

# Nikotinbeutel (Pouches): Chancen und Risiken

Bernhard-Michael (Bernd) Mayer

Pharmakologie und Toxikologie

Institut für Pharmazeutische Wissenschaften

Universität Graz, Österreich

# Potentielle Interessenkonflikte

Honorierte Tätigkeiten für die Industrie (Pharma, E-Zigaretten, Tabak)

- Vorträge
- Gutachten
- wissenschaftliche Beratung (Consulting)

Themen: Arzneimittel (~70 %), Tobacco Harm Reduction (~30 %)

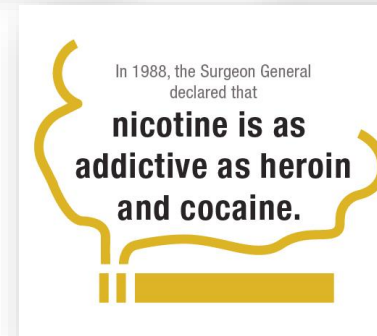
**Außerhalb von Apotheken verwandelt sich ein zur Raucherentwöhnung (auch Kindern ab 12\*) empfohlenes Arzneimittel in ein tödliches Sucht- und Nervengift.**

\*Austria Codex: strenge Indikationsstellung (RaucherInnen)

## Apotheke



## E-Zigaretten, Snus & Co.



# Nikotinbeutel - Themen

- Prinzip & aktuelle Regulierung in Deutschland
- Toxizität (potentiell toxische Inhaltsstoffe, Tox-Biomarker, Krebs)
- Pharmakokinetik der Nikotinaufnahme
- Risiken und Regulation
- Fazit

**Nikotinbeutel = "Snus ohne Tabak"**



# INHALTSSTOFFE

n

Nikotin

Na

Stabilisatoren



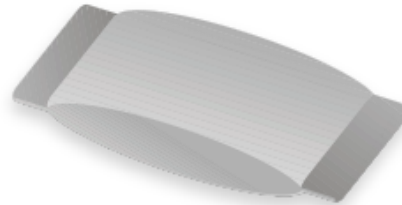
Pflanzenfasern



Aromen



Feuchthaltemittel



# Regulierung von Nikotinbeuteln in D und A

- A: nicht reguliert; Novelle des Tabakgesetzes ist angeblich in Vorbereitung (seit >1 Jahr)
- D: kein nationales Gesetz (?); Länder: Lebensmittel  
Grenzwert für Nikotin: **0,035 mg/g Pouch** basierend auf dem Grenzwert für Pilze (EFSA 2009);  
damit seit 03/2021 **de facto verboten**; Beschwerde dagegen wurde am 19. 8. 2021 vom  
Verwaltungsgericht Hamburg zurückgewiesen.
- Begründung (u.a.): Das Chemische und Veterinäruntersuchungsamt Ostwestfalen-Lippe (CVUA) hat  
am 17. 9. 2020 festgestellt, "dass es sich bei dem Erzeugnis um ein Lebensmittel im Sinne von Art. 2  
der Verordnung (EG) Nr. 178/2002 handele, das zudem gesundheitsschädlich und damit unsicher im  
Sinne von Art. 14 Abs. 2 Bst. a) dieser Verordnung sei."

## Auszüge aus dem CVUA-Gutachten (2020)

Die Sachverständigen der Lebensmittelüberwachung in Deutschland sind hingegen der Auffassung, dass es sich bei diesen Produkten um Lebensmittel handelt, da die Art und Weise des Konsums bzw. der Aufnahme dem eines Lebensmittels entspricht. Eine Einstufung als Tabakerzeugnis ist nicht möglich, da die Produkte keinen Tabak enthalten. Auch das Verwaltungsgericht Augsburg urteilte in einem Eilverfahren Mitte 2020 [4], dass es sich bei den streitgegenständigen Nicotine Pouches um Lebensmittel handle.

[4] VG Augsburg, Beschluss v. 19.06.2020 – Au 9 S 20.847

Aufgrund der Nikotinkonzentration in nur einem Beutel und der absehbaren Aufnahme des enthaltenen Nikotins durch einen Erwachsenen, sind die Produkte als nicht sicher zu beurteilen. Auch wenn es den Verbraucher/innen vielleicht nicht immer bewusst ist, durch den Gewohnheitseffekt der (noch) allgegenwärtigen Werbung und des Angebots von Tabakerzeugnissen jeglicher Art, so darf nicht unbeachtet bleiben, dass es sich bei Nikotin um einen Stoff handelt, der als hochgiftig (Acute Tox. 2) [5] eingestuft ist.

[5] Committee for Risk Assessment RAC Opinion proposing harmonised classification and labelling at EU level of Nicotine (ISO); 3-[(2S)-1-methylpyrrolidin-2-yl]pyridine EC Number: 200-193-3 CAS Number: 54-11-5 CLH-O-0000001412-86-68/F, Adopted 10 September 2015



**Toxizität**

# Gehalt an schädlichen und potentiell schädlichen Stoffen (HPHCs)

Back et al. *BMC Chemistry* (2023) 17:9  
<https://doi.org/10.1186/s13065-023-00918-1>

BMC Chemistry

RESEARCH ARTICLE

Open Access

## Harmful and potentially harmful constituents (HPHCs) in two novel nicotine pouch products in comparison with regular smokeless tobacco products and pharmaceutical nicotine replacement therapy products (NRTs)



Susanne Back<sup>\*</sup> , Anna E. Masser , Lars E. Rutqvist and Johan Lindholm

**Conclusions** No nitrosamines or PAHs were quantified in the ZYN and NRT products. Overall, the number of quantified HPHCs were similar between ZYN and NRT products and found at low levels.

# Der Nitrosamingehalt von Pouches ist unter der Nachweisgrenze

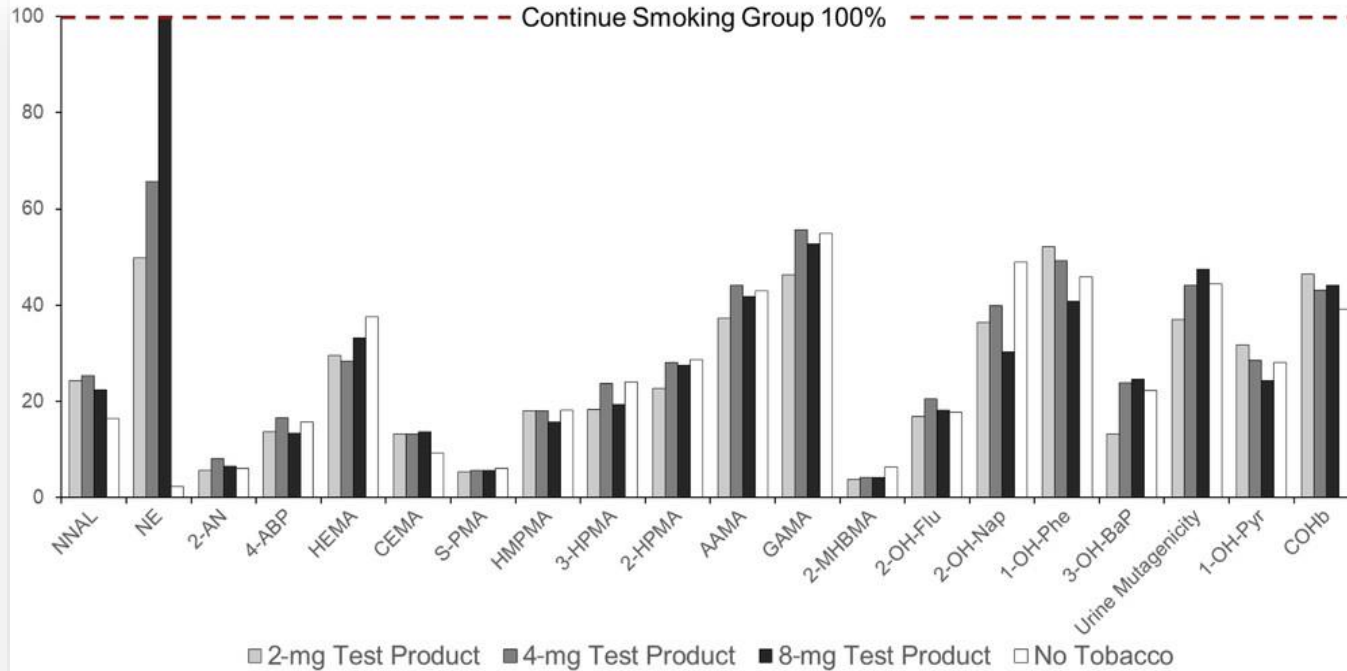
**Table 3** Analytical results for nitrosamines presented as average  $\pm$  standard deviation for triplicate measurements

