

Gesundheitliche Bewertung von Zusatzstoffen für Tabakerzeugnisse und elektronische Zigaretten

Stellungnahme Nr. 045/2015 des BfR vom 30. Juli 2015

2014 hat die Europäische Union die Tabakprodukt-Richtlinie (Richtlinie 2014/40/EU) verabschiedet, die bis 2016 in nationales Recht umgesetzt werden soll. Ziel der neuen Richtlinie ist es, insbesondere Jugendliche vom Einstieg in den Konsum von Tabakerzeugnissen und elektronischen Zigaretten abzuhalten. Dazu soll die Attraktivität dieser Erzeugnisse für diese Altersgruppe reduziert werden. Erstmals werden auf EU-Ebene neben Tabakerzeugnissen auch so genannte elektronische Zigaretten reguliert.

Das Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) hat aus Sicht der gesundheitlichen Risikobewertung Tabakzusatzstoffe hinsichtlich ihrer Toxizität und Auswirkungen auf das Suchtpotential bewertet. Im Sinne der Richtlinie wurden ebenfalls die Wirkungen von Zusatzstoffen wie Menthol bewertet, die zur Unterdrückung von körpereigenen Warnreizen und zu einer erleichterten Inhalation des Tabakrauches führen können.

Das BfR hat außerdem Substanzen benannt, die aus Gründen der Produktattraktivität nicht in Tabakprodukten enthalten sein sollten. Dazu zählen beispielsweise Vitamine, Koffein und weitere Substanzen, mit denen Verbraucher aus Sicht des BfR einen gesundheitlichen oder positiven Nutzen verbinden.

1 Gegenstand der Bewertung

Die Regulierung von Tabakzusatzstoffen berücksichtigt im Wesentlichen drei Kriterien, die von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) entwickelt wurden¹. Demnach sollen Tabakzusatzstoffe weder die Toxizität oder das Suchtpotential von Tabakerzeugnissen erhöhen, noch besondere Kaufanreize (Attraktivität) für Verbraucher oder bestimmte Konsumentengruppen schaffen. Auf Initiative der WHO wurde 2005 das Tabakrahmenabkommen (Framework Convention on Tobacco Control, FCTC) verabschiedet², das von allen EU-Mitgliedsstaaten ratifiziert wurde. Dieser völkerrechtlich verbindliche Vertrag beinhaltet auch Vorschläge zur Regulierung von Tabakzusatzstoffen hinsichtlich Toxizität, Suchtpotential und Produktattraktivität, die durch die EU-Tabakprodukttrichtlinie aufgegriffen wurden und nun in nationales Recht umgesetzt werden müssen.

Die Bewertung der **Toxizität** erfolgt auf Basis aktueller wissenschaftlicher Daten zu möglichen gesundheitlichen Risiken. Tabakzusatzstoffe und andere Additive, wie z. B. Öle, Extrakte oder Gewürze sollen die Toxizität des Produktes insgesamt nicht erhöhen und über keine bekannten toxischen Eigenschaften verfügen. Dies ist u. a. der Fall für CMR-Stoffe (krebserzeugend/mutagen/reproduktionstoxisch) oder für Tabakzusatzstoffe, die über die Wirkung von Tabak hinaus zusätzliche toxische Wirkungen erwarten lassen.

Eine Einschätzung, ob Zusatzstoffe das Suchtpotential (**Addictiveness**) von Tabakerzeugnissen erhöhen, kann sich aufgrund der Komplexität von suchtauslösenden Prozessen in Einzelfällen als schwierig erweisen. Nikotin ist der wichtigste Faktor bei der Entstehung der Tabaksucht. Zusatzstoffe, die eine erleichterte Inhalation oder eine verbesserte Nikotinaufnahme bewirken oder die Nikotinaufnahme beschleunigen, können beispielsweise das

¹ The scientific basis of tobacco product regulation, Report of a WHO study Group, WHO 2007, http://www.who.int/tobacco/global_interaction/tobreg/9789241209458.pdf

² <http://www.who.int/fctc/en/>

Suchtpotential verstärken. Eine Bewertung nach wissenschaftlichen Kriterien ist hier möglich, wenn diese Wirkungen über definierte und messbare physiologische Eigenschaften vermittelt werden. Ein wichtiges Beispiel ist Menthol, das in den oberen Atemwegen Kälterezeptoren aktiviert und dadurch ein angenehmes und frisches Atemgefühl vermittelt. Dadurch werden Reizungen der Mundschleimhäute bzw. der oberen Atemwege maskiert und die Inhalation des Tabakrauchs erleichtert. Die physiologische Wirkung ist messbar und tritt unabhängig vom charakteristischen pfefferminzähnlichen Geschmack auf. Diese Wirkungen von Menthol sind besonders für Einsteiger relevant, während bei etablierten Rauchern die Unterdrückung von körpereigenen Warnreizen des Tabakrauchs keine oder nur noch eine untergeordnete Rolle spielt. Es ist daher schwierig, bestimmte inhalationsfördernde Eigenschaften in Studien nachzuweisen, in denen keine klare Abgrenzung zwischen etablierten Rauchern und Einsteigern in der Experimentier- oder Gewöhnungsphase erfolgt.

Es gibt Hinweise in der Fachliteratur auf weitere suchtvorstärkende Eigenschaften von Bestandteilen des Tabakrauchs, die beispielsweise zum verstärkten Auftreten suchtrelevanter Neurotransmitter durch Hemmung der Monoaminoxidase im Gehirn führen. Allerdings ist es noch nicht gelungen, die ursächlichen Zusatzstoffe zu identifizieren, bzw. von natürlichen Bestandteilen der Tabakpflanze abzugrenzen³.

