über 1 deuten hier auf ein mögliches Gesundheitsrisiko durch systemische Effekte auf Leber und Nieren hin. Die berechneten RCR in Tabelle 7 zeigen, dass der tägliche Konsum aller betrachteten Mengen an E-Liquid die RCR von 1 deutlich überschreitet.

Es wird folgender Berechnungsweg für eine Höchstmenge für WS-3 in E-Liquids auf Basis des abgeleiteten DNEL vorgeschlagen:

Bei einem täglichen Atemvolumen von 20 m³ (Standardannahme für die Allgemeinbevölkerung) entspricht der DNEL_{inhalativ, systemisch, chronisch, Verbraucher} von 0,05 mg/m³ einer täglichen Aufnahme von 1 mg WS-3. **Bei einem täglichen Konsum von 5 ml E-Liquid wären somit mehr als 0,2 mg/ml, bei 10 ml mehr als 0,1 mg/ml, bzw. bei 20 ml mehr als 0,05 mg/ml mit potentiellen gesundheitlichen Risiken durch systemische Effekte verbunden (Tabelle 8).**

Bezüglich schädigender lokaler Wirkungen auf die Atemwege einschließlich der Lunge nach inhalativer Aufnahme kann aufgrund fehlender, robuster inhalationstoxikologischer Daten keine Aussage getroffen werden (siehe oben „Verfügbarkeit von Studien zur toxikologischen Bewertung“).

WS-5:

Für WS-5 liegen dem BfR keine relevanten und verlässlichen Inhalationsstudien vor. Für die systemischen Effekte von WS-5 wird daher ein von der EFSA abgeleiteter NOAEL aus einer subchronischen Fütterungsstudie in Ratten als Ausgangspunkt für die Ableitung eines inhalativen, systemischen DNEL verwendet. Nach oraler subchronischer Exposition ergab sich aufgrund der beobachteten Nierenschäden und Kardiomyopathien bei hohen Dosen, sowie hämatologischer Veränderungen bei Dosen von ≥ 225 mg/kg KG/d ein **NOAEL von 75 mg/kg KG/d** (BfR, 2025).

Für die RCR-Ermittlung wurde auf Grundlage dieses NOAEL der DNEL berechnet und mit der ermittelten Exposition verglichen. Die Berechnung des DNEL für die inhalative Exposition von WS-5 erfolgte wie oben beschrieben unter Berücksichtigung relevanter Bewertungsfaktoren gemäß der ECHA-Leitlinie, Kapitel R.8. Dazu muss der in der oralen Studie ermittelte NOAEL zunächst in eine NOAEC umgerechnet werden. Es wurde wie auch nach oraler Anwendung davon ausgegangen, dass 100 % der inhalativ aufgenommenen Substanz systemisch verfügbar werden. Somit ergibt sich eine **NOAEC von 65 mg/m³**. Zur Ableitung eines chronischen DNEL für die allgemeine Bevölkerung wurde der NOAEC durch einen AF_{gesamt} von 50 geteilt, der die folgenden Aspekte berücksichtigt: Interspeziesunterschiede zwischen Mensch und Ratte mit einem AF von 2,5 (für toxikodynamische Unterschiede), interindividuelle Variabilität in der Allgemeinbevölkerung mit einem AF von 10 sowie Extrapolation von subchronischer (90 Tage) auf chronische Exposition mit einem AF von 2. Für die Qualität der Datenbasis wurde kein weiterer AF aufgeschlagen, da der NOAEL aus einer Bewertung der EFSA übernommen wurde und die Studie in der EFSA-Bewertung ausführlich zusammengefasst ist. Der Studienbericht liegt dem BfR nicht vor.

Unter Berücksichtigung des AF_{gesamt} von 50 ergibt sich ein **DNEL_{inhalativ, systemisch, chronisch, Verbraucher} von 1,3 mg/m³**. Bei einer chronischen inhalativen Exposition unterhalb dieser Konzentration wird demnach kein gesundheitliches Risiko angenommen, wobei mögliche lokale inhalationstoxische Effekte in den Atemwegen einschließlich der Lunge durch WS-5 nicht berücksichtigt sind.

In der Tabelle 7 sind ausgehend von diesem DNEL die daraus folgenden RCR angegeben. Dabei wird das **95. Perzentil** der Konzentrationsverteilung von **WS-5 in E-Liquids von 16,5 mg/ml** verwendet. Die angenommenen **täglichen Konsummengen an E-Liquid von 5, 10 und 20 ml** entsprechen **Expositionen von 4,1, 8,3 und 16,5 mg/m³** über 24 Stunden (s. Tabelle 4). RCR über 1 deuten hier auf ein mögliches Gesundheitsrisiko durch systemische Effekte auf die

Nieren sowie eine Kardiomyopathie hin. Die berechneten RCR in Tabelle 7 zeigen, dass der tägliche Konsum aller betrachteten Mengen die RCR von 1 überschreitet.

Es wird folgender Berechnungsweg für eine Höchstmenge für WS-5 in E-Liquids auf Basis des abgeleiteten DNEL vorgeschlagen:

Bei einem täglichen Atemvolumen von 20 m³ (Standardannahme für die Allgemeinbevölkerung) entspricht der DNEL_{inhalativ, systemisch, chronisch, Verbraucher} von 1,3 mg/m³ einer täglichen Aufnahme von 26 mg WS-5. **Bei einem täglichen Konsum von 5 ml E-Liquid wären somit mehr als 5,2 mg/ml, bei 10 ml mehr als 2,6 mg/ml, bzw. bei 20 ml mehr als 1,3 mg/ml mit potentiellen gesundheitlichen Risiken durch systemische Effekte verbunden (Tabelle 8).**

Bezüglich schädigender lokaler Wirkungen auf die Atemwege einschließlich der Lunge nach inhalativer Aufnahme kann aufgrund fehlender, robuster inhalationstoxikologischer Daten keine Aussage getroffen werden (siehe oben „*Verfügbarkeit von Studien zur toxikologischen Bewertung*“).