Analyte	Units	Limit of quantification	ZYN (dry)	ZYN (moist)	NRT (lozenge)	NRT (gum)	Snus (pouch)	Moist snuff (loose)	Moist snuff (pouch)
NAB (N-Nitrosoanabasine)	$\mu\text{g/g}$	0.01	*	*	*	*	$0.02 \pm 0$	$0.30 \pm 0.02$	$0.24 \pm 0.01$
NAT (N-Nitrosoanabatine)	$\mu\text{g/g}$	0.01	*	*	*	*	$0.31 \pm 0.02$	$3.50 \pm 0.10$	$2.43 \pm 0.06$
NDELA (N-Nitrosodiethanolamine)	$\text{ng/g}$	25	*	*	*	*	*	*	*
NDMA (N-Nitrosodimethylamine)	$\text{ng/g}$	0.20	*	*	*	*	$0.24 \pm 0.01$	$7.90 \pm 0$	$2.67 \pm 0.06$
NMOR (N-Nitrosomorpholine)	$\text{ng/g}$	10	*	*	*	*	*	*	*
NNK (4-(Methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone)	$\mu\text{g/g}$	0.01	*	*	*	*	$0.19 \pm 0.01$	$2.27 \pm 0.05$	$0.92 \pm 0.01$
NNN (N-Nitrosornicotine)	$\mu\text{g/g}$	0.01	*	*	*	*	$0.44 \pm 0.01$	$3.63 \pm 0.06$	$2.53 \pm 0.06$
NPIP (N-Nitrosopiperidine)	$\text{ng/g}$	10	*	*	*	*	*	*	*
NPYR (N-Nitrosopyrrolidine)	$\text{ng/g}$	10	*	*	*	*	*	$54 \pm 3$	*
NSAR (N-Nitrososarcosine)	$\text{ng/g}$	25	*	*	*	*	*	$150 \pm 17$	$177 \pm 59$

\* The measured analyte was below the quantification limit

# Biomarker für Toxizität im Urin sind vergleichbar mit Abstinenz

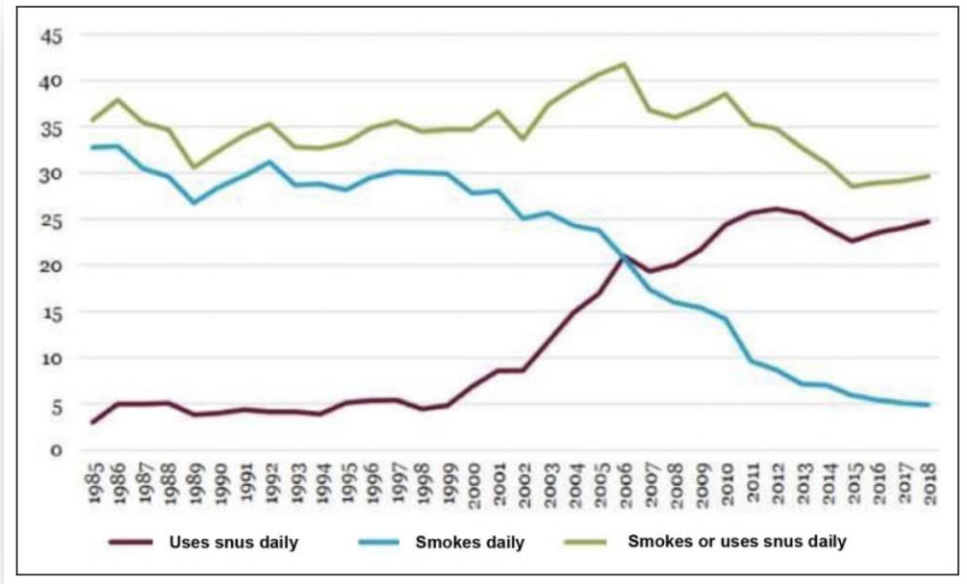
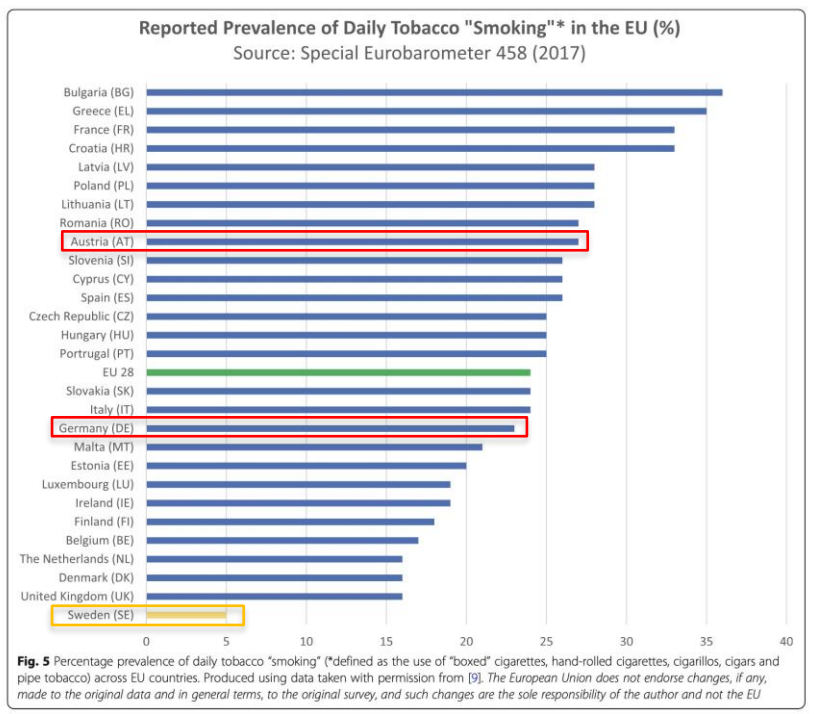
Vergleich von kontinuierlichem Rauchen (100 %) mit Umstieg auf Nikotinbeutel oder Abstinenz (nach 7 Tagen)