Das verbindliche Ziel des Tabakrahmenabkommens, die **Produktattraktivität** von Tabakerzeugnissen zu begrenzen, sollte den Unterzeichnerstaaten Optionen eröffnen, um Tabakzusatzstoffe aufgrund naheliegender bzw. wahrscheinlicher Wirkungen oder Eigenschaften zu regulieren. Um einer exzessiven und möglicherweise willkürlichen Anwendung des Attraktivitätsprinzips vorzubeugen, enthalten die Leitlinien zu den Artikeln 9 und 10 des Tabakrahmenabkommens eindeutige Vorgaben zur Regulierung von Tabakzusatzstoffen hinsichtlich der Produktattraktivität. Neben einer Beschränkung von Aromen und Geschmacksstoffen sollen keine gefärbten Emissionen auftreten und solche Tabakzusatzstoffe vermieden werden, die den Eindruck eines gesundheitlichen Nutzens vermitteln oder mit Energie und Vitalität assoziiert werden. Die Empfehlungen aus den Leitlinien zum WHO-Tabakrahmenabkommen wurden von der EU-Richtlinie in allen Punkten aufgegriffen. Wichtige Auswahlkriterien nach Auffassung des BfR sind dafür u. a. bekannte physiologische Eigenschaften bestimmter Zusatzstoffe (z. B. von Koffein als Aufputzmittel), die typische Verwendung bestimmter Additive in anderen Produkten (z. B. in Lifestyle/Energy Drinks)⁴ und nicht zuletzt die allgemeine Lebenserfahrung (z. B. bei wichtigen Heilpflanzen, die i.d.R. mit einem gesundheitlichen Nutzen assoziiert werden).

Das BfR hat in dieser Stellungnahme die Bewertungen und wissenschaftlichen Studien zusammengefasst, die eine Toxizität der aufgeführten Zusatzstoffe und Additive belegen. Stoffe, bei denen aus Gründen der Produktattraktivität geprüft werden sollte, ob sie verboten werden sollten, werden gesondert aufgelistet und ihre Nennung begründet. Ein Bezug auf systematische wissenschaftliche Studien oder Bewertungen ist bei letzteren nicht möglich.

³ SCENIHR, 2010: Addictiveness and Attractiveness of Tobacco Additives
http://ec.europa.eu/health/scientific_committees/emerging/docs/scenihr_o_031.pdf

⁴ Diesem Ansatz folgen auch die Leitlinien zum Tabakrahmenabkommen, die sich ausdrücklich auf Stoffe beziehen, die in Energy Drinks verwendet werden.

2 Stoffe, die toxisch sind, bzw. Stoffe mit CMR-Eigenschaften

Nach Einschätzung des BfR zählen dazu alle Stoffe, die gemäß der Verordnung (EG) Nr. 1272/2008 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 2008 über die Einstufung, Kennzeichnung und Verpackung von Stoffen und Gemischen als karzinogen, mutagen oder reproduktionstoxisch („CMR“) der Kategorien 1A, 1B und 2 eingestuft sind, sowie die folgenden Stoffe und Additive:

Safrol, Sassafrasöl, Sassafrasholz, Sassafrasblätter, Sassafrasrinde:

Zu Safrol liegen Stellungnahmen des ehemaligen Bundesinstituts für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin (BgVV) (<http://www.bfr.bund.de/cm/343/duftoele.pdf>) und der Europäischen Behörde für Lebensmittelsicherheit (EFSA) (<http://www.efsa.europa.eu/en/scdocs/doc/965.pdf>) vor.

Die Substanz wurde in dem Gutachten von der EFSA und gemäß EU-Chemikalienrecht als genotoxisch-karzinogen eingestuft. Die Legaleinstufung ist Carc 1B (wahrscheinlich kanzerogen beim Menschen). Damit ist die Substanz ein verbotener CMR-Stoff. Aufgrund der Safrolgehalte sollten auch die Verbote von Sassafrasöl, Sassafrasholz, Sassafrasblättern und Sassafrasrinde in der neuen Tabakerzeugnisverordnung bestehen bleiben.

Methyleugenol und Estragol:

Kanzerogene und genotoxische Wirkungen wurden ebenfalls für Methyleugenol und Estragol dokumentiert (BgVV, 2001, Gesundheitliche Bewertung von Duftölen, die Safrol, Methyleugenol oder Estragol enthalten <http://www.bfr.bund.de/cm/343/duftoele.pdf>). Zu Methyleugenol liegt ebenfalls eine Stellungnahme der EFSA vor (http://ec.europa.eu/food/fs/sc/scf/out102_en.pdf).

Birkenteeröl und Wacholderteeröl:

Birkenteeröl und Wacholderteeröl wurden als Lebensmittelzusatzstoffe durch die Aromenverordnung verboten. Ein Grund sind die hohen Gehalte an polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffen (PAK), die bei der Herstellung auftreten (Birkenteeröl wird beispielsweise aus Birkenpech destilliert). Aktuelle Studien zu den Bestandteilen dieser Teeröle liegen dem BfR nicht vor. Die Beibehaltung der bestehenden Verbote für den Einsatz in Tabakerzeugnissen wird daher vom BfR empfohlen.

Cumarin:

Die Verwendung von Cumarin war bisher in Tabakerzeugnissen verboten. Die Substanz kann bei hoher Exposition Leberschädigungen verursachen. Die gesundheitsschädlichen Effekte von Cumarin wurden u. a. durch die EFSA bewertet (<http://www.efsa.europa.eu/de/efsajournal/pub/793.htm>). Nach Einschätzung des BfR wird der von der EFSA abgeleitete orale TDI-Wert (Tolerable Daily Intake) von 0,1 mg pro kg Körpergewicht häufig bereits durch die Aufnahme über die Nahrung oder andere Expositionswege, wie beispielsweise Kosmetikprodukte, überschritten (http://www.bfr.bund.de/cm/343/kosmetika_koennen_wesentlich_zur_gesamtaufnahme_von_cumarin_beitragen.pdf ; <http://www.efsa.europa.eu/de/efsajournal/pub/793.htm>). Durch die mögliche Verwendung in Tabakerzeugnissen oder E-Zigaretten würde ein zusätzlicher Expositionsweg entstehen, der die gesundheitlichen Risiken in Bezug auf die Gesamtexposition erhöht.

Poleyminze (Herba pulegii) / Poleyminzenöl:

Poleyminze enthält Pulegon, ein Monoterpenketon das u. a. lebertoxisch wirkt (Gordon and Khojasteh 2014). Es wird daher empfohlen, das bestehende Verbot beizubehalten.

Agarizinsäure:

Agarizinsäure ist ein natürliches Toxin aus dem Lärchenschwamm, das die glatte Muskulatur lähmt. Durch mögliche Lähmungen der Atemmuskulatur könnte die Toxizität von Tabakerzeugnissen deutlich erhöht werden. Das Verbot von Agarizinsäure wurde mit der Originalfassung der Tabakverordnung im Jahre 1959 eingeführt.

Bittermandelöl/ Engelsüßwurzstock/ Thujon:

Bittermandelöl ist ein natürliches Produkt, dessen Blausäuregehalte erheblichen Schwankungen unterliegen können. Blausäure ist ein Atemgift, welches schon in geringen Konzentrationen auf die Atmungskette wirkt.

Die Verwendung von Engelsüßwurzstock in Lebensmitteln wurde durch die Aromenverordnung untersagt⁵. Die Pflanze enthält u. a. toxische Saponine. Das bisher geltende Verbot sollte nach Einschätzung des BfR daher bestehen bleiben.

Thujon ist ein Nervengift und kann bei entsprechenden Dosierungen Halluzinationen und epileptische Krämpfe auslösen. Zu den toxikologischen Risiken einer inhalativen Aufnahme ist wenig bekannt. Allerdings könnte die inhalative Aufnahme jedoch im Vergleich zur oralen Aufnahme eine schnellere Passage der Blut-Hirnschranke ermöglichen und damit zu schnellerem Wirkungseintritt führen. Auch hier wird empfohlen, das bisherige Verbot beizubehalten.

para-Hydroxybenzoesäurepropylester:

Für *para*-Hydroxybenzoesäurepropylester wurden reproduktionstoxische Wirkungen (Schädigung der Fortpflanzungsfähigkeit, insbesondere der Spermatogenese) in Tierversuchen nachgewiesen (Int J Toxicol, 2008). Die genannte Substanz ist deshalb nicht mehr in der Europäischen Union als Lebensmittelzusatzstoff zugelassen (siehe Richtlinie 2006/52/EG, Erwägungsgrund 6). Die Grundlage für das Verbot bildete eine Bewertung der EFSA (<http://www.efsa.europa.eu/de/efsajournal/pub/83.htm>). Das BfR empfiehlt, auf die weitere Verwendung dieser Substanz in Tabakerzeugnissen zu verzichten.

Diacetyl, 2,3-Pentandion, 2,3-Hexandion und 2,3-Heptandion (E-Zigaretten und Liquids):

Diacetyl (2,3-Butandion) ist als butterähnlicher Geschmacksstoff in Lebensmitteln zugelassen. Der Stoff kann aber bei Inhalation schwere Entzündungen und Erkrankungen der Atemwege verursachen (Kreiss et al. 2002; Morgan et al. 2008). Bei exponierten Arbeitern in Popcornfabriken traten gehäuft Fälle von Bronchiolitis obliterans, einer Krankheit, die zu schweren Entzündungen in den Bronchiolen führt, auf. Für mehrere strukturverwandte Diketone, insbesondere das 2,3-Pentandion (Acetylpropionyl), einem Aromastoff, der als Ersatz für Diacetyl genutzt wird, weisen Tierversuche auf ein ähnlich hohes Gefahrenpotential hin (Barrington-Trimis et al. 2014; Hubbs et al. 2012; Morgan et al. 2012). Das Problem ist be-

⁵ <http://faolex.fao.org/docs/pdf/ger64694.pdf>

sonders in Hinblick auf Liquids von E-Zigaretten relevant. In einer aktuellen Studie wurden Diacetyl und/oder 2,3-Pentandion in 74 % der untersuchten Proben gefunden (Farsalinos et al. 2015). Das BfR empfiehlt für E-Zigaretten und Liquids ein generelles Verbot für Diacetyl, 2,3-Pentandion, 2,3-Hexandion und 2,3-Heptandion.

3 Zusatzstoffe bei Rauchtabakerzeugnissen, die das Inhalieren oder die Nikotinaufnahme erleichtern

Seit vielen Jahren wird der Einfluss von Menthol im Zusammenhang mit dem Rauchverhalten, einer erleichterten Inhalation des Tabakrauchs und einer verstärkten Nikotinabhängigkeit untersucht. In den USA wurde im Jahr 2011 vom „Tobacco Products Scientific Advisory Committee“ (TPSAC) der „Food and Drug Administration“ (FDA) ein ausführlicher Bericht zu Mentholwirkungen veröffentlicht (TPSAC, 2011) sowie folgende Empfehlung ausgesprochen: „Removal of menthol cigarettes from the marketplace would benefit public health in the United States“ (Statement auf der Webseite der FDA, siehe <http://www.fda.gov/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/TobaccoProductsScientificAdvisoryCommittee/ucm247605.htm>).

3.1 Stoffeigenschaften und physiologische Wirkungen

Menthol (2-Isopropyl-5-methylcyclohexanol) ist ein monozyklisches Terpen, das als Bestandteil ätherischer Öle in verschiedenen Arten der Pflanzengattung *Mentha*, wie beispielsweise der Wildminze (*M. longifolia*), vorkommt (Mikaili et al. 2013). Kommerziell wird Menthol vorwiegend aus Pfefferminze (*M. piperita*), Ackermanze (*M. arvensis*) und Grüner Minze/ Spearmint (*M. spicata*/*M. viridis*) gewonnen (Heck 2010).

Die für das Rauchen und die Inhalation relevanten pharmakologischen Wirkungen von Menthol sind gut untersucht (Eccles 1994; Kahnert et al. 2012; Kamatou et al. 2013) und umfassen eine Aktivierung von thermosensitiven Rezeptoren, wodurch eine kühlende Wirkung im Bereich der Zunge und Mundhöhle entsteht. Hinzu kommt eine lokalanästhetische Wirkung, die auf eine Blockade von Nocirezeptoren zurückzuführen ist (Kahnert et al. 2012). Die Effekte können Reizungen und Irritationen in der Mundhöhle und im Rachenraum mildern. Im Tierversuch wurden beispielsweise verminderte Abwehrreaktionen (u. a. verminderte Atemfrequenz, Atemvolumen, Hemmung der Atmung vor der Inhalation/Duration of Breathing) gegen reizende Bestandteile des Tabakrauches festgestellt, die durch den Kälterezeptor TRPM8 vermittelt wurden (Willis et al. 2011). Die Aktivierung des TRPM8-Rezeptors ist dabei der zentrale physiologische Wirkmechanismus (McKemy et al. 2002).

Auch bei empfindlichen Menschen kann Menthol Hustenreize unterdrücken, die durch bestimmte Chemikalien wie Capsaicin ausgelöst werden (Millqvist et al. 2013). Menthol verursacht eine Bronchodilatation und damit eine insgesamt angenehmere Wahrnehmung von Atemvorgängen (Ahijevych and Garrett 2004), so dass Symptome von Lungenerkrankungen deutlich verzögert wahrgenommen werden (Garten and Falkner 2003). Gleichzeitig wird durch Menthol der Abbau von Nikotin gehemmt. Dies kann zusätzlich zu verstärkten Nikotinwirkungen führen (Benowitz et al. 2004).

3.2 Unterschiedliche Relevanz der Mentholwirkungen für etablierte Raucher und Einsteiger

Nach Einschätzung der Risikobewertung erfüllt Menthol wegen der nachgewiesenen kühlenden und lokalanästhetischen Effekte (Kamatou et al. 2013), die eine Inhalation von Tabakrauch erleichtern, die Voraussetzung für ein umfassendes Verbot nach Artikel 7 Absatz 6 d der Richtlinie.

Diese pharmakologischen Effekte sind jedoch nicht für alle Rauchergruppen gleichermaßen relevant. So treten bei etablierten und erfahrenen Rauchern Gewöhnungseffekte auf. Die Unterdrückung von Warnreizen und Abwehrreaktionen ist in diesem Stadium nicht mehr erforderlich. Vergleichende Untersuchungen, in denen der Status etablierter Raucher oder Einsteiger unberücksichtigt bleibt, führen daher häufig zu uneinheitlichen Ergebnissen.

Die Hypothese, dass der Konsum von Mentholzigaretten für alle Rauchergruppen mit einem erhöhten Suchtpotential verbunden ist, lässt sich ebenfalls nicht aus der Studienlage (Fagan et al. 2010) ableiten.

Für Jugendliche, die sich häufig noch in der Einstiegs- oder Gewöhnungsphase befinden, ist ein besonders hohes Gefährdungspotential durch Mentholzigaretten belegt. Zahlreiche Befunde hierzu wurden in dem o. g. Bericht des TPSAC der FDA zusammengefasst. Im Rahmen einer nationalen Datenerhebung wurde für die USA bestätigt, dass der Anteil an Mentholzigarettenrauchern unter Jugendlichen am größten ist und dann altersabhängig zurückgeht. So stieg der Anteil von Mentholzigarettenrauchern in der Altersgruppe von 18 bis 25 Jahren von 2004 bis 2008 um 17 % auf 40 %. Bei Jugendlichen (12-17 Jahren) lag dieser Anteil mit 48 % noch höher, während bei älteren Rauchern (über 26 Jahre) nur noch 29 % Mentholzigaretten rauchen (TPSAC, 2011, S. 44). Studien, in denen eine erhöhte Suchtgefahr durch Mentholzigaretten untersucht wurde, ergaben ebenfalls eine erhöhte gesundheitliche Gefährdung für Jugendliche. Als Suchtparameter wurden u. a. subjektive Verhaltensmuster, wie wiederholtes Rauchen innerhalb einer Stunde, die Zeit bis zur ersten Zigarette am Morgen oder eine Unterbrechung des Nachtschlafes zum Rauchen, ausgewertet.

Zum Lungenkrebsrisiko von Mentholzigarettenrauchern liegen dagegen aufgrund des späten Auftretens uneinheitliche Untersuchungsergebnisse vor, wobei in den meisten Studien keine Unterschiede zu Rauchern mentholfreier Zigaretten festgestellt wurden (Brooks et al. 2003; Carpenter et al. 1999). In den USA wurden für ethnisch verschiedene Bevölkerungsgruppen vergleichbare Lungenkrebsrisiken, trotz sehr unterschiedlicher Präferenzen für Mentholzigaretten, nachgewiesen (Stellman et al. 2003).

3.3 Erhöhung der Tabakabhängigkeit bei Jugendlichen

Sieben von neun der durch das TPSAC ausgewerteten Studien belegten eine erhöhte Tabakabhängigkeit von Jugendlichen, die vorwiegend Mentholzigaretten rauchen. Der TPSAC-Bericht zog daher folgende Schlussfolgerung, die allerdings nicht auf erwachsene Raucher übertragen werden kann (TPSAC, 2011, S. 149): „Among youth there is sufficient evidence to indicate that those who smoke menthol tend to be more dependent ...“.

Mentholierte Tabakprodukte können ebenfalls die Entwöhnung von Rauchern erschweren (Ahijevych and Garrett 2010), wobei dieser Zusammenhang besonders deutlich in amerikanischen Studien nachgewiesen wurde (TPSAC, 2011, S.149-150). Aufgrund der vergleichsweise starken Nutzung in der Initiationsphase, d. h. im ersten Jahr des Tabakrauchens (Rising and Wasson-Blader 2011), sind Mentholzigaretten als typische Einstiegsprodukte zu betrachten. Die Aktivierung des TRPM8-Rezeptors ist dabei der zentrale physiologische

Wirkmechanismus (McKemy et al. 2002), der durch Maskierung atemwegsreizender Rauchbestandteile die Inhalation erleichtert (Kahnert et al. 2012). Besonders betroffen sind Einsteiger, deren natürliche Abwehrkräfte gegen das Einatmen von Rauch noch nicht durch Gewöhnung oder eine dominierende Nikotinabhängigkeit geschwächt sind.

3.4 Zusätzliche Funktionen des TRPM8-Rezeptors bei der Suchtentstehung

Möglicherweise spielt der TRPM8-Rezeptor eine noch weitaus komplexere Rolle bei der Suchtauslösung. In einer aktuellen tierexperimentellen Studie wurde gezeigt, dass die orale Aufnahme von Menthol zu einer verstärkten intravenösen Selbstadministration von Nikotin führte. Dieser suchterverstärkende Effekt trat auch nach Applikation eines geschmacksneutralen TRPM8-Rezeptor-Aktivators auf und lässt sich daher auf eine Aktivierung des Kälterezeptors zurückführen (Wang, 2014).

3.5 Möglicher Ersatz von Menthol durch alternative und synthetische TRPM8-Agonisten

Einige Eigenschaften von Menthol, insbesondere seine hohe Flüchtigkeit, wirken sich ungünstig auf die Aromatisierung von Tabakprodukten aus. Aus der Verwendung von Menthol in der Kosmetikindustrie ist bekannt, dass diese sich seit den 1970er Jahren verstärkt um die Entwicklung von Alternativen zu Menthol bemüht. In einem Programm der Firma Wilkinson Sword Ltd. wurden über 1200 Substanzen auf ihre Verwendung als schwerflüchtige „Cooling Compounds“ untersucht. Auch die Tabakwirtschaft experimentierte seit den 1960er Jahren mit „Cooling compounds“. Monomenthylsuccinat wurde schon 1963 als Tabakzusatzstoff patentiert (US 3111127 A). Später wurden einige *p*-Menthancarbonsäureester als Geschmacksstoffe durch Patente geschützt (Bharate and Bharate 2012). Nach Einschätzung des BfR lässt sich die Bewertung der TRPM8-abhängigen Effekte von Menthol auch auf andere Agonisten des Mentholrezeptors (TRPM8) übertragen. Das BfR hatte nach TRPM8-Rezeptor-Agonisten, die in verschiedenen Branchen (Lebensmittel, Kosmetik und Tabak) zum Einsatz kommen, in folgenden Literaturquellen recherchiert:

Behrendt et al. 2004; Bharate and Bharate 2012; Bodding et al. 2007; Eccles 1994; Sherkheli et al. 2010; Watson et al. 1978; Weil et al. 2005

Grundsätzlich empfiehlt das BfR zu prüfen, ob einige Stoffgruppen mit bestimmten Strukturmerkmalen von TRPM8-Rezeptor-Agonisten generell verboten werden sollten, da hier analoge Wirkungen zu erwarten sind. Dazu gehören substituierte *p*-Menthan-Verbindungen, insbesondere

- *p*-Menthan-3-substituierte und modifizierte Verbindungen, einschließlich
- *p*-Menthan-3-carboxamide, einschließlich der *p*-Menthan-3-N-alkylcarboxamide [z.B. N-Ethyl-*p*-menthan-3-carboxamid (WS-3), CAS-Nr. 39711-79-0] und
- *p*-Menthan-3-N-arylcarboxamide [z.B. 2-Isopropyl-5-methyl-cyclohexancarbonsäure (4 methoxy-phenyl)-amid (WS-12) CAS-Nr. 68489-09-8]
- *p*-Menthan-3-ester [z.B. Menthyllactat, CAS-Nr. 17162-29-7]
- *p*-Menthan-3-ether [z.B. Menthoxypropan-1,2-diol, CAS-Nr. 36945-98-9]
- *p*-Menthan-3-carbonsäuren und deren Ester [z.B. 2-Isopropyl-5-methyl-cyclohexancarbonsäure 2,3-dihydroxy-propyl ester (WS-30)]
- andere *p*-Menthan-3 substituierte und modifizierte Verbindungen [z.B. Menthon 1,2-glycerolketal, CAS-Nr. 63187-91-7]
- *p*-Menthan-alkohole und deren Ester [z.B. *cis-p*-Menthan-3,8-diol (PMD38), CAS-Nr. 91739-72-9]

sowie die im Folgenden aufgelisteten Verbindungen:

- Icilin/Cooling Agent AG-3-5 (CAS-Nr. 36945-98-9)
- 2-Isopropyl-N 2,3-trimethylbutyramid (WS-23, CAS-Nr. 51115-67-4)
- 1-(di-sec-Butyl-phoshinoyl)-heptan (WS-148)

Ein generelles Verbot von *p*-Menthan-3-Verbindungen würde alle von Watson et al. (1978) beschriebenen Substanzen (d. h. im Wesentlichen die Arbeiten des Wilkinson Sword Screening Programms), sowie „Cooling Agent 10“ und die von Sherkheli et al (2010) aufgeführten neuen Agonisten einschließen.

Neben Menthol werden auch andere Monoterpene industriell als „Cooling Compounds“ eingesetzt. Diese Verbindungen können sowohl aus Naturstoffen gewonnen oder auch synthetisiert werden. Dazu zählen (nach Sherkheli et al. 2010):

- Isopulegol
- cis oder trans-*p*-Menthan-3,8-diol PMD38
- Cubeol
- 1,8-Cineol (Eucalyptol)
- Pfefferminzöl [45-55% Menthol; 20-25% Menthone; 5% Menthylacetat]
- Menthon
- L-Carvon [in Spearmint- und Kuromojiölen]
- Geraniol
- Linalool
- Hydroxycitronellal

Weiterhin wurde 3,4-Dihydro-3-(2-hydroxyphenyl)-6-(3-nitrophenyl)-(1*H*)-pyrimidin-2-on experimentell als TRPM8-Rezeptor-Agonisten bestätigt (Behrendt et al. 2004).

E-Zigaretten setzen keine reizenden und irritierenden Verbrennungsprodukte frei, deren Wirkung durch Zusatzstoffe maskiert werden müsste. Eine durch Menthol erleichterte Inhalation ist bei diesen Produkten daher deutlich weniger relevant als bei Tabakzigaretten.

4 Beschränkung der Produktattraktivität gemäß den Leitlinien zu den Artikeln 9 und 10 des WHO-Tabakrahmenabkommens

Eine datengestützte wissenschaftliche Bewertung von Eindrücken oder Assoziationen, die Tabakzusatzstoffe bei Konsumenten und potentiellen Einsteigern hinterlassen, ist häufig kaum möglich. Vielmehr ist hier die gesundheitsbezogene Erwartungshaltung, die der Konsument mit solchen Substanzen assoziiert, ein relevantes Kriterium. Aus Sicht der Risikobewertung kann keine umfassende bzw. vollständige Liste für Zusatzstoffe, die den Eindruck eines gesundheitlichen Nutzens oder geringerer Gesundheitsrisiken erwecken bzw. die mit Vitalität und Energie assoziiert sind, erstellt werden. Das BfR empfiehlt deshalb, die entsprechenden Stoffe als Beispiele aufzuführen.

Die Vorgaben der Richtlinie erfassen sämtliche **Vitamine**, sowie **Taurin** und **Koffein**. Das BfR berücksichtigte bei der Benennung weiterer Stoffe ebenfalls die Leitlinien zu den Artikeln 9 und 10 des WHO-Tabakrahmenabkommens⁶. Dort werden konkret **Aminosäuren**, einschließlich Tryptophan, Gemüsearten (vegetables) und essentielle Fettsäuren als Beispiele

6

http://www.dkfz.de/de/tabakkontrolle/download/Publikationen/sonstVeroeffentlichungen/Das_Rahmenuebereinkommen_der_WHO_zur_Eindaemmung_des_Tabakgebrauchs_FCTC.pdf

für Tabakzusatzstoffe benannt, die beim Verbraucher den Eindruck eines gesundheitlichen Nutzens erwecken können. Es ergibt sich ein eindeutiger Gesundheitsbezug für **wichtige Heilpflanzen** oder **Pflanzen, die bekanntermaßen hohe Vitamingehalte aufweisen**. In Hinblick auf Energie und Vitalität benennen die WHO-Leitlinien neben Koffein und Taurin auch **Glucuronlactone** und **Guarana**. Neben der **Guaranapflanze** sind die Kaffeepflanze (bzw. Bohne), der Teestrauch (*Camellia sinensis*) und der **Mate-Strauch** weitere Pflanzen, die Koffein enthalten.

Im Sinne der WHO-Leitlinien werden bestimmte Tabakzusatzstoffe mit Energie oder Vitalität verbunden, die in so genannten „Energy Drinks“ verwendet werden und zu erhöhter Aufmerksamkeit (mental alertness) und physischer Leistungsfähigkeit führen sollen. Dazu zählen Monosaccharide (**Glukose, Fruktose** und **Galaktose**) und leichtverdauliche Kohlenhydrate (Maltodextrin), die typischerweise in derartigen Produkten eingesetzt werden. Ein weiteres Beispiel ist **Carnitin (L-Carnitin, L-Carnitinhydrochlorid, L-Carnitin-L-Tartrat)**, das mit einem erhöhten Fettabbau assoziiert wird und u. a. in „Activity Drinks“ eingesetzt wird⁷.

Das BfR berücksichtigt bei der Benennung weiterer Zusatzstoffe, die im Sinne der Richtlinie die Produktattraktivität erhöhen, auch Lifestyle-Produkte, die zur Inhalation bestimmt sind und mit vitalisierenden oder gesundheitsfördernden Wirkungen beworben werden (siehe z. B. <http://aerolife.com/> <http://www.boomboomenergy.com>). Die Produkte enthalten neben Vitaminen B3, B6 und B12 auch mineralische Komponenten, wie beispielsweise **Natriumselenit**, die im Verständnis der Verbraucher Ernährungsdefizite ausgleichen könnten und daher mit einem gesundheitlichen Nutzen assoziiert werden. **Melatonin** und **L-5 Hydroxytryptophan** werden hinsichtlich eines gesunden Schlafes beworben. Nach Einschätzung des BfR würden diese Substanzen beim Verbraucher ebenso „positive“ Assoziationen und Eindrücke hervorrufen, wenn sie als Tabakzusatzstoffe zum Einsatz kommen würden.

Weitere Informationen

BfR-Veröffentlichungen zum Thema „Tabak“

http://www.bfr.bund.de/de/a-z_index/tabak-4769.html

BfR-Veröffentlichungen zum Thema E-Zigarette

http://www.bfr.bund.de/de/a-z_index/elektronische_zigarette-10982.html

6 Referenzen

Ahijevych K, Garrett BE (2004) Menthol pharmacology and its potential impact on cigarette smoking behavior. *Nicotine & tobacco research : official journal of the Society for Research on Nicotine and Tobacco* 6 Suppl 1:S17-28
doi:10.1080/14622200310001649469

Ahijevych K, Garrett BE (2010) The role of menthol in cigarettes as a reinforcer of smoking behavior. *Nicotine & tobacco research : official journal of the Society for Research on Nicotine and Tobacco* 12 Suppl 2:S110-6 doi:10.1093/ntr/ntq203

⁷ <http://www.nutrend-supplements.com/en/active-lifestyle/drinks/carnitine-activity-drink>

- Barrington-Trimis JL, Samet JM, McConnell R (2014) Flavorings in electronic cigarettes: an unrecognized respiratory health hazard? *Jama* 312(23):2493-4
doi:10.1001/jama.2014.14830
- Behrendt HJ, Germann T, Gillen C, Hatt H, Jostock R (2004) Characterization of the mouse cold-menthol receptor TRPM8 and vanilloid receptor type-1 VR1 using a fluorometric imaging plate reader (FLIPR) assay. *British journal of pharmacology* 141(4):737-45
doi:10.1038/sj.bjp.0705652
- Benowitz NL, Herrera B, Jacob P, 3rd (2004) Mentholated cigarette smoking inhibits nicotine metabolism. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics* 310(3):1208-15 doi:10.1124/jpet.104.066902
- Bharate SS, Bharate SB (2012) Modulation of thermoreceptor TRPM8 by cooling compounds. *ACS chemical neuroscience* 3(4):248-67 doi:10.1021/cn300006u
- Bodding M, Wissenbach U, Flockerzi V (2007) Characterisation of TRPM8 as a pharmacophore receptor. *Cell calcium* 42(6):618-28 doi:10.1016/j.ceca.2007.03.005
- Brooks DR, Palmer JR, Strom BL, Rosenberg L (2003) Menthol cigarettes and risk of lung cancer. *American journal of epidemiology* 158(7):609-16; discussion 617-20
- Carpenter CL, Jarvik ME, Morgenstern H, McCarthy WJ, London SJ (1999) Mentholated cigarette smoking and lung-cancer risk. *Annals of epidemiology* 9(2):114-20
- Eccles R (1994) Menthol and related cooling compounds. *The Journal of pharmacy and pharmacology* 46(8):618-30
- Fagan P, Moolchan ET, Hart A, Jr., et al. (2010) Nicotine dependence and quitting behaviors among menthol and non-menthol smokers with similar consumptive patterns. *Addiction* 105 Suppl 1:55-74 doi:10.1111/j.1360-0443.2010.03190.x
- Farsalinos KE, Kistler KA, Gillman G, Voudris V (2015) Evaluation of electronic cigarette liquids and aerosol for the presence of selected inhalation toxins. *Nicotine & tobacco research : official journal of the Society for Research on Nicotine and Tobacco* 17(2):168-74 doi:10.1093/ntr/ntu176
- Garten S, Falkner RV (2003) Continual smoking of mentholated cigarettes may mask the early warning symptoms of respiratory disease. *Preventive medicine* 37(4):291-6
- Gordon P, Khojasteh SC (2014) A decades-long investigation of acute metabolism-based hepatotoxicity by herbal constituents: a case study of pennyroyal oil. *Drug metabolism reviews*:1-9 doi:10.3109/03602532.2014.990032
- Heck JD (2010) A review and assessment of menthol employed as a cigarette flavoring ingredient. *Food and chemical toxicology : an international journal published for the British Industrial Biological Research Association* 48 Suppl 2:S1-38
doi:10.1016/j.fct.2009.11.002
- Hubbs AF, Cumpston AM, Goldsmith WT, et al. (2012) Respiratory and olfactory cytotoxicity of inhaled 2,3-pentanedione in Sprague-Dawley rats. *The American journal of pathology* 181(3):829-44 doi:10.1016/j.ajpath.2012.05.021
- Int J Toxicol. (2008) Final amended report on the safety assessment of Methylparaben, Ethylparaben, Propylparaben, Isopropylparaben, Butylparaben, Isobutylparaben, and Benzylparaben as used in cosmetic products. *International journal of toxicology* 27 Suppl 4:1-82 doi:10.1080/10915810802548359
- Kahnert S, Nair U, Mons U, Potschke-Langer M (2012) [Effects of menthol as an additive in tobacco products and the need for regulation]. *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz* 55(3):409-15 doi:10.1007/s00103-011-1425-8
- Kamatou GP, Vermaak I, Viljoen AM, Lawrence BM (2013) Menthol: a simple monoterpene with remarkable biological properties. *Phytochemistry* 96:15-25
doi:10.1016/j.phytochem.2013.08.005

- Kreiss K, Gomaa A, Kullman G, Fedan K, Simoes EJ, Enright PL (2002) Clinical bronchiolitis obliterans in workers at a microwave-popcorn plant. *The New England journal of medicine* 347(5):330-8 doi:10.1056/NEJMoa020300
- McKemy DD, Neuhauser WM, Julius D (2002) Identification of a cold receptor reveals a general role for TRP channels in thermosensation. *Nature* 416(6876):52-8 doi:10.1038/nature719
- Mikaili P, Mojaverrostami S, Moloudizargari M, Aghajanshakeri S (2013) Pharmacological and therapeutic effects of *Mentha Longifolia* L. and its main constituent, menthol. *Ancient science of life* 33(2):131-8 doi:10.4103/0257-7941.139059
- Millqvist E, Ternesten-Hasseus E, Bende M (2013) Inhalation of menthol reduces capsaicin cough sensitivity and influences inspiratory flows in chronic cough. *Respiratory medicine* 107(3):433-8 doi:10.1016/j.rmed.2012.11.017
- Morgan DL, Flake GP, Kirby PJ, Palmer SM (2008) Respiratory toxicity of diacetyl in C57BL/6 mice. *Toxicological sciences : an official journal of the Society of Toxicology* 103(1):169-80 doi:10.1093/toxsci/kfn016
- Morgan DL, Jokinen MP, Price HC, Gwinn WM, Palmer SM, Flake GP (2012) Bronchial and bronchiolar fibrosis in rats exposed to 2,3-pentanedione vapors: implications for bronchiolitis obliterans in humans. *Toxicologic pathology* 40(3):448-65 doi:10.1177/0192623311431946
- RICHTLINIE 2006/52/EG DES EUROPÄISCHEN PARLAMENTS UND DES RATES vom 5. Juli 2006 zur Änderung der Richtlinie 95/2/EG über andere Lebensmittelzusatzstoffe als Farbstoffe und Süßungsmittel sowie der Richtlinie 94/35/EG über Süßungsmittel, die in Lebensmitteln verwendet werden dürfen.
- Rising J, Wasson-Blader K (2011) Menthol and initiation of cigarette smoking. *Tobacco induced diseases* 9 Suppl 1:S4 doi:10.1186/1617-9625-9-S1-S4
- Sherkheli MA, Vogt-Eisele AK, Bura D, Beltran Marques LR, Gisselmann G, Hatt H (2010) Characterization of selective TRPM8 ligands and their structure activity response (S.A.R) relationship. *Journal of pharmacy & pharmaceutical sciences : a publication of the Canadian Society for Pharmaceutical Sciences, Societe canadienne des sciences pharmaceutiques* 13:242-53
- Stellman SD, Chen Y, Muscat JE, et al. (2003) Lung cancer risk in white and black Americans. *Annals of epidemiology* 13:294-302
- TPSAC, (2011) Menthol Cigarettes and Public Health. Review of the Scientific Evidence and Recommendations (<http://www.fda.gov/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/TobaccoProductsScientificAdvisoryCommittee/ucm247605.htm>).
- Wang T, Wang B, Chen H (2014) Menthol facilitates the intravenous self-administration of nicotine in rats. *Frontiers in behavioral neuroscience* 8:437 doi:10.3389/fnbeh.2014.00437
- Watson HR, Hems R, Rowsell DG, Spring DJ (1978) New Compounds with Menthol Cooling Effect. *J Soc Cosmet Chem* 29(4):185-200
- Weil A, Moore SE, Waite NJ, Randall A, Gunthorpe MJ (2005) Conservation of functional and pharmacological properties in the distantly related temperature sensors TRPV1 and TRPM8. *Molecular pharmacology* 68(2):518-27 doi:10.1124/mol.105.012146
- Willis DN, Liu B, Ha MA, Jordt SE, Morris JB (2011) Menthol attenuates respiratory irritation responses to multiple cigarette smoke irritants. *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology* 25(12):4434-44 doi:10.1096/fj.11-188383