

Stellungnahme des Ärztlichen Arbeitskreises Rauchen und Gesundheit e.V.

zur

„Vorläufigen gesundheitlichen Bewertung von Nikotinbeutelchen (Nikotinpouches)“ des Bundesamtes für Risikobewertung

Der Bundestag hatte das Bundesministerium für Ernährung und Landwirtschaft (BMEL) in einer Entschließung aufgefordert, eine Studie zu den gesundheitlichen Auswirkungen des Konsums der neuartigen 'All White-Produkte' wie Nikotinbeutel, Nikotin-Pouches und Nikopods in Auftrag zu geben (Drucksache 19/20667 vom 01.07.2020). Das BMEL hat daraufhin das Bundesamt für Risikobewertung (BfR) beauftragt, eine „Studie zu den gesundheitlichen Auswirkungen des Konsums zu diesen Produkten durchzuführen“. Das BfR hat nun eine „Vorläufige gesundheitliche Bewertung von Nikotinbeutelchen (Nikotinpouches)“ vorgelegt. Dem ÄARG wurde vom BMEL die Möglichkeit gegeben, die Stellungnahme des BfR zu kommentieren. Dies soll im Folgenden geschehen.

Risikocharakterisierung

Den Kern der Stellungnahme bildet die Risikocharakterisierung des Nikotins, des wirksamsten Bestandteils der Nikotinbeutel (3.1.4. Seite 7).

Die vom BfR vorgenommene Risikobewertung beruht auf der chemikalienrechtlichen Einstufung des Nikotins für die akute orale Toxizität. Diese Einstufung gibt einen Sicherheitswert für Aufnahme eines Stoffes oder Stoffgemisches an, das nicht zum Verzehr gedacht ist. Das BfR übergeht bei seiner Risikocharakterisierung, dass mit den Nikotinbeuteln das gesundheitliche Schadenspotential eines Konsumproduktes zu bewerten ist, das dauerhaft genutzt wird.

Es wäre hinzunehmen, wenn die chemikalienrechtliche Einstufung des Nikotins - und damit der Nikotinbeutel - dem BfR als grober Anhaltspunkt für deren Toxizität diene. Stattdessen setzt das Amt den Schätzwert für die akute Toxizität einfach mit der Obergrenze für den Konsum der Nikotinbeutel gleich und empfiehlt diesen Grenzwert für die dauerhafte

Nutzung der Beutel. Daten zu gesundheitlichen Effekten nach wiederholter Aufnahme von Nikotin werden hierbei nicht zur Bewertung herangezogen. Dies stellt aus fachlich-toxikologischer Sicht ein fehlerhaftes Vorgehen dar.

Grundlage der Risikobewertung

Das BfR erwähnt in einem Nebensatz, dass die Wirkungen des Nikotins „gerade ins Herz-Kreislaufsystem sehr stark eingreifen“, und nimmt dies zum Anlass, eine geringfügige Änderung in der prospektiven Regulierung der Nikotinbeutel vorzuschlagen (S.7/8). Konkret führt das Amt aber nur zwei Untersuchungen zu den kardiovaskulären Wirkungen der Nikotinbeutel an (1,2), die sich auf die Herzschlagfrequenz und den Blutdruck beziehen. Beide Parameter werden bekanntermaßen durch Nikotin erhöht. Gravierendere Gesundheitsrisiken für das kardiovaskuläre System bleiben bei der Risikobewertung des Nikotins außer Acht. Dies ist umso unverständlicher, als das Amt diese Risiken kennt. So führt es an anderer Stelle (3) aus:

„Davon abgesehen ist der Konsum von Nikotin ein gesundheitlicher Risikofaktor. Es bewirkt erhöhten Blutdruck, erhöhte Thromboseneigung, Ausschüttung von Stresshormonen und vermehrte Bildung von Magensäure. Dies begünstigt etwa Herz-Kreislaufkrankungen und erhöht das Risiko für einen Schlaganfall. Aus Sicht des BfR stellt bereits eine Nikotinabhängigkeit eine gesundheitliche Beeinträchtigung dar.“

Ebenso wie die Risiken für das Herz-Kreislaufsystem werden auch die Gefahren der Kanzerogenität nur oberflächlich abgehandelt. Das Amt bezieht sich bei der Abschätzung der Risiken von Genotoxizität und Karzinogenität lediglich auf die Fachinformation des Herstellers eines pharmazeutischen Nikotinproduktes (4). Die vielfach belegten Risiken der Initiation von Tumoren und besonders deren Promotion bleiben ungenannt (Beispiele unter Ref. 5).

Das BfR beruft sich bei seiner positiven gesundheitsbezogenen Wertung des schwedischen tabakhaltigen Lutschtabaks SNUS auf eine einzige Quelle, die Veröffentlichungen von Ramström und Mitautoren (6,7). Andere, weniger positive Stimmen zur SNUS-Nutzung werden nicht beachtet. Das Amt versäumt damit, sich kritisch mit der Nutzung der von ihm zum Vergleich herangezogenen Tabakbeutel auseinanderzusetzen. Es macht auch keine Anstalten, zu erklären, warum SNUS europaweit – außer in Schweden – verboten ist.

Insgesamt ist festzustellen, dass das BfR mit der beschränkten Auswahl seiner Quellen nicht den Anforderungen genügt, die es selbst an die Umsetzung einer „Guten Wissenschaftlichen Praxis“ anlegt (8).

Ein weiterer Aspekt beim Zitieren wissenschaftlicher Veröffentlichungen in der BfR-Stellungnahme betrifft die Offenlegung potentieller Interessenskonflikte der Autoren. Im Wissenschaftsbereich besteht zwar keine offizielle Pflicht, auf potentielle Interessenskonflikte von Autoren aufmerksam zu machen. Dennoch wird dies in namhaften Zeitschriften regelmäßig praktiziert. Nicht so in der Stellungnahme des BfR! Das Amt stützt sich auf Veröffentlichungen, die von Mitarbeitern der Tabak- und Pharmaindustrie sowie Beratungsunternehmen stammen, ohne darauf aufmerksam zu machen. Obwohl die Herkunft der Daten aus Unternehmen mit kommerziellen Interessen durchaus korrekt sein können, sollte der inhärente Interessenkonflikt transparent gemacht werden.

Regulatorische Aspekte

Tabakfreie Nikotinbeutel sind seit 2019 in Deutschland auf dem Markt erhältlich. Sie sind inzwischen als Verbraucherprodukte in einigen Bundesländern verboten. Obwohl das BfR eingangs feststellt, dass die rechtliche Einstufung der Nikotinbeutel nicht Gegenstand der Stellungnahme sei, macht es dennoch konkrete Vorschläge für deren Regulierung (S. 8, Abschnitt 3.2): Es empfiehlt, die Nikotinbeutel unter das Tabakrecht (10) zu stellen. Das Amt begründet seine Empfehlung damit, dass die Nikotinbeutel weniger gesundheitsschädlich seien als der Rauch konventioneller Zigaretten. Es verweist wiederholt auf diesen unstrittigen Tatbestand, ungeachtet seiner Vorgabe, die Gesundheitsgefahren des Tabakrauches in der Stellungnahme nicht zu berücksichtigen (S. 2, Abs. 3).

Das Amt zielt mit seiner Empfehlung zur Regulation der Nikotinbeutel nicht darauf ab, dass die von ihm anerkannten Gesundheitsgefahren vermieden werden. Es möchte die Gesundheitsgefahren lediglich durch bestimmte Vorsichtsmaßnahmen - darunter die inadäquate Nikotin-Obergrenze (s.o.) – vermindern (S. 9, Abs. 2).

Als Beispiel für eine „risikoverminderte Alternative“ zum Tabakrauchen führt das Amt ausführlich SNUS an. (S. 8/9, Abschnitt 3.3) Wie oben angegeben, ist dieses Produkt in Deutschland nicht zugelassen. Die Aufnahme der Nikotinbeutel in das Tabakrecht würde also nichts anderes als eine Umgehung des SNUS-Verbotes bedeuten.

Bei seiner Empfehlung zur rechtlichen Zuordnung der Nikotinbeutel übergeht das Amt die Möglichkeit, dass diese unter das Arzneimittelgesetz gestellt werden könnten. Dies ist umso weniger erklärlich, als tabakfreie nikotinhaltige Produkte zum Lutschen bereits im Arzneimittelgesetz zugelassen sind (6). Unter arzneirechtlichen Bedingungen wären die Nikotinbeutel als potentielle Entwöhnungsmittel sehr viel besser zu kontrollieren als unter dem Tabakgesetz. Es ließen sich klare Vorgabe machen, sowohl für die Nikotinmenge/Beutel, die Wasserstoffionen-Konzentration, den Feuchtigkeitsgrad und Art und Menge der sonstigen Inhaltstoffe in den Beuteln, als auch deren ärztlich begleitete Anwendung und Nutzungsdauer (11).

