

DOI 10.17590/20210920-155008

## Vorläufige gesundheitliche Bewertung von Nikotinbeuteln (Nikotinpouches)

Stellungnahme Nr. 027/2021 des BfR vom 20. September 2021\*

Nikotinbeutel sind neue, tabakfreie Produkte. Sie enthalten ein weißes Pulver, das aus Nikotinsalzen und Trägerstoffen besteht. Das BfR hat diese Produkte basierend auf vorhandenen Studien und Daten vorläufig gesundheitlich bewertet. Es hat zudem eigene experimentelle Untersuchungen mit Nikotinbeuteln begonnen und wird die Ergebnisse in den kommenden Monaten vorlegen.

### 1 Gegenstand der Bewertung

Nikotinbeutel oder Nikotinpouches 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 Produkte, die nikotinhaltige Pulver enthalten. Gemäß Herstellerangaben werden Nikotinsalze verwendet, die unter anderem mit mikrokristalliner Zellose, verschiedenen Salzen (Natriumcarbonat und -hydrogencarbonat), Zitronensäure und Aromen versetzt sind [1]. Es ist kein Tabak enthalten. Die Nikotinmengen in den Beuteln liegen laut Literaturangaben zwischen zwei und acht Milligramm [1, 2]. Das BfR wurde um eine vorläufige gesundheitliche Bewertung der Nikotinbeutel/ Nikotinpouches gebeten, nachfolgend als Nikotinbeutel bezeichnet. Diese Produkte werden gelegentlich auch als All-White-Produkte bezeichnet.

Das BfR hatte das Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL) um Informationssammlung u. a. auf der Ebene der Länderbehörden gebeten. Die Nikotinbeutel fallen nicht unter das Tabakrecht, daher besteht keine Mitteilungspflicht für die Hersteller gegenüber dem europäischen Erfassungssystem EU-CEG. Auf den Packungen wird nur „Nikotin“ deklariert, es gibt keine Informationen, welche Nikotinsalze verwendet werden. Die Produkte tragen in der Regel eine Inhaltsstoffliste, es wurde auch von Produkten ohne Inhaltsstoffangabe berichtet. Die untersuchten Produkte wiesen ein Gewicht von 0,38 bis 1,1 g/Beutel auf. Analytisch wurden folgende Nikotingehalte bestimmt: 0,44 – 3,45 g/100g bzw. 3,04 – 17,90 mg/Portionsbeutel. Das BfR hat aktuell für ein Forschungsprojekt verschiedene Produkte gekauft und dabei Herstellerangaben von bis zu 50 mg/Portionsbeutel ermittelt. Diese Angaben wurden noch nicht analytisch bestätigt. Von einem Untersuchungsamt wurde auf die starke Aromatisierung aller untersuchten Proben hingewiesen. Es wurde insbesondere Pfefferminz bzw. Menthol verwendet.

### 2 Ergebnis

Nikotinbeutel sind neue, tabakfreie Produkte, die 2019 auf dem deutschen Markt eingeführt wurden. Die höchste Nikotinmenge, die dem BfR bekannt ist, liegt bei 50 mg Nikotin/Beutel. Pharmakokinetische Untersuchungen zeigen, dass mindestens die Hälfte des Nikotins im Beutel über die Mundschleimhaut systemisch aufgenommen werden kann, wobei diese Untersuchungen mit Nikotindosierungen von maximal 8 mg Nikotin/Beutel durchgeführt wurden. Es

\* Hierzu liegt eine Neubewertung des BfR vom 21. Dezember 2021 vor (<https://www.bfr.bund.de/cm/343/gesundheitliche-bewertung-von-nikotinbeuteln-nikotinpouches.pdf>)

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 allerdings keine schweren Verläufe nahmen.

Aufgrund der Nikotinwirkung und des Übergangs in die Muttermilch wird davon abgeraten, dass Schwangere und Stillende Nikotinbeutel konsumieren. Weiterhin wird Personen mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen, wie z. B. Bluthochdruck oder koronarer Herzkrankheit, vom Nikotinkonsum abgeraten. Aufgrund der suchtauslösenden Wirkung von Nikotin und der Möglichkeit einer schnellen Aufnahme von Nikotin aus den Beuteln wird weiterhin davon abgeraten, dass Nichtraucher und Jugendliche Nikotinbeutel konsumieren. Weiterhin wird aufgrund der Nikotinwirkung empfohlen, dass die Nikotinbeutel in Gefäßen gegen den Zugriff von Kindern gesichert werden.

Das BfR hat eigene experimentelle Untersuchungen mit Nikotinbeuteln begonnen und wird die Ergebnisse wie bereits angekündigt in den kommenden Monaten vorlegen.

### **3 Begründung**

Nikotin ist ein natürlicher Bestandteil von Tabakblättern, im Zigarettentabak ist es mit Anteilen von bis zu 1,5 % enthalten [3]. Die Verwendung von Zigarettentabak, Pfeifentabak und Kautabak ist lange bekannt und nicht Gegenstand der Bewertung.

In Schweden und einigen anderen Ländern wird Tabak in kleinen Beuteln vermarktet, die zwischen Oberlippe und Zahnfleisch für einige Zeit platziert werden. Meistens sind diese Produkte 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 als „Snuff“ bezeichnet werden, was als Schnupftabak übersetzt wird, aber in diesem Fall kein Schnupftabak ist. Es handelt sich um Tabak in Portionsbeuteln, der wie Snus zwischen Oberlippe und Zahnfleisch platziert wird. In den letzten Jahren wurden neue Produkte in Deutschland und anderen europäischen Ländern eingeführt, die keinen Tabak in den Beuteln enthalten, sondern Nikotinsalze, Trägerstoffe sowie Aromen. Die gesundheitliche Bewertung des BfR beschränkt sich auf die Verwendung von Nikotin in solchen Beuteln. Nikotin wird auch als Arzneimittel/Medizinprodukt zur Ersatztherapie für Raucherinnen und Raucher verwendet. In dieser Begründung wird Bezug genommen auf ein oral anwendbares Nikotinersatzpräparat, das als Lutschtablette mit Stärken von 1 und 2 Milligramm in Deutschland verfügbar ist. 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 im Tabakrauch bekanntermaßen neben dem Nikotin auch sehr viele andere toxikologisch relevante Verbindungen zu finden sind.

#### **3.1 Risikobewertung**

##### **3.1.1 Gefahrenidentifizierung**

Nikotin ist ein Alkaloid und eine schwache Base mit einem  $pK_a$ -Wert von 8,0 [3]. Es stimuliert die nikotinischen Acetylcholinrezeptoren, die sowohl im Zentralnervensystem, als auch im vegetativen Nervensystem vorkommen. Daher löst eine Nikotinexposition (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 epileptische Anfälle und Atemdepression gekennzeichnet sein [4].

Reproduktionstoxizität

Im Rahmen der präklinischen Prüfung eines Nikotinersatzpräparats erfolgten verschiedene Untersuchungen unter anderem auch zur Fertilität: Sowohl im Menschen als auch im Tier konnte gezeigt werden, dass Nikotin die Spermienqualität negativ beeinflussen kann. In Tieren wurde eine verminderte Fertilität nachgewiesen [5].

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 = 610.879). 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 die tabakkonsumierenden Gruppen im Vergleich zu Frauen ermittelt, die keinen Tabak konsumierten.

In Tabelle 1 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 [6].

**Tabelle 1: Zusammenhang zwischen Tabakkonsum und Totgeburten (aus [6])**

**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

Im Rahmen der präklinischen Prüfung eines Nikotinersatzpräparats erfolgten verschiedene *In-vitro*- und *In-vivo*-Untersuchungen, unter anderem auch zur Genotoxizität [5]: *In-vitro*-Untersuchungen zur Genotoxizität ergaben positive und negative Ergebnisse im gleichen Testsystem. Standard *In-vivo*-Untersuchungen ergaben negative Ergebnisse für Nikotin.

## Karzinogenität

Die Ergebnisse von Untersuchungen zur Karzinogenität lieferten keinen eindeutigen Hinweis auf eine tumorauslösende Wirkung von Nikotin [5].