Menthol:

Für Menthol liegen dem BfR keine relevanten und verlässlichen Inhalationsstudien vor. Für die systemischen Effekte von Menthol wird daher ein im US NTP abgeleiteter NOAEL aus einer chronischen Fütterungsstudie in Ratten und Mäusen³ als Ausgangspunkt für die Ableitung eines inhalativen, systemischen DNEL verwendet. Diese Studie bildete ebenfalls die Grundlage für die Ableitung eines ADI (*acceptable daily Intake*) von 4 mg/kg KG/d für Menthol in Lebensmitteln durch das JECFA. In dieser Studie wurden keine auf den Zusatz von Menthol zum Futter zurückzuführenden toxikologisch relevanten Effekte beobachtet. Es kam aber zu einer etwas verringerten Körpergewichtszunahme hauptsächlich bei weiblichen Ratten, die mit der höchsten Dosis exponiert wurden. Für die Festlegung des ADI zog das JECFA daher den aus dieser Dosis abgeleiteten **NOAEL** von umgerechnet **375 mg/kg KG pro Tag**⁴ heran.

Für die RCR-Ermittlung wurde auf Grundlage dieses NOAEL der DNEL berechnet und mit der ermittelten Exposition verglichen. Die Berechnung des DNEL für die inhalative Exposition von Menthol erfolgte wie oben beschrieben unter Berücksichtigung relevanter Bewertungsfaktoren gemäß der ECHA-Leitlinie, Kapitel R.8. Dazu muss der in der oralen Studie ermittelte NOAEL zunächst in eine NOAEC umgerechnet werden. Es wurde wie nach oraler Anwendung davon ausgegangen, dass 100 % der inhalativ aufgenommenen Substanz systemisch verfügbar werden. Somit ergibt sich eine **NOAEC** von **326 mg/m³**. Zur Ableitung eines chronischen DNEL für die allgemeine Bevölkerung wurde der NOAEC durch einen AF_{gesamt} von 25 geteilt, der die folgenden Aspekte berücksichtigt: Interspeziesunterschiede zwischen Mensch und Ratte mit einem AF von 2,5 (für toxikodynamische Unterschiede), interindividuelle Variabilität in der Allgemeinbevölkerung mit einem AF von 10 sowie Extrapolation von subchronischer (90 Tage) auf chronische Exposition mit einem AF von 2. Für die Qualität der Datenbasis wurde kein AF aufgeschlagen, da der NOAEL aus einer Bewertung

³ <https://ntp.niehs.nih.gov/publications/reports/tr/tr098>

⁴ Im REACH Registrierungsossier wird wegen der reduzierten Körpergewichtszunahme bei weiblichen Ratten mit einem NOAEL von 188 mg/kg KG/d gerechnet. Wegen der ebenfalls vorliegenden Daten aus Mäusen wird dafür bei der DNEL Ableitung auf die Anwendung von Korrekturfaktoren für Interspeziesunterschiede verzichtet.

In der Bewertung des BfR wird der gleiche Ausgangspunkt herangezogen, den JECFA verwendet hat, also die höchste Dosis von umgerechnet 375 mg/kg KG/d. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass durch den Mentholgeschmack des Futters die Nahrungsaufnahme etwas verringert und die verringerte Körpergewichtszunahme als Haupteffekt der Fütterungsstudie darauf zurückzuführen ist.

der JECFA übernommen und die Studie in der Bewertung umfassend zusammengefasst wurde. Der Studienbericht liegt dem BfR nicht vor.

Unter Berücksichtigung des AF_{gesamt} von 25 ergibt sich ein **DNEL_{inhalativ, systemisch, chronisch, Verbraucher} von 13 mg/m³**. Bei einer chronischen inhalativen Exposition unterhalb dieser Konzentration wird demnach kein gesundheitliches Risiko angenommen, wobei mögliche lokale inhalationstoxische Effekte in den Atemwegen einschließlich der Lunge durch Menthol nicht berücksichtigt sind.

Im REACH-Registrierungsdossier⁵ für Menthol werden (EC 201-939-0, CAS 89-78-1) abgeleitete DNEL für systemische Effekte bei oraler bzw. inhalativer Aufnahme (Langzeitexposition) für Verbraucher angegeben. Für lokale Effekte wird auf ein geringes Gefahrenpotential ausgehend von der Selbsteinstufung als haut- und augenreizenden, Kategorie 2, verwiesen. Diese Berechnungen stammen von den Registranten und sind Teil des verpflichtenden Sicherheitsberichts (CSR). Entsprechende, teilweise abweichende Angaben finden sich in Sicherheitsdatenblättern wieder^{6,7}.

Im öffentlich zugänglichen Teil des REACH-Registrierungsdossiers für Menthol wird ein chronischer NOAEL von 188 mg/kg KG/d Tag angegeben, der sich auf die niedrigere Körpergewichtszunahme in weiblichen Ratten bezieht. Für die Ableitung der DNEL wird von einer oralen bzw. inhalativen Absorption von 50 % bzw. 100 % ausgegangen (Standardannahmen), allerdings wird kein weiterer Bewertungsfaktor (Standardannahme 2,5) für toxikodynamische Interspeziesunterschiede zwischen Ratte und Mensch berücksichtigt. Im Registrierungsdossier wird damit ein DNEL_{inhalativ, systemisch, chronisch, Verbraucher} von 8,17 mg/m³ abgeleitet. In verschiedenen Sicherheitsdatenblättern zu Menthol werden je nach Hersteller aber abweichende DNEL angegeben, z. B. 16,3 mg/m³ (Sigma-Aldrich, DL-Menthol, W266507⁸; BASF DL-Menthol FG⁹).

Ein relevanter Aspekt bei der Inhalationstoxizität sind lokale Effekte, für die allerdings keine Studiendaten vorliegen. Daher wird im Folgenden ein Ansatz zur Bewertung lokaler Inhalationseffekte für reizende Stoffe betrachtet. Menthol ist haut- und augenreizend und wird im REACH Registrierungsdossier entsprechend der Verordnung (EG) Nr. 1272/2008 (CLP-VO) als hautreizend (Kategorie 2) und augenreizend (Kategorie 2) eingestuft¹⁰, daher wäre die Ableitung eines lokalen DNEL ebenfalls zu prüfen (Brüning et al., 2014). Die Arbeitsgruppe Toxikologie des Verbands der Chemischen Industrie (VCI) hat für reizende bzw. für korrosive Stoffe ohne relevante Inhalationsstudien generische DNEL von 10 mg/m³ bzw. 1 mg/m³ am Arbeitsplatz für lokale Inhalationseffekte vorgeschlagen (Messinger et al., 2014). Diese Vorschläge basieren auf einer systematischen Auswertung der durch die ständige Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe (MAK-Kommission) festgelegten Arbeitsplatzgrenzwerte für Stoffe, die als reizend oder korrosiv eingestuft sind. Dieser vorgeschlagene Weg zur Ermittlung eines generischen DNEL ist bereits für den

⁵ öffentlich zugängliche Version: https://chem.echa.europa.eu/100.001.763/dossier-view/b05294ba-4ec0-4a1c-a915-24b71a0ed803/IUC5-b0f65d2b-aa9d-40a3-807f-5a8e0f3a1fad_85baf536-f82b-4e69-9bb3-09f9700e8f02

⁶ <https://www.sigmaaldrich.com/DE/de/sds/sial/m2772?userType=anonymous>

⁷ http://download.basf.com/p1/000000000030593078_SDS_GEN_CH/de_CH/DL-Menthol_FG_30593078_SDS_GEN_CH_de_6-0.pdf

⁸ <https://www.sigmaaldrich.com/DE/de/sds/sial/m2772?userType=anonymous>

⁹ http://download.basf.com/p1/000000000030593078_SDS_GEN_CH/de_CH/DL-Menthol_FG_30593078_SDS_GEN_CH_de_6-0.pdf

¹⁰ <https://chem.echa.europa.eu/100.001.763/industry/137630?searchText=menthol>

Arbeitsplatz mit größeren Unsicherheiten behaftet, eine Anpassung für den Verbraucherbereich würde weitere Bewertungsfaktoren erfordern. Die oben zitierten Sicherheitsdatenblätter beispielsweise geben für Verbraucher einen DNEL für lokale Inhalationseffekte von 0,5 mg/m³ an.

Im Eintrag für Menthol in der GESTIS-Stoffdatenbank¹¹ wird u. a. auf eine Bewertung für den Arbeitsplatz der Occupational Alliance for Risk Science (OARS)¹² und einen darin aufgeführten Bericht des US-amerikanischen National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH) verwiesen: „Arbeiter, die in der Produktion von mentholhaltigen Halsdragees arbeiteten, berichteten über folgende Symptome: lokale Reizung der Augen, Nase, Kehle und Rachen, sowie bei Nichtrauchern laufende Nase, rote, tränende Augen, Lungenfunktionsstörungen (Erniedrigung des FVC und FEV) und entzündliche Veränderungen an der Nasenschleimhaut, den Stimmbändern und im Rachen. Im Verpackungsbereich der Produktion wurden Menthol-Dämpfe in Konzentrationen von 0 bis 2,3 mg/m³ (0 – 0,4 ppm) gemessen. Die Menthol-Konzentrationen in anderen Produktionsbereichen waren höher (1,9 bis 39,4 mg/m³ (0,8 – 6,2 ppm)) und hier exponierte Arbeiter gaben als Symptome sofortiges Stechen, Tränen und Ziehen in den Augen und mäßige Reizung des Nasengangs und Rachens an. Nach 15-minütiger Exposition eines Arbeiters gegenüber 39,4 mg/m³ (6,2 ppm) Menthol (keine weiteren Angaben) traten Reizwirkungen an Augen, Schmerzen und Trockenheit im Mandelbereich des Rachens, eine kühlende Reizung der Nase, wässriger Nasenausfluss, periodischer (unproduktiver) Husten und ein Kribbeln im Gesicht und in den Armen auf.“

Für den Arbeitsplatz werden von der OARS folgende WEEL (*Workplace environmental Exposure Level*) vorgeschlagen. Diese beruhen auf den reizenden Effekten auf die Atemwege einschließlich der Lunge:

- 8-hr *Time-weighted Average* (TWA): 1 ppm (6,4 mg/m³)
- 15 min *short-term Exposure Limit* (STEL): 3 ppm (19,2 mg/m³)

Zu berücksichtigen ist, dass arbeitsplatzbezogene Grenzwerte für den Verbraucherschutz unter anderem wegen der höheren Variabilität der Allgemeinbevölkerung im Vergleich zu (gesunden) Arbeitern nicht als protektiv angesehen werden, und daher angepasst werden müssen.

Tabelle 5: Zusammenstellung der für Menthol aufgeführten Referenzwerte.

Bezeichnung	Aufnahmeroute	Bezug	Herkunft	Wert
ADI	oral	Lebensmittelzusatzstoffe	JECFA	4 mg/kg KG/d
DNEL	oral	Verbraucher, systemisch, chronisch	REACH Registrierungs-dossier	4,7 mg/kg KG/d
DNEL	Inhalation	Arbeitsplatz, systemisch, chronisch	REACH Registrierungs-dossier	46,4 mg/m ³

¹¹ <https://gestis.dguv.de/data?name=017330>

¹² Occupational Alliance for Risk Science (OARS). Workplace environmental exposure levels, Menthol, 2014, <https://www.tera.org/OARS/Menthol%20WEEL%20public%20comment.pdf>

Bezeichnung	Aufnahmeroute	Bezug	Herkunft	Wert
DNEL	Inhalation	Arbeitsplatz, systemisch, chronisch	SDS BASF/Merck	66,3 mg/m ³
DNEL	Inhalation	Verbraucher, systemisch, chronisch (nach ECHA-Leitfaden, Kapitel R.8)	diese BfR Stellungnahme	13 mg/m³
DNEL	Inhalation	Verbraucher, systemisch, chronisch	REACH Registrierungs-dossier	8,2 mg/m ³
DNEL	Inhalation	Verbraucher, systemisch, chronisch	SDS BASF/Merck	16,3 mg/m ³
DNEL	Inhalation	Arbeitsplatz, lokal (Kurz- und Langzeitexposition)	SDS BASF/Merck	1 mg/m ³
DNEL	Inhalation	Verbraucher, lokal (Kurz- und Langzeitexposition)	SDS BASF/Merck	0,5 mg/m ³
DNEL	Inhalation	Empfehlung des VCI für reizende bzw. korrosive Stoffe	Messinger et al., 2014	10 mg/m ³ (reizend) 1 mg/m ³ (korrosiv)
WEEL	Inhalation	Arbeitsplatz, 8-hr <i>Time-weighted Average</i> (TWA)	OARS	1 ppm (6,4 mg/m ³)
WEEL	Inhalation	Arbeitsplatz, 15 min <i>short-term Exposure Limit</i> (STEL)	OARS	3 ppm (19,2 mg/m ³)

In Tabelle 6 sind ausgehend vom ADI bzw. den DNEL für Verbraucher in Tabelle 5 die daraus folgenden RCR für verschiedene Expositionsszenarien angegeben. Dabei wird das **95. Perzentil** der Konzentrationsverteilung von **Menthol in E-Liquids** von **36,4 mg/ml** verwendet. Die angenommenen **täglichen Konsummengen an E-Liquid** von **5, 10 und 20 ml** entsprechen **Expositionen** von **9,1, 18,2 und 36,4 mg/m³** über 24 Stunden (s. Tabelle 4). Für Vergleiche mit dem ADI und dem oralen DNEL wird ein Körpergewicht von 70 kg angenommen. So schöpft ein mittlerer täglicher Konsum von E-Liquid (5 ml/d, P50) bereits 65 % des ADI aus (RCR: 0,7). Höhere tägliche Konsummengen von 10 ml/d (P75) bzw. 20 ml/d (P95) führen zu Überschreitungen des ADI um 30 % bzw. 160 % (RCR von 1,3 bzw. 2,6). RCR über 1 deuten auf ein mögliches Gesundheitsrisiko hin. Die berechneten RCR in Tabelle 6 zeigen, dass der tägliche Konsum von 10 ml (P75) und 20 ml (P95) die RCR von 1 überschreitet.

Es ist dabei zu beachten, dass für die reizenden Eigenschaften von Menthol in den Sicherheitsdatenblättern sehr niedrige DNEL sowohl für den Arbeitsplatz als auch für Verbraucher angegeben werden (s. Tabelle 5). Womit diese Ableitung begründet wird, ist unbekannt. Der VCI empfiehlt beispielsweise, für reizende Stoffe einen generischen DNEL für lokale Effekte am Arbeitsplatz von 10 mg/m³ (Tabelle 5, Messinger et al., 2014). Alternative für Menthol vorgeschlagene Arbeitsplatzgrenzwerte wie der WEEL der OARS liegen in einer vergleichbaren Größenordnung (6,4 mg/m³ bzw. 19,2 mg/m³, s. Tabelle 5). Für den Arbeitsplatz bestimmte Grenzwerte müssten für Verbraucher durch entsprechende Bewertungsfaktoren angepasst werden, um etwa die größere Variabilität in der Allgemeinbevölkerung (Standardannahme AF 2), sowie Unterschiede beim durchschnittlichen Atemvolumen (bei Arbeitern erhöht durch körperliche Aktivität, Standardannahme AF 1,5) aber auch bei der Expositionsdauer (Arbeiter: 8 Stunden pro Tag / 5 Tage pro Woche,

Verbraucher: 24 Stunden pro Tag / 7 Tage pro Woche) sowie ggf. weitere Faktoren zu berücksichtigen. Damit wären alle aus diesen Referenzwerten für lokale Effekte abgeleiteten RCR größer als jene, die für die Bewertung der systemischen Toxizität für Verbraucher abgeleitet wurden.

Es wird folgender Berechnungsweg für eine Höchstmenge für Menthol in E-Liquids auf Basis des in dieser Stellungnahme abgeleiteten DNEL vorgeschlagen:

Bei einem täglichen Atemvolumen von 20 m³ (Standardannahme für die Allgemeinbevölkerung) entspricht der DNEL_{inhalativ, systemisch, chronisch, Verbraucher} von 13 mg/m³ (Tabelle 5, fett markiert, siehe auch Tabelle 6 und 7) einer täglichen Aufnahme von 260 mg Menthol. **Bei einem täglichen Konsum von 5 ml E-Liquid wären also mehr als 52 mg/ml, bei 10 ml mehr als 26 mg/ml, bzw. bei 20 ml mehr als 13 mg/ml mit potentiellen gesundheitlichen Risiken durch systemische Effekte verbunden (Tabelle 8).** Durch die vielfältige Verwendung von Menthol kann durch den Verzehr von mentholhaltigen Nahrungsmitteln oder die Einnahme von mentholhaltigen Arzneimitteln ein Teil der täglichen, unbedenklichen Aufnahmemenge bereits durch andere Quellen ausgeschöpft werden.

Bezüglich schädigender lokaler Wirkungen auf die Atemwege einschließlich der Lunge nach inhalativer Aufnahme kann aufgrund fehlender, robuster inhalationstoxikologischer Daten keine Aussage getroffen werden (siehe oben „*Verfügbarkeit von Studien zur toxikologischen Bewertung*“).

Tabelle 6: Risk Characterization Ratios (RCR) für Menthol auf Grundlage unterschiedlicher Referenzwerte für verschiedene Expositionsszenarien (verschiedene E-Liquid-Konsummengen) für Verbraucher.

Bezeichnung	Aufnahmeroute	Bezug	Herkunft	Wert	RCR bei	RCR bei	RCR bei
					5 ml/d (P50)	10 ml/d (P75)	20 ml/d (P95)
ADI	oral	Lebensmittelzusatzstoffe	JECFA	4 mg/kg KG/d	0,7	1,3	2,6
DNEL	oral	Verbraucher, systemisch, chronisch	REACH-Registrierungsdossier	4,7 mg/kg KG/d	0,6	1,1	2,2
DNEL	Inhalation	Verbraucher, systemisch, chronisch (nach ECHA-Leitlinie, Kapitel R.8)	diese BfR Stellungnahme	13 mg/m³	0,7	1,4	2,8
DNEL	Inhalation	Verbraucher, systemisch, chronisch	REACH-Registrierungsdossier	8,2 mg/m³	1,1	2,2	4,4
DNEL	Inhalation	Verbraucher, systemisch, chronisch	SDS BASF/Merck	16,3 mg/m³	0,6	1,1	2,2

Zusammenfassung der errechneten RCR und Höchstmengen:

Zusammenfassend sind in Tabelle 7 die für die in dieser Stellungnahme getroffenen Ableitungen genutzten PoD, Bewertungsfaktoren und RCR der elf bewerteten Kühlstoffe dargestellt.

Tabelle 7: Risk Characterization Ratios (RCR) für alle betrachteten Kühlstoffe bei verschiedenen Expositionsszenarien (verschiedene E-Liquid-Konsummengen).

Stoff	Route	Bezug	Herkunft PoD	AF	DNEL	RCR bei	RCR bei	RCR bei
					mg/m ³	5 ml/d	10 ml/d	20 ml/d
Isopulegol	Inhalation	Verbraucher, systemisch, chronisch (nach REACH)	(EFSA, 2017), auf Grundlage einer 90-Tage-Studie mit mikrokapsuliertem Isopulegol (20 % Wirkstoff); NOAEL für Testmaterial: 190 mg/kg KG/d, entspricht 38 mg/kg KG/d reinem Isopulegol	50	0,7	0,6	1,3	2,6
Coolact 10	Inhalation	Verbraucher, systemisch, chronisch (nach REACH)	(JECFA, 2006), auf Grundlage einer 91-Tage-Fütterungsstudie	50	0,5	30,1	60,2	120,4
Frescolat MGA	Inhalation	Verbraucher, systemisch, chronisch (nach REACH)	(JECFA, 2000)	300	0,1	7,5	15,0	30,0
Eucalyptol	Inhalation	Verbraucher, systemisch, chronisch (nach REACH)	(EFSA, 2012a)	300	1,6	0,8	1,5	3,1
WS-12	Inhalation	Verbraucher, systemisch, chronisch (nach REACH)	(EFSA, 2014), Read-Across zu Evercool 180 (subchronische 90-Tage-Studie)	100	0,9	3,5	6,9	13,9
Menthon	Inhalation	Verbraucher, systemisch, chronisch (nach REACH)	(EFSA, 2023), Read-Across zu Menthol	25	6,5	0,8	1,6	3,2
Menthylacetat	Inhalation	Verbraucher, systemisch, chronisch (nach REACH)	(EFSA, 2023), Read-Across zu Menthol	25	13	0,2	0,4	0,7
WS-23	Inhalation	Verbraucher, systemisch, chronisch (nach REACH)	(EFSA, 2015)	100	0,04	446,9	893,8	1787,5

Stoff	Route	Bezug	Herkunft PoD	AF	DNEL	RCR bei	RCR bei	RCR bei
WS-5	Inhalation	Verbraucher, systemisch, chronisch (nach REACH)	(EFSA, 2012b)	50	1,3	3,2	6,3	12,7
WS-3	Inhalation	Verbraucher, systemisch, chronisch (nach REACH)	(JECFA, 2011)	150	0,05	125,0	250,0	500,0
Menthol	Inhalation	Verbraucher, systemisch, chronisch (nach REACH)	(EFSA, 2016)	25	13,0	0,7	1,4	2,8

Fett und farblich unterlegt dargestellte RCR-Werte liegen über 1 und weisen auf ein potenzielles Gesundheitsrisiko durch systemische Effekte hin. Bezüglich schädigender lokaler Wirkungen auf die Atemwege einschließlich der Lunge nach inhalativer Aufnahme können aufgrund fehlender, robuster inhalationstoxikologischer Daten keine Aussagen getroffen werden.

In Tabelle 8 sind die nach den hier getroffenen Ableitungen vorgeschlagenen Höchstmengen der elf Kühlstoffe dargestellt, für die keine systemischen gesundheitlichen Risiken angenommen werden.

Tabelle 8: Übersicht über die errechneten Höchstmengen der bewerteten Kühlstoffe für verschiedene Expositionsszenarien.