Zusammenfassung:

- Der Risikocharakterisierung der Nikotinbeutel durch das BfR kann aus fachlich-toxikologischer Sicht nicht zugestimmt werden. Es ist unzulässig, aus einem chemikalienrechtlichen Grenzwert für die akute Toxizität eine Obergrenze für ein regelmäßig verwendetes Konsumprodukt abzuleiten, - und erst recht nicht erlaubt, diese Werte gleichzusetzen.
- Die Stellungnahme des BfR erweckt den Eindruck, interessegeleitet zu sein. Davon zeugt allein schon, dass das Amt die Nikotinbeutel im Einklang mit der Tabakbranche als „Beutelchen“ verniedlicht. Die Tendenz, die Gesundheitsschädlichkeit der Nikotinbeutel herunterzuspielen, fügt sich in die gängige Verharmlosung der rauchfreien Nikotinprodukte, wie E-Zigaretten und Tabakerhitzer, ein (12).

- Aus präventiv-toxikologischer Sicht ist der Vorschlag des BfR, die Nikotinbeutel durch Aufnahme in das Tabakgesetz verkehrsfähig zu machen, nicht akzeptabel.

Prof. Dr. med. Friedrich Wiebel
Pharmakologie und Toxikologie

Eching den 7. Juni 2021

Quellenangaben*

- 1) Lunell E, Fagerström K, Hughes J, Pendrill R. *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.
- 2) Benowitz NL, Porchet H, Sheiner L, Jacob P 3rd. *Nicotine absorption and cardiovascular effects with smokeless tobacco use: comparison with cigarettes and nicotine gum*. *Clin Pharmacol Ther*. 1988 Jul;44(1):23-8
- 3) FAQ des BfR zur E-Zigarette, 11. Mai 2021.
https://www.bfr.bund.de/de/e_zigaretten_aller_andere_als_harmlos-129574.html
- 4) *GlaxoSmithKline, Fachinformation: Nicotinell Lutschtabletten. 2020.*
- 5) Beispiele für Effekt des Nikotins auf die Tumorigenese (gereiht nach dem Erscheinungsjahr der Veröffentlichungen):
 - Heesch C., Jang J. J., Weis M., Pathak A., Kaji S., Hu R. S., Tsao P. S., Johnson F. L., Cooke J. P. (2001) Nicotine stimulates angiogenesis and promotes tumor growth and atherosclerosis. *Nat. Med.* 7, 833–839
 - Wong H. P., Yu L., Lam E. K., Tai E. K., Wu W. K., Cho C. H. (2007) Nicotine promotes colon tumor growth and angiogenesis through beta-adrenergic activation. *Toxicol. Sci.* 97, 279–287
 - Sudheer A. R., Muthukumar S., Kalpana C., Srinivasan M., Menon V. P. (2007) Protective effect of ferulic acid on nicotine-induced DNA damage and cellular changes in cultured rat peripheral blood lymphocytes: a comparison with N-acetylcysteine. *Toxicol. In Vitro* 21, 576–585
 - Egleton R. D., Brown K. C., Dasgupta P. (2008) Nicotinic acetylcholine receptors in cancer: multiple roles in proliferation and inhibition of apoptosis. *Trends Pharmacol. Sci.* 29, 151–158
 - Dasgupta P, Rizwani W, Pillai S, et al. (2009) Nicotine induces cell proliferation, invasion and epithelial-mesenchymal transition in a variety of human cancer cell lines. *Int J Cancer*.;124:36–45. doi:10.1002/ijc.23894
 - Costa F., Soares R. (2009) Nicotine: a pro-angiogenic factor. *Life Sci.* 84, 785–790

