

11. April 2025

Kühlstoffe in E-Zigaretten sind schlecht erforscht – Gesundheitsschäden möglich

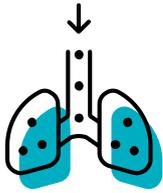
Daten fehlen insbesondere zu eventuellen
Auswirkungen auf die Lunge beim Einatmen

→ Aktualisiert die Fassung vom 26. März 2025

In Kürze

- Synthetische Kühlstoffe wie WS-23, WS-3 und WS-5 sind in E-Zigaretten weit verbreitet. Sie werden den Flüssigkeiten (Liquids) beigemischt, die beim Konsum von E-Zigaretten verdampft und inhaliert werden.
- Die Kühlstoffe hinterlassen beim Inhalieren des Dampfes ein Kältegefühl, was Nutzerinnen und Nutzer häufig als angenehm empfinden.
- Da die kühlenden Effekte das Inhalieren erleichtern, können sie eine erhöhte Nikotinaufnahme zur Folge haben und möglicherweise zu einer stärkeren Abhängigkeit führen, insbesondere bei jungen und unerfahrenen Nutzerinnen und Nutzern.
- Die Datenlage zu möglichen gesundheitlichen Risiken der Stoffe ist sehr begrenzt. Insbesondere die Effekte beim Einatmen (inhalative Toxizität) sind schlecht untersucht.
- Das Bundesinstitut für Risikobewertung hat die vorhandenen wissenschaftlichen Daten (aus Zell- und Tierstudien) zu den drei Kühlstoffen ausgewertet und eine Abschätzung der gesundheitlichen Risiken vorgenommen. Das Ergebnis: Bei der Nutzung von E-Zigaretten gelangen Stoffmengen in den Körper, die über den Mengen liegen, bei denen in Tierversuchen **keine** gesundheitlichen Effekte auftraten. Vor allem bei regelmäßigem Konsum muss deshalb aus Sicht des BfR mit einem Gesundheitsrisiko für Verbraucherinnen und Verbraucher gerechnet werden.
- Die Aufnahme der Stoffe in den Körper führte in den Tierstudien in erster Linie zu Schädigungen der Leber und der Niere. Wie die Stoffe beim Einatmen auf die Lunge wirken, lässt sich momentan nicht sagen, weil es dazu keine Untersuchungen gibt.

Wie gelangen Kühlstoffe aus E-Zigaretten in den Körper?



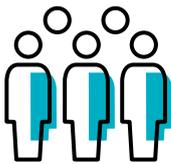
Die Aufnahme von Kühlstoffen erfolgt bei der Nutzung von E-Zigaretten **inhalativ**. Für die Abschätzung der gesundheitlichen Risiken sind die Forschenden in der vorliegenden Stellungnahme davon ausgegangen, dass die eingeatmeten Stoffe vollständig vom Körper aufgenommen werden.

Gibt es einen gesundheitlichen Richtwert?



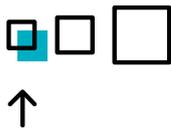
Nein. Ein gesundheitsbezogener **Richtwert** beschreibt eine Stoffmenge, bei deren Aufnahme den vorhandenen Daten zufolge keine gesundheitlichen Risiken für Verbraucherinnen und Verbraucher zu erwarten sind. Für die betrachteten Kühlstoffe gibt es so einen Richtwert bisher nicht. Die Forschenden haben aus den vorhandenen Daten einen anderen Wert abgeleitet, den NOAEL-Wert (No observed adverse effect level). Er gibt die höchste getestete Dosis eines Stoffes an, bei der in Versuchen keine gesundheitlichen Schäden feststellbar waren. Der Wert wurde als Grundlage für die Berechnung weiterer Kennwerte herangezogen, mit denen sich mögliche Gesundheitsrisiken abschätzen lassen.

Besteht ein gesundheitliches Risiko?



Die Wahrscheinlichkeit gesundheitlicher Beeinträchtigungen für die **Allgemeinbevölkerung** ist beim **Konsum von E-Zigaretten** gegeben, insbesondere bei regelmäßigem Konsum von Liquids mit hohen Konzentrationen der Kühlstoffe. In Tierversuchen wurden vor allem Schädigungen der Leber und Niere beobachtet.

Wie ist die Qualität der Datenlage?



Die Qualität der Datenlage ist **niedrig**. Vor allem zu den Auswirkungen der Stoffe auf die Lunge beim Einatmen liegen keine relevanten Daten vor.

Wie kann das Gesundheitsrisiko durch Kühlstoffe in E-Zigaretten verringert werden?



Der Staat kann die Verwendung der Kühlstoffe in E-Zigaretten verbieten.



Produzenten können auf die Beimischung von Kühlstoffen in E-Zigaretten verzichten oder die Konzentration reduzieren.



Verbraucherinnen und Verbraucher können auf E-Zigaretten bzw. auf Liquids mit Kühlstoffen verzichten.

1 Gegenstand der Bewertung

In der vorliegenden Stellungnahme wurde eine gesundheitliche Risikobewertung von Stoffen in E-Zigaretten bzw. Nachfüllflüssigkeiten (E-Liquids), die ein Kälteempfinden erzeugen, (sogenannte Cooling Agents, im Folgenden als Kühlstoffe bezeichnet), vorgenommen.

Im Fokus dieser Bewertung stehen die Kühlstoffe N,2,3-Trimethyl-2-iso-propyl-butynamid (WS-23; CAS 51115-67-4; EC 256-974-4), N-Ethyl-2-isopropyl-5-methylcyclohexanecarboxamide (WS-3; CAS 39711-79-0; EC 254-599-0) und Ethyl 2-[[[(1R,2S,5R)-5-methyl-2-propan-2-ylcyclohexanecarbonyl]amino]acetate (WS-5; CAS 68489-14-5; EC 695-735-2). Anlass für die Bewertung sind unter anderem die hohe Verbreitung von Kühlstoffen in E-Liquids sowie ein Bericht aus Baden-Württemberg über eine schwerwiegende Lungenschädigung mit Todesfolge nach Konsum einer E-Zigarette, die WS-23 enthielt. Die Gehalte an WS-23 in auf dem Markt befindlichen Produkten variieren zum Teil stark. Das Chemische und Veterinäruntersuchungsamt Ostwestfalen-Lippe (CVUA-OWL) berichtet WS-23-Konzentrationen zwischen 0,55 und 0,86 Gewichts-% in untersuchten Einweg-E-Zigaretten. Im Online-Portal der Europäischen Kommission (EU-CEG) sind Konzentrationen von bis zu 4 Gewichts-% durch den Importeur gemeldet.

Die Stellungnahme Nr. 045/2015 des Bundesinstituts für Risikobewertung (BfR) vom 30. Juli 2015 bewertet die gesundheitlichen Risiken von Zusatzstoffen in Tabakerzeugnissen und E-Zigaretten, einschließlich WS-23, WS-5 und WS-3. In seiner Stellungnahme empfiehlt das BfR eine umfassende Risikobewertung für inhalierte Kühlstoffe und schlägt im Kontext zu den kühlenden und lokalanästhetischen Effekten (die eine Inhalation von Tabakrauch erleichtern) vor, Stoffgruppen mit TRPM8-Rezeptor-Agonisten, wie z. B. substituierten p-Menthan-Verbindungen, zu prüfen und möglicherweise zu verbieten, da ähnlich wie bei Menthol eine Erleichterung der Inhalation zu erwarten ist. Dies ist für konventionellen Rauchtobak aufgrund der inhalationserleichternden Eigenschaften dieser Stoffe in Form der Anlage 1 der Tabakerzeugnisverordnung (TabakerzV) auch so geschehen.

Die Kühlstoffe WS-23, WS-3 und WS-5 sind in E-Zigaretten weit verbreitet und erzeugen bei Verbraucherinnen und Verbrauchern den Eindruck einer kühlenden Wirkung, der oft als angenehm empfunden wird. Ursprünglich wurden diese Verbindungen als Teil eines Forschungsprogramms zur Suche nach erfrischenden Substanzen für Rasierprodukte entwickelt. Heute werden sie in verschiedenen Produkten verwendet, darunter E-Liquids, in denen sie eine kühlende Wirkung vortäuschen, ohne den Geschmack zu beeinflussen. Sie wirken auf das sensorische Nervensystem, speziell auf den TRPM8-Rezeptor (Transient Receptor Potential Melastatin 8), der für die Wahrnehmung von Kälte verantwortlich ist. Dieser Rezeptor wird normalerweise durch niedrige Temperaturen, aber auch durch

Agonisten wie z. B. Menthol aktiviert, was dem Gehirn eine Kühlung signalisiert. Kühlstoffe wie WS-23, WS-3 und WS-5 sind ebenfalls TRPM8-Rezeptor-Agonisten und bewirken diesen Effekt, ohne tatsächlich die Temperatur zu senken.

Obwohl Kühlstoffe wie WS-23, WS-3 und WS-5 bereits in verschiedenen Produkten eingesetzt werden, ist die Datenlage zur Inhalationstoxizität dieser Substanzen, insbesondere im Kontext von E-Zigaretten, unzureichend. Bisherige toxikologische Bewertungen dieser Substanzen beruhen hauptsächlich auf oralen oder dermalen Expositionsszenarien. Da E-Zigaretten eine direkte Inhalation von Aerosolen ermöglichen, ist die Exposition der Atemwege von besonderer Bedeutung. Es besteht daher ein dringender Bedarf an spezifischen Daten zur Inhalationstoxizität und zu möglichen gesundheitlichen Langzeitfolgen.

In der hier vorliegenden Risikobewertung für die Kühlstoffe WS-23, WS-3 und WS-5 wurde der Ansatz der Sicherheitsmarge für die Exposition (Margin of Exposure, MOE) herangezogen sowie eine DNEL-Ableitung (Derived No Effect Level) durchgeführt. Aufbauend auf dem DNEL wurde eine Charakterisierung des Risikos (Risk Characterisation Ratio, RCR) durchgeführt, um das gesundheitliche Risiko einer inhalativen Exposition zu beurteilen. Für jede der genannten Substanzen wurde die Dosis, bei der keine toxikologischen Effekte zu beobachten sind (No Observed Adverse Effect Level, NOAEL) aus relevanten Toxizitätsstudien abgeleitet und mit der tatsächlichen Exposition verglichen. Die resultierenden MOE-Werte zeigen, ob durch die aktuelle Aufnahme der Substanz eine gesundheitliche Beeinträchtigung wahrscheinlich ist. Ein niedriger MOE-Wert bzw. die Unterschreitung eines vorab festgelegten MOEs deutet dabei auf ein erhöhtes Gesundheitsrisiko hin. Bei Stoffen, die weder genotoxisch noch karzinogen sind, liegt der Minimalwert eines MOE in der Regel bei 100 oder darüber. Sollte dieser Wert unterschritten werden, kann eine Gefahr für die menschliche Gesundheit nicht ausgeschlossen werden (EFSA, 2023). In der vorliegenden Risikobewertung wurde eine Sicherheitsmarge von 200 für WS-23 und WS-5 verwendet, um den Unsicherheitsfaktor von 2 für die Übertragung von Ergebnissen einer subchronischen Studie auf eine chronische Exposition zu berücksichtigen und so Langzeitwirkungen besser abzudecken. Für WS-3 wurde ein Unsicherheitsfaktor von 6 angewendet (= MOE von 600), um von einer subakuten Exposition (28 Tage) auf eine chronische Exposition zu extrapolieren (EFSA, 2012a; ECHA, 2012).

Der MOE ist kein gesundheitsbezogener Richtwert, d. h. es handelt sich nicht um eine Sicherheitsschwelle, unterhalb derer die tägliche Aufnahme als sicher zu betrachten ist. Der MOE wird vielmehr dann eingesetzt, wenn Hinweise auf schädliche Wirkungen existieren, die verfügbaren Informationen jedoch nicht ausreichen, um ableiten zu können, welche Menge des Stoffes täglich aufgenommen werden kann, ohne dass es zu Auswirkungen auf die menschliche Gesundheit kommt.

Zu Vergleichszwecken wurde auch der DNEL gemäß REACH-VO (Verordnung (EG) 1907/2006) berechnet. Der DNEL stellt die abgeleitete Expositionshöhe dar, unterhalb derer der Stoff – unter Berücksichtigung aller bekannten Unsicherheiten – zu keiner Beeinträchtigung der menschlichen Gesundheit führt. Ferner wurde zur Risikocharakterisierung die RCR als Verhältnis zwischen der geschätzten Exposition und dem DNEL berechnet. Liegt die geschätzte Exposition über dem DNEL ($RCR \geq 1$), deutet dies darauf hin, dass ein Risiko für die Gesundheit besteht (ECHA, 2016).

2 Ergebnis

Die generelle Datenlage zu den Kühlstoffen WS-23, WS-3 und WS-5 ist insgesamt sehr begrenzt. Insbesondere in Bezug auf die inhalative Toxizität dieser Substanzen liegen keine relevanten, validen Daten vor. Die verfügbaren Informationen zur systemischen Toxizität nach wiederholter oraler Gabe deuten jedoch auf ein potenzielles Gesundheitsrisiko hin. Da keine relevanten Daten zur inhalativen Aufnahme vorliegen, wird von einer 100 %igen systemischen Verfügbarkeit ausgegangen. Diese Annahme basiert auf einem Worst-Case-Szenario aufgrund der bestehenden Datenlücken. Die EFSA berichtet für WS-23 über hepatische und renale Toxizität ab 10 mg/kg KG (NOAEL: 5 mg/kg KG/Tag), für WS-3 über milde Leber- und Nierentoxizität ab 40 mg/kg KG (NOAEL: 8 mg/kg KG/Tag) und für WS-5 über renale Veränderungen, Kardiomyopathie bei weiblichen Ratten ab 675 mg/kg KG, sowie hämatologische Effekte ab 225 mg/kg KG (NOAEL: 75 mg/kg KG/Tag).

Die Auswertung der vorliegenden Daten ergibt eine Unterschreitung des Referenz-MOE und eine Überschreitung des RCRs von 1 für die drei betrachteten Stoffe WS-23, WS-3 und WS-5 in allen untersuchten Expositionsszenarien, was auf ein Gesundheitsrisiko für die Benutzerinnen und Benutzer hinweist. Eine umfassende Abschätzung der Exposition für diese Stoffe legt nahe, dass ihre inhalative Aufnahme über E-Zigaretten Expositionshöhen überschreiten, unterhalb derer basierend auf Tierstudien keine gesundheitlichen Effekte zu erwarten wären. Insbesondere bei regelmäßigem Konsum von E-Liquids mit hohen Konzentrationen von WS-23, WS-3 und WS-5 muss mit einem Risiko für die menschliche Gesundheit gerechnet werden. Aus diesem Grund ist aus toxikologischer Sicht von der Verwendung WS-23-, WS-3- und WS-5 haltiger E-Liquids abzuraten.

Studien haben gezeigt, dass synthetische Kühlstoffe wie z. B. WS-23 das sensorische Erlebnis beim Konsum von E-Zigaretten deutlich verbessern und die Attraktivität dieser Produkte steigern können (Tackett et al. 2023). Diese Verbindungen entfalten ihre Wirkung über TRPM8-Rezeptoren, die für die Wahrnehmung von Kühleffekten verantwortlich sind. Synthetische Kühlstoffe können zusätzlich analgetische sowie anti-irritative Eigenschaften aufweisen. Dieser Effekt kann zu einem erhöhten Konsum dieser Kühlstoffe führen. Höhere Konzentrationen der Kühlstoffe in E-Liquids führen wiederum zu einer erhöhten Exposition, die – insbesondere bei wiederholter Anwendung – zu einem gesundheitlichen Risiko führt.

Darüber hinaus können die scheinbar kühlenden Effekte von WS-23, WS-5 und WS-3 auch zu einer erhöhten Aufnahme von Nikotin, einer Veränderung des Inhalationsverhaltens und möglicherweise zu einer stärkeren Abhängigkeit insbesondere bei jungen und unerfahrenen Nutzerinnen und Nutzern führen.

Eine umfassende toxikologische Bewertung von Kühlstoffen generell ist aufgrund der Strukturunterschiede der einzelnen Stoffe nicht möglich, es können somit keine allgemeingültigen Aussagen für alle derzeit auf dem Markt erhältlichen Kühlstoffe getroffen werden.

3 Bewertung

3.1 Risikobewertung

3.1.1 Gefahrenidentifizierung

Diese Stellungnahme beschränkt sich auf die Verwendung von Kühlstoffen in E-Zigaretten bzw. E-Liquids. Eine Exposition gegenüber diesen Stoffen kann zudem über andere Produkte wie Kosmetika und Lebensmittel erfolgen.

WS-23

Unter den Kühlstoffen, die in E-Zigaretten zum Einsatz kommen, gilt der Substanz WS-23 besondere Aufmerksamkeit, da sie am meisten eingesetzt und in Verbindung mit einem Vorfall in Baden-Württemberg gebracht wird, bei dem eine Person an einer schweren Lungenschädigung verstarb. Für einen ursächlichen Zusammenhang zwischen dem Einsatz von WS-23 und dem Todesfall konnten keine Anhaltspunkte gefunden werden. Allerdings wurde die Substanz in hohen Konzentrationen in E-Zigaretten nachgewiesen, die dem von der verstorbenen Person verwendeten Produkt ähneln.

Chemische Eigenschaften und Struktur: WS-23 ist ein aliphatisches Carbonsäureamid, das aufgrund seiner stabilen chemischen Struktur sowohl unter verschiedenen pH-Werten als auch Temperaturbedingungen stabil bleibt. Seine Struktur besteht aus einem 2-Isopropyl-N,2,3-Trimethylbutanamid-Gerüst, das ihm seine kühlenden Eigenschaften verleiht. Im Gegensatz zu Menthol wirkt WS-23 kühlend, ohne einen starken Eigengeschmack oder -geruch zu haben, was es besonders in Produkten beliebt macht, bei denen der Geschmack nicht beeinflusst werden soll.

WS-3

Chemische Eigenschaften und Struktur: WS-3 gehört zur Gruppe der synthetischen Kühlstoffe, die auf substituierten Carbonsäureamiden basieren. WS-3 ist ebenfalls chemisch stabil und zeichnet sich durch eine unterschiedliche Intensität und Dauer der kühlenden Wirkung aus. Es wird oft in Kombination mit anderen Kühlmitteln wie WS-23 eingesetzt, um das Kühlgefühl in Produkten zu verstärken und zu verlängern.

WS-5

Chemische Eigenschaften und Struktur: WS-5 gehört ebenfalls zu den substituierten Carbonsäureamiden, seine chemische Bezeichnung ist Ethyl 2-[[[(1R,2S,5R)-5-methyl-2-propan-2-ylcyclohexanecarbonyl]amino]acetate. Im Gegensatz zu WS-3 und WS-23 hinterlässt WS-5 ein stärkeres und tiefergehendes Kältegefühl.

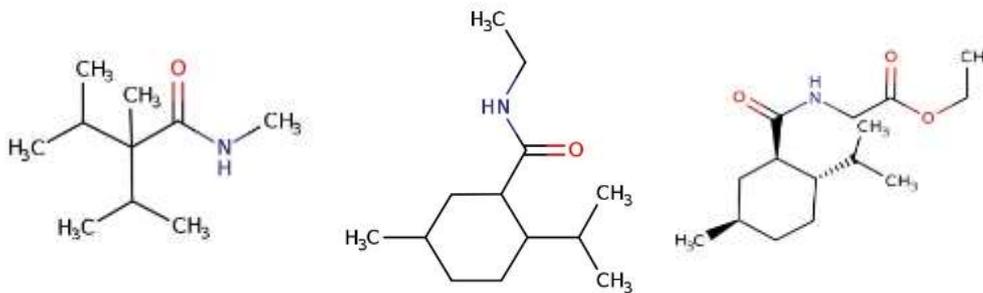


Abb. 1 WS-23, CAS-Nummer: 51115-67-4 WS-3, CAS-Nummer: 39711-79-0 WS-5, CAS-Nummer: 68489-14-5

Ein Auszug aus dem einheitlichen elektronischen Portal der EU für die Übermittlung von Informationen über Tabakerzeugnisse, E-Zigaretten und Nachfüllbehälter (EU-CEG) ergab Konzentrationen der bewerteten Kühlstoffe in E-Liquids zwischen 1 und 4 %. Darüber hinaus besteht die Möglichkeit, konzentrierte Kühlstoffe für die eigenständige Herstellung von E-Liquids zu erwerben, was das Risiko einer hohen Exposition durch die Verwendung hoher Dosen erhöhen kann.

3.1.2 Gefahrencharakterisierung

Die Kühlstoffe WS-23, WS-3 und WS-5 weisen ähnliche toxikologische Profile auf. Allerdings gibt es nur wenige Studien, die sich speziell mit der Inhalation von WS-23, WS-3 und WS-5 beschäftigen, was eine umfassende toxikologische Bewertung dieser Verbindungen – vor allem hinsichtlich der Inhalationstoxizität – erschwert.

Um verfügbare Daten zu sammeln, wurde eine umfangreiche bibliografische Literaturrecherche in verschiedenen Datenbanken und Suchmaschinen durchgeführt, darunter PubMed, Scopus, Web of Science, Embase, Science Direct, Wiley, Cas SciFinder, OECD Echem Portal, FDA, WHO Iris, PubChem und Google Scholar. Zusätzlich wurden Tools wie die OECD QSAR Toolbox und die Chemical Hazards Database der EFSA: OpenFoodTox 2.0 herangezogen. Darüber hinaus wurden auch vom Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL) geteilte Daten sowie Studien aus der Industrie berücksichtigt, darunter auch solche von chinesischen und US-amerikanischen E-Zigaretten-Herstellern. Ebenfalls wurde die Datenbank der Europäischen Chemikalienagentur (ECHA; <https://chem.echa.europa.eu/>) konsultiert.

Die von einem Unternehmen im Internet veröffentlichte Präsentation zu einer 90-Tagesstudie mit WS-3 und WS-23 an Ratten wurde zur Kenntnis genommen (CORESTA, 2023), jedoch liegt die zugrundeliegende Studie dem BfR nicht vor, und die Angaben in der publizierten Präsentation sind für eine toxikologische Bewertung nicht ausreichend. Aus diesen Gründen kann diese Studie in der Bewertung nicht berücksichtigt werden.

Während die toxikologischen Profile der zu bewertenden Kühlstoffe in Bezug auf orale und dermale Exposition relativ gut untersucht sind, fehlen umfassende Daten zur Inhalationstoxizität, die für die Bewertung ihrer Verwendung in E-Liquids entscheidend sind. Im Folgenden werden die zu den einzelnen Stoffen vorhandenen Daten zusammengefasst.

WS-23

WS-23 wird laut der von Unternehmen im Rahmen der REACH-Registrierungen durchgeführten Einstufung als gesundheitsschädlich beim Verschlucken gemäß CLP-VO beurteilt (H302, Signalwort: Warnung, Akute Tox. 4). In der Liste der Selbsteinstufungen in der C&L-Datenbank der ECHA ist eine Selbsteinstufung von WS-23 als gesundheitsschädlich bei Einatmen zu finden (H332, Signalwort: Warnung, Akute Tox. 4). Auf welcher Datenbasis diese Selbsteinstufung erfolgt ist, kann anhand der vorliegenden Daten nicht nachvollzogen werden.

In vitro

Bezüglich der potenziellen Lungentoxizität von WS-23 existieren aktuelle In-vitro-Studien, die verschiedene adverse, zelluläre Effekte des Stoffes zeigen. Zum Beispiel wurde von Omaiye et al. (2022) die Zytotoxizität und der Einfluss von WS-23 auf das Zellwachstum und die Zellmorphologie in humanen bronchialen Epithelzellen untersucht. Dabei zeigte sich, dass WS-23 in den getesteten Konzentrationen zytotoxisch war und das Wachstum der getesteten Lungenzellen konzentrationsabhängig negativ beeinflusste. Zudem wirkte sich WS-23 bei den zwei höchsten getesteten Konzentrationen (3 % und 10 %) auf die Morphologie der Lungenepithelzellen in Zellkultur aus. In einer Studie von Wong et al. (2023) mit 3-D Lungengewebsmodellen wurde gezeigt, dass WS-23 das Zytoskelett von Lungenepithelzellen beeinträchtigt, insbesondere durch eine konzentrationsabhängige Reduktion von F-Actin. Dies führte zu einer Hemmung der Zellbeweglichkeit und der Hemmung der Ausbildung von Zell-Zell-Verbindungen (Tight Junctions). Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass WS-23 in E-Zigaretten negative Effekte auf das Bronchialepithel ausüben und somit die menschliche Gesundheit beeinträchtigen könnte. Eine weitere In-vitro-Studie von Manevski et al. (2022) zeigt, dass der synthetische Kühlstoff WS-23 die Reaktionen von Atemwegsepithelzellen unterschiedlich moduliert. Die Autoren wiesen darauf hin, dass WS-23 und Nikotinaerosole eine Hyperplasie der Becherzellen induzieren können, was die Physiologie der Atemwege beeinträchtigen und die Anfälligkeit für Atemwegserkrankungen steigern könnte.

In vivo

Besorgnis besteht im Falle von WS-23 insbesondere hinsichtlich der In vivo-Genotoxizität und möglicher Auswirkungen auf die Nieren (FAO & WHO, 2016).

Akute und subakute Toxizität: Die akute Toxizität von WS-23 ist in Bezug auf orale Exposition gut dokumentiert (FAO & WHO, 2009; <https://chem.echa.europa.eu/>). Auf Basis einer akuten oralen Toxizitätsstudie in Ratten wurde ein LD50 (Dosis, bei der 50 % Letalität auftritt) von ca. 500 mg/kg KG ermittelt, was eine Einstufung gemäß CLP als Akut Tox. 4, H302 nach sich zieht. Für die akute und subakute inhalative Exposition ist die Datenlage jedoch begrenzt. Wu et al. (2021) führten im Auftrag der E-Zigarettenindustrie eine Studie zur akuten und subakuten Inhalationstoxizität von WS-23 an Sprague-Dawley-Ratten durch. Bei der akuten Exposition mit 340 mg/m³ traten weder Mortalität noch Verhaltensänderungen auf. In einer subakuten Studie (342,85 mg/m³ über 28 Tage) wurden keine signifikanten gesundheitlichen Beeinträchtigungen festgestellt, weder in Bezug auf Körpergewicht oder Organfunktionen, noch in histopathologischen Untersuchungen. Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass WS-23 nach wiederholter Inhalation dieser Konzentrationen keine signifikanten toxikologischen Auswirkungen besitzt. Es muss darauf hingewiesen werden, dass die Studien – auch wenn sie in der Publikation als prüfrichtlinienkonform bezeichnet werden – nicht gemäß aktueller und validierter

Prüfrichtlinien durchgeführt wurden. So entsprechen die gewählten Testkonzentrationen z. B. nicht den Vorgaben der laut den Autoren angewendeten Prüfrichtlinien OECD 403 und 412/413. Für eine akute Inhalationsstudie ist gemäß OECD-Prüfrichtlinie 403 vorgegeben (OECD, 2024), dass die Tiere entweder einer sehr hohen, sogenannten Limitkonzentration ausgesetzt werden, sofern davon ausgegangen werden kann, dass die Substanz nicht akut giftig ist. Alternativ werden die Tiere mindestens drei verschiedenen Konzentrationen ausgesetzt, um die akute Giftigkeit des Stoffes (Konzentration, bei der 50 % Letalität auftritt; LCD50) zu ermitteln. Im vorliegenden Test wurde weder eine Limitkonzentration getestet, noch eine Auswahl an Konzentrationen, die eine LC50-Ermittlung erlauben würden.

In den OECD-Prüfrichtlinien 412 (OECD, 2018a) und 413 (OECD, 2018b) für subakute/subchronische Inhalationsstudien wird explizit darauf hingewiesen, dass drei verschiedene Testkonzentrationen verwendet werden sollen und die höchste auszuwählende Testkonzentration eindeutige Toxizität hervorrufen soll, ohne zu Letalität oder einem Leiden der Tiere zu führen. Sollte die Testsubstanz völlig ungiftig sein, ist dies zu zeigen, in dem man eine hohe sog. Limitkonzentration testet, die die Ungiftigkeit des Stoffes beweisen soll. Die Studienautoren haben jedoch nur eine und dazu relativ geringe Testkonzentration (keine Limitkonzentration) verwendet. Bei dieser wurde keine Toxizität beobachtet. Warum nur eine derart geringe WS-23-Konzentration getestet wurde, wird in der Studie nicht erwähnt. Das Ausbleiben offensichtlicher Toxizität nach subakuter Inhalation von WS-23 könnte – neben der geringen Testkonzentration – auch an der deutlich geringeren täglichen Expositionsdauer der Ratten im Vergleich zu den in anerkannten Prüfrichtlinien vorgegebenen 6 h/Tag liegen (Tag 1 und 2: 60 min; Tag 3 – 5: 90 min; Tag 6 – 28: 120 min). Darüber hinaus erfolgte die histopathologische Analyse lediglich qualitativ und basiert nicht auf einer quantitativen Bewertung. Rohdaten zu den histopathologischen Befunden liegen nicht vor. Das Fehlen histopathologischer Hinweise auf Organtoxizität steht im Widerspruch zu früheren Studien zur oralen Toxizität von WS-23 bei Ratten, die bereits ab 10 mg/kg KG/Tag Nierenschäden und Hepatotoxizität berichteten (NOAEL von 5 mg/kg KG/Tag, basierend auf einem EFSA-Bericht von 2015, der auf einer 14-wöchigen Studie basiert). Erste Hinweise auf mögliche Nierenschäden werden von den Autoren der Studie (Wu et al. 2021) zwar nicht erwähnt, sind jedoch nach detaillierter Prüfung der vorhandenen Rohdaten der Urinuntersuchung anhand erhöhter Proteinwerte im Urin (signifikant bei Weibchen) direkt nach der 28-tägigen inhalativen Exposition erkennbar. Warum die Relevanz dieser Befunde nicht abgeklärt wurde, indem höhere WS-23-Konzentrationen getestet wurden, bleibt offen und stellt die Aussagekraft dieser Studie in Frage. Die Diskrepanz in der Schwere und Art der Effekte zwischen den oralen und inhalativen Studien könnte auch auf die unterschiedlichen Expositionswege (oral vs. Inhalation) oder auf die unterschiedliche Expositionsdauer (14 Wochen orale Verabreichung vs. 4 Wochen Inhalation) zurückzuführen sein.

Der im EFSA-Bericht (2015) verwendete NOAEL von 5 mg/kg KG/Tag liegt in einer ähnlichen Größenordnung wie der in einer toxikologischen Bewertung von Api et al. (2024) angegebene NOAEL von 10 mg/kg KG/Tag. Im EFSA-Bericht (2015) werden die Ergebnisse von drei Studien an Sprague-Dawley-Ratten beschrieben, die mittels Schlundsonde behandelt wurden: Eine 14-tägige Studie mit Gruppen von jeweils sechs Ratten beider Geschlechter, die zweimal täglich Dosen von 0, 5, 25 oder 50 mg/kg KG in Maisöl erhielten; eine 14-wöchige Studie mit Gruppen von jeweils 30 Ratten beider Geschlechter, die einmal täglich Dosen von 0, 10, 50 oder 100 mg/kg KG in Maisöl erhielten; und eine weitere 14-wöchige Studie mit Gruppen von jeweils 30 Ratten beider Geschlechter, die einmal täglich

Dosen von 0, 1, 2, 5, 10 oder 50 mg/kg KG in Maisöl erhielten. Die Studien zeigten behandlungsbedingte hepatische und renale Toxizität bei Dosen von 10 mg/kg KG und höher. Der NOAEL wurde mit 5 mg/kg KG/Tag festgelegt, basierend auf histopathologischen Veränderungen in den Nieren männlicher Ratten in der 14-wöchigen Studie mit Dosen von 0, 1, 2, 5, 10 oder 50 mg/kg KG in Maisöl. Dem BfR liegen diese Studien nicht vor.

Der von Api et al. (2024) verwendete NOAEL stammt aus einer GLP-konformen 90-Tages-Studie; hier wurden männliche und weibliche Sprague-Dawley-Ratten gegenüber WS-23 in Dosen von 10, 50 oder 100 mg/kg KG/Tag in Maisöl exponiert. Die Studie ergab nach 6 Wochen bei weiblichen Tieren eine signifikant erhöhte relative und absolute Lebermasse in den mittleren und hohen Dosisgruppen sowie bei männlichen und weiblichen Tieren der Hochdosisgruppe nach 13 Wochen. Histopathologische Analysen zeigten nach 6 Wochen eine behandlungsbedingte hepatische Fettdegeneration und renale Tubulusnephrose bei männlichen Ratten in den mittleren und hohen Dosisgruppen. Weibliche Tiere wiesen keine hepatischen Veränderungen auf, zeigten jedoch ebenfalls eine Tubulusnephrose in diesen Gruppen. Nach 13 Wochen wurde eine hepatische Fettdegeneration bei männlichen und weiblichen Tieren in den mittleren und hohen Dosisgruppen festgestellt. Basierend auf den Leber- und Niereneffekten wurde der NOAEL dieser Studie auf 10 mg/kg KG/Tag festgelegt. Es sind jedoch weitere Untersuchungen erforderlich, um langfristige Gesundheitsgefahren und Risiken vor allem nach inhalativer Aufnahme von WS-23 beurteilen zu können.

Potenzielle karzinogene und mutagene Wirkungen: Derzeit gibt es keine eindeutigen Hinweise darauf, dass WS-23 karzinogen oder mutagen ist. Allerdings haben In-vitro-Genotoxizitätsstudien an Säugetierzellen gezeigt, dass WS-23 klastogen ist, d. h. es kann eine Störung oder einen Bruch von Chromosomen verursachen, was dazu führte, dass der Gemeinsame FAO/WHO-Sachverständigenausschuss für Lebensmittelzusatzstoffe (JECFA) zusätzliche toxikologische Studien forderte, um die Sicherheit von WS-23 weitergehend zu bewerten. In einigen der der JECFA vorgelegten Studien verursachte WS-23 weder Chromosomenaberrationen in Knochenmarkzellen von Ratten, noch Effekte im Comet-Assay in Nierenzellen weiblicher Ratten. Demgegenüber war es im Comet-Assay an Nierenzellen männlicher Ratten schwach genotoxisch. Es wurde postuliert, dass dieser Effekt geschlechtsspezifisch für Männchen sei. Der Ausschuss stellte außerdem fest, dass keine Daten zum Potenzial dieser Verbindung zur Bildung reaktiver Metaboliten vorgelegt wurden und kam zu dem Schluss, dass die zuvor geäußerten Bedenken hinsichtlich der In-vivo-Genotoxizität nicht ausreichend behandelt wurden (FAO & WHO, 2016). Auch deshalb bleibt eine gewisse Unsicherheit bestehen, insbesondere in Bezug auf die chronische Inhalation, da bislang keine Daten zu diesen Fragestellungen verfügbar sind.

Epidemiologische und klinische Beobachtungen: Dem BfR sind keine epidemiologischen oder klinischen Studien zu der oben genannten Substanz bekannt.

WS-3

Synthetische Kühlstoffe wie WS-3 werden von der Flavor Extracts Manufacturers Association of the United States (FEMA) als GRAS (Generally Recognized as Safe) eingestuft. Diese Klassifizierung gilt jedoch nur für ihre bestimmungsgemäße Verwendung in Lebensmitteln und nicht für die Anwendung in E-Zigaretten, bei der die Substanz inhaliert wird. WS-3 ist von den REACH-Registranten des Stoffs nicht für Gefahrenklassen für die menschliche Gesundheit gemäß CLP eingestuft.

Während das toxikologische Profil dieses Kühlstoffes in Bezug auf orale und dermale Exposition relativ gut untersucht ist, fehlen Daten zur Inhalationstoxizität, die für die Bewertung einer Verwendung in E-Zigaretten erforderlich sind.

In vitro

Dem BfR liegen keine Studien vor.

In vivo

Zwei Studien mit WS-3 an Ratten sind in Berichten der EFSA (2008, 2010) bzw. der FHO/WHO (2016) erwähnt. Die Originalstudienberichte bzw. Publikationen dazu liegen dem BfR nicht vor. Die in diesen Berichten erwähnten Studien sind darüber hinaus detailliert in der ECHA-Datenbank zu finden: In einer 28-tägigen Studie wurden Ratten per Magensonde mit WS-3 behandelt (Dosierungen von 0, 8, 40, 200 und 1000 mg /kg KG/Tag (Miyata, 1995). Dosen \geq 40 mg/kg KG/Tag führten zu Schädigungen der Leber, der Milz und der Nieren. Ein NOAEL-Wert von 8 mg/kg KG/Tag wurde ausgehend von dieser 28-tägigen Studie an Ratten ermittelt. Dieser Wert wird auch in verschiedenen Datenbanken, wie der QSAR Toolbox und der EFSA Chemical Hazards Database: OpenFoodTox 2.0, angegeben und dient als Referenzpunkt für die Bewertung der Sicherheit von WS-3 in toxikologischen Studien. In einer 22-wöchigen Studie desselben Autors (Miyata, 1995) wurden Ratten mit WS-3 in den folgenden Dosierungen per Magensonde behandelt: 0, 100, 300 und 725 mg WS-3/kg KG/Tag. In dieser Studie wurde bereits bei der geringsten täglichen Dosis von 100 mg/kg leichte Toxizität in der Leber und den Nieren beobachtet (EFSA, 2008; ECHA). Ein NOAEL konnte in dieser Studie nicht ermittelt werden, der LOAEL (Lowest Observed Adverse Effect Level) liegt demnach bei 100 mg/kg KG/Tag.

Weitere orale Studien mit wiederholter Gabe in Hunden (Beagle) ergaben LOAELs, die über denen in den Rattenstudien lagen (EFSA, 2008).

WS-5

WS-5 ist von den REACH-Registranten des Stoffs nicht für Gefahrenklassen für die menschliche Gesundheit (gemäß CLP) eingestuft.

Die toxikologischen Daten zu dieser Substanz, insbesondere hinsichtlich Inhalation, sind sehr begrenzt.

In vitro

Dem BfR liegen keine Studien vor.

In vivo

Oldham et al. (2023) führten im Auftrag eines Herstellers von E-Zigaretten eine 90-tägige Studie mit Exposition von Sprague-Dawley-Ratten über die Nase durch. Dabei wurden WS-5 Konzentrationen von 0,2 Gewichts-%, 0,4 Gewichts-% und 0,8 Gewichts-% verwendet. Die Autoren berichteten, dass bei keiner der getesteten Konzentrationen Veränderungen von Blutserumchemie, Hämatologie, Gerinnung, Urin und Lavageflüssigkeit sowie in der klinischen Chemie festgestellt wurden. Auch makroskopische Untersuchungen und Organgewichte zeigten keine Auffälligkeiten im Zusammenhang mit der Exposition gegenüber WS-5. Allein eine Verringerung der Atemfrequenz in Anwesenheit von WS-5 wurde beobachtet. Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass basierend auf dem Fehlen von

unerwünschten Wirkungen die No Observed Adverse Effect Concentration (NOAEC) bei 2,5 mg/L aerosolisiertem WS-5 mit einer Konzentration von 0,8 Gewichts-% liegt, was einer gemessenen mittleren Expositionskonzentration von etwa 18 µg WS-5/L entspricht. Es sollte jedoch berücksichtigt werden, dass diese Studie unterdosiert durchgeführt wurde, da die höchste getestete Konzentration nicht, wie in der validierten OECD-Prüfrichtlinie 412 (OECD, 2018a) für subakute Inhalationsstudien vorgegeben, ein eindeutiges Level an Toxizität hervorgerufen hat (ohne zu Letalität oder einem Leiden der Tiere zu führen). Eine Begründung dafür, warum nur solch geringe Testkonzentrationen verwendet wurden, geht aus der Publikation nicht hervor, was die Relevanz dieser Studie in Frage stellt.

Im EFSA-Bericht von 2012 (EFSA, 2012b) wurde über eine 90-tägige Toxizitätsstudie an Ratten berichtet, bei der die Substanz oral per Schlundsonde verabreicht wurde. Die Studie wurde entsprechend der OECD-Richtlinie TG 408 unter GLP-Bedingungen durchgeführt. Es wurden Dosen von 0, 25, 75, 225 und 675 mg WS-5/kg KG pro Tag an jeweils 10 Tiere pro Geschlecht und Dosisgruppe verabreicht. In die Kontroll- und Höchstdosisgruppen wurden Erholungsgruppen eingeschlossen. Testsubstanzbedingte mikroskopische Befunde wurden in den Nieren (tubuläre Degeneration und Dilatation, interstitielle Fibrose und Vakuolisierung des Tubulusepithels) sowie in der Leber (periportale Hepatozytenvakuolisierung und zentrilobuläre Hepatozytenhypertrophie) bei männlichen und weiblichen Ratten festgestellt. Bei den weiblichen Tieren wurde bei einer Dosis von 675 mg/kg KG/Tag zudem eine erhöhte Inzidenz von Kardiomyopathien beobachtet. Mikroskopische Veränderungen in Nieren, Leber und Herz waren auch nach der Erholungsphase vorhanden, wenn auch mit geringerer Schwere. Nierenschäden bei männlichen und weiblichen Ratten sowie Kardiomyopathien bei weiblichen Ratten bei der Dosis von 675 mg/kg KG/Tag wurden als adverse Effekte bewertet. Darüber hinaus wurden hämatologische Veränderungen bei Dosen von 225 und 675 mg/kg KG/Tag festgestellt, die ebenfalls als advers angesehen wurden, da sie dosisabhängig auftraten. Veränderungen der roten Blutzellen waren in der höchsten Dosisgruppe auch nach der 14-tägigen Erholungsphase vorhanden. Daher legte der Ausschuss einen NOAEL von 75 mg/kg KG/Tag fest.

3.1.3 Expositionsschätzung

Aufnahmewege und Expositionsszenarien: Die primäre Expositionsrouten für WS-23, WS-3 und WS-5 im Zusammenhang mit E-Zigaretten ist die Inhalation. Die Substanzen werden in den E-Liquids gelöst und durch Verdampfung in der E-Zigarette in ein Aerosol überführt, das direkt in die Atemwege gelangt. Die inhalative Exposition hängt von mehreren Faktoren ab, darunter von der Konzentration der Kühlstoffe im E-Liquid, dem Konsumverhalten der Nutzerinnen, der Effizienz des Verdampfungsgeräts und der daraus resultierenden inhalierten Aerosolmenge pro Zug. Neben der Inhalation können auch dermale Expositionen, z. B. durch Hautkontakt mit verschütteten E-Liquids, und in geringem Maße orale Expositionen, z. B. durch Verschlucken kleiner Mengen des Liquids auftreten. Jedoch werden diese Pfade bei der Betrachtung von E-Zigaretten im Vergleich zur inhalativen Aufnahme als weniger relevant eingeschätzt. Weitere potenzielle Expositionsquellen, wie etwa aus dem Lebensmittel- und Kosmetikbereich, wurden in dieser Risikobewertung nicht berücksichtigt. Diese könnten jedoch die Gesamtexposition gegenüber Kühlstoffen zusätzlich erhöhen.

WS-23

Eine vom Ministerium für Landwirtschaft und Verbraucherschutz des Landes Nordrhein-Westfalen durchgeführte Recherche in der EU-CEG-Datenbank ergab, dass von den

insgesamt rund 426 350 eingetragenen Produkten über 78 000 WS-23 enthalten. Hiervon weisen 43 % der Produkte einen WS-23-Gehalt kleiner 1,0 Gewichts-% auf, 49 % der Produkte haben einen Gehalt zwischen 1,0 und 4,0 Gewichts-% und 8 % der Produkte enthalten über 4,0 Gewichts-%. Des Weiteren wurde vom Landesamt für Natur, Umwelt und Verbraucherschutz Nordrhein-Westfalen (LANUV) eine Expositionsbewertung von WS-23 auf Grundlage der vom Importeur angegebenen Gehalte von 4,125 Gewichts-% in den betroffenen Einweg-E-Zigaretten vorgenommen. Bei den betroffenen Produkten handelt es sich um Einweg-E-Zigaretten,

In einer Studie mit 91 Teilnehmern aus Maryland betrug der durchschnittliche Konsum von E-Liquid 6,3 ml/Tag mit einer Schwankung zwischen 0,14 und 31 ml/Tag (Tillery et al., 2023). Eine weitere Studie, an der 309 Personen in Griechenland teilnahmen, von denen 82,5 % tägliche E-Zigaretten-Nutzer waren, ergab einen durchschnittlichen Liquid-Konsum von 5,1 ml/Tag (Diamantopoulou et al., 2019). In einer Untersuchung in Maryland mit 100 Teilnehmerinnen und Teilnehmern, die täglich und ausschließlich E-Zigaretten konsumierten, reichte der Konsum von 5 bis 240 ml E Liquid/Woche, wobei der durchschnittliche Konsum pro Tag 7,6 ml betrug (Aherrera et al., 2020). Eine andere in Deutschland durchgeführte Studie über das Konsumverhalten von Jugendlichen und jungen Erwachsenen ergab einen durchschnittlichen E-Liquid-Konsum von 2,1 ml/Tag bei einem Höchstverbrauch von 12 ml/Tag bei Verwendung von Einweg-E-Zigaretten. Bei wiederaufladbaren Geräten wurden täglich durchschnittlich 4,6 ml konsumiert, bei einem Höchstverbrauch von 40 ml/Tag (Gali et al., 2022).

Auf Grundlage der oben genannten Studien wurden drei Szenarien für den täglichen Konsum von E-Liquid betrachtet: niedrig, mittel und maximal mit Werten von 1, 5 bzw. 40 ml/Tag. Unter der Annahme eines Gehalts von 4 Gewichts-% WS-23 im E-Liquid (basierend auf EU-CEG-Daten) und einer Dichte von 1,1105 g/ml ergibt sich eine tägliche Aufnahme von etwa 44 mg WS-23 bei einem Konsum von 1 ml E-Liquid, 222 mg WS-23 bei 5 ml E-Liquid und 1.776 mg WS-23 bei 40 ml E-Liquid. Damit decken die Berechnungen einen Bereich von niedrigen bis hohen Verbrauchsannahmen ab. Die Dichte von 1,1105 g/ml wurde zuvor durch das Chemische und Veterinäruntersuchungsamt Ostwestfalen-Lippe (CVUA OWL) bei einem vergleichbaren E-Liquid bestimmt.

WS-3

Basierend auf Stichproben, die vom Chemischen und Veterinäruntersuchungsamt Sigmaringen getestet wurden, wurden Konzentrationen von WS-3 von bis zu 8,3 mg/ml festgestellt. Laut der EU-CEG-Datenbank wurde WS-3 in 20 619 eingetragenen Produkten gefunden, wobei 61 % dieser Produkte Konzentrationen zwischen 1 und 10 mg/ml aufwiesen und 18 % Konzentrationen zwischen 10,1 und 50 mg/ml. Ausgehend von diesen Daten wurde eine repräsentative Konzentration von 4 Gewichts-% WS-3 im E-Liquid für die weitere Bewertung festgelegt. Unter Berücksichtigung einer Dichte von 1,1105 g/ml sowie drei unterschiedlichen Verbrauchsmengen ergibt sich eine tägliche Aufnahme von etwa 44 mg WS-3 bei einem Konsum von 1 ml, 222 mg bei 5 ml und 1.776 mg bei 40 ml E-Liquid.

WS-5

Zur Konzentration von WS-5 in den verschiedenen E-Liquids liegen dem BfR keine offiziellen Messdaten vor. In einer vom Landesamt für Natur, Umwelt und Verbraucherschutz Nordrhein-Westfalen durchgeführten Recherche in der EU-CEG-Datenbank wurden jedoch

Konzentrationen von 1 bis 4 Gewichts-% ermittelt. Auf Grundlage dieser Daten wurde für die Expositionsabschätzung ein Gehalt von 4 Gewichts-% angesetzt. Aus diesen Daten und unter Berücksichtigung einer Dichte von 1,1105 g/ml sowie eines täglichen Konsums von 1 ml (niedrig), 5 ml (mittel) oder 40 ml (maximal) ergibt sich eine Aufnahme von etwa 44 mg WS-5 bei einem Konsum von 1 ml, 222 mg bei 5 ml und 1.776 mg bei 40 ml E-Liquid. Es muss jedoch berücksichtigt werden, dass der höchste angegebene Prozentsatz (4 Gewichts-%) verwendet wurde, um die maximale Exposition der Verbraucher abzubilden (Worst-Case-Annahme).

3.1.4 Risikocharakterisierung

WS-23

Nach oraler subchronischer Exposition, ergab sich aufgrund der beobachteten, behandlungsbedingten hepatischen und renalen Toxizität bei ≥ 10 mg/kg KG/Tag ein NOAEL von 5 mg/kg KG/Tag für WS-23 (siehe 3.1.2). Aus den vorliegenden Daten einer subakuten Inhalationstoxizitätsstudie mit WS-23 in Sprague-Dawley-Ratten (Wu et al. 2021) wurde für WS-23 ein inhalativer NOAEC von 342 mg/m^3 (29 mg/kg KG/Tag) ermittelt. Dennoch wird auf die Verwendung dieser inhalativen Daten als Grundlage für eine Bewertung verzichtet, da die Qualität der Studie mangelhaft ist.

Das LANUV nutzte für seine Bewertung von WS-23 in E-Zigaretten einen nachvollziehbaren Ansatz mit einer Sicherheitsmarge für die Exposition (Margin of Exposure, MOE) von 100. In der vorliegenden Risikobewertung für WS-23 wurde eine Sicherheitsmarge von 200 verwendet, um den Unsicherheitsfaktor von 2 für die Übertragung von Ergebnissen einer subchronischen Studie auf eine chronische Exposition zu berücksichtigen und so Langzeitwirkungen besser abzudecken (EFSA, 2012a).

Basierend auf dem Mittelwert des täglichen Konsums von 5 mL E-Liquid (siehe 3.1.3) und dem NOAEL von 5 mg/kg KG/Tag wurde ein Risiko für die Gesundheit der Verbraucher ermittelt, da die resultierenden MOE-Werte unter der Sicherheitsmarge von 200 liegen. Aufgrund des individuell sehr unterschiedlichen täglichen E-Liquid-Verbrauchs wurden MOE-Berechnungen mit drei verschiedenen Verbrauchsmengen durchgeführt (siehe Tabelle 1). In allen berechneten Szenarien wurde ein Gesundheitsrisiko mittels MOE-Ansatz ermittelt.

Als alternativer Ansatz wurde der DNEL berechnet und mit der abgeschätzten Exposition verglichen. Die Berechnung des DNELs für die inhalative Exposition von WS-23 erfolgt hier unter Berücksichtigung relevanter Unsicherheitsfaktoren gemäß den REACH-Leitlinien, basierend auf dem für Ratten ermittelten subchronischen NOAEL (5 mg/kg KG/Tag). Um den DNEL für die inhalative Exposition von WS-23 gemäß REACH-Richtlinien zu berechnen, muss der in der oralen Studie ermittelte NOAEL zunächst in einen inhalativen NOAEC (no observed adverse effect concentration) umgerechnet werden. Hierbei wurde eine Atemvolumenrate der Ratte von $1,15 \text{ m}^3/\text{kg KG pro Tag}$ für eine 24-stündige Exposition angesetzt (ECHA, 2012). Es wurde davon ausgegangen, dass – wie auch nach oraler Anwendung angenommen – 100 % der inhalativ aufgenommenen Substanz systemisch verfügbar sind. Somit ergibt sich ein NOAEC von $4,35 \text{ mg/m}^3$. Zur Ableitung eines chronischen DNELs für die allgemeine Bevölkerung wurde der NOAEC aus der o. a. Tierstudie durch einen kumulativen Unsicherheitsfaktor (AF) von 100 geteilt, der (gemäß REACH-Leitlinien) die folgenden Aspekte berücksichtigt: interspezifische Unterschiede zwischen Mensch und Ratte mit einem Gesamtfaktor von 2,5 (für toxikodynamische Unterschiede), interindividuelle Variabilität mit

einem AF von 10, Extrapolation von subchronischer auf chronische Exposition mit einem AF von 2. Für die Qualität der Datenbasis wurde ein weiterer AF von 2 aufgeschlagen, da der NOAEL zwar auf Basis eines verlässlichen Berichts des „Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives“ ausgewählt wurde, in dem Bericht jedoch nur sehr grobe Angaben zum Studiendesign, zur Validität der Studie und zu den gefundenen Effekten (lediglich: „histopathologische Läsionen der Niere“) genannt werden. Der Studienbericht liegt nicht vor.

Unter Berücksichtigung des kumulativen Unsicherheitsfaktors von 100, ergibt sich ein DNEL von 0,04 mg/m³ (Tabelle 1).

Tabelle 1. MOEs und RCRs für WS-23 bei verschiedenen Expositionsszenarien.

NOAEL (mg/kg KG/d)	E-Liquid-Verbrauch (ml/Tag)	WS-23-Aufnahme (mg/d)*	WS-23-Aufnahme (mg/m ³ /d)**	NOAEC, extrapoliert (mg/m ³)	MOE	DNEL (mg/m ³)_langfristig, Inhalation, allgemeine Bevölkerung, 24 h/d	RCR (Exposition/DNEL)
5	1	44,42	2,22	4,35	1,96	0,04	55,5
	5	222,10	11,11		0,39		277,8
	40	1776,80	88,84		0,05		2221,0

*Unter Annahme von 4 Gewichts-% WS-23, einer Dichte von 1,1105 g/mL und ** einem Atemvolumen von 20 m³/Person für 24 h.

Für die Bewertung des Stoffes WS-23 hat sich gezeigt, dass sowohl der MOE-Ansatz als auch die DNEL-Methode zu vergleichbaren Ergebnissen führen, insbesondere im Hinblick auf das Risikopotenzial von WS-23. Dies unterstreicht die Konsistenz der beiden Ansätze und bietet zusätzliche Sicherheit bei der toxikologischen Bewertung. Die Risikocharakterisierung zeigt, dass die derzeitige geschätzte Exposition gegenüber WS-23, insbesondere bei intensivem Gebrauch von E-Zigaretten, ein erhebliches Gesundheitsrisiko bzgl. systemischer Effekte auf Leber und Nieren darstellen könnte: Bei den angenommenen unterschiedlichen E-Liquid-Verbrauchslevels (1, 5 und 40 ml pro Tag) fallen alle berechneten MOE-Werte (zwischen 0,05 und 1,96) deutlich unter die Sicherheitsmarge von 200 (inkl. Extrapolation von subchronischer auf chronische Exposition mit einem AF von 2). Dies sowie die Überschreitung des RCR von 1 deuten darauf hin, dass eine Gefahr für die Gesundheit (Leber- und Niereneffekte), einschließlich chronischer Effekte, nicht ausgeschlossen werden kann. Bzgl. schädigender Wirkungen in der Lunge nach inhalativer Aufnahme kann aufgrund fehlender, robuster Daten keine Aussage getroffen werden.

WS-3

Für WS-3 wurde ein NOAEL von 8 mg/kg KG/Tag in einer 28-tägigen Studie an Ratten ermittelt (siehe 3.1.2). Die in Tabelle 2 berechnete Aufnahme von WS-3 berücksichtigt unterschiedliche Mengen des E-Liquid-Konsums (siehe 3.1.3). In der vorliegenden Risikobewertung für WS-3 wurde eine Sicherheitsmarge von 600 verwendet, um den Unsicherheitsfaktor von 6 für die Übertragung von Ergebnissen einer subakuten Studie auf eine chronische Exposition zu berücksichtigen und so Langzeitwirkungen besser abzudecken (EFSA, 2012a). Unter Berücksichtigung dieser Faktoren liegen die ermittelten MOEs für alle betrachteten Expositionsabschätzungen mit Werten zwischen 0,08 und 3 deutlich unter der angewandten Sicherheitsmarge von 600 (Tabelle 2), was ein Risiko für die Gesundheit der Verbraucher ausweist.

Als alternativer Ansatz wurde auch hier der DNEL berechnet und mit der ermittelten Exposition verglichen. Um den DNEL für die inhalative Exposition von WS-3 gemäß REACH-Richtlinie zu berechnen, muss der in der oralen subakuten Studie ermittelte NOAEL (8 mg/kg KG/Tag) zunächst in einen NOAEC umgerechnet werden (siehe WS-23). Auch hier wurde davon ausgegangen, dass – wie auch nach oraler Anwendung angenommen – 100 % der inhalativ aufgenommenen Substanz vollständig systemisch verfügbar ist. Somit ergibt sich ein NOAEC von 6,96 mg/m³. Zur Ableitung des DNELs wurde der NOAEC durch einen kumulativen Unsicherheitsfaktor (AF) von 150 geteilt, der die folgenden Aspekte gemäß REACH-Leitlinien berücksichtigt: interspezifische Unterschiede zwischen Mensch und Ratte mit einem Gesamtfaktor von 2,5 (für toxikodynamische Unterschiede), interindividuelle Variabilität mit einem AF von 10, Extrapolation von subakuter (28 Tage) auf chronische Exposition mit einem AF von 6. Für die Qualität der Datenbasis wurde kein weiterer AF aufgeschlagen, da der NOAEL auf Basis verlässlicher Angaben aus der ECHA-Datenbank stammt. Der Studienbericht liegt jedoch nicht vor. Die Berechnungen ergaben einen DNEL von 0,05 mg/m³.

Tabelle 2: MOE und RCR für WS-3 bei verschiedenen Expositionsszenarien.

NOAEL (mg/kg KG/d)	E-Liquid-Verbrauch (ml/d)	WS-3-Aufnahme (mg/d)*	WS-3-Aufnahme (mg/m ³ /d)**	NOAEC (mg/m ³)	MOE	DNEL (mg/m ³)_langfristig, Inhalation, allgemeine Bevölkerung, 24 h/d	RCR (Exposition/DNEL)
8	1	44,42	2,22	6,96	3,14	0,05	44,4
	5	222,10	11,11		0,63		222,2
	40	1776,80	88,84		0,08		1776,8

*Unter Annahme von 4 Gewichts-% WS-3, einer Dichte von 1,1105 g/ml und ** einem Atemvolumen von 20 m³/Person für 24 h.

Für die Bewertung von WS-3 zeigen der MOE-Ansatz und die DNEL-Methode vergleichbare Ergebnisse, was die Konsistenz der toxikologischen Bewertung bestätigt. Bei den angenommenen unterschiedlichen E-Liquid-Verbrauchslevels (1, 5 und 40 ml pro Tag) fallen alle berechneten MOE-Werte deutlich unter die empfohlene Sicherheitsmarge von 600 (inkl. Extrapolation von subakuter auf chronische Exposition mit einem AF von 6). Dies deutet auf ein erhöhtes gesundheitliches Risiko bei Verwendung des Stoffes in E-Liquids hin. Ebenso deuten die errechneten RCRs von > 1 darauf hin, dass die Verwendung von WS-3 in E-Liquids mit einem erhöhten Gesundheitsrisiko (Leber- und Niereneffekte) verbunden ist. Auch hier wird darauf hingewiesen, dass aufgrund der begrenzten Datenlage keine Aussagen zu lokalen Effekten in der Lunge nach Inhalation des Stoffes getroffen werden können.

WS-5

Für die Berechnung des MOE für WS-5 wurde ein NOAEL von 75 mg/kg KG/Tag und ein WS-5-Anteil von 4 Gewichts-% herangezogen (siehe 3.1.2 und 3.1.3).

Die Exposition wurde wiederum für drei Konsummengen extrapoliert, wobei die MOE-Werte durchweg unter der festgelegten Sicherheitsmarge von 200 lagen, was darauf hinweist, dass ein Gesundheitsrisiko nicht ausgeschlossen werden kann (Tabelle 3).

Als alternativer Ansatz wurde auch hier der DNEL berechnet und mit der ermittelten Exposition verglichen. Die Berechnung des DNEL für die inhalative Exposition von WS-5 erfolgt hier unter Berücksichtigung relevanter Unsicherheitsfaktoren gemäß den REACH-

Richtlinien, basierend auf dem für Ratten ermittelten NOAEL (75 mg/kg KG/Tag). Um den DNEL für die inhalative Exposition von WS-5 gemäß REACH-Richtlinien zu berechnen, muss der in der oralen Studie ermittelte NOAEL zunächst in einen NOAEC umgerechnet werden (siehe oben). Auch hier wurde davon ausgegangen, dass – wie auch nach oraler Anwendung angenommen – 100 % der inhalativ aufgenommenen Substanz systemisch verfügbar sind. Somit ergibt sich ein NOAEC von 65,22 mg/m³. Zur Ableitung des DNELs wurde der NOAEC durch einen kumulativen Unsicherheitsfaktor (AF) von 100 geteilt, der die folgenden Aspekte berücksichtigt: interspezifische Unterschiede zwischen Mensch und Ratte mit einem Gesamtfaktor von 2,5 (für toxikodynamische Unterschiede), interindividuelle Variabilität mit einem AF von 10, Extrapolation von subchronischer auf chronische Exposition mit einem AF von 2. Für die Qualität der Datenbasis wurde ein weiterer AF von 2 aufgeschlagen. Der Studienbericht liegt nicht vor.

Unter Berücksichtigung des kumulativen Unsicherheitsfaktors von 100, ergibt sich ein DNEL von 0,65 mg/m³ (Tabelle 3).

Tabelle 3: MOE und RCR für WS-5 bei verschiedenen Expositionsszenarien.

NOAEL (mg/kg KG/d)	E-Liquid-Verbrauch (ml/d)	WS-5-Aufnahme (mg/d)*	WS-5-Aufnahme (mg/m ³ /d)**	NOAEC (mg/m ³)	MOE	DNEL (mg/m ³)_ langfristig, Inhalation, allgemeine Bevölkerung, 24 h/d	RCR (Exposition/DNEL)
75	1	44,42	2,22	65,22	29,38	0,65	3,4
	5	222,10	11,11		5,87		17,1
	40	1776,80	88,84		0,73		136,7

*Unter Annahme von 4 Gewichts-% WS-5, einer Dichte von 1,1105 g/ml und ** einem Atemvolumen von 20 m³/Person für 24 h.

Für die Bewertung von WS-5 zeigen der MOE-Ansatz und die DNEL-Methode vergleichbare Ergebnisse, was die Konsistenz und Zuverlässigkeit der toxikologischen Bewertung unterstreicht. Die Risikocharakterisierung zeigt, dass alle berechneten MOE unter dem Wert von 200 liegen. Dies deutet auf eine unzureichende Sicherheitsmarge hin, insbesondere bei höheren Konsummengen, was darauf hinweist, dass ein Gesundheitsrisiko nicht ausgeschlossen werden kann. Außerdem kommt es zu einer deutlichen Überschreitung der RCRs über den Wert von 1. Dies deutet darauf hin, dass bei allen ermittelten Expositionsszenarien systemische toxische Wirkungen, wie z. B. Niereneffekte und Kardiomyopathie, einschließlich chronischer Effekte, nicht ausgeschlossen werden können. Erneut wird darauf hingewiesen, dass aufgrund mangelnder Daten keine Aussagen zu lokalen Effekten in der Lunge nach Inhalation des Stoffes getroffen werden können.

3.2 Handlungsrahmen, Empfehlung von Maßnahmen

Festlegung von Expositionsgrenzwerten und Mengenbeschränkungen: Angesichts der festgestellten möglichen gesundheitlichen Risiken, vor allem bezüglich der systemischen Toxizität (Schädigung der Leber und Nieren), die von den Stoffen ausgehen kann, jedoch insbesondere hinsichtlich der sehr niedrigen MOEs und sehr hohen RCRs für WS-23, WS-3 und WS-5, wird von der Verwendung dieser Kühlstoffe in E-Liquids abgeraten. Weitere mögliche Expositionsquellen, etwa aus dem Lebensmittel- und Kosmetikbereich, wurden bei dieser Risikobewertung nicht berücksichtigt, diese könnten den MOE bzw. RCR allerdings zusätzlich belasten.

Zusätzlich sollte die Genotoxizität, insbesondere die klastogene Wirkung, von WS-3, WS-5 und WS-23 weiter untersucht werden, um die Erstellung eines vollständigen Risikoprofils zu ermöglichen.

3.3 Weitere Aspekte

Die aktuelle Forschung liefert klare Hinweise darauf, dass der Einsatz von synthetischen Kühlstoffen wie WS-23 in E-Zigaretten das Konsumverhalten und die Attraktivität dieser Produkte erheblich beeinflussen kann. So haben z. B. Tackett et al. (2023) in einer klinischen Studie gezeigt, dass die Zugabe von WS-23 zu E-Zigarettenflüssigkeiten eine signifikante Erhöhung der Nutzerzufriedenheit und -akzeptanz bewirkt. Insbesondere wurden die Produkte mit WS-23 als angenehmer, kühler und weniger rau empfunden, was zu einer gesteigerten Bereitschaft führte, diese Produkte erneut zu verwenden, unabhängig von der Basisgeschmacksrichtung, der Nikotinkonzentration oder dem Tabakkonsumstatus der Teilnehmerinnen und Teilnehmer. Diese Befunde deuten darauf hin, dass WS-23 eine zentrale Rolle dabei spielt, das Vaping-Erlebnis attraktiver zu gestalten und möglicherweise die Hemmschwelle für den Konsum zu senken, insbesondere bei unerfahrenen oder jungen Nutzerinnen und Nutzern. Zusätzlich zur Verbesserung des sensorischen Erlebnisses zeigt eine gezielte Recherche in PubMed und anderen bibliografischen Quellen von Talhout et al. (2023), dass Kühlmittel wie WS-23 durch die Aktivierung von TRPM8-Rezeptoren die Irritationen, die durch Nikotin und andere Bestandteile des Aerosols verursacht werden, verringern können. Diese Reduktion der sensorischen Schärfe fördert nicht nur die Akzeptanz des Produkts, sondern könnte auch das inhalative Verhalten verändern, indem es tiefere, schnellere und größere Züge erleichtert. Diese Verhaltensänderungen könnten zu einer erhöhten Nikotinaufnahme und einer damit verbundenen stärkeren Abhängigkeit führen.

Die genannten Studien unterstreichen, dass synthetische Kühlmittel wie WS-23 nicht nur die Attraktivität von E-Zigaretten erhöhen, sondern auch das inhalative Verhalten und die damit verbundene Nikotinaufnahme beeinflussen können. Besonders besorgniserregend ist dabei die potenzielle Wirkung auf junge und unerfahrene Nutzerinnen und Nutzer, bei denen die Hemmschwelle für den Einstieg in den Konsum von Nikotinprodukten gesenkt werden könnte.

Von Relevanz ist zudem die Tatsache, dass diese synthetischen Kühlstoffe in Produkten eingesetzt werden, um möglicherweise regulatorische Beschränkungen für Menthol in konventionellen Tabakerzeugnissen und neuartigen Tabakerzeugnissen zu umgehen. Da diese Stoffe geruchlos sind, fallen sie nicht unter die Definition „charakteristischer Aromen“, was sie zu einer effektiven Methode macht, bestehende und zukünftige Regulierungen zu unterlaufen. Darüber hinaus zeigt eine weitere Studie aus den USA von Jabba et al. (2023), dass synthetische Kühlstoffe auch in anderen nikotinhaltigen Produkten, wie beispielsweise in oralen Nikotinbeuteln, verwendet werden, um die Attraktivität dieser Produkte zu steigern.

Weitere Informationen auf der BfR-Website zu E-Zigaretten

Fragen und Antworten: E-Zigaretten – Alles andere als harmlos
https://www.bfr.bund.de/de/e_zigaretten_alles_andere_als_harmlos-129574.html

BfR-Podcast: E-Zigaretten: Chemikalien-Dampf mit ungeklärten Langzeitfolgen
<https://podcast.bfr.bund.de/5-e-zigaretten-chemikalien-dampf-mit-ungeklarten-langzeitfolgen-005>

BfR-Wissenscomic „Was sagt die Wissenschaft?“
<https://www.bfr.bund.de/cm/343/was-sagt-die-wissenschaft-der-bfr-wissens-comic-e-zigarette.pdf>

4 Referenzen

- Aherrera, A., Aravindakshan, A., Jarmul, S., et al. (2020). E-cigarette use behaviors and device characteristics of daily exclusive e-cigarette users in Maryland: implications for product toxicity. *Tobacco Induced Diseases*, 18.
- Api, A. M., Bartlett, A., Belsito, D., et al. (2024). RIFM fragrance ingredient safety assessment, 2-isopropyl-N, 2, 3-trimethylbutyramide, CAS registry number 51115-67-4. *Food and Chemical Toxicology*, 192, 114844.
- BfR. (2015). Gesundheitliche Bewertung von Zusatzstoffen für Tabakerzeugnisse und elektronische Zigaretten. Stellungnahme Nr. 045/2015 des BfR vom 30. Juli 2015. <https://www.bfr.bund.de/cm/343/gesundheitsliche-bewertung-von-zusatzstoffen-fuer-tabakerzeugnisse-und-elektronische-zigaretten.pdf> (Letzter Abruf 18.09.2024)
- CORESTA. (2023). Evaluation of synthetic cooling agents WS-3 and WS-23 in 90-day inhalation toxicity studies. <https://www.coresta.org/abstracts/evaluation-synthetic-cooling-agents-ws-3-and-ws-23-90-day-inhalation-toxicity-studies>. (Letzter Abruf 25.11.2024)
- Diamantopoulou, E., Barbouni, A., Merakou, K., Lagiou, A., & Farsalinos, K. (2019). Patterns of e-cigarette use, biochemically verified smoking status and self-reported changes in health status of a random sample of vapes shops customers in Greece. *Internal and emergency medicine*, 14(6), 843-851.
- ECHA. (2012). Guidance on Information Requirements and Chemical Safety Assessment. Chapter R.8: Characterisation of dose [concentration]-response for human health, Version 2.1
- ECHA. (2016). Guidance on Information Requirements and Chemical Safety Assessment. Part E: Risk Characterisation, Version 3.0

ECHA. (o. D.). CL Inventory-Datenbank: Stoffdetails (ID 123682).

<https://echa.europa.eu/de/information-on-chemicals/cl-inventory-database/-/discli/details/123682> (letzter Abruf 19.11.2024).

EFSA. (2012a). Scientific Committee; Guidance on selected default values to be used by the EFSA Scientific Committee, Scientific Panels and Units in the absence of actual measured data. *EFSA Journal* 2012;10(3):2579.

EFSA. (2012b). Panel on Food Contact Material, Enzymes, Flavourings and Processing Aids (CEF); Scientific Opinion on Flavouring Group Evaluation 94, Revision 1 (FGE.94Rev1): Consideration of aliphatic amines and amides evaluated in an addendum to the group of aliphatic and aromatic amines and amides evaluated by the JECFA (68th meeting). *EFSA Journal* 2012;10(6):2747. [30 pp.]. doi:10.2903/j.efsa.2012.2747.
www.efsa.europa.eu/efsajournal

EFSA. (2014). Scientific Opinion on Flavouring Group Evaluation 94, Revision 2 (FGE.94Rev2): Consideration of aliphatic amines and amides evaluated in an addendum to the group of aliphatic and aromatic amines and amides evaluated by the JECFA (68th meeting). <https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.2903/j.efsa.2014.3622> (letzter Abruf 01.10.2024).

EFSA CEF Panel (EFSA Panel on Food Contact Materials, Enzymes, Flavourings and Processing Aids). (2015). Scientific Opinion on Flavouring Group Evaluation 86, Revision 2 (FGE.86Rev2): Consideration of aliphatic and arylalkyl amines and amides evaluated by JECFA (65th meeting). *EFSA Journal* 2015;13(1):3998, 49 pp. doi:10.2903/j.efsa.2015.3998.
<https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.2903/j.efsa.2015.3998>

EFSA. (2008). Scientific Opinion of the Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Materials in Contact with Food on a request from Commission on Flavouring Group Evaluation 86, (FGE.86) Consideration of aliphatic and aromatic amines and amides evaluated by JECFA (65th meeting) *The EFSA Journal* (2008) 745, 1-45.
<https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.2903/j.efsa.2008.745> (letzter Abruf 19.09.2024).

EFSA. (2023). Margin of Exposure. <https://www.efsa.europa.eu/en/topics/topic/margin-exposure> (letzter Abruf 18.09.2024).

Gali, K., Kastaun, S., Pischke, C. R., & Kotz, D. (2022). Trends and consumption patterns in the use of e-cigarettes among adolescents and young adults in Germany (the DEBRA study). *Addictive behaviors*, 133, 107375.

Jabba, S. V., Erythropel, H. C., Torres, D. G., Delgado, L. A., Woodrow, J. G., Anastas, P. T., Zimmerman, J., & Jordt, S. E. (2022). Synthetic cooling agents in US-marketed e-cigarette refill liquids and popular disposable e-cigarettes: chemical analysis and risk assessment. *Nicotine and Tobacco Research*, 24(7), 1037-1046.

Jabba, S. V., Erythropel, H. C., Woodrow, J. G., et al. (2023). Synthetic cooling agent in oral nicotine pouch products marketed as 'Flavour-Ban Approved'. *Tobacco Control*.

Joint Expert Committee on Food Additives, ed. Evaluation of Certain Food Additives: Sixty-Ninth Report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives; [Rome, 17-26 June 2008]; 2009. <https://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v952je01.pdf>

Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. (2016). Evaluation of certain food additives: eighty-second report of the Joint FAO. World Health Organization. <https://inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v1000je01.pdf>

Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. Meeting (68th: 2007: Geneva, Switzerland), WHO technical report series; no. 947. https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/43870/9789241209472_eng.pdf?sequence=1

Manevski, M., Yogeswaran, S., Rahman, I., Devadoss, D., & Chand, H. S. (2022). E-cigarette synthetic cooling agent WS-23 and nicotine aerosols differentially modulate airway epithelial cell responses. *Toxicology Reports*, 9, 1823-1830.

Miyata, K. (1995). Summary of 28-day repeated dose oral toxicity study of WS-3. Unpublished report to the Flavor Manufacturers Association. Submitted to WHO by the Flavor and Extract Manufacturers Association of the United States, Washington DC, USA.

OECD. (2024). Test No. 403: Acute Inhalation Toxicity, OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Section 4, OECD Publishing, Paris. <https://www.oecd-ilibrary.org/docserver/9789264070608-en.pdf> (letzter Abruf 19.11.2024).

OECD. (2018a). Test No. 412: Subacute Inhalation Toxicity: 28-Day Study, OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Section 4, OECD Publishing, Paris. <https://doi.org/10.1787/9789264070783-en> (letzter Abruf 19.11.2024).

OECD. (2018b). Test No. 413: Subchronic Inhalation Toxicity: 90-day Study, OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Section 4, OECD Publishing, Paris. <https://doi.org/10.1787/9789264070806-en> (letzter Abruf 19.11.2024).

Oldham, M. J., Desai, R. W., Randazzo, J., Lalonde, G., & Weil, R. (2023). Evaluation of the toxicity of WS-5 in a 90-days nose-only exposure in sprague-dawley rats. *Toxicology Research and Application*, 7, 23978473231169078.

Omaiye, E. E., Luo, W., McWhirter, K. J., Pankow, J. F., & Talbot, P. (2022). Flavour chemicals, synthetic coolants and pulegone in popular mint-flavoured and menthol-flavoured e-cigarettes. *Tobacco control*, 31(e1), e3-e9.

Tackett, A. P., Han, D. H., Peraza, N. et al. (2023). Effