

# Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR)

## Vitamin E ( $\alpha$ -Tocopherolacetat) in Zigaretten

Stellungnahme des BfR vom 31. März 2003

Die Tabakindustrie diskutiert, Vitamin E ( $\alpha$ -Tocopherolacetat) als Zusatzstoff in Zigaretten einzusetzen, um die schädlichen Wirkungen des Zigarettenrauches zu mindern. Von Vitamin E ist bekannt, dass es antioxidativ wirkt und freie Radikale, die die Zellen schädigen können, unschädlich macht. Das BfR hat vor diesem Hintergrund  $\alpha$ -Tocopherolacetat als Zusatzstoff in Zigaretten(tabak) bewertet. Das Institut kommt zum Schluss, dass für  $\alpha$ -Tocopherolacetat, das mit dem Tabakrauch über die Atemwege aufgenommen wird, nach dem gegenwärtigen Kenntnisstand keine gesundheitsfördernde Wirkung nachgewiesen ist. Es fehlen zudem wissenschaftliche Untersuchungen, die die gesundheitliche Unbedenklichkeit einer dauerhaften Anwendung von gerauchtem  $\alpha$ -Tocopherolacetat belegen.

In den dem BfR vorliegenden Unterlagen und in der in den medizinischen und toxikologischen Datenbanken des DIMDI recherchierten Literatur sind keine akzeptablen klinischen Untersuchungen über die Auswirkungen „gerauchten“  $\alpha$ -Tocopherolacetats enthalten. Ein gesundheitlicher Nutzen der Gabe von  $\alpha$ -Tocopherolacetat, insbesondere auf inhalativem Applikationsweg, ist nicht nachgewiesen.

Außerdem kann mangels Daten zur tatsächlich aufgenommenen Menge und intrapulmonalen Lokalisation des gerauchten  $\alpha$ -Tocopherolacetats sowie zu potentiellen systemisch erreichbaren  $\alpha$ -Tocopherolacetat-Konzentrationen durch gerauchtes  $\alpha$ -Tocopherolacetat kein sinnvoller Bezug zu – in der Literatur ambivalent beurteilten - Auswirkungen (3 – 5) oral verabreichten  $\alpha$ -Tocopherolacetats hergestellt werden. Insbesondere im Hinblick auf bekannte epidemiologische Befunde, die an Rauchern nach oraler Supplementierung mit  $\beta$ -Carotin und/oder  $\alpha$ -Tocopherolacetat erhoben wurden (3-3d), können negative Folgen auf die Gesundheit, vor allem bei chronischer Anwendung, nicht ausgeschlossen werden.

Dazu kommt, dass befürchtet werden muss, dass als „vitaminisiert“, „die negativen Auswirkungen des Rauchens vermindern“ oder „antioxidativ und damit krebsvorbeugend wirkend“ beworbene Tabakprodukte dem Verbraucher suggerieren, das Rauchen dieser Tabakerzeugnisse wäre mindestens weniger schädlich als der herkömmliche Tabakkonsum.

Aus den genannten Gründen hat das BfR grundsätzliche Bedenken gegen den Einsatz von Antioxidantien wie  $\alpha$ -Tocopherolacetat in Tabakerzeugnissen.

### Begründung

#### Risikoabschätzung und Bewertung

##### *Agens*

Für Vitamin E (Tocopherole und deren Ester) liegt eine Arzneimittel-Monographie von 1994 vor (1), allerdings wird nur der orale Applikationsweg berücksichtigt.  $\alpha$ -Tocopherolacetat wirkt als Antioxidans radikalkettenunterbrechend in biologischen Membranen. Hier kann es die Fluidität der Membran und die Aktivität verschiedener Enzyme beeinflussen. Bei einer Pyrolyse von  $\alpha$ -Tocopherolacetat konnten keine komplexen Fraktogramme erzielt werden.

Es wurde lediglich festgestellt, dass die Pyrolyse von  $\alpha$ -Tocopherolacetat in Verbindung mit Tabakextrakt keine anderen Produkte als die Pyrolyse der beiden Einzelkomponenten ergibt.

### *Exposition*

Über die systemische Aufnahme von inhaliertem oder gerauchtem  $\alpha$ -Tocopherolacetat und dessen Verteilung im Respirationstrakt liegen uns keine Daten vor. Eine Recherche in den medizinischen und toxikologischen Datenbanken des DIMDI brachte keine Resultate hierzu; Eine Internet-Recherche erbrachte lediglich die Meldung, dass eine Vitamin-E-Inhalationsmethode entwickelt worden sei (2). Es ist auch ungewiß, in welcher Menge das nicht durch Filter zurückgehaltene, gerauchte  $\alpha$ -Tocopherolacetat in welchen Abschnitten des Respirationstraktes je nach Rauchtechnik und Partikelgröße auftritt.

In der von der beantragenden Firma angeführten „internationalen PCT-Anmeldung“ werden Abrauchversuche zitiert, bei denen die  $\alpha$ -Tocopherolacetatmengen nach maschinelltem Abrauchen von entsprechend präparierten Filterzigaretten im Haupt- und Nebenstromrauch, sowie im Filter und Stummel durch HPLC nachgewiesen wurden. Demnach finden sich – bei einer Gesamtwiederfindungsrate von ca. 70 % - im Hauptstromrauch ca. 12 % des der Zigarette zugesetzten  $\alpha$ -Tocopherolacetats wieder.

Geht man bei der Expositionsbetrachtung zunächst als „worst case“ von der Annahme aus, dass die gesamte dem Tabakprodukt zugesetzte  $\alpha$ -Tocopherolacetat-Menge aufgenommen würde, ergibt sich bei einem Raucher, der z. B. 50 Zigaretten pro Tag des in Rede stehenden Produktes raucht, bei einem Zigarettengewicht von ca. 1 g eine tägliche zusätzliche Aufnahme von 1250 mg  $\alpha$ -Tocopherolacetat.

Selbst wenn man der in der internationalen PCT-Anmeldung aufgeführten Untersuchung folgte und von den zitierten ca. 12 % der ursprünglich zugesetzten Menge des  $\alpha$ -Tocopherolacetats im Hauptstromrauch ausginge, nähme ein Raucher bei 50 Zigaretten täglich eine zusätzliche  $\alpha$ -Tocopherolacetat-Menge von 150 mg auf.

Der von JECFA (6) abgeleitete ADI-Wert (acceptable daily intake) für  $\alpha$ -Tocopherolacetat beträgt 0,15 - 2 mg/kg Körpergewicht. Bei einem Menschen mit einem Gewicht von 60 kg entspricht dies einer akzeptablen Aufnahmemenge bis zu 120 mg  $\alpha$ -Tocopherolacetat pro Tag. Der ADI-Wert würde also unter den genannten Bedingungen schon allein durch das mit dem Rauch aufgenommene Vitamin E überschritten. Da natürlich noch das mit der Nahrung aufgenommene  $\alpha$ -Tocopherolacetat hinzukäme, muss auf jeden Fall davon ausgegangen werden, dass der beantragte  $\alpha$ -Tocopherolacetat-Zusatz zu Zigaretten zu einer deutlichen Überschreitung des ADI-Wertes führen würde.

### *Gefährdungspotential und Risikocharakterisierung*

Nach tierexperimentellen Untersuchungen ist  $\alpha$ -Tocopherolacetat weitgehend untoxisch, nicht mutagen, nicht karzinogen, nicht embryotoxisch und nicht teratogen (1). Beim Menschen sind zwar auch nach jahrelanger oraler Verabreichung hoher Dosen von  $\alpha$ -Tocopherolacetat keine speziellen Hypervitaminosen bekannt geworden, als Nebenwirkungen bei hohen Dosen wurden in Einzelfällen aber gastrointestinale Störungen, Thrombophlebitiden, Bluthochdruck, Muskelschwäche, Müdigkeit und Kopfschmerzen berichtet.

Wechselwirkungen traten bei gleichzeitiger Gabe weiterer fettlöslicher Vitamine bei der Absorption auf. Ferner können sehr hohe Dosen von  $\alpha$ -Tocopherolacetat die Wirkung von Vitamin-K-Antagonisten verstärken, insbesondere sind Wechselwirkungen bei Patienten mit Antikoagulationsbehandlung zu befürchten.

Anzuführen sind weiterhin insbesondere die Ergebnisse der „ $\alpha$ -Tocopherol- $\beta$ -Carotin-Studie“ (3- 3d). In dieser epidemiologischen Studie war männlichen 50 – 69jährigen Rauchern entweder  $\alpha$ -Tocopherolacetat (50 mg/Tag) oder  $\beta$ -Carotin (20 mg/Tag) jeweils alleine oder in Kombination im Vergleich zu einer Placebokontrolle oral verabreicht worden. In der  $\beta$ -Carotin-Gruppe erkrankten die Studienteilnehmer um 18 % häufiger an Lungenkrebs als in der Placebogruppe. Die Sterblichkeit durch Lungenkrebs war unter Einnahme von  $\beta$ -Carotin erhöht. In der Vitamin-E-Gruppe erkrankten Studienteilnehmer nicht signifikant seltener an Lungenkrebs als in der Placebogruppe. Es traten aber im Vergleich zur Placebogruppe mehr Todesfälle durch hämorrhagischen Schlaganfall auf, wobei die Gesamtsterblichkeit nicht signifikant (um 2 %) erhöht war. Bei Studienteilnehmern, die bereits einen Herzinfarkt erlitten hatten, zeigte sich in der Vitamin-E-Gruppe ein Trend zu einer Vermehrung der durch Herzerkrankungen bedingten Todesfälle und in den Gruppen, die  $\alpha$ -Tocopherolacetat gemeinsam mit  $\beta$ -Carotin oder  $\beta$ -Carotin alleine erhielten, ein signifikanter Anstieg der Todeszahlen. In der Vitamin-E-Gruppe traten Prostata- und Kolorektumkrebs seltener und Magenkrebs häufiger als in der Placebogruppe auf. Insgesamt ziehen die Autoren der Studie bei Rauchern für  $\alpha$ -Tocopherolacetat, wie für  $\beta$ -Carotin, neben nützlichen auch schädliche Wirkungen in Betracht. Sie empfehlen diese Supplemente insbesondere nicht für Raucher, die bereits einen Herzinfarkt erlitten haben.

Aus diesen Befunden wird deutlich, dass eine Nutzen-Risiko-Analyse der Supplementierung von Rauchern mit Antioxidantien, wie  $\beta$ -Carotin oder  $\alpha$ -Tocopherolacetat selbst bei der vielseitig untersuchten oralen Verabreichung mit Unsicherheiten behaftet ist. Im vorliegenden Fall treten noch weitere Unsicherheitsfaktoren, die sich aus der inhalativen Applikation ergeben, hinzu. So besteht z.B. die Möglichkeit, dass inhaliertes  $\alpha$ -Tocopherolacetat in der Schleimhaut des Respirationstraktes oder zumindest in bestimmten Teilen dieser Schleimhaut unnatürlich hohe Konzentrationen erreicht, deren Auswirkungen, gerade bei längerer Exposition, nicht abschätzbar sind. Weiter ist unklar, ob und wie das  $\alpha$ -Tocopherolacetat an Partikel gebunden wird und was derartige Partikel- $\alpha$ -Tocopherolacetat-Komplexe im Respirationstrakt bewirken könnten.

### *Gesundheitlicher Nutzen*

Der gesundheitliche Nutzen einer – wie auch immer applizierten - Supplementierung mit  $\alpha$ -Tocopherolacetat ist wissenschaftlich nicht belegt. Die erhoffte Wirkung einer solchen Supplementierung gründet auf den antioxidativen Eigenschaften von  $\alpha$ -Tocopherolacetat, die einer Krebsentstehung entgegenwirken sollen.

Die Hypothese lautet: Antioxidativ wirkende natürliche Stoffe oder entsprechende naturidentische Syntheseprodukte, u. a.  $\alpha$ -Tocopherolacetat, die den Tabakerzeugnissen bzw. den Tabakerzeugnissen ähnlichen Waren so zugesetzt sind, dass sie in den Hauptstromrauch übergehen, sollen von dort gleichzeitig mit den potentiell schädlichen Stoffen in den Organismus aufgenommen werden. An den Zielorten im Organismus soll dann durch die antioxidativ wirkenden Stoffe die „mögliche mutagene Wirkung der unerwünschten kritischen Substanzen weitgehend kompensiert“ werden.

Als wissenschaftliche Untersuchungen, die einen möglichen gesundheitlichen Nutzen in Form einer antikanzerogenen Wirkung beweisen sollen, liegen dem BfR nur die Ergebnisse eines Ames-Testes vor. In diesem Test wurden Zigaretten maschinell abgeraucht und das Kondensat sowie ggf. eine 1 : 1 Mischung aus Eugenol/ $\alpha$ -Tocopherolacetat dem Bakteriengar beigemischt. Weder wird klar, warum das Vitamin E nicht den Zigaretten, sondern erst dem Agar beigemischt wurde, noch warum nur eine Mischung aus Eugenol und  $\alpha$ -Tocopherolacetat benutzt wurde. Zudem handelt es sich lediglich um einen In-vitro-Test. Es fehlen jede Art von In-vivo-Untersuchungen oder gar klinischen Studien.

In einer weiteren Studie mit 8 Probanden werden jeweils nach dem Rauchen vitaminisierter oder nicht-vitaminisierter Zigaretten durch eine intravitalmikroskopische Untersuchung mikrovaskuläre Netzwerke in der Mundschleimhaut dargestellt. Dabei werden die „aktuell blutzellperfundierten Knotenpunkte“ quantifiziert und die Anzahl adhärierender weißer Blutzellen als Maß für eine Immunantwort an einer definierten Venoleninnenwand bestimmt. Davon abgesehen, dass eine Studie mit einer so geringen Anzahl an Teilnehmern statistisch nicht verwertbar ist, erscheinen die angeführten Untersuchungsparameter aus medizinischer Sicht fragwürdig, da weder klar wird, welchen Aussagewert bezüglich der Mikrozirkulation die auf die angegebene Art bestimmten „aktuell blutzellperfundierten Knotenpunkte“ haben, noch ob die auf die angegebene Art bestimmte Anzahl adhärierender weißer Blutzellen tatsächlich ein Maß für eine Immunantwort ist. Selbst wenn letzteres positiv beantwortet werden könnte, wäre nicht klar, welche Rolle eine Immunantwort in dem gegebenen Zusammenhang spielen würde.

In einem dem BfR vorliegenden Sachverständigengutachten werden nur Untersuchungen zitiert, die nach einer oralen Supplementierung Auswirkungen auf Surrogatparameter wie eine verminderte Ethanexhalation berichten. Weder werden konkret Berichte von positiven Auswirkungen einer Supplementierung mit Vitamin E aus Untersuchungen mit klinischen Endpunkten genannt, noch werden Studien mit gerauchtem  $\alpha$ -Tocopherol aufgeführt. Es heißt hier lediglich im Konjunktiv, dass eine adäquate Versorgung der Lunge mit Vitamin E eine wichtige Maßnahme in der Prävention des Lungenkrebses bei Rauchern darstellen könnte. Ansonsten wird überwiegend auf den zum Thema bestehenden Forschungsbedarf hingewiesen. Eine Auseinandersetzung mit den Befunden der oben erläuterten epidemiologischen Studie (3-3d) wird in dem Gutachten vermisst.

Über den gesundheitlichen Nutzen von inhaliertem  $\alpha$ -Tocopherolacetat liegen in der Literatur keine Daten vor.

### **Zusammenfassende Bewertung**

Ein gesundheitlicher Nutzen der Gabe von  $\alpha$ -Tocopherolacetat, insbesondere auf „gerauchtem“ Applikationsweg, ist nicht nachgewiesen. Aufgrund der Tatsache, dass wissenschaftlich akzeptable Untersuchungen zu gerauchtem  $\alpha$ -Tocopherolacetat fehlen, können negative Folgen auf die Gesundheit, besonders bei chronischer Anwendung, nicht ausgeschlossen werden. Da der orale Applikationsweg von  $\alpha$ -Tocopherolacetat zur Verfügung steht, bestünde selbst bei einer anerkannten Indikation für eine Vitamin-E-Supplementierung von Rauchern kein erkennbarer Bedarf nach einer neuen, in ihren Wirkungen und Nebenwirkungen weitgehend unbekanntem Applikationsform.

## Literatur

- 1) Monographie: Vitamin E (Tocopherole und deren Ester). Bundesanzeiger 1994
- 2) <http://www.uchse.edu/sm/waring/webpages/secondlevel/science/vitamine.html>
- 3) The Alpha-Tocopherol, Beta-Carotene Cancer Prevention Study Group: The Effect of vitamin E and beta carotene on the incidence of lung cancer and other cancers in male smokers. N. Engl. J. Med. 330, 1029 – 1035. 1994
- 3a) Albanes, D. et al: Effects of  $\alpha$ -tocopherol and  $\beta$ -carotene supplements on cancer incidence in the Alpha-Tocopherol-Beta-Carotene Cancer Prevention Study. Am J Clin Nutr 62: 1427S – 1430S. 1995
- 3b) Rapola, J.M. et al: Randomised trial of  $\alpha$ -tocopherol and  $\beta$ -carotene supplements on incidence of major coronary events in men with previous myocardial infarction
- 3c) Leppälä, J. et al: Controlled Trial of  $\alpha$ -Tocopherol and  $\beta$ -Carotene Supplements on Stroke Incidence and Mortality in Male Smokers. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology, 20: 230 – 235. 2000
- 3d) Wasielewski, S.: Raucher: Krebschutz durch antioxidative Vitaminpräparate fragwürdig. Dtsch. Apoth. Ztg. 134: 2060 – 2063. 1994
- 4) Neunteufl, T. et al.: Effects of Vitamin E on Chronic and Acute Endothelial Dysfunction in Smokers. JACC. 35, 2: 277 – 83. 2000
- 5) Reilly M. et al.: Modulation of oxidant stress in vivo in chronic cigarette smokers. Circulation 94: 19 – 25. 1996
- 6) Food and Agriculture Organization of the United Nations and World Health Organisation: Summary of Evaluations Performed by the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA), ILSI Press. 1994