### 3.1.2 Gefahrencharakterisierung

Bis vor wenigen Jahren wurden in den Lehrbüchern der Pharmakologie und Toxikologie eine orale Dosis von 60 mg Nikotin 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 500 Milligramm Nikotin pro Mensch kam [7]. In der chemikalienrechtlichen Bewertung von Nikotin im Jahr 2015 übernahm der Risikobewertungsausschuss (RAC) der Europäischen Chemikalienagentur (ECHA) die Einschätzung von Mayer für die Humantoxizität [8]. 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 LD50-Werte ergaben. Die LD50-Werte für Mäuse lagen bei 3,3 und 24 mg/kg Körpergewicht (KG) und für Hunde bei 9,2 mg/kg KG [8] und damit in einem Bereich, den auch Mayer [7] in seiner Evaluierung der Humantoxizität mit einer LD50 von 6,5 bis 13 mg/kg KG berechnete. In der Konsequenz schlug der RAC eine Einstufung von Nikotin als Akute Toxizität 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 BfR-Kommission „Bewertung von Vergiftungen“ 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 sich keine weitere Symptomatik.

In einer Studie, 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 [2]. Zum einen wurde der Herzschlag und zum anderen das Rauschgefühl („Head Buzz“ im Englischen) bei Probanden untersucht. In diesem Rahmen wurden Nikotinbeutel (3 mg bzw. 6 mg Nikotin pro Beutel) und Snus (8 mg Nikotin pro Beutel) für 60 Minuten verwendet.

**Tabelle 2: Wirkungen von Nikotinbeuteln und Snus bei Probanden (aus [2])**

**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 substanzbezogene Symptome wurden zwei Fälle von Mundtrockenheit bewertet. Die Anstiege der Herzschlagfrequenz (siehe Tabelle 2) sind mit der Nikotinwirkung gut erklärbar. 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 [2].

In einer älteren Arbeit aus den USA wurden die kardiovaskulären Effekte von Zigarettenkonsum und der Verwendung von amerikanischem „Snuff“ verglichen. Zehn gesunde Raucher waren die Probanden. In einem Versuchsarm wurde eine Zigarette mit einem Zug alle 45 Sekunden für zwölf Züge geraucht, im anderen Versuchsarm wurde ein Portionsbeutel amerikanischer „Snuff“ mit einem Gewicht von 2,5 Gramm für 30 Minuten 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 Herzschlagfrequenz stieg nach Zigarettenkonsum um 26 Schläge pro Minute an, nach Snuffkonsum um 18,2 Schläge pro Minute. 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) [9]. Aus der Arbeit wird erkennbar, dass bereits der Konsum einer Zigarette bzw. eines Beutels amerikanischen „Snuff“ relevante Steigerung von Herzschlagfrequenz und Blutdruck zur Folge hat.

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 [3]. Demnach nimmt man bei Konsum einer Zigarette zwischen 1 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 [3]. Im Blutstrom liegt Nikotin bei einem pH-Wert von 7,4 zu etwa 69 % ionisch und zu 31 % nicht ionisch vor. Nur im nichtionischen Zustand kann Nikotin Zellmembranen passieren. Nikotin reichert sich im Magensaft und im

Speichel sowie in der Muttermilch an (Verhältnis Milch/Plasma = 2,9). Nikotin passiert problemlos die Plazentaschranke und erreicht mindestens vergleichbare Konzentrationen im fetalen wie im mütterlichen Serum [3].

Bei der Verwendung von Nikotinbeuteln erfolgt vorwiegend eine Nikotinaufnahme über die Schleimhaut in der Mundhöhle. Die Nikotinbeutel werden für einen Zeitraum von bis zu 60 Minuten zwischen Oberlippe und Zahnfleisch platziert und danach entfernt. Die Beutel werden nicht geschluckt.

Die Toxikokinetik von Nikotin aus Nikotinbeuteln wurde in einer aktuellen Arbeit aus Schweden untersucht [2]. Die Autoren setzten drei unterschiedliche Stärken in zwei Studienteilen ein (3 und 6 mg Nikotin/Beutel im ersten Studienteil und 8 mg Nikotin/Beutel im zweiten Studienteil).

**Tabelle 3: Nikotinfreisetzung aus Beuteln und Snus (aus [2])**

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

Produkt	Probanden- zahl	Nikotingehalt in mg/Beutel	Extrahiertes Nikotin in mg/Dosis	Extrahiertes Nikotin 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	32,6
Amerik. Snus	30	18	2,99	18,9

Zum Vergleich wurde im ersten Studienteil Snus untersucht. Die Probanden (n=17) platzierten ein Beutel zwischen Oberlippe und Zahnfleisch und entfernten es nach 60 Minuten. Blutproben wurden zu Beginn, zu verschiedenen Zeitpunkten während der Nutzung und bis zu fünf Stunden nach Entfernung der Beutel genommen und auf den Nikotingehalt analysiert. Die gebrauchten Beutel wurden auf den verbleibenden Nikotingehalt untersucht. Die Autoren errechneten daraus die Nikotinextraktion, sie lag für die 3-mg- und die 6-mg-Dosierungen bei 56 % und 59 %, während aus dem Snus nur 32 % des Nikotins extrahiert wurden (siehe Tabelle 3).

