

DOI 10.17590/20211221-131258

## Gesundheitliche Bewertung von Nikotinbeuteln (Nikotinpouches)

Aktualisierte Stellungnahme Nr. 042/2021 des BfR vom 21. Dezember 2021

Nikotinbeutel sind neue, tabakfreie Produkte. Sie enthalten ein Pulver, das aus Nikotinsalzen und Trägerstoffen besteht. Das BfR hat diese Produkte basierend auf vorhandenen Studien und Daten gesundheitlich bewertet. In die aktualisierte Bewertung wurden auch experimentelle Untersuchungen des BfR einbezogen. Diese Untersuchungen sind noch nicht abgeschlossen, sodass eine umfassende Bewertung zurzeit noch nicht möglich ist. Die Länderbehörden stufen Nikotinbeutel als neuartige Lebensmittel ein.

### 1 Gegenstand der Bewertung

Nikotinbeutel sind neue Produkte, die z. B. in den USA, in Großbritannien und Schweden im Jahr 2019 beschrieben wurden [1]. In Deutschland waren sie im Jahr 2020 u. a. Gegenstand einer Bundestagsentschließung (BT-Drucksache 19/20667 vom 1. Juli 2020).

Bei Nikotinbeuteln handelt es sich um kleine Beutel, die nikotinhaltige Pulver enthalten. Gemäß Herstellerangaben werden Nikotinsalze verwendet, die unter anderem mit mikrokristalliner Zellulose, verschiedenen Salzen (z. B. Natriumcarbonat und -hydrogencarbonat), Zitronensäure und Aromen versetzt sind [1]. Es ist kein Tabak enthalten. Das BfR wurde um gesundheitliche Bewertung der Nikotinbeutel gebeten. Diese Produkte werden gelegentlich auch als All-White-Produkte oder Nikotinpouches bezeichnet.

Das BfR hatte im März 2021 eine vorläufige gesundheitliche Bewertung erarbeitet, die in verschiedenen Besprechungen diskutiert wurde. Weiterhin wurden experimentelle Studien mit verschiedenen Nikotinbeuteln am BfR durchgeführt, die in diese Bewertung Eingang finden.

### 2 Ergebnis

Nikotinbeutel sind neue, tabakfreie Produkte. Die höchste Nikotinmenge, die dem BfR bekannt ist, liegt bei 47,5 mg Nikotin/Beutel. Untersuchungen des BfR wiesen in einem Teil der Nikotinbeutel tabakspezifische Nitrosamine (TSNA) nach. Pharmakokinetische Untersuchungen zeigen, dass mindestens die Hälfte des Nikotins im Beutel aufgenommen werden kann, wobei diese Untersuchungen mit Nikotindosierungen von maximal 8 mg Nikotin/Beutel durchgeführt wurden. Es werden relevante Blutspiegel erreicht, d. h. die Nikotinspiegel liegen in einem Bereich, der auch nach Konsum von herkömmlichen Zigaretten und manchen E-Zigaretten erreicht wird.

Es wurden einige Vergiftungsfälle mit Nikotinbeuteln beobachtet, die keine schweren Verläufe nahmen.

Nikotin ist eine gefährliche Verbindung. Es ist akut toxisch, für die orale Exposition wurde ein Schätzwert für die Akute Toxizität von 5 mg/kg Körpergewicht definiert. Nikotin führt zu einer Steigerung von Totgeburten und es hat starke Effekte auf das Herz-Kreislauf-System. Die Langzeiteffekte einer Verwendung von Nikotinbeuteln lassen sich aufgrund der wenigen vorliegenden Daten nicht beurteilen.

Derzeit werden Nikotinbeutel von den Länderbehörden als neuartige Lebensmittel eingestuft und wegen der fehlenden Zulassung vom Markt genommen.

Gesundheitliche Risiken sieht das BfR insbesondere für folgenden Personengruppen: Kinder, Jugendliche und Nichtraucher, da Nikotin eine suchterzeugende Wirkung hat. Schwangere und Stillende, aufgrund der Nikotinwirkungen auf Schwangere und wegen des Übergangs von Nikotin in die Muttermilch. Personen mit Herz-Kreislaufkrankungen, da Nikotin starke Wirkungen auf Herz und Kreislauf ausübt.

### **3 Begründung**

Nikotin ist ein natürlicher Bestandteil von Tabakblättern, im Zigaretten tabak ist es mit Anteilen von bis zu 1,5 % enthalten [2]. Die Verwendung von Zigaretten tabak, Pfeifentabak und Kautabak ist lange bekannt und nicht Gegenstand dieser Bewertung. Auf die Auswirkungen des Zigarettenkonsums wird am Ende des Berichts noch einmal Bezug genommen. Nikotin wird als Bestandteil von Flüssigkeiten für E-Zigaretten verwendet, in der EU wird diese Verwendung in der Tabakprodukt richtlinie 2014/40/EU reguliert, wobei E-Zigaretten keinen Tabak enthalten. Nikotin wird auch in Arzneimitteln/Medizinprodukten zur Ersatztherapie für Raucher verwendet.

In Schweden und einigen anderen Ländern wird Tabak in kleinen Beuteln vermarktet, die für eine bestimmte Zeit zwischen Oberlippe und Zahnfleisch platziert werden. Meistens sind diese Produkte auch aromatisiert. In Schweden heißt diese Tabakform Snus, sie wird dort schon seit vielen Jahren verwendet. In der EU darf Snus außerhalb Schwedens nicht verkauft werden. In den USA gibt es vergleichbare Produkte, die meist als „Snuff“ bezeichnet werden, aber kein Schnupftabak sind. Seit einigen Jahren existieren neue Produkte, die keinen Tabak in den Beuteln enthalten, sondern Nikotinsalze, Trägerstoffe sowie Aromen und andere Zusatzstoffe. Die gesundheitliche Bewertung des BfR beschränkt sich auf die Verwendung von Nikotin in solchen Beuteln. In dieser Bewertung werden im Folgenden auch Studien und Auswertungen herangezogen, die sich mit oralen Tabakprodukten, wie z. B. dem schwedischen Snus, beschäftigen. Arbeiten, die die Gesundheitsgefahren des Tabakrauchens auswerten, wurden hier nicht berücksichtigt, da bekanntermaßen neben dem Nikotin auch zahlreiche andere toxikologisch relevante Verbindungen im Tabakrauch zu finden sind und zu den diversen Schäden des Tabakrauchens beitragen.

#### **3.1 Risikobewertung**

##### **3.1.1 Gefahrenidentifizierung**

Um erste Einblicke in die chemische Zusammensetzung von Nikotinbeutel zu erhalten, wurden von Seiten des BfR eigene Analysen durchgeführt. Im Onlinehandel wurden 44 Nikotinbeutel erworben und anschließend auf Gewicht, Nikotingehalt und pH-Wert untersucht. Weiterhin wurde der Gehalt an tabakspezifischen Nitrosaminen (TSNA) analysiert. Zusätzlich wurden die Kennzeichnungen auf den Packungen ausgewertet. Die Geschwindigkeit der Nikotinfreisetzung wurde mit Hilfe von In-vitro-Versuchen zur Löslichkeit charakterisiert. Eine pharmakokinetische Studie zur Nikotinaufnahme bei Produktnutzung durch Probanden erfolgt derzeit zusammen mit einem Kooperationspartner. Die Charakterisierung verwendeter Aromastoffe wird aktuell am BfR bearbeitet. Die detaillierten Ergebnisse der Untersuchungen werden in Fachpublikationen veröffentlicht.

Das Gewicht pro Beutel lag im Median bei 0,6 g und der Nikotingehalt pro Beutel bei 9,48 mg. Der höchste Nikotingehalt lag bei 47,5 mg pro Beutel und der niedrigste bei 1,79 mg pro Beutel.

Das niederländische Reichsinstitut für Volksgesundheit und Umwelt (RIVM) veröffentlichte 2020 eine Monographie zu Nikotinbeutel und beschrieb dort Beutelgewichte von 0,25 bis

0,8 g pro Beutel. Für die Nikotingehalte wurde ein Bereich von 1,6 bis 32,5 mg pro Beutel beschrieben [3]. In einer Studie des US-amerikanischen „Centers for Disease Control and Prevention“ (CDC) wurden 37 Marken von sechs Herstellern untersucht, der höchste Nikotingehalt lag bei 6,11 mg pro Beutel [4]. Eine Untersuchung eines Herstellers zeigte für vier Produkte ein Gewicht von 0,7 g [5]. Die Nikotingehalte der vier Produkte lagen zwischen 4,06 und 11,9 mg pro Beutel [5]. Eine Untersuchung aus den USA zu Snus aus Nordeuropa und aus den USA ergab Beutelgewichte im Bereich von 0,33 bis 1,13 g pro Beutel, während der Nikotingehalt bei den Snusproben zwischen 6,81 und 20,6 mg/g lag [6].