AAMA, N-acetyl-S-(2-carbamoyl-ethyl)-l-cysteine; 4-ABP, 4-aminobiphenyl; 2-AN, 2-aminonaphthalene; CEMA, 2-cyanoethylmercapturic acid; COHb, carboxyhemoglobin; GAMA, N-acetyl-S-(2-carbamoyl-2-hydroxyethyl)-l-cysteine; HEMA, 2-hydroxyethyl mercapturic acid; HMPMA, 3-hydroxy-1-methylpropylmercapturic acid; 2-HPMA, 2-hydroxypropyl-mercapturic acid; 3-HPMA, 3-hydroxypropylmercapturic acid; 2-MHBMA, 2-hydroxybutenyl-mercapturic acid; NE, nicotine equivalent; NNAL, 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanol; 3-OH-BaP, 3-hydroxybenzo(a)pyrene; 2-OH-Flu, 2-OH-fluorene; 2-OH-Nap, 2-Naphthol; 1-OH-Phe, 1-OH-phenanthrene; 1-OH-Pyr, 1-hydroxypyrene; S-PMA, S-phenyl mercapturic acid.

# **Epidemiologie – Snus & Krebs**

# Schweden & Norwegen: Nikotin aus Snus statt Tabakrauch



Lund KE & Vedøy TF, *Nordisk Alkohol Nark.* **38**, 586-604 (2021)

# Schweden wird noch in diesem Jahr offiziell rauchfrei – das Nikotin wird es aber nicht los

In Schweden gibt es so wenig Raucherinnen und Raucher wie nirgendwo sonst auf der Welt. Für das Land ist das ein Erfolg. Wie konnte er gelingen?

---

Julius Baumeister

29.05.2023, 05.30 Uhr ⌚ 4 min



Hören



Merken



Drucken



Teilen

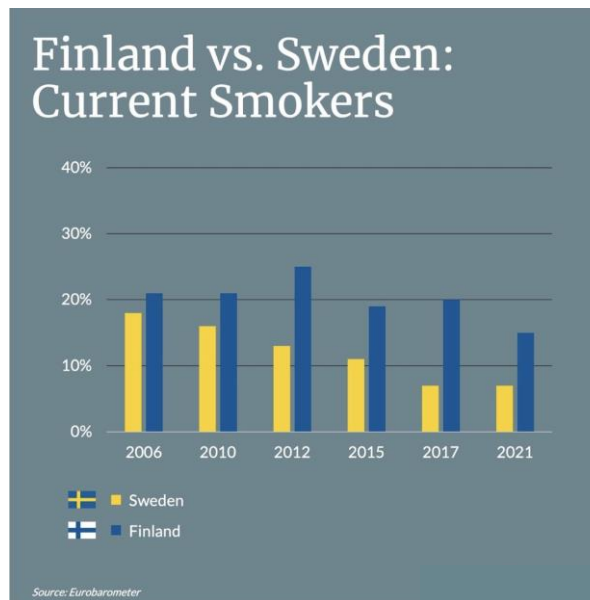
<https://www.nzz.ch/panorama/schweden-wird-noch-in-diesem-jahr-offiziell-rauchfrei-fuer-das-land-ist-das-ein-erfolg-nikotin-wird-es-damit-aber-nicht-los-ld.1739760?reduced=true>