Die Spitzenkonzentrationen im Blut für die 3-mg-Dosis lagen bei 7,7 ng Nikotin/mL und für die 6-mg-Dosis bei 14,7 ng Nikotin/mL, zum Vergleich ergab Snus (8 mg Nikotin/Beutel) 10,6 ng Nikotin/mL (siehe Tabelle 4). Diese Konzentrationen wurden 61 (3-mg-Dosis), 66 (6-mg-Dosis) und 69 (Snus) Minuten nach der Applikation bestimmt. Die Halbwertszeiten lagen bei 152 Minuten (3-mg-Dosis), 140 Minuten (6-mg-Dosis) und 144 Minuten (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 verglichen. Der schwedische Snus enthält 8 mg Nikotin pro Beutel, in dem zweiten Studienteil verwendeten die Probanden zwei Beutel gleichzeitig, sodass die Exposition 16 mg Nikotin betrug. Das amerikanische Produkt enthält 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 Nikotin/mL nach 59 Minuten für die 8-

mg-Nikotinbeutel, für den schwedischen Snus bei 21,2 ng/mL nach 63 Minuten und für den amerikanischen Snus bei 16,9 ng/mL nach 65 Minuten. Die Halbwertszeit lag hier bei 109 (Nikotinbeutel), 114 (Schwedischer Snus) und 115 (Amerikanischer Snus) Minuten [2].

**Tabelle 4: Toxikokinetik von Nikotin (aus [2])**

**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 ein Beutel mit 8 mg Nikotin und im zweiten Teil je zwei Beutel mit 8 mg Nikotin. Zum Vergleich werden Werte für herkömmliche Zigaretten und für E-Zigaretten angegeben.**

Produkt	Nikotiningehalt in mg/Einheit	C <sub>max</sub> in ng/ml	T <sub>max</sub> in Minuten	T <sub>1/2</sub> in Minuten
Nikotinbeutel	3	7,7	61	152
Nikotinbeutel	6	14,7	66	140
Nikotinbeutel	8	18,5	59	109
Swed. Snus	8	10,6	69	144
Swed. Snus	2 x 8	21,2	63	114
Amerik. Snus	18	16,9	65	115
E-Zigarette		8,4	5,1	106
Zigarette		15,0		

Die Arbeit zeigt, dass nach 60-minütiger Anwendung mindestens die Hälfte des Nikotins, das in einem Nikotinbeutel enthalten ist, vom Körper aufgenommen wird (siehe Tabelle 3). Ein wesentlicher Teil des Nikotins wird über die Mundschleimhaut direkt resorbiert. Dieser Anteil unterliegt nicht dem First-Pass-Effekt, da das venöse Blut direkt zum Herz fließt und nicht erst die Leber passieren muss. Das bedeutet, dass das Nikotin ohne Verluste das Zentrale Nervensystem (ZNS) erreicht. Der andere Teil wird im Speichel gelöst und geschluckt. Für diese Fraktion kann eine Resorption im Magen-Darm-Trakt erfolgen. Andere Werte der Nikotinextraktion wurden für die beiden untersuchten Snusprodukte erhalten. Hier liegen die Werte zwischen 19 % für das amerikanische Produkt und 33 % für das schwedische Produkt (siehe Tabelle 3). Einige Hersteller von Nikotinbeuteln und Snus empfehlen deutlich kürzere Anwendungszeiten von 20 bis 30 Minuten. Es kann davon ausgegangen werden, dass dann weniger Nikotin aufgenommen wird. Andererseits werden tabakhaltige Beutel (Snus) häufig 60 Minuten lang genutzt [10] und es ist nicht unwahrscheinlich, dass dieses Nutzungsverhalten auch für Nikotinbeutel übernommen wird.