Die pH-Werte der wässrigen Extrakte lagen bei den durch das BfR untersuchten Beuteln im Median bei 8,8. Lediglich bei einem Produkt lag der pH-Wert im sauren Bereich. Aus den pH-Werten wurde mit Hilfe der Henderson-Hasselbalch-Gleichung der prozentuale Anteil an ungeladenem Nikotin, auch als freie Base bezeichnet, errechnet. In diesem Zustand kann Nikotin Biomembranen wie die Mundschleimhaut leichter passieren, was eine verbesserte orale Nikotinaufnahme nach sich zieht. Im Median lag der Anteil an freier Base bei 86 %.

Das RIVM beschrieb in seiner Monographie zu Nikotinbeuteln pH-Werte zwischen 8,8 und 9,9 [3]. Die Untersuchung des US-amerikanischen CDC an 37 Marken ergab einen pH-Bereich von 6,94 bis 10,1. Dies wurde in Anteile von 7,7 % bis 99,2 % an freier Nikotinbase umgerechnet [4]. Eine Untersuchung eines Herstellers zeigte für vier Produkte einen pH-Bereich von 8,5 bis 8,7 [5].

Angaben zur Nikotinstärke und Kennzeichnungen auf der Verpackung:

Nur auf etwa einem Drittel der betrachteten Nikotinbeutel war der Nikotingehalt in mg pro Beutel oder pro g eindeutig deklariert. Auf den meisten Produkten befand sich eine Beschreibung der Nikotinstärke, entweder auf einer nicht näher definierten Skala (beispielsweise als Stärke 3 von 5) oder mit einer begrifflichen Angabe zur Nikotinstärke (bspw. „easy“, „medium“, „strong“, „extra strong“, „ultra“, „extreme“, „danger strong“ oder „brutal“).

Die begrifflichen Angaben zur Nikotinstärke wurden den analysierten Nikotingehalten pro Beutel gegenübergestellt. Produkte mit einer als leicht angegebenen Nikotinstärke hatten einen etwas geringeren Nikotingehalt als Produkte mit mittlerer angegebener Nikotinstärke. Bei Produkten mit Angaben zur Nikotinstärke von „medium“ bis „extra strong“ gab es viele Überschneidungen, sodass eine eindeutige Abgrenzung schwierig ist. Ein Grund könnte sein, dass der Nikotingehalt von manchen Herstellern pro Beutel und von anderen pro Gramm angegeben wird. Für den Verbraucher ist das allerdings nicht ersichtlich. Bei einem Produktwechsel zwischen verschiedenen Herstellern kann es daher vorkommen, dass sich bei gleicher begrifflicher Eingruppierung der Nikotinstärke der Nikotingehalt pro Beutel verdoppelt.

Bei Produkten mit Deskriptoren, die auf eine höhere Nikotinstärke als „extra stark“ schließen lassen (bspw. „ultra“, „extreme“, „danger strong“ und „brutal“), reichte die Spanne an analysierten Nikotingehalten von 12,1 mg pro Beutel (Produkt deklariert mit „ultra“) bis 47,5 mg pro Beutel (Produkt deklariert mit „brutal“).

Fast alle Produkte hatten einen Warnhinweis, der vom Konsum durch Minderjährige abrät. Auf nur fast jedem vierten Produkt gab es einen Warnhinweis zur Nutzung während der Schwangerschaft. Auf Grund der akuten Toxizität von Nikotin müssen Produkte ab einem Nikotingehalt von 2,5 mg/g mit dem GHS-Piktogramm 07 (Ausrufezeichen, Signalwort: Achtung) und ab 16,7 mg/g mit dem GHS-Piktogramm 06 (Totenkopf, Signalwort: Gefahr) gekennzeichnet werden.

#### Freisetzungsgeschwindigkeit von Nikotin:

Für ausgewählte Nikotinbeutel wurde die Freisetzungskinetik von Nikotin bestimmt. Es sollte untersucht werden, ob sich die Beutel hinsichtlich des Anteils an freigesetztem Nikotin und der Geschwindigkeit der Nikotinfreisetzung unterscheiden.

Es konnten sowohl Unterschiede hinsichtlich des freigesetzten Anteils an Nikotin in Bezug auf den Gesamtnikotingehalt im Beutel als auch hinsichtlich der Freisetzungsgeschwindigkeit festgestellt werden. Aus vier Proben wurden mehr als 70 % des enthaltenen Nikotins in den ersten 5 min freigesetzt. Sieben weitere Proben dagegen gaben innerhalb der ersten 10 min weniger als 60 % des enthaltenen Nikotins ab. Zusammenfassend lässt sich aus den Ergebnissen schließen, dass die meisten Nikotinbeutel den Großteil (> 80 %) ihres Nikotingehalts innerhalb des Untersuchungszeitraums freigesetzt haben. Das meiste Nikotin wird dabei innerhalb der ersten 20 min freigesetzt.

#### Tabakspezifische Nitrosamine in Nikotinbeuteln:

Unter tabakspezifische Nitrosamine (TSNA) fallen die vier Substanzen *N'*-Nitrosonornikotin (NNN), 4-(Methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanon (NNK), *N'*-Nitrosoanatabin (NAT) und *N'*-Nitrosoanabasin (NAB). Die Substanzen entstehen während der Fermentation des Tabaks aus Nikotin und den Tabaknebenalkaloiden Nornikotin, Anatabin und Anabasin. Produkte auf Tabakbasis, insbesondere klassische Zigaretten, aber auch manche Oraltabake, enthalten daher erhebliche Mengen an TSNA. Im unverbrannten Tabak von Zigaretten wurden beispielsweise etwa 1900 ng NNN und 530 ng NNK pro Zigarette gefunden [7]. Ein jüngerer Vergleich amerikanischer und schwedischer Produkte belegt für die Summe der Karzinogene NNN und NNK in den meisten Produkten Konzentrationen unter 1000 ng/g. In Snus wurden bis zu 1930 ng NNN und 696 ng NNK pro g Snusbeutel gefunden [6]. Nikotinbeutel enthalten zwar keinen Tabak, das zugesetzte Nikotin kann aber durch Extraktion von Tabakblättern gewonnen worden sein und damit Spuren von TSNA enthalten. Auch in Produkten, die Tabakextrakte enthalten, beispielsweise E-Liquids für E-Zigaretten, wurden mit bis zu 60 ng NNN und 10 ng NNK pro mL E-Liquid ebenfalls TSNA detektiert [8]. Es ist denkbar, dass Nikotinbeutel ebenfalls TSNA enthalten, beispielsweise aus dem möglicherweise zugesetzten Tabakextrakt oder durch nachträgliche Umwandlung von enthaltenen Tabakalkaloiden.

In mehr als der Hälfte der analysierten Beutel wurden TSNA detektiert. Die höchsten ermittelten Gehalte lagen bei 13 ng pro Beutel für NNN, bei 5,4 ng pro Beutel für NNK, bei 2,5 ng pro Beutel für NAT und bei 5,6 ng pro Beutel für NAB. Weiterhin ist zu berücksichtigen, dass TSNA auch endogen im Verdauungstrakt gebildet werden können, wie z. B. für NNN in Speichel beschrieben [9].

Eine Untersuchung eines Herstellers zeigte für vier Produkte TSNA Werte von < 10 ng/g. In der gleichen Untersuchung wurden drei verschiedene Snusprodukte auf NNN und NNK analysiert und zeigten für NNN einen Bereich von 560 bis 640 ng/g und für NNK einen Bereich von 89 bis 200 ng/g [5]. Die Studie untersuchte für die vier Produkte auch noch weitere mögliche Inhaltsstoffe bzw. Kontaminanten: Für Carbonyle (Formaldehyd, Acetaldehyd, Acrolein und Crotonaldehyd), organische Verbindungen (Benzo[a]pyren, 1,3-Butadien und Benzol), Elemente (Arsen, Blei, Cadmium, Chrom, Nickel und Quecksilber) und Aflatoxine (B1, B2, G1 und G2) lagen die Gehalte unter den jeweiligen Nachweisgrenzen [5].

### 3.1.2 Gefahrencharakterisierung

Nikotin ist ein Alkaloid und eine schwache Base mit einem  $pK_a$ -Wert von 8,0 [2]. Es stimuliert die nikotinischen Acetylcholinrezeptoren, die sowohl im Zentralnervensystem als auch im vegetativen Nervensystem vorkommen. Daher löst eine Nikotinoxposition (in Abhängigkeit von der Dosis) eine Reihe von Reaktionen im Organismus aus. Unter anderem ruft es eine Blutdrucksteigerung sowie eine Steigerung der Herzschlagfrequenz hervor. Milde Vergiftungssymptome umfassen Übelkeit und Erbrechen, bei höheren Expositionen kommen Symptome wie Diarrhoe, verstärkter Speichelfluss und Verlangsamung des Herzschlags hinzu. Schwere Vergiftungen können durch Anfälle und Atemdepression gekennzeichnet sein [10].

Nitrosamine bewirken aufgrund ihrer elektrophilen Eigenschaften eine Basenmodifizierung der DNA [11]. Es sind starke genotoxische Karzinogene mit organspezifischer Wirkung. Insgesamt wurden bisher sieben TSNA in rauchlosen Tabakprodukten nachgewiesen. Zwei der Substanzen, NNN und NNK, wurden von der Internationalen Agentur für Krebsforschung (IARC) als Gruppe 1 Kanzerogene (krebserzeugend für den Menschen) klassifiziert [12].

Bis vor wenigen Jahren wurde für Nikotin in den Lehrbüchern der Pharmakologie und Toxikologie eine orale Dosis von 60 mg pro Mensch als tödliche Dosis beschrieben. Im Jahr 2014 wurde diese Annahme durch einen Pharmakologen evaluiert, der, mit Blick auf die unübersichtliche Quellenlage zum einen und die Beschreibungen von menschlichen Vergiftungsfällen zum anderen, zu einer tödlichen oralen Dosis von mehr als 0,5 g Nikotin pro Mensch kam [13]. In der chemikalienrechtlichen Bewertung von Nikotin im Jahr 2015 übernahm der Risikobewertungsausschuss (RAC) der Europäischen Chemikalienagentur (ECHA) diese Einschätzung für die Humantoxizität [14]. In der ECHA-Bewertung wurden die Einstufungen für die akute Toxizität von Nikotin neu bewertet. Der RAC kam zum Ergebnis, dass nur die Studien zur akuten oralen Toxizität in Mäusen und Hunden für die Einstufung relevant sind, da die Untersuchungen an Ratten wesentlich höhere  $LD_{50}$ -Werte ergaben. Die  $LD_{50}$ -Werte für Mäuse lagen bei 3,3 und 24 mg/kg Körpergewicht (KG) und für Hunde bei 9,2 mg/kg KG [14] und damit in einem Bereich, der auch in der Evaluierung der Humantoxizität mit einer  $LD_{50}$  von 6,5 bis 13 mg/kg KG berechnet wurde. In der Konsequenz schlug der RAC eine Einstufung von Nikotin als Akute Tox. 2 (oral) vor, mit dem Gefahrenhinweis „H300: Lebensgefahr nach Verschlucken“ und mit einem Schätzwert für die akute Toxizität von 5 mg/kg KG. Diese Empfehlung wurde inzwischen mit der EU-Verordnung 2018/1480 in geltendes Recht umgesetzt.

Auf der Tagung der „Giftkommission“ des BfR im Dezember 2020 wurde von den Vertreterinnen und Vertretern der Giftinformationszentren über einige Vergiftungsfälle mit Nikotinbeuteln berichtet. In einem Fall wurde ein Beutel mit 20 mg Nikotin verschluckt. Die betroffene Person erhielt vom Rettungsdienst Aktivkohle, außer Bauchschmerzen entwickelte sie keine Symptomatik.

In einer Studie, an der ein Hersteller beteiligt war und die die Toxikokinetik von Nikotin bei Verwendung von Nikotinbeuteln mit schwedischem Snus verglichen hat (siehe auch 3.1.3), wurden auch weitere Wirkungen auf die Probanden untersucht [15]. Zum einen wurde der Herzschlag und zum anderen das Rauschgefühl (im Englischen „Head Buzz“) bei Probanden untersucht. In diesem Rahmen wurden Nikotinbeutel (3 mg Nikotin und 6 mg Nikotin pro Beutel) und Snus (8 mg Nikotin pro Beutel) für 60 Minuten verwendet.

**Tabelle 1: Wirkungen von Nikotinbeuteln und Snus bei Probanden (aus [15])**

Untersucht wurden die Herzschlagfrequenz (Schläge pro Minute – SpM) und der „Head Buzz“ mit Hilfe einer visuellen Analogskala (VAS) während der 60-minütigen Anwendung von Nikotinbeuteln oder schwedischem Snus mit 8 mg Nikotin/Beutel.

Produkt	Max. „Head Buzz“ VAS (mm)		Max. Änderung des Herzschlags (SpM)	
	Median (Q1;Q3)	Spannweite	Median (Q1;Q3)	Spannweite
3 mg Nikotin	9 (4;19)	0 - 59	8,5 (5,5; 14,5)	4,0 – 18,0
6 mg Nikotin	11 (5; 26)	0 - 63	10,5*(9,5; 16,5)	4,5 – 22,5
Snus (8 mg)	24* (12; 47)	0 - 62	11,0 (4,0; 15,0)	0,0 – 22,0

\* Statistisch signifikant unterschiedlich zur Gruppe mit 3 mg Nikotin/Beutel ( $p < 0,05$ ), Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test

Die gesunden Probanden zeigten eine gute Verträglichkeit einer Einzeldosis der nikotinhaltigen Beutel. Als substanzbezogen wurden zwei Fälle von Mundtrockenheit bewertet. Die Anstiege der Herzschlagfrequenz (siehe Tabelle 1) sind gut erklärbar mit der Nikotinwirkung, es zeigt sich auch eine Dosisabhängigkeit der Wirkung, die Änderungen in der 6-mg-Dosisgruppe sind signifikant höher als in der 3-mg-Dosisgruppe. Für den anderen Endpunkt „Head Buzz“ fiel das schwedische Snus-Produkt auf, das deutliche höhere VAS-Werte ergab als die beiden Nikotindosierungen der Beutel [15].

Die EFSA leitete im Jahr 2009 für Nikotin eine akute Referenzdosis (ARfD) von 0,0008 mg/kg KG ab, wobei der LOAEL von 0,0035 mg/kg KG verwendet wurde. Der adverse Effekt war ein Anstieg der Herzfrequenz [16]. Bei der Dosis erhöhte sich der Herzschlag um etwa 7 Schläge pro Minute [17]. Vergleichbar stellt sich die mediane Steigerung um 8,5 Schläge bei Verwendung von Nikotinbeuteln mit 3 mg Nikotin dar (siehe Tabelle 1).

In einer älteren Arbeit aus den USA wurden die kardiovaskulären Effekte von Zigarettenkonsum und der Verwendung von amerikanischem „Snuff“ in zehn gesunden Rauchern verglichen. In einem Versuchsteil wurde eine Zigarette mit einem Zug alle 45 Sekunden für zwölf Züge geraucht, im anderen Versuchsteil wurde ein Portionsbeutel amerikanischer „Snuff“ mit einem Gewicht von 2,5 g für 30 min zwischen Oberlippe und Zahnfleisch platziert. Zu verschiedenen Zeitpunkten wurden Blutproben genommen sowie die Herzschlagfrequenz und der Blutdruck gemessen. Aus den Nikotinmessungen wurden die aufgenommene Dosis bestimmt, sie lag bei 1,8 mg Nikotin für den Zigarettenkonsum und 3,6 mg Nikotin für den Snuffkonsum. Die Frequenz des Herzschlags stieg nach Zigarettenkonsum um 26 Schläge pro min an, nach Snuffkonsum um 18,2 Schläge pro min. Die Blutdrucksteigerungen betragen für den Zigarettenkonsum 18,6 mm (systolisch) und 12,2 mm (diastolisch) und für den Snuffkonsum 15,6 mm (systolisch) und 11,4 mm (diastolisch) [18]. Aus der Arbeit wird erkennbar, dass der Konsum einer Zigarette bzw. eines Beutels amerik. „Snuff“ bereits relevante Steigerung von Herzschlagfrequenz und Blutdruck zur Folge hat.