* Veröffentlichungen aus der BfR-Stellungnahme sind *kursiv* angegeben

- Guha P, Bandyopadhyaya G, Polumuri SK, et al. (2014) 5Nicotine promotes apoptosis resistance of breast cancer cells and enrichment of side population cells with cancer stem cell-like properties via a signaling cascade involving galectin-3, $\alpha 9$ nicotinic acetylcholine receptor and STAT3. *Breast Cancer Res Treat.* 145(1):5-22. doi:10.1007/s10549-014-2912-z
 - Guha P, Bandyopadhyaya G, Polumuri SK, et al. (2014) Nicotine promotes apoptosis resistance of breast cancer cells and enrichment of side population cells with cancer stem cell-like properties via a signaling cascade involving galectin-3, $\alpha 9$ nicotinic acetylcholine receptor and STAT3. *Breast Cancer Res Treat.* 145(1):5-22.
 - Costa F., Soares R. (2009) Nicotine: a pro-angiogenic factor. *Life Sci.* 84, 785–790
 - Guha P, Bandyopadhyaya G, Polumuri SK, et al. (2014) 5Nicotine promotes apoptosis resistance of breast cancer cells and enrichment of side population cells with cancer stem cell-like properties via a signaling cascade involving galectin-3, $\alpha 9$ nicotinic acetylcholine receptor and STAT3. *Breast Cancer Res Treat.* 145(1):5-22. doi:10.1007/s10549-014-2912-z
 - Guha P, Bandyopadhyaya G, Polumuri SK, et al. (2014) Nicotine promotes apoptosis resistance of breast cancer cells and enrichment of side population cells with cancer stem cell-like properties via a signaling cascade involving galectin-3, $\alpha 9$ nicotinic acetylcholine receptor and STAT3. *Breast Cancer Res Treat.* 145(1):5-22.
 - Hermann PC, Sancho P, Cañamero M, et al. (2014) Nicotine promotes initiation and progression of KRAS-induced pancreatic cancer via Gata6-dependent dedifferentiation of acinar cells in mice. *Gastroenterology.* 147:1119-33.e4.
 - Schaal C, Chellappan SP. (2014) Nicotine-mediated cell proliferation and tumor progression in smoking-related cancers. *Mol Cancer Res.* 12(1):14–23.
 - Pillai S, Trevino J, Rawal B, et al. (2015) β -Arrestin-1 mediates nicotine-induced metastasis through E2F1 target genes that modulate epithelial-mesenchymal transition. *Cancer Res.* 75:1009-20.
 - Abhishek Tyagi, Sambad Sharma, Kerui Wu, Shih-Ying Wu, Fei Xing, Yin Liu, Dan Zhao, Ravindra Pramod Deshpande, Ralph B. D’Agostino, Kounosuke Watabe. Nicotine promotes breast cancer metastasis by stimulating N2 neutrophils and generating pre-metastatic niche in lung. *Nature Communications*, 2021; 12 DOI: 10.1038/s41467-020-20733-9
- (6) *Ramström L, Borland R and Wikmans T. Patterns of Smoking and Snus Use in Sweden: Implications for Public Health. Int J Environ Res Public Health, 2016.13(11)*
- (7) *Ramström L. and T. Wikmans T. 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.*
- (8) Grundsätze zur "Guten wissenschaftlichen Praxis" im Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR), Fassung vom 14.02.2018: „Untersuchungen müssen nach dem neuesten Stand der Erkenntnis durchgeführt werden; zwingend damit verbunden ist die Kenntnis des aktuellen Schrifttums und der angemessenen Methoden.“

- (9) Zugehörigkeit von Autoren zur Tabak- und Pharmaindustrie sowie zu Beratungsunternehmen:

zur Veröffentlichung (6) und (7):

- Ramström L.: Direktor des 'Institute for Tobacco Studies (ITS)', ein Beratungsunternehmen, das über viele Jahre die pharmazeutische Industrie beraten hat und in jüngerer Zeit vom SNUS-Hersteller Swedish Match gesponsert wird.
- Wikmans T. (verstorben): Leiter der 'Research Group for Societal and Information Studies', eine Einrichtung, die eng mit ITS kollaboriert hat.

zur Veröffentlichung (1):

- Lunell E.: Seit 1997 independent consultant to the pharmaceutical industry, CROel AB, Lund/Helsingborg, Schweden
- Fagerström K.: Director of Scientific Information for Nicotine-replacement Products for Pharmacia & Upjohn 1983 – 1997. Gegenwärtig Inhaber des privaten Beratungsunternehmens 'Fagerström Consulting', Vaxholm, Schweden
- Hughes J.: Beratungstätigkeit bei einer Vielzahl privater Unternehmen, darunter Fagerström Consulting und Swedish Match
- Pendrill R.: Mitarbeiter von Product Science, Swedish Match

zur Veröffentlichung: *Digard H, Errington G, Richter A, McAdam K. Patterns and behaviors of snus consumption in Sweden. Nicotine Tob Res. 2009 Oct;11(10):1175-81.*

- Digard et al., Mitarbeiter von British American Tobacco, Southampton, UK.

- (10) Gesetz über Tabakerzeugnisse und verwandte Erzeugnisse (Tabakerzeugnisgesetz - TabakerzG) vom 20.05.2016
- (11) S3-Leitlinie“Rauchen und Tabakabhängigkeit: Screening, Diagnostik und Behandlung” der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (gültig bis 31.12.2025)
- (12) Zum Beispiel behauptet das BfR in Lobbyveranstaltungen der Hersteller und ihrer Unterstützer, E-Zigaretten seien bis zu 95% weniger gesundheitsschädlich als konventionelle Zigaretten. Tatsächlich zeigt eine Vielzahl von Studien, dass damit das Gesundheitsrisiko dieser Produkte stark unterschätzt wird.