Die Autoren verglichen die Werte mit Literaturdaten für E-Zigaretten. Dort wurden Spitzenkonzentrationen von 8,4 ng/mL nach 5,1 Minuten gemessen und die Halbwertszeit wurde mit 106 Minuten bestimmt [2]. Im Vergleich hierzu wurden in einer früheren Arbeit für herkömmliche Zigaretten Spitzenwerte von 15 ng/mL nach dem Konsum bestimmt [9].

Es lässt sich feststellen, dass die Konsumentinnen und Konsumenten erhebliche Mengen an Nikotin aus Nikotinbeuteln aufnehmen. In dieser Studie wurden die Nikotinbeutel für 60 Minuten in der Mundhöhle behalten. Zahlreiche Firmen empfehlen zwar kürzere Zeiten (im Bereich 20 bis 30 Minuten), wobei jedoch Angaben dazu fehlen, wie lange die Konsumenten wirklich die Beutel im Mund halten. Insgesamt werden die hier vorgestellten Werte eher als konservativ betrachtet. Die Untersuchung zeigt aber auch, dass steigende Nikotindosierungen steigende Nikotinkonzentrationen im Blut zur Folge haben. Der Untersuchungsbereich der Studie endete bei 8 mg Nikotin pro Nikotinbeutel.

Laut Bundesverband der Tabakwirtschaft und neuartiger Erzeugnisse (BVTE) werden in Deutschland von den Mitgliedsfirmen Produkte mit bis zu 20 mg Nikotin pro Beutel angeboten. Laut Recherchen durch BVL und BfR sind in Deutschland Produkte verfügbar, die bis zu 50 mg Nikotin pro Beutel enthalten. Es ist zu erwarten, dass die Produkte mit höheren Nikotindosierungen auch zu höheren Nikotinkonzentrationen im Blut führen werden, wobei zu vermuten ist, dass diese Steigerungen nicht direkt proportional erfolgen. In Ermangelung experimenteller Daten aus diesem hohen Bereich besteht hier eine erhebliche Unsicherheit. Das BfR beabsichtigt daher eine pharmakokinetische Studie mit höheren Nikotinkonzentrationen durchzuführen.

In der forensisch-toxikologischen Literatur werden Nikotinblutspiegel wie folgt bewertet: bestimmungsgemäßer Gebrauch („therapeutisch“) 5 - 30 ng/mL; toxisch: 400 ng/mL, komatös-letal: 1000 – 2000 ng/mL [11].

### 3.1.4 Risikocharakterisierung

Für Nikotin existiert eine chemikalienrechtliche Einstufung für die akute Toxizität, wobei in diesem Kontext nur die akute Toxizität nach oraler Gabe interessiert. Der Risikobewertungsausschuss 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 (Classification, Labelling and Packaging) gibt für die Berechnung von Gemischen hinsichtlich der akuten Toxizität 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.

$c_i$  = Konzentration von Bestandteil i (% w/w oder % v/v)

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

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

$$(100 \times 5 \text{ mg/kg KG}) / 300 \text{ mg/kg KG} = 1,67\%$$

Für die Nikotinbeutel wäre das eine Konzentration von 16,7 mg/g Beutel. Von der chemikalienrechtlichen Seite wäre ein Beutel mit dieser Konzentration nur in der Gefahrenkategorie 4 und müsste nicht mit einem Totenkopf gekennzeichnet werden.

Toxikologisch ist diese Grenze gut nachvollziehbar, wie unter 3.1.2 ausgeführt, ergab bereits die Anwendung eines Nikotinbeutels mit 6 mg eine signifikante Steigerung des Herzschlags um 10 Schläge pro Minute. Die hier vorgeschlagene Konzentration liegt fast dreimal höher. Unter Berücksichtigung der Wirkungen von Nikotin, die gerade am Herz-Kreislauf-System sehr stark eingreifen, sollte die Konzentration von 16,7 mg Nikotin/g Beutel auf 16,7 mg Nikotin/Portionsbeutel geändert werden, da anderenfalls größere Beutel, z. B. mit drei Gramm Gewicht und einem Gehalt von 50 mg Nikotin, vorstellbar wären.



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

Nikotin hat eine ausgeprägte pharmakologische Wirksamkeit, auf der auch die Toxizität beruht. Die bekanntesten nikotinhaltigen Produkte sind Zigaretten. Für Zigaretten gibt es Beschränkungen für den Nikotiningehalt im Zigarettenrauch sowie Abgabeverbote an Personen unter 18 Jahren. Für E-Zigaretten gibt es eine Obergrenze für die Nikotinkonzentration im Liquid von 20 mg Nikotin/mL, kindergesicherte Verschlüsse für die Liquidgefäße sowie Abgabeverbote an Personen unter 18 Jahren.

### **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 fördert. Zigarettenraucher, die mit dem Snuskonsum beginnen, hören eher auf, Zigaretten zu rauchen [12].

In Bezug auf tabakinduzierte Erkrankungen zeigt Schweden eine besondere Position in Europa. In einer Auswertung eines WHO-Reports (WHO Global Report: Mortality Attributable to Tobacco, 2012) wurde die Mortalität in der Altersgruppe 60 – 69 in Schweden mit der in anderen Mitgliedsstaaten der EU verglichen (siehe Tabelle 5).

**Tabelle 5: Mortalität in der Altersgruppe 60 – 69, die dem Tabakkonsum zugeschrieben werden kann (aus [13])**

**Vergleich von Schweden mit anderen EU-Staaten. Angaben in Toten pro 100.000 Einwohnern. Für die anderen EU-Staaten sind der Medianwert sowie das Minimum und das Maximum angegeben.**

	Schweden	EU-Staaten		
		Min	Median	Max
<b>Männer</b>				
Lungenkrebs	87	91	220	399
And. Krebserkr.	36	41	105	217
Kardiovaskulär	72	107	170	618
Alle Ursachen	222	378	550	1388
<b>Frauen</b>				
Lungenkrebs	61	5	39	127
And. Krebserkr.	17	1	10	39
Kardiovaskulär	63	5	50	222
Alle Ursachen	173	14	115	690

In Schweden konsumieren vor allem Männer Snus. Schwedische Frauen unterscheiden sich im Tabakkonsum nicht wesentlich von den Frauen in den anderen EU-Ländern. Entsprechend zeigen sich in Tabelle keine Besonderheiten für die Mortalität, die dem Tabak zugeschrieben wird, im Vergleich zwischen Frauen in Schweden und in den anderen EU-Staaten (Tabelle 5). Anders sieht es bei den Männern aus: Bei Lungenkrebs und auch bei anderen Krebserkrankungen sowie bei kardiovaskulären Erkrankungen liegt die Mortalität der schwedischen Männer, die dem Tabak zugeschrieben wird, niedriger als der niedrigste Wert der übrigen EU [13].

Mit den Nikotinbeuteln wurde aktuell in Deutschland und anderen EU-Staaten ein neuartiges Produkt auf den Markt gebracht, das Gesundheitsrisiken mit sich bringt.

#### 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. 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 Tob Res*, 2020. **22**(10): p. 1757-1763.
3. Benowitz, N.L., J. Hukkanen, and P. Jacob, 3rd, *Nicotine chemistry, metabolism, kinetics and biomarkers*. *Handb Exp Pharmacol*, 2009(192): p. 29-60.
4. N., N., *Chapter 5 - Nicotine*. *The Health Consequences of Smoking: 50 Years of Progress. A Report to the Surgeon General*, 2014.
5. Fachinformation: Nicotinell Lutschtabletten. 2020
6. 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.
7. Mayer, B., *How much nicotine kills a human? Tracing back the generally accepted lethal dose to dubious self-experiments in the nineteenth century*. *Arch Toxicol*, 2014. **88**(1): p. 5-7.

8. RAC, *Opinion proposing harmonised classification and labelling at EU level of Nicotine*. 2015.
9. 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.
10. Digard, H., et al., *Patterns and behaviors of snus consumption in Sweden*. Nicotine Tob Res, 2009. **11**(10): p. 1175-81.
11. Schulz, M., et al., *Revisited: Therapeutic and toxic blood concentrations of more than 1100 drugs and other xenobiotics*. Crit Care, 2020. **24**(1): p. 195.
12. 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).
13. Ramström, L. and T. Wikmans, *Mortality attributable to tobacco among men in Sweden and other European countries: an analysis of data in a WHO report*. Tob Induc Dis, 2014. **12**(1): p. 14.

**Weitere Informationen auf der BfR-Website zum Thema Tabak:**

[https://www.bfr.bund.de/de/a-z\\_index/tabak-4769.html#fragment-2](https://www.bfr.bund.de/de/a-z_index/tabak-4769.html#fragment-2)

**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.