In einer Übersichtsarbeit wird auf die Zusammenhänge zwischen Nikotin und Typ 2-Diabetes hingewiesen [19]. Zigarettenrauchen ist ein wichtiger Risikofaktor für die Entwicklung eines Typ 2-Diabetes. Die Raucher haben im Vergleich zu Nichtrauchern eine gesteigerte Insulinresistenz, es gibt allerdings keinen Hinweis auf einen Effekt auf die Insulinsekretion. Nikotin kann zum einen die Insulinresistenz dadurch erhöhen, dass die Spiegel für Insulinantagonisten (Katecholamine, Cortisol und Wachstumshormon) erhöht werden. Zum anderen aktiviert Nikotin eine Proteinkinase, die eine Insulinresistenz induzieren kann [19].

### Reproduktionstoxizität:

Nikotin passiert die menschliche Plazenta während der gesamten Schwangerschaft [20]. Die Nikotinkonzentrationen liegen in der Plazenta, im Fruchtwasser und fötalen Serum höher als im mütterlichen Serum [20]. Nach der Entbindung wurden Nikotinkonzentrationen im maternalen Serum und der Muttermilch bestimmt, wobei die Konzentration in der Muttermilch um den Faktor 2,9 höher lag als im Serum [21].

In Schweden wurde eine bevölkerungsbasierte Kohortenstudie durchgeführt, die das Risiko für Totgeburten untersuchte. Die Untersuchung umfasste eine Analyse des Geburtenregisters für die Jahre 1999 bis 2006 (n = 610879). In dem Geburtenregister sind unter anderem auch Angaben zum Tabakkonsum der Mutter erfasst. Snus konsumierten 7629 Frauen, 41488 Frauen wurden als leichte Raucherinnen (1 bis 9 Zigaretten am Tag) und 17014 Frauen als starke Raucherinnen (mindestens 10 Zigaretten am Tag) beschrieben. Die Information zum Tabakkonsum fehlte bei 39734 Frauen. Das Risiko für Totgeburten wurde für diese Gruppen im Vergleich zu Frauen ermittelt, die keinen Tabak konsumierten.

In Tabelle 2 wird dargestellt, dass der Konsum von Snus zu einem höheren Risiko von Totgeburten während der Schwangerschaft führt. Starke Zigarettenraucherinnen hatten ein noch höheres Risiko für Totgeburten [22].

**Tabelle 2: Zusammenhang zwischen Tabakkonsum und Totgeburten (aus [22])**

Der Tabakkonsum wird anhand des Zigarettenkonsums pro Tag bzw. Snuskonsum unterteilt. Angegeben werden die Totgeburten (Fälle), die Umrechnung auf Fälle pro tausend Schwangere und die adjustierte Odds Ratio.

Tabakkonsum	Fälle	Quote (1/1000)	Adj. OR	(95% CI)
Keiner	1386	2,7	1,00	
Snus	40	5,2	1,60	1,13 – 2,29
Zigaretten				
1 – 9	172	4,1	1,40	1,17 – 1,67
≥ 10	120	7,1	2,42	1,96 – 2,99

### Genotoxizität:

Das RIVM fand in seiner Monographie zu Nikotinbeuteln keine Hinweise für mutagene Eigenschaften von Nikotin [3]. Nikotin wurde in verschiedenen Arbeiten auf genotoxische Eigenschaften geprüft. Die Prüfung im Ames-Test ergab negative Ergebnisse [23-25]. Eine weitere Studie ergab im Ames-Test und für den Schwesterchromatidaustausch (SCE) in Zellen aus chinesischen Hamsterovarien negative Ergebnisse [26]. In V79-Zellen wurde ein Hypoxanthin-Phosphoribosyltransferase-(HPRT)-Mutagenitätstest durchgeführt, der ein negatives Ergebnis erbrachte [27]. Mit menschlichen Lymphozyten wurde ein In-vitro-Mikrokerntest durchgeführt, der ebenfalls negative Ergebnisse erbrachte [28].

In einer Übersichtsarbeit wurden Arbeiten mit positiven Ergebnissen aus SCE-Tests und Chromosomenaberrationstests in Zellen aus chinesischen Hamsterovarien beschrieben. Die positiven Ergebnisse wurden *in vitro* sowohl für SCE-Tests als auch für Chromosomenaberrationstests in menschlichen Lymphozyten bestätigt [29]. In-vitro-Untersuchungen an Fibroblasten aus menschlichem Zahnfleisch zeigten eine signifikante Steigerung der Mikrokernbildung nach Behandlung der Zellen mit Nikotin [30].

Eine In-vivo-Untersuchung von 1 bzw. 2 mg Nikotin/kg KG an männlichen Mäusen zeigte keine signifikante Steigerung der Mikrokernbildung im Knochenmark [31]. In einer Folgeuntersuchung wurden höhere Nikotindosierungen (bis zu 16 mg/kg KG) und längere Behandlungszeiten (bis zu 36 Stunden) eingesetzt. In den hohen Dosierungen von 8 und 16 mg/kg KG sowie nach 30 und 36 Stunden wurden erhöhte Mikrokernbildungen im Knochenmark von weiblichen und männlichen Mäusen beobachtet [32].

Zusammenfassend lassen sich in den In-vitro- und In-vivo-Untersuchungen positive und negative Ergebnisse im gleichen Testsystem beobachten.

Karzinogenität:

Das RIVM fand in seiner Monographie zu Nikotinbeuteln keine Hinweise für karzinogene Eigenschaften von Nikotin [3]. Die Übersichtsarbeit von Sanner & Grimsrud, 2015 kommt zu dem Ergebnis, dass keine Schlussfolgerungen über mögliche tumorauslösende Effekte einer Langzeitbehandlung mit Nikotin gezogen werden können [29]. Eine aktuelle Veröffentlichung untersuchte die tumorauslösende Wirkung von E-Zigarettenaerosol auf Mäuse [33]. Die Tiere (n = 45) wurden für 54 Wochen über 4 Stunden am Tag, fünf Tage die Woche gegenüber dem Aerosol von E-Zigaretten exponiert, das verwendete Liquid hatte eine Nikotinkonzentration von 36 mg pro mL. Fünf Tiere aus der Behandlungsgruppe starben oder mussten getötet werden. Die Kontrollgruppen wurden entweder gegenüber dem Vehikel (n = 20) exponiert oder gegenüber gefilterter Luft (n = 20). Neun von 40 behandelten Mäusen entwickelten Lungentumoren, die als Adenokarzinome identifiziert wurden. Ein Tier aus der Kontrollgruppe mit gefilterter Luft entwickelte ein Adenokarzinom. Im Vergleich der beiden Kontrollgruppen mit der behandelten Gruppe ergab sich ein statistisch signifikanter Unterschied [33]. Kritisch anzumerken ist, dass nur eine Dosis in der behandelten Gruppe verwendet wurde, die Gruppengrößen kleiner waren, als in den Richtlinien für Langzeitkarzinogenitätsstudien festgelegt wurde, und das Aerosol von E-Zigaretten neben Nikotin auch noch andere Stoffe enthält, die krebserzeugend sind. Eine abschließende Bewertung der krebserzeugenden Wirkung von Nikotin ist damit nicht möglich.

Suchtauslösende Wirkung:

Zur suchtauslösenden Wirkung der Nikotinbeutel liegen dem BfR noch keine spezifischen Erkenntnisse vor. Es wird allerdings davon ausgegangen, dass auch diese Form der Nikotinanwendung suchtauslösend ist.

### 3.1.3 Expositionsschätzung und -bewertung

Nikotin kann oral, dermal oder inhalativ aufgenommen werden. Bei Verwendung herkömmlicher Zigaretten oder E-Zigaretten ist die inhalative Aufnahme entscheidend. In einer Übersichtsarbeit sind die wesentlichen Fakten zur Pharmakokinetik und zum Metabolismus von Nikotin zusammengestellt [2]. Demnach nimmt man bei Konsum einer Zigarette zwischen einem und 1,5 mg Nikotin systemisch auf. In der EU liegt die Obergrenze für den Nikotingehalt im Rauch einer Zigarette bei einem Milligramm. Nach Inhalation des Zigarettenrauchs erreicht Nikotin innerhalb von 10 bis 20 Sekunden das Gehirn [2]. Im Blutstrom liegt Nikotin bei einem pH-Wert von 7,4 zu etwa 69 % ionisch und zu 31 % nichtionisch, als freie Base vor. Nur im nichtionischen Zustand kann Nikotin Zellmembranen passieren.

Bei der Verwendung von Nikotinbeuteln erfolgt die Nikotinaufnahme vorwiegend über die Schleimhaut in der Mundhöhle. Die Nikotinbeutel werden für einen Zeitraum von bis zu 30 min zwischen Oberlippe und Zahnfleisch platziert und danach entfernt. Die Beutel sollen nicht verschluckt werden.



Die Pharmakokinetik von Nikotin aus Nikotinbeuteln wurde in einer aktuellen Arbeit aus Schweden untersucht [15]. In der durch einen Hersteller finanzierten Studie wurden drei unterschiedliche Nikotinstärken in zwei Studienteilen eingesetzt (3 und 6 mg Nikotin/Beutel im ersten Studienteil und 8 mg Nikotin/Beutel im zweiten Studienteil). Zum Vergleich wurde im ersten Studienteil Snus (Gewicht: Ein Gramm pro Beutel, 8 mg Nikotin/Beutel) untersucht. Die Probanden (n = 17) platzierten ein Beutel zwischen Oberlippe und Zahnfleisch und entfernten ihn nach 60 min. Blutproben wurden zu Beginn, zu verschiedenen Zeitpunkten während der Nutzung und bis zu fünf Stunden nach Entfernung der Beutel genommen und auf die Nikotinkonzentration im Blutplasma analysiert. Die gebrauchten Beutel wurden auf den verbleibenden Nikotingehalt untersucht. Die Autoren errechneten daraus die Nikotinextraktion. Während die Nikotinextraktion für die 3-mg- und die 6-mg-Dosierungen bei 56 % und 59 % lag, konnten aus dem Snus nur 32 % des Nikotins extrahiert werden (siehe Tabelle 3).

**Tabelle 3: Nikotinfreisetzung aus Beuteln und Snus (aus [15])**

Es werden die Ergebnisse aus zwei Studienteilen mit unterschiedlicher Anzahl an Probanden zusammengefasst. Vom schwedischen Snus nutzten die Probanden im ersten Teil je einen Beutel mit 8 mg Nikotin und im zweiten Teil je zwei Beutel mit 8 mg Nikotin.

	Probanden- zahl	Nikotingehalt	Extrahiertes Nikotin	Extrahiertes Nikotin
Produkt		in mg/Beutel	in mg/Beutel	in % der Gesamt- menge
Nikotinbeutel	17	3	1,59	55,9
Nikotinbeutel	17	6	3,51	59,1
Nikotinbeutel	30	8	3,79	50,4
Schwed. Snus	17	8	2,41	32,0
Schwed. Snus	30	2 x 8	5,04 (bei 2 Beuteln)	32,6
Amerik. Snus	30	18	2,99	18,9

Die Spitzenkonzentrationen im Blut für die 3-mg-Dosis lagen bei 7,7 ng/mL und für die 6-mg-Dosis bei 14,7 ng/mL, zum Vergleich ergab Snus (8 mg Nikotin/Beutel) 10,6 ng/mL (siehe Tabelle 4). Diese Konzentrationen wurden 61 (3-mg-Dosis), 66 (6-mg-Dosis) und 69 (Snus) min nach der Applikation bestimmt. Die Halbwertszeiten lagen bei 152 min (3-mg-Dosis), 140 min (6-mg-Dosis) und 144 min (Snus) (siehe Tabelle 4).

Im zweiten Teil der schwedischen Studie wurde mit einer größeren Gruppe an Probanden (n = 30) die Kinetik nach Konsum von Beuteln mit 8 mg Nikotin untersucht und mit schwedischem und US-amerikanischem Snus verglichen. Der schwedische Snus enthielt 8 mg Nikotin pro Beutel. Im zweiten Studienteil verwendeten die Probanden zwei Beutel gleichzeitig, sodass eine Exposition gegenüber 16 mg Nikotin stattfand. Das amerikanische Produkt enthielt 18 mg Nikotin pro Beutel. Die Nikotinextraktion aus den 8 mg-Nikotinbeuteln betrug 50 %, aus dem schwedischen Snus 33 %, und aus dem amerikanischen Snus 19 % (siehe Tabelle 3). Wie in Tabelle 4 zusammengefasst, lagen die Spitzenkonzentrationen im Blut bei 18,5 ng/mL nach 59 min für den 8-mg-Nikotinbeutel, für den schwedischen Snus bei 21,2 ng/mL nach 63 min und für den amerikanischen Snus bei 16,9 ng/mL nach 65 min. Die Halbwertszeit lag hier bei 109 min (Nikotinbeutel), 114 min (Schwed. Snus) bzw. 115 min (amerik. Snus [15]).

Die Arbeit von Lunell et al. [15] zeigt, dass nach 60-minütiger Anwendung mindestens die Hälfte des im Beutel enthaltenen Nikotins vom Körper aufgenommen wird (siehe Tabelle 3). Der wesentliche Teil des Nikotins wird über die Mundschleimhaut direkt resorbiert. Ein Teil

des Nikotins könnte auch im Speichel gelöst und dann geschluckt werden. Für diese Fraktion kann eine Resorption im Magen-Darm-Trakt erfolgen. Abweichende Werte der Nikotinextraktion wurden für die beiden untersuchten Snus-Proben erhalten. Hier lagen die Werte zwischen 19 % für das amerikanische Produkt und bei 33 % für das schwedische Produkt (siehe Tabelle 3). Einige Hersteller von Nikotinbeuteln und Snus empfehlen deutlich kürzere Anwendungszeiten von 20 bis 30 min. Es kann davon ausgegangen werden, dass dann weniger Nikotin aufgenommen wird. Andererseits werden tabakhaltige Beutel (Snus) häufig 60 min lang genutzt [34] und es ist möglich, dass dieses Nutzungsverhalten auch für Nikotinbeutel übernommen wird.

**Tabelle 4: Toxikokinetik von Nikotin (aus [15])**

Für Snus und die Nikotinbeutel werden die Ergebnisse aus zwei Studienteilen mit unterschiedlichen Probandenzahlen zusammengefasst. Vom schwedischen Snus nutzten die Probanden im ersten Teil je einen Beutel mit 8 mg Nikotin und im zweiten Teil je zwei Beutel mit 8 mg Nikotin [15]. Zum Vergleich werden Werte für herkömmliche Zigaretten und für E-Zigaretten angegeben.

Produkt	Nikotingehalt in mg/Beutel	C <sub>max</sub> in ng/mL	T <sub>max</sub> in min	T <sub>1/2</sub> in min
Nikotinbeutel	3	7,7	61	152
Nikotinbeutel	6	14,7	66	140
Nikotinbeutel	8	18,5	59	109
Schwed. Snus	8	10,6	69	144
Schwed. Snus	2 x 8	21,2	63	114
Amerik. Snus	18	16,9	65	115
E-Zigarette	nicht anwendbar	8,4	5	106
Zigarette	nicht anwendbar	15,0	Keine Angabe	Keine Angabe

Die Autoren verglichen die Werte mit Literaturdaten für E-Zigaretten. Dort wurden Nikotinspitzenkonzentrationen von 8,4 ng/mL nach 5 min gemessen und die Halbwertszeit wurde mit 106 min bestimmt [15]. Im Vergleich hierzu wurden in einer früheren Arbeit für herkömmliche Zigaretten Spitzenwerte von 15 ng/mL nach dem Konsum bestimmt [18]. Es lässt sich feststellen, dass die Konsumenten erhebliche Mengen an Nikotin aus Nikotinbeuteln aufnehmen. Aufgrund der im Vergleich zu Snus höheren Nikotinextraktion findet bei gleichem Nikotingehalt in den Beuteln eine höhere Verbraucherexposition statt. Die Untersuchung zeigt aber auch, dass steigende Nikotindosierungen steigende Nikotinkonzentrationen zur Folge haben. Der Untersuchungsbereich der Studie endete mit 8 mg Nikotin pro Nikotinbeutel. Über die bei höheren Nikotinstärken auftretenden Blutkonzentrationen können aufgrund des Ausstehens experimenteller Daten noch keine Aussagen getroffen werden.

Eine weitere pharmakokinetische Untersuchung eines Herstellers untersuchte die Kinetik von sechs verschiedenen Produkten mit unterschiedlichen Geschmacksrichtungen, die alle einen Nikotingehalt zwischen 3,30 und 3,82 mg pro Beutel hatten. Alle Probanden verwendeten alle Geschmacksrichtungen. Im letzten Teil der Studie durften sie ihre üblicherweise verwendete Zigarettenmarke konsumieren. Die Probanden platzierten die Beutel für 30 Minuten zwischen Oberlippe und Zahnfleisch. Die Spitzenkonzentrationen (C<sub>max</sub>) lagen zwischen 9,0 und 11,5 ng/mL für die Nikotinbeutel und bei 16,3 ng/mL für die Zigaretten. Bei Zigarettennutzung war die Spitzenkonzentration nach 7,5 min erreicht, für die Nikotinbeutel nach 30,1 bis 34,9 min. Die Aromatisierung der Beutel hatte keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik [35].

Derzeit wird die Pharmakokinetik von Nikotin aus Nikotinbeuteln vom BfR in Zusammenarbeit mit einer Universitätsklinik untersucht.

Laut Bundesverband der Tabakwirtschaft und neuartiger Erzeugnisse (BVTE) werden in Deutschland von den Mitgliedsunternehmen Produkte mit bis zu 20 mg Nikotin pro Beutel angeboten. Die Analysen des BfR zeigen, dass in Deutschland auch Produkte verfügbar sind, die bis zu 47,5 mg Nikotin pro Beutel enthalten. Es ist zu erwarten, dass die Produkte mit höheren Nikotindosierungen auch zu deutlich höheren Nikotinkonzentrationen im Blut führen werden. In Ermangelung experimenteller Daten für Nikotinbeutel mit einem Nikotinhalt von über 8 mg besteht hier eine erhebliche Unsicherheit. Das BfR führt daher aktuell mit einem Kooperationspartner eine pharmakokinetische Studie mit höheren Nikotinkonzentrationen durch.

Es liegen nur wenige Daten zur Verwendung von Nikotinbeuteln in der Bevölkerung vor. In einer Studie eines Herstellers werden die Ergebnisse von Verbraucherbefragungen aus Schweden präsentiert, die zwischen dem 1. Quartal 2018 und dem 4. Quartal 2020 im Abstand von drei Monaten den täglichen Verbrauch an Nikotinbeuteln abfragten. In den Jahren 2018 und 2019 lag die Stichprobengröße noch zwischen 20 und 99 Personen, während sie für das Jahr 2020 zwischen 190 und 238 Personen lag. Durchschnittlich wurden 8,6 Nikotinbeutel pro Tag konsumiert [5].

In den USA wurden tabakfreie Nikotinbeutel im Jahr 2016 eingeführt, der Marktanteil im Bereich des rauchlosen Tabaks stieg bis 2019 auf 4 % [36]. Ebenfalls in den USA fanden Analysen des Verbraucherverhaltens zu Nikotinbeuteln statt. Die Nikotinbeutel sagten nur einem geringen Anteil an Nie- und ehemaligen Tabakkonsumenten zu (11-12 %). Bei aktiven Rauchern sagte das Produkt einem Anteil von 36 % zu, während dieser Wert bei 52 % für Nutzer von rauchlosem Tabak lag. Am höchsten lag der Zuspruch (75 %) bei Personen, die sowohl Zigaretten als auch rauchlosen Tabak konsumierten [37].

In Großbritannien wurde im Jahr 2019 in einer Umfrage unter Personen, die Zigaretten oder E-Zigaretten konsumieren oder in Vergangenheit konsumiert hatten, ein Prozentsatz von 4,4 % für die Jemalsnutzung von Nikotinbeuteln ermittelt [38]. Vergleichbare Untersuchungen für Deutschland sind noch nicht verfügbar.

#### 3.1.4 Risikocharakterisierung

Für Nikotin gibt es eine chemikalienrechtliche Einstufung der akuten Toxizität, wobei in diesem Kontext nur die akute Toxizität nach oraler Gabe relevant ist. Das Risikobewertungskomitee der ECHA hat aufgrund verschiedener Tierstudien und unter Berücksichtigung der Humantoxizität einen Schätzwert für die akute Toxizität von 5 mg Nikotin/kg KG festgelegt. Die CLP-Verordnung gibt für die Berechnung der akuten Toxizität von Gemischen folgende Formel im Anhang 1, Teil 3, Nr. 3.1.3.6.1 vor:

$$\frac{100}{ATE_{\text{mix}}} = \sum_n \frac{C_i}{ATE_i}$$

Die Formel wird nach  $c_i$  umgestellt.

$$c_i = (100 \times ATE_i) / ATE_{\text{mix}}$$

Im konkreten Fall wird als  $ATE_i$  der Wert von 5 mg/kg KG verwendet, dies ist der Schätzwert Akuter Toxizität für Nikotin. Für  $ATE_{mix}$ , der Schätzwert Akuter Toxizität für Gemische wird ein Wert von 300 mg/kg KG eingesetzt, dies ist die Grenze zwischen den Kategorien 3 und 4 der akuten oralen Toxizität (siehe auch Tabelle 3.1.1 der CLP-Verordnung) und dann ergibt die Formel folgenden Wert:

$$(100 \times 5)/300 = 1,67 \%$$

Für die Nikotinbeutel wäre das eine Konzentration von 16,7 mg/g Beutel. Mit einer Konzentration von 16,6 mg/g Beutel wäre ein Produkt von der chemikalienrechtlichen Seite in die Gefahrenkategorie 4 einzuordnen und müsste nicht mit einem Totenkopf gekennzeichnet werden.

Toxikologisch ist diese Grenze gut nachvollziehbar. Wie unter 3.1.2 geschildert, ergab bereits eine Anwendung eines Nikotinbeutels mit 6 mg eine signifikante Steigerung des Herzschlags um 10 Schläge pro Minute. Die hier vorgeschlagene Konzentration liegt fast dreimal höher.

Bei NNN und NNK handelt es sich um genotoxische Karzinogene, für die kein Schwellenwert definiert werden kann. Die Konzentrationen von TSNA in den Nikotinbeuteln sollten unter der Nachweisgrenze liegen.

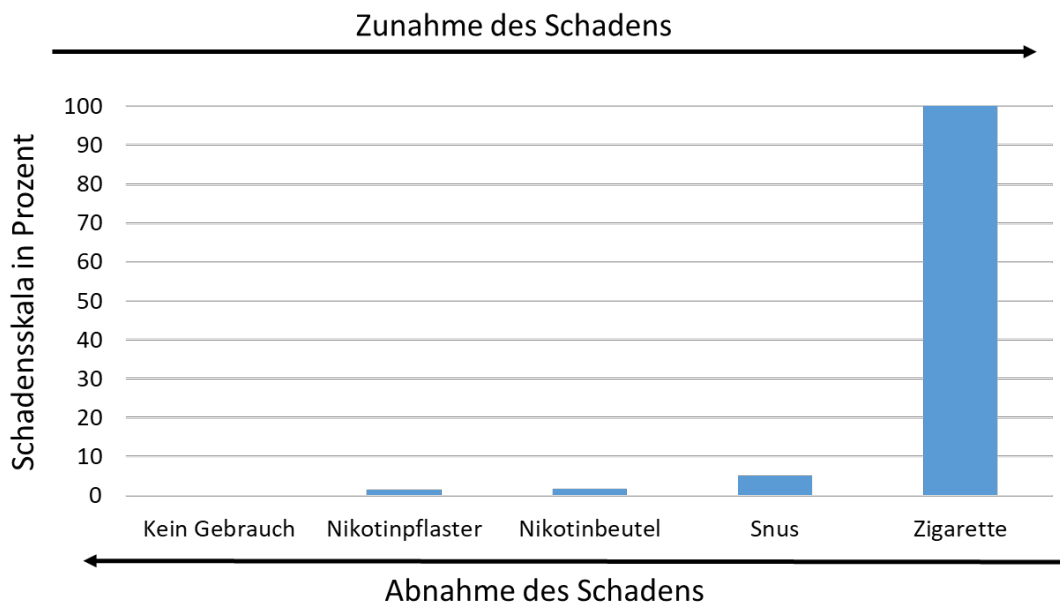
### **3.2 Handlungsrahmen, Empfehlungen von Maßnahmen**

Derzeit wird Nikotin in Beuteln von den Überwachungsbehörden als neuartiges Lebensmittel eingestuft. Bei Anwendung des ARfD-Wertes von 0,0008 mg/kg KG werden Nikotinbeutel mit Nikotinmengen, die in diesem Bericht dargestellt wurden, vom Markt genommen. Gesundheitliche Risiken sieht das BfR insbesondere für folgenden Personengruppen: Kinder, Jugendliche und Nichtraucher, da Nikotin eine suchterzeugende Wirkung hat. Schwangere und Stillende, aufgrund der Nikotinwirkungen auf Schwangere und wegen des Übergangs von Nikotin in die Muttermilch. Personen mit Herz-Kreislaufkrankungen, da Nikotin starke Wirkungen auf Herz und Kreislauf ausübt.

Seit einigen Jahren werden die unterschiedlichen Stärken in den schädigenden Wirkungen durch Tabak- bzw. Nikotinprodukte diskutiert. Hierbei wird das Augenmerk darauf gerichtet, Möglichkeiten dafür zu schaffen, dass zu Nikotinprodukten gewechselt werden kann, die im geringeren Maße gesundheitsschädliche Substanzen enthalten oder freisetzen[39, 40].

Das Konzept wurde von Abrams und Kollegen weiterbearbeitet, wie modifiziert in Abbildung 1 dargestellt [41].

**Abbildung 1.** Produkte entlang des Schadensminimierungskontinuums (modifiziert nach [41]).



Das Schadensminimierungskontinuum geht davon aus, dass nikotinhaltige Produkte nicht gleich schädlich sind, sondern sich von sehr geringer Schädlichkeit (z. B. Nikotinpflaster) bis zu sehr großer Schädlichkeit (z. B. Zigaretten) bewegen. Die Abbildung 1 stellt eine Auswahl nikotinhaltiger Produkte dar. Am schädlichsten sind die Zigaretten, deren Konsum in Deutschland pro Jahr für den Tod von ca. 127.000 Menschen verantwortlich ist [42]. Wesentlich weniger gefährlich ist Snus nach schwedischer Art. Auf der anderen Seite zeigt der Vergleich zu Nichtrauchern bzw. Nichtkonsumenten von Nikotin, die in der Abbildung unter „kein Gebrauch“ zusammengefasst werden, ein erhöhtes Risiko für Snusnutzer, was aktuell durch eine gepoolte Analyse von acht Kohortenstudien für die erhöhte Mortalität von Snuskonsumenten in Schweden belegt wurde [43]. Keinen Tabak enthalten Nikotinbeutel und Nikotinersatztherapeutika wie Nikotinpflaster. Auch Nikotinpflaster können zur Exposition der Patienten gegen TSNA führen [44].

Die Abbildung sollte aber auch von links nach rechts betrachtet werden, was bedeutet, dass jegliche Form des Nikotinkonsums für Personen, die bislang weder rauchen noch anderweitig Nikotin konsumieren, eine Steigerung des gesundheitlichen Risikos darstellt.

Bei Berücksichtigung dieses Konzepts könnte der Wechsel von Zigaretten zu Nikotinbeuteln eine Reduktion des Risikos für eine rauchende Person darstellen. Allerdings bestehen derzeit noch erhebliche Unsicherheiten. Es liegen noch keine Daten über die ab einem Nikotinhalt von 8 mg/Beutel erzielten Nikotinspiegel im Blut vor. Es sollte vermieden werden, dass durch den Konsum von Nikotinbeuteln eine im Vergleich zu anderen am Markt verfügbaren Produkten höhere Nikotinaufnahme stattfindet. In der Studie des BfR wurden TSNA als genotoxische Kanzerogene in einigen Nikotinbeuteln nachgewiesen. Dass in mehreren Produkten keine TSNA nachgewiesen wurden, verdeutlicht, dass es technologisch möglich

ist, diese Stoffe zu vermeiden. Aus toxikologischer Sicht sollten TSNA in Nikotinbeuteln nicht nachweisbar sein. Weiterhin werden die in Nikotinbeuteln enthaltenen Stoffe zum Teil auch verschluckt und unterliegen den Wechselwirkungen mit Nahrungsbestandteilen, Speichel, Magen- und Darmsaft. Die Bildung von Nitrosaminen erfolgt unter Einwirkung nitrosierender Agenzien, wie z. B. Nitritsalzen, bevorzugt im sauren Milieu. So kommt z. B. eine endogene Bildung karzinogener TSNA im menschlichen Verdauungstrakt in Betracht [45]. Auch vor diesem Hintergrund erscheinen die gemessenen, z. T. sehr hohen Nikotinmengen in den Nikotinbeuteln kritisch. Zusätzlich zu der Schließung der beschriebenen Wissenslücken erscheint eine Qualitätskontrolle durch Maßnahmen der Standardisierung und Regulation sinnvoll, um eine Schadensminimierung durch Nikotinbeutel zu erzielen.

### 3.3 Weitere Aspekte

In Schweden wird Snus schon seit vielen Jahrzehnten konsumiert, Männer verwenden Snus wesentlich häufiger als Frauen. Eine Untersuchung aus Schweden zeigt, dass Snus nicht den Einstieg in das Zigarettenrauchen erleichtert. Zigarettenraucher, die mit dem Snuskonsum beginnen, hören eher auf, Zigaretten zu rauchen [46]. Ob es sich mit Nikotinbeuteln ähnlich verhält, kann derzeit noch nicht abgeschätzt werden.

In Bezug auf tabakinduzierte Erkrankungen zeigt Schweden eine besondere Position in Europa. Eine Auswertung der Krebsinzidenzen und -mortalitäten in Europa zeigten im Jahr 2012, dass Schweden das einzige Land in Europa war, in dem bei Männern Lungenkrebs nicht an erster Stelle der Krebsmortalität stand [47]. In der Arbeit wurden auch altersstandardisierte Krebsinzidenzen berechnet. Bei Männern hatte Schweden für Lungenkrebs den niedrigsten Wert unter 40 Ländern in Europa mit 28,8 pro 100.000, im Vergleich zu Deutschland mit 57,3 pro 100.000 [47]. Die Lungenkrebsinzidenz bei Männern in Deutschland ist damit doppelt so hoch wie in Schweden.

Diese Daten werden z. B. auch vom Behandlungsnetzwerk der Gesellschaft für die Forschung an Nikotin und Tabak aktuell gewürdigt [48]. Ob diese Auswirkungen des seit vielen Jahren in Schweden konsumierten Snus jedoch auf eine potentiell mögliche Entwöhnung von Zigarettenrauchern durch Nikotinbeutel hindeuten, ist bisher nicht gezeigt.

## 4 Referenzen

1. Robichaud, M.O., A.B. Seidenberg, and M.J. Byron, *Tobacco companies introduce 'tobacco-free' nicotine pouches*. *Tob Control*, 2020. **29**(e1): p. e145-e146.
2. Benowitz, N.L., J. Hukkanen, and P. Jacob, 3rd, *Nicotine chemistry, metabolism, kinetics and biomarkers*. *Handb Exp Pharmacol*, 2009(192): p. 29-60.
3. RIVM, *Nicotineproducten zonder tabak voor recreatief gebruik*. 2021. p. 84.
4. Stanfill, S., et al., *Characterization of Total and Unprotonated (Free) Nicotine Content of Nicotine Pouch Products*. *Nicotine Tob Res*, 2021.
5. Azzopardi, D., C. Liu, and J. Murphy, *Chemical characterization of tobacco-free "modern" oral nicotine pouches and their position on the toxicant and risk continuums*. *Drug and Chemical Toxicology*, 2021: p. 1-9.
6. Lawler, T.S., et al., *Chemical analysis of snus products from the United States and northern Europe*. *PLoS ONE*, 2020. **15**(1).
7. Bekki, K., et al., *Comparison of Chemicals in Mainstream Smoke in Heat-not-burn Tobacco and Combustion Cigarettes*. *J uoeh*, 2017. **39**(3): p. 201-207.

8. Kim, H.J. and H.S. Shin, *Determination of tobacco-specific nitrosamines in replacement liquids of electronic cigarettes by liquid chromatography-tandem mass spectrometry*. J Chromatogr A, 2013. **1291**: p. 48-55.
9. Bustamante, G., et al., *Presence of the Carcinogen N'-Nitrosornicotine in Saliva of E-cigarette Users*. Chem Res Toxicol, 2018. **31**(8): p. 731-738.
10. N., N., *Chapter 5 - Nicotine*, in *The Health Consequences of Smoking: 50 Years of Progress. A Report of the Surgeon General*, U.S.D.o.H.a.H. Services, Editor. 2014. p. 1081.
11. Archer, M.C., *Mechanisms of action of N-nitroso compounds*. Cancer Surv, 1989. **8**(2): p. 241-50.
12. IARC, *Smokeless Tobacco and Some Tobacco-specific N-Nitrosamines*. IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, 2007. **89**.
13. Mayer, B., *How much nicotine kills a human? Tracing back the generally accepted lethal dose to dubious self-experiments in the nineteenth century*. Archives of Toxicology, 2014. **88**(1): p. 5-7.
14. RAC, *Opinion proposing harmonised classification and labelling at EU level of Nicotine*. 2015, ECHA. p. 15.
15. Lunell, E., et al., *Pharmacokinetic Comparison of a Novel Non-tobacco-Based Nicotine Pouch (ZYN) With Conventional, Tobacco-Based Swedish Snus and American Moist Snuff*. Nicotine & Tobacco Research, 2020. **22**(10): p. 1757-1763.
16. EFSA, *Potential risks for public health due to the presence of nicotine in wild mushrooms*. The EFSA Journal - European Food Safety Authority, 2009. **RN-286**: p. 1-47.
17. Lindgren, M., et al., *Electroencephalographic effects of intravenous nicotine--a dose-response study*. Psychopharmacology (Berl), 1999. **145**(3): p. 342-50.
18. Benowitz, N.L., et al., *Nicotine absorption and cardiovascular effects with smokeless tobacco use: comparison with cigarettes and nicotine gum*. Clin Pharmacol Ther, 1988. **44**(1): p. 23-8.
19. Benowitz, N.L. and A.D. Burbank, *Cardiovascular toxicity of nicotine: Implications for electronic cigarette use*. Trends in cardiovascular medicine, 2016. **26**(6): p. 515-523.
20. Luck, W., et al., *Extent of nicotine and cotinine transfer to the human fetus, placenta and amniotic fluid of smoking mothers*. Dev Pharmacol Ther, 1985. **8**(6): p. 384-395.
21. Luck, W. and H. Nau, *Nicotine and cotinine concentrations in serum and milk of nursing smokers*. Br J Clin Pharmacol, 1984. **18**(1): p. 9-15.
22. Wikström, A.K., S. Cnattingius, and O. Stephansson, *Maternal use of Swedish snuff (snus) and risk of stillbirth*. Epidemiology, 2010. **21**(6): p. 772-8.
23. De Flora, S., et al., *Genotoxic activity and potency of 135 compounds in the Ames reversion test and in a bacterial DNA-repair test*. Mutation Research/Reviews in Genetic Toxicology, 1984. **133**(3): p. 161-198.
24. McCann, J., et al., *Detection of carcinogens as mutagens in the Salmonella/microsome test: assay of 300 chemicals*. Proc Natl Acad Sci U S A, 1975. **72**(12): p. 5135-9.
25. Riebe, M., K. Westphal, and P. Fortnagel, *Mutagenicity testing, in bacterial test systems, of some constituents of tobacco*. Mutat Res, 1982. **101**(1): p. 39-43.
26. Doolittle, D.J., et al., *The genotoxic potential of nicotine and its major metabolites*. Mutat Res, 1995. **344**(3-4): p. 95-102.
27. GmbH, E.C., *(S)-Nicotine: V79 HPRT Gene Mutation Assay*. 2017. p. 10-16.
28. GmbH, E.C., *(S)-Nicotine: Micronucleus Test in Human Lymphocytes in vitro*, A. Bowles, Editor. 2017. p. 17-29.
29. Sanner, T. and T.K. Grimsrud, *Nicotine: Carcinogenicity and Effects on Response to Cancer Treatment - A Review*. Front Oncol, 2015. **5**: p. 196.

30. Argentin, G. and R. Cicchetti, *Genotoxic and antiapoptotic effect of nicotine on human gingival fibroblasts*. *Toxicol Sci*, 2004. **79**(1): p. 75-81.
31. Adler, I.D. and S.M. Attia, *Nicotine is not clastogenic at doses of 1 or 2 mg/kg body weight given orally to male mice*. *Mutat Res.*, 2003. **542**(1-2): p. 139-42. [Mutation research].
32. Attia, S.M., *The genotoxic and cytotoxic effects of nicotine in the mouse bone marrow*. *Mutat Res*, 2007. **632**(1-2): p. 29-36.
33. Tang, M.S., et al., *Electronic-cigarette smoke induces lung adenocarcinoma and bladder urothelial hyperplasia in mice*. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2019. **116**(43): p. 21727-21731.
34. Digard, H., et al., *Patterns and behaviors of snus consumption in Sweden*. *Nicotine Tob Res*, 2009. **11**(10): p. 1175-81.
35. Rensch, J., et al., *Nicotine pharmacokinetics and subjective response among adult smokers using different flavors of on!® nicotine pouches compared to combustible cigarettes*. *Psychopharmacology (Berl)*, 2021.
36. Delnevo, C.D., et al., *Examining Market Trends in Smokeless Tobacco Sales in the United States: 2011-2019*. *Nicotine Tob Res*, 2021. **23**(8): p. 1420-1424.
37. Plurphanswat, N., et al., *Initial Information on a Novel Nicotine Product*. *The American Journal on Addictions*, 2020. **29**(4): p. 279-286.
38. Brose, L.S., M.S. McDermott, and A. McNeill, *Heated Tobacco Products and Nicotine Pouches: A Survey of People with Experience of Smoking and/or Vaping in the UK*. *Int J Environ Res Public Health*, 2021. **18**(16).
39. McNeill, A. and M.R. Munafò, *Reducing harm from tobacco use*. *J Psychopharmacol*, 2013. **27**(1): p. 13-8.
40. Nutt, D.J., et al., *Estimating the harms of nicotine-containing products using the MCDA approach*. *Eur Addict Res*, 2014. **20**(5): p. 218-25.
41. Abrams, D.B., et al., *Harm Minimization and Tobacco Control: Reframing Societal Views of Nicotine Use to Rapidly Save Lives*. *Annu Rev Public Health*, 2018. **39**: p. 193-213.
42. DKFZ, *Tabakatlas Deutschland 2020*. 2020: Pabst Science Publishers. 192.
43. Byhamre, M.L., et al., *Swedish snus use is associated with mortality: a pooled analysis of eight prospective studies*. *Int J Epidemiol*, 2021. **49**(6): p. 2041-2050.
44. Stepanov, I., et al., *Evidence for endogenous formation of N'-nitrosoornicotine in some long-term nicotine patch users*. *Nicotine Tob Res*, 2009. **11**(1): p. 99-105.
45. Tyroller, S., *Untersuchungen zu Vorkommen und Metabolismus von Myosmin und Chempräventive Effekte von verschiedenen Tabakalkaloiden und tabakspezifischen Nitrosaminen auf den Stoffwechsel von N'-Nitrosoornikotin*, in *Fakultät für Chemie und Pharmazie*. 2004, Ludwig-Maximilians-Universität München.
46. Ramström, L., R. Borland, and T. Wikmans, *Patterns of Smoking and Snus Use in Sweden: Implications for Public Health*. *Int J Environ Res Public Health*, 2016. **13**(11).
47. Ferlay, J., et al., *Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012*. *Eur J Cancer*, 2013. **49**(6): p. 1374-403.
48. Palmer, A.M., et al., *Reappraising Choice in Addiction: Novel Conceptualizations and Treatments for Tobacco Use Disorder*. *Nicotine Tob Res*, 2021: p. 1-7.

## Über das BfR

Das Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) ist eine wissenschaftlich unabhängige Einrichtung im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Ernährung und Landwirtschaft (BMEL). Es berät die Bundesregierung und die Bundesländer zu Fragen der Lebensmittel-, Chemikalien- und Produktsicherheit. Das BfR betreibt eigene Forschung zu Themen, die in engem Zusammenhang mit seinen Bewertungsaufgaben stehen.