Stoff	Errechnete Höchstmengen im E-Liquid in mg/ml bei einem Verbrauch an E-Liquid von		
	5 ml/d	10 ml/d	20 ml/d
Isopulegol / Coolact P (systemischer DNEL) ¹	2,8	1,4	0,7
Coolact 10 (systemischer DNEL) ²	2	1	0,5
Frescolat MGA (systemischer DNEL) ³	0,4	0,2	0,1
Eucalyptol (systemischer DNEL) ⁴	6,4	3,2	1,6
WS-12 (systemischer DNEL) ⁵	3,6	1,8	0,9
Menthon (systemischer DNEL) ⁶	26	13	6,5
Menthylacetat (systemischer DNEL) ⁷	52	26	13
WS-23 (systemischer DNEL) ⁸	0,16	0,08	0,04
WS-3 (systemischer DNEL) ⁹	0,2	0,1	0,05
WS-5 (systemischer DNEL) ¹⁰	5,2	2,6	1,3
Menthol (systemischer DNEL) ¹¹	52	26	13

¹Auf Basis des NOAEL einer von der EFSA (2017) bewerteten 90-tägigen Studie mit oraler Gabe. ²Auf Basis des NOAEL einer von der JECFA (2006) bewerteten 91-tägigen Studie mit oraler Gabe. ³ Auf Basis des NOAEL einer von der JECFA (2000) bewerteten 28-tägigen Studie mit oraler Gabe. ⁴ Auf Basis des NOAEL einer von der EFSA (2012a) bewerteten 28-tägigen Studie an Mäusen mit oraler Gabe. ⁵Auf Basis des NOAEL einer von der EFSA (2014) mittels Read-Across zu Evercool 180 bewerteten 90-tägigen Studie mit oraler Gabe. ⁶Auf Basis des NOAEL von der EFSA (2023) mittels Read-Across zu Menthol. ⁷Auf Basis des NOAEL von der EFSA (2023) mittels Read-Across zu Menthol. ⁸Auf Basis des NOAEL einer von der EFSA (2015) bewerteten 14-wöchigen Studie mit oraler Gabe. ⁹Auf Basis des NOAEL einer von der JECFA (2011) bewerteten 28-tägigen Studie mit oraler Gabe. ¹⁰Auf Basis des NOAEL einer von der EFSA (2012b) bewerteten 90-tägigen Studie mit oraler Gabe. ¹¹Auf Basis des NOAEL einer von der EFSA (2016) bewerteten 103-wöchigen Studie mit oraler Gabe.

Weitere Aspekte:

Bei der Festlegung von Höchstmengen für einzelne Kühlstoffe ist zu berücksichtigen, dass die Datenlage zu anderen Inhaltsstoffen in E-Liquids – auch zu anderen Kühlstoffen als den hier betrachteten – teilweise deutlich schlechter ist. Wenn wegen einer Höchstmengenbegrenzung ein Kühlstoff durch toxikologisch deutlich schlechter charakterisierte Kühlstoffe ersetzt oder mit weiteren Kühlstoffen (auch den hier bewerteten) gemischt wird, um eine bestimmte Wirkung zu erzielen, führt dies nicht unbedingt zu einem verbesserten Schutzniveau, selbst wenn die einzelnen Stoffe unter ihren jeweiligen Höchstmengen im E-Liquid eingesetzt werden. Möglicherweise kommt es bei

einem solchen Vorgehen zu einem bedenklichen Ersatz des regulierten Stoffes (sog. *regrettable Substitution*). Grundsätzlich wäre auch eine Summenhöchstmenge zu diskutieren, allerdings unterscheiden sich die hier berechneten Werte für einzelne Kälte­stoffe bereits um mehr als einen Faktor von 100.

Der Aspekt der Überwachbarkeit von Höchst­mengen ist ebenfalls zu beachten, und stellt einen wichtigen Bestandteil von Beschränkungen unter der Europäischen Chemikalien­regulierung REACH dar. Um marktrelevanten Änderungen zu erfassen, schlägt das BfR eine jährliche Überprüfung der EU-CEG-Daten vor, um Veränderungen in der Verwendung von mit Höchst­werten regulierten bzw. möglichen alternativ verwendeten Kälte­stoffen beobachten zu können. Ebenso sollten Daten aus der Marktüberwachung bzw. dem Vollzug regelmäßig ausgewertet werden, um Veränderungen und Ausweichbewegungen in der Zusammensetzung der E-Liquids nachverfolgen zu können.

3 Unsicherheitsbetrachtung

Die in dieser Stellungnahme abgeleiteten Höchst­mengen für Kälte­stoffe in E-Liquids sind von erheblichen Unsicherheiten geprägt. Diese sind in Tabelle 9 zusammengefasst. Welche Bewertungsfaktoren zur quantitativen Berücksichtigung dieser Unsicherheiten in einer Risikobewertung geeignet wären, ist zum aktuellen Zeitpunkt nicht geklärt.

Tabelle 9: Übersicht der vorhandenen Unsicherheiten bei der Ableitung von Höchst­mengen für Kälte­stoffe in E-Liquids.

Beschreibung	Unsicherheit / Annahme	Begründung	Über- oder Unterschätzung des gesundheitlichen Risikos
täglicher Verbrauch an E-Liquid (DEBRA Studie)	Selbsteinschätzung der Verbraucher	Beschreibung des deutschen Markts	beides möglich
Transferrate ins Aerosol	100 % angenommen	Datenlücke	Überschätzung möglich
thermische Zersetzung	Zerfall der Kälte­stoffe in unbedenkliche bzw. in toxikologisch relevante Stoffe	Datenlücke	beides möglich
toxische Reaktionsprodukte	Entstehung von toxischen Reaktionsprodukten zwischen Inhaltsstoffen oder mit Gerätematerialien, z. B. während des Erhitzungsvorgangs	Datenlücke	Unterschätzung möglich
Kälte­stoffkonzentration im E-Liquid (EU-CEG Daten)	möglicherweise fehlerbehaftet, z. B. durch Fehleingaben oder veraltete Einträge	verfügbarer Datensatz	beides möglich

Beschreibung	Unsicherheit / Annahme	Begründung	Über- oder Unterschätzung des gesundheitlichen Risikos
inhalative Aufnahme	100 % angenommen, gleichzeitig Annahme von 100 % oraler Absorption (konservativer ECHA-Standardwert: 50 % oral und 100 % inhalativ bei Extrapolation von oraler zu inhalativer Aufnahme)	Datenlücke	mögliche Überschätzung der inhalativen Aufnahme, gleichzeitig Überschätzung der oralen Absorption --> insgesamt wenig konservativer Ansatz, in Summe aber beides möglich
Exposition	tagesdurchschnittliche Exposition angenommen, entspricht nicht dem realen Nutzungsverhalten (Dampfen – Pause, Schlaf, Aktivität), dadurch keine Spitzenbelastungen und Erholungsphasen berücksichtigt	einfaches Expositionsmodell, fehlende Daten zu Spitzenexpositionen	Überschätzung: kontinuierliche Exposition nicht realistisch Unterschätzung: fehlende Informationen zu Expositionsspitzen (insbesondere für lokale Effekte relevant)
Nutzung von identifizierten NO(A)EL aus Bewertungen anderer Institutionen	Übernahme der NO(A)EL ohne Neubewertung durch das BfR	Bewertungen der oralen Aufnahme durch Expertengremien (EFSA, JECFA)	beides möglich, Übernahme bzw. Anwendung von AF für Unsicherheiten bei der Datenlage
DNEL-Ableitung nach REACH	Extrapolation von oraler zu inhalativer Aufnahme	ECHA-Leitlinie, Kapitel R.8	konservative Standardannahmen, ggf. Überschätzung (vgl. inhalative Aufnahme)
lokale Toxizität (Atemwege, einschließlich Lunge)	Ableitung inhalativer DNEL aus oralen Studiendaten, Bewertung anhand systemischer Toxizität nach oraler Aufnahme, keine lokalen Effekte bewertet (Atemwege einschließlich Lunge)	Datenlücke	Unterschätzung möglich, keine (lokalen) Effekte auf die Atemwege einschließlich Lunge bewertet
Gesamtexposition durch andere Eintragswege	Verwendung z. B. von Menthol in Nahrungsmitteln, Arzneimitteln und kosmetischen Mitteln	Datenlücke	Unterschätzung möglich
Viele E-Liquids beinhalten mehrere Kühlstoffe	Mischungseffekte, Synergie / Additivität	Datenlücke	Unterschätzung möglich

Weitere Informationen auf der BfR-Website zum E-Zigaretten

Gesundheitliche Bewertung von elektronischen Zigaretten

<https://www.bfr.bund.de/produktsicherheit/gesundheitliche-bewertung-von-tabakerzeugnissen/gesundheitliche-bewertung-von-elektronischen-zigaretten/>

FAQ: E-Zigaretten: Alles andere als harmlos

<https://www.bfr.bund.de/fragen-und-antworten/thema/e-zigaretten-alles-andere-als-harmlos/>

E-Zigaretten: Kühlstoffe können gesundheitliche Risiken bergen

<https://www.bfr.bund.de/stellungnahme/e-zigaretten-kuehlstoffe-koennen-gesundheitliche-risiken-bergen/>

Kühlstoffe in E-Zigaretten sind schlecht erforscht – Gesundheitsschäden möglich

<https://www.bfr.bund.de/stellungnahme/kuehlstoffe-in-e-zigaretten-sind-schlecht-erforscht-gesundheitsschaeden-moeglich/>

4 Referenzen

Siehe Fußnoten im Text sowie folgende Referenzen:

K. Adriaens, D. Van Gucht, F. Baeyens. "Differences between dual users and switchers center around vaping behavior and its experiences rather than beliefs and attitudes." *International Journal of Environmental Research and Public Health* 15(1) (2018): 12.

A. Aherrera et al. "E-cigarette use behaviors and device characteristics of daily exclusive e-cigarette users in Maryland: implications for product toxicity." *Tobacco Induced Diseases* 18 (2020): 93.

R. Z. Behar, Rachel Z. et al. "Analytical and toxicological evaluation of flavor chemicals in electronic cigarette refill fluids." *Scientific Reports* 8(1) (2018): 8288.

BfR, 2025. Bundesinstitut für Risikobewertung, 2025. Kühlstoffe in E-Zigaretten sind schlecht erforscht – Gesundheitsschäden möglich: Stellungnahme Nr. 010/2025 des BfR vom 26. März 2025, BfR-Stellungnahmen. Bundesinstitut für Risikobewertung. DOI: <https://doi.org/10.17590/20250326-134203-0>

BfR, 2026. Bundesinstitut für Risikobewertung, 2026. E-Zigaretten: Kühlstoffe können gesundheitliche Risiken bergen: Stellungnahme Nr. 003/2026 des BfR vom 23. Januar 2026, BfR-Stellungnahmen. Bundesinstitut für Risikobewertung. DOI: <https://doi.org/10.17590/20260123-140309-0>

T. Brüning et al. "Sensory irritation as a basis for setting occupational exposure limits." *Archives of Toxicology* 88.10 (2014): 1855-1879.

L. Dawkins et al. "Vaping profiles and preferences: an online survey of electronic cigarette users." *Addiction* 108(6) (2013): 1115-1125.

E. Diamantopoulou et al. "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." *Internal and Emergency Medicine* 14(6) (2019): 843-851.

ECHA (2012): Guidance on information requirements and chemical safety assessment, Chapter R.8: Characterisation of dose [concentration]-response for human health, https://echa.europa.eu/documents/10162/17224/information_requirements_r8_en.pdf.

EFSA (2012a): Scientific Opinion on the safety and efficacy of aliphatic and alicyclic ethers (chemical group 16) when used as flavourings for all animal species. *EFSA Journal* 10 (11). DOI: 10.2903/j.efsa.2012.2967

EFSA (2012b): Scientific Opinion on Flavouring Group Evaluation 94, Revision 1 (FGE.94Rev1): Consideration of aliphatic amines and amides evaluated in an addendum to the group of aliphatic and aromatic amines and amides evaluated by the JECFA (68th meeting). *EFSA Journal* 10 (6):2747. DOI: 10.2903/j.efsa.2012.2747.

EFSA (2014): Scientific Opinion on Flavouring Group Evaluation 304, Revision 1 (FGE.304Rev1): Four carboxamides from Chemical Groups 30. *EFSA Journal* E. DOI: 10.2903/j.efsa.2014.3769

EFSA (2015): Scientific Opinion on Flavouring Group Evaluation 86, Revision 2 (FGE.86Rev2): Consideration of aliphatic and arylalkyl amines and amides evaluated by JECFA (65th meeting). *EFSA Journal* 13 (1):3998. DOI: 10.2903/j.efsa.2015.3998.

EFSA (2016): Safety and efficacy of secondary alicyclic saturated and unsaturated alcohols, ketones, ketals and esters with ketals containing alicyclic alcohols or ketones and esters containing secondary alicyclic alcohols from chemical group 8 when used as flavourings for all animal species. *EFSA Journal* 14 (6). DOI: 10.2903/j.efsa.2016.4475

EFSA (2017): Scientific Opinion on Flavouring Group Evaluation 57, Revision 1 (FGE.57Rev1): consideration of isopulegone and three flavouring substances evaluated by JECFA (55th meeting). *EFSA Journal* 15 (3), e04727. DOI: 10.2903/j.efsa.2017.4727

EFSA (2022): Guidance on the assessment of exposure of operators, workers, residents and bystanders in risk assessment of plant protection products. *EFSA Journal* 20 (1), e07032. DOI: 10.2903/j.efsa.2022.7032

EFSA (2023): Safety and efficacy of a feed additive consisting of an essential oil from the herbaceous parts of L'Her. (geranium rose oil) for all animal species (FEFANA asbl). *EFSA Journal* 21 (7). DOI: 10.2903/j.efsa.2023.8161

K. Gali et al. "Trends and consumption patterns in the use of e-cigarettes among adolescents and young adults in Germany (the DEBRA study)." *Addictive Behaviors* 133 (2022): 107375.

JECFA (2000): Fifty-first report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. WHO, Geneva. <https://www.who.int/publications/i/item/9241208910>, <https://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v042je21.htm>

JECFA (2006): Safety evaluation of certain food additives: Prepared by the Sixty-third meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA). Organization W.H. <https://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v54je01.pdf>

JECFA (2011): Seventy-third meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA). WHO, Geneva.
<https://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v64je01.pdf>

S. Klosterhalfen, W. Viechtbauer, D. Kotz. "Disposable e-cigarettes: Prevalence of use in Germany from 2016 to 2023 and associated user characteristics." *Addiction* 120(3) (2025): 557-567.

C. Madsen, G. Würtzen, J. Carstensen. "Short-term toxicity study in rats dosed with menthone." *Toxicology Letters* 32(1-2) (1986): 147-152.

H. Messinger "An approach for the delineation of a generic cut-off value for local respiratory tract irritation by irritating or corrosive substances as a pragmatic tool to fulfill REACH requirements." *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 68(3) (2014): 317-324.

J. Smets et al. "When less is more: vaping low-nicotine vs. high-nicotine e-liquid is compensated by increased wattage and higher liquid consumption." *International Journal of Environmental Research and Public Health* 16(5) (2019): 723.

K. Soar et al. "Nicotine absorption from e-cigarettes over 12 months." *Addictive Behaviors* 91 (2019): 102-105.

A. Tillery et al. "Characterization of e-cigarette users according to device type, use behaviors, and self-reported health outcomes: Findings from the EMIT study." *Tobacco Induced Diseases* 21 (2023): 159.

A. Api et al. "Update to RIFM fragrance ingredient safety assessment, l-menthyl D-lactate, CAS registry number 59259-38-0". *Food and Chemical Toxicology* 192 (2024): 114770. DOI: 10.1016/j.fct.2024.114770

R. Evans et al. "Effect of O-acetylation on ketene and carbonyl yields from conventional and emerging cannabinoids". *Analyst* 151(11) (2026): 3239-3248.

P. Wang et al. "Conditions leading to ketene formation in vaping devices and implications for public health. *Chemical Research in Toxicology* 19;37(8) (2024): 1415-1427. DOI: 10.1021/acs.chemrestox.4c00190.

Über das BfR

Das Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) ist eine wissenschaftlich unabhängige Einrichtung im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Landwirtschaft, Ernährung und Heimat (BMLEH). Es schützt die Gesundheit der Menschen präventiv in den Tätigkeitsbereichen Public Health und Veterinary Public Health. Das BfR berät die Bundesregierung und die Bundesländer zu Fragen der Lebens- und Futtermittel-, Chemikalien- und Produkt-sicherheit. Das BfR betreibt eigene Forschung zu Themen, die in engem Zusammenhang mit seinen Bewertungsaufgaben stehen.

Impressum

Herausgeber:

Bundesinstitut für Risikobewertung

Max-Dohrn-Straße 8-10

10589 Berlin

T +49 30 18412-0

F +49 30 18412-99099

bfr@bfr.bund.de

bfr.bund.de

Anstalt des öffentlichen Rechts

Vertreten durch den Präsidenten Professor Dr. Dr. Dr. h. c. Andreas Hensel

Aufsichtsbehörde: Bundesministerium für Landwirtschaft, Ernährung und Heimat

USt-IdNr: DE 165 893 448

V.i.S.d.P: Dr. Suzan Fiack



gültig für Texte, die vom BfR erstellt wurden

Bilder/Fotos/Grafiken sind ausgenommen, wenn nicht anders gekennzeichnet

BfR | Risiken erkennen –
Gesundheit schützen