# Die Raucherquoten korrieren nicht mit den Maßnahmen zur Tabakkontrolle

## Tobacco Control Scale 2021

RANKING 2021 (2019)	COUNTRY	Price (30)	Smoke free places bans (22)	Budget (10)	Ad bans (13)	Health warning (10)	Treatment (10)	Illicit trade (3)	Art 5.3 (2)	Total (100)
1 (3)	▲ Ireland	27	22	1	13	9	8	1	1	82
1 (1)	– UK	27	22	-	12	9	9	2	1	82
3 (2)	▼ France	21	18	3	11	9	6	2	1	71
4 (14)	▲ Netherlands	15	21	3	10	9	6	2	1	67
5 (8)	▲ Hungary	16	21	0	11	9	6	2	-	65
6 (5)	▼ Norway	20	17	1	13	8	3	1	0	63
7 (6)	▼ Finland	17	18	2	13	5	6	1	0	62
8 (4)	▼ Iceland	15	17	8	13	4	4	0	0	61
8 (12)	▲ Romania	18	21	0	8	5	8	1	0	61
10 (10)	– Belgium	14	16	1	10	9	7	2	0	59
11 (10)	▼ Spain	12	21	1	9	5	8	2	0	58
11 (17)	▲ Turkey	15	16	0	8	10	7	2	0	58
13 (29)	▲ Denmark	13	11	-	13	9	8	1	1	56
14 (7)	▼ Israel	16	15	0	10	6	8	0	0	55
14 (13)	▼ Greece	13	22	-	7	5	6	2	0	55
14 (17)	▲ Malta	16	16	0	11	5	5	2	-	55
17 (8)	▼ Slovenia	9	16	-	13	9	6	1	0	54
18 (15)	▼ Italy	13	18	0	9	5	6	1	0	52
18 (29)	▲ Russian Fed.	9	19	0	13	4	6	1	-	52
18 (29)	▲ Lithuania	14	15	1	10	5	5	2	0	52
21 (23)	▲ Czechia	13	15	0	8	5	6	2	0	49
21 (23)	▲ Estonia	13	15	-	11	5	3	2	0	49
21 (23)	▲ Poland	14	11	0	11	5	7	1	0	49
21 (15)	▼ Sweden	11	15	0	9	5	7	2	0	49
21 (17)	▼ Croatia	14	11	0	12	5	5	2	-	49
26 (23)	▼ Latvia	12	13	-	11	5	5	2	0	48
26 (20)	▼ Austria	11	18	0	7	5	5	2	0	48
28 (27)	▼ Cyprus	12	12	0	11	5	5	2	-	47
28 (34)	▲ Lux.	9	16	0	9	5	6	2	0	47
30 (20)	▼ Portugal	14	11	-	10	5	4	2	0	46
30 (32)	▲ Slovakia	11	13	-	9	5	6	2	0	46
30 (20)	▼ Ukraine	12	15	-	11	4	4	0	0	46
33 (27)	▼ Bulgaria	13	11	-	9	5	5	1	0	44
34 (36)	▲ Germany	14	11	0	6	5	5	2	0	43
35 (33)	▼ Serbia	13	11	0	9	1	3	1	0	38
36 (35)	▼ Switzerl. (-1)	12	11	1	2	5	5	0	0	35
37 (new)	Bosnia & Herzegovina	14	4	0	5	0	2	0	0	25

## Smoking rates





# Häufigkeit von Lungenkrebs (BfR)


Bei Männern hatte Schweden für Lungenkrebs den niedrigsten Wert unter 40 Ländern in Europa mit 26,4 pro 100.000, im Vergleich zu Deutschland mit 47,0 pro 100.000. Auch eine erneute Auswertung für das Jahr 2020 ergab eine **Lungenkrebsmortalität, die für Männer in Deutschland eine 90 % höhere Sterblichkeit ergab als für Männer in Schweden.**

<https://www.bfr.bund.de/cm/343/gesundheitsliche-bewertung-von-nikotinbeutelIn-nikotinpouches.pdf> (Seite 17)



ORIGINAL ARTICLE

**No association between moist oral snuff (snus) use and oral cancer:  
pooled analysis of nine prospective observational studies**

MARZIEH ARAGHI<sup>1</sup> , MARIA ROSARIA GALANTI<sup>1,2</sup>, MICHAEL LUNDBERG<sup>1</sup>,  
ZHIWEI LIU<sup>3</sup>, WEIMIN YE<sup>3</sup>, ANTON LAGER<sup>1,2</sup>, GUNNAR ENGSTRÖM<sup>4</sup>,  
LARS ALFREDSSON<sup>5</sup>, ANDERS KNUTSSON<sup>6</sup>, MARGARETA NORBERG<sup>7</sup>,  
PATRIK WENNBERG<sup>8</sup>, YLVA TROLLE LAGERROS<sup>9,10</sup>, RINO BELLOCCO<sup>3,11</sup>,  
NANCY L. PEDERSEN<sup>3</sup>, PER-OLOF ÖSTERGREN<sup>12</sup> & CECILIA MAGNUSSON<sup>1,2</sup>

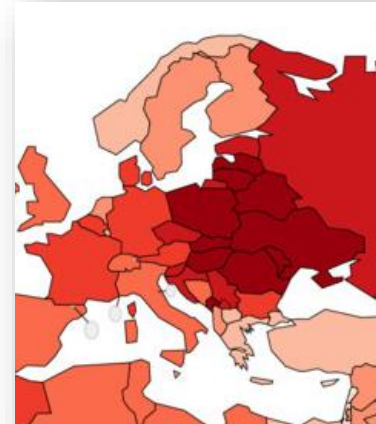
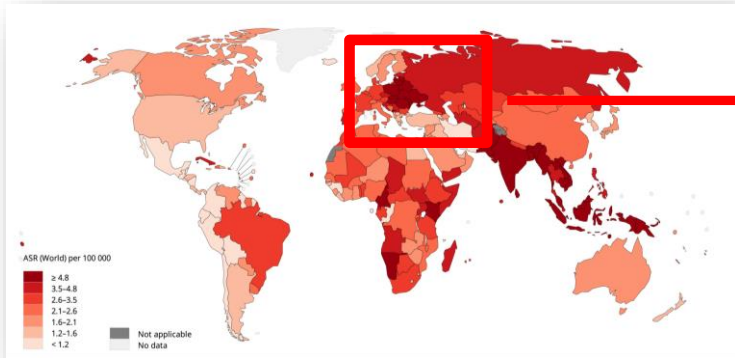
**Abstract**

*Aims:* Worldwide, smokeless-tobacco use is a major risk factor for oral cancer. Evidence regarding the particular association between Swedish snus use and oral cancer is, however, less clear. We used pooled individual data from the Swedish Collaboration on Health Effects of Snus Use to assess the association between snus use and oral cancer. *Methods:* A total of 418,369 male participants from nine cohort studies were followed up for oral cancer incidence through linkage to health registers. We used shared frailty models with random effects at the study level, to estimate hazard ratios (HRs) and 95% confidence intervals (CIs) adjusted for confounding factors. *Results:* During 9,201,647 person-years of observation, 628 men developed oral cancer. Compared to never-snus use, ever-snus use was not associated with oral cancer (adjusted HR 0.90, 95% CI: 0.74, 1.09). There were no clear trends in risk with duration or intensity of snus use, although lower intensity use ( $\leq 4$  cans/week) was associated with a reduced risk (HR 0.65, 95% CI: 0.45, 0.94). Snus use was not associated with oral cancer among never smokers (HR 0.87, 95% CI: 0.57, 1.32). *Conclusions:* Swedish snus use does not appear to be implicated in the development of oral cancer in men.

# Häufigkeit von oralen Krebsformen (Lippe, Mund, Rachen)

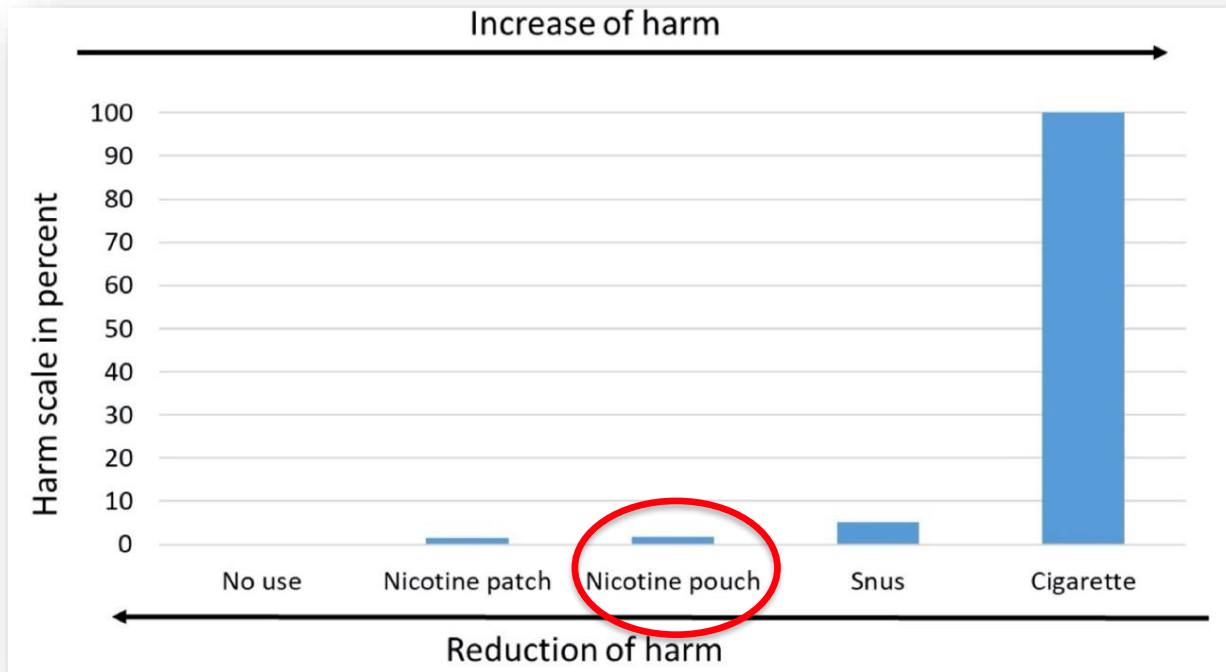


**Inzidenz**



**Mortalität**

# Einschätzung der Schädlichkeit durch das BfR (2021)\*



Quelle: Bundesinstitut für Risikobewertung, Opinion No. 042/2021, 21 December 2021, Seite 13 (frühere Version, die nicht mehr online verfügbar ist)

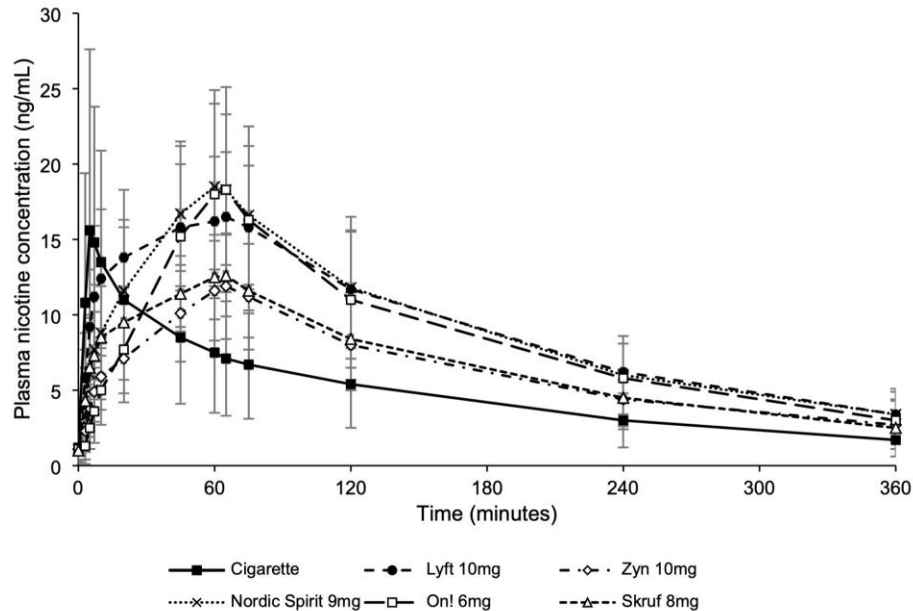
\*Die Grafik wurde in der aktualisierten Version des Berichts (Oktober 2022) entfernt.

# **Aufnahme und Freisetzung von Nikotin (Pharmakokinetik)**

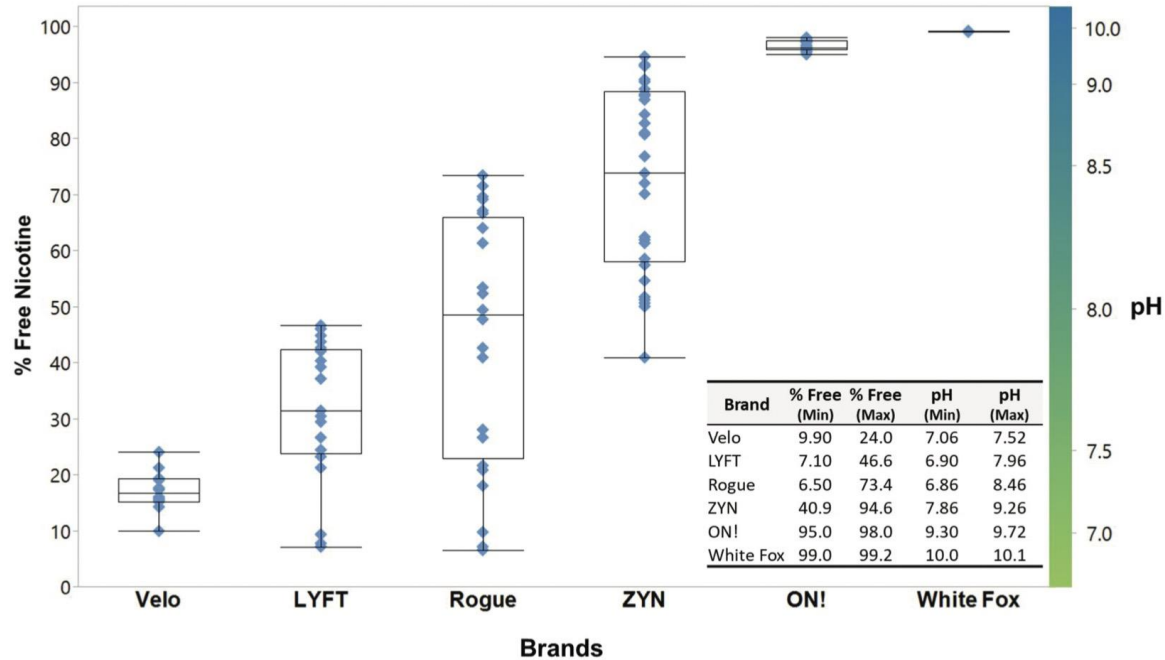
# Plasmaspiegel von Nikotin - Pouches vs. Tabakzigarette

Aufnahme von ~50 % des enthaltenen Nikotins innerhalb von ~30 Minuten)

**Fig. 1** Plasma nicotine concentrations over time. Each point shows the mean plasma nicotine concentration for all subjects in the pharmacokinetic population ( $n = 35$ ). Errors bars correspond to SD



# Anteil an "freiem" (unprotoniertem) Nikotin in verschiedenen Produkten



**Figure 2.** Free nicotine (%) by pH levels for 37 nicotine pouch products by brand. All the pouch products were found to have pH levels ranging from pH 6.86 to 10.1, which translates to 7.7%–99.2% of nicotine in the free nicotine form.

# FAMHP (Belgien): Begrenzung des Nikotingehalts auf 20 mg/pouch



## Nicotine pouches are no longer considered to be a medicinal product

date: 24/09/2021

In its new advice the Joint Commission states that nicotine pouches are no longer considered to be a medicinal product. **When used normally, the usual doses (around 10 mg) do not pose a risk of poisoning.** However, there are some recommendations for manufacturers. These concern the nicotine yield and the maximum daily dose, the use by children and therapeutic claims.

It remains, however, a nicotine-based product, a potentially toxic substance. It is therefore recommended that manufacturers limit the quantity of nicotine. Based on the available data, and analogous with what the Tobacco Directive prescribes for e-cigarettes, **the rule of thumb is that a pouch should contain no more than 20 mg.** In addition, it is recommended to determine a maximum number of pouches a day, and to have this maximum use mentioned on the packaging.



<https://doi.org/10.17590/20211221-131258>

### **Gesundheitliche Bewertung von Nikotinbeuteln (Nikotinpouches)**

Aktualisierte Stellungnahme Nr. 023/2022 des BfR vom 7. Oktober 2022

### **Grenzwert nach detaillierter Abschätzung der Toxizität**

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

<https://www.bfr.bund.de/cm/343/gesundheitsliche-bewertung-von-nikotinbeutelIn-nikotinpouches.pdf>

## Reaktionen der beiden Regierungen: Politik schlägt Wissenschaft

- Belgien: Verbot
- Deutschland: (*de facto*) Verbot

# Risiken von Nikotinbeuteln aufgrund fehlender Regulierung

- keine Qualitätskontrolle
- keine Beschränkung des Nikotingehalts  
40 mg/pouch -> Aufnahme von ~20 mg Nikotin (entsprechend einer Packung Zigaretten)  
innerhalb von 30 Minuten
- fehlender Jugendschutz

# Wie sollten tabakfreie Nikotinbeutel reguliert werden?

- Die Begrenzung des Nikotingehalts auf die vom BfR empfohlene Menge von 16,67 g/g erscheint sinnvoll.
- Verbot des Verkaufs an Minderjährige.
- Die Erzeugnisse sind keine Tabakprodukte, keine Arzneimittel und auch keine Lebensmittel.
- Ähnliche Art der Anwendung begründet keine "Verwandschaft" mit Tabakprodukten. Die Erzeugnisse sind daher (ebenso wie E-Zigaretten) in einer Richtlinie für Tabakprodukte fehl am Platz.
- Separate Klassifizierung tabakfreier Nikotinprodukte würde eine spezifisch auf diese Erzeugnisse abgestimmte Regulierung ermöglichen.
- Wahrscheinliches Szenario: Regulierung im Rahmen der aktualisierten EU-Richtlinie (TPD3).

# Fazit

- Die Schädlichkeit von Nikotinbeuteln mit 10 – 20 mg Nikotin/g ist vernachlässigbar (ähnlich wie Nikotinpflaster).
- In Skandinavien hat der Gebrauch von Snus das Rauchen nahezu vollständig eliminiert (aktuelle Raucherquote ca. 5 %).
- Trotz unvermindertem Nikotinkonsum ist dort die Lungenkrebsmortalität um etwa 50 % niedriger als in Deutschland.
- Das Risiko für orale Krebsformen wird durch den Gebrauch von Snus (und folgerichtig Nikotinbeuteln) nicht erhöht.
- Das Verbot von Snus in der EU (außer in Schweden) beeinträchtigt die Gesundheit der Bevölkerung und ist kein Argument für das Verbot von tabakfreien oralen Nikotinprodukten.
- Nikotinbeutel sind eine sinnvolle Ergänzung der Palette nikotinhaltiger Produkte zur Schadensminimierung des Rauchens (*tobacco harm reduction*).

# Konsum von Nikotin ohne Verbrennung = Tobacco Harm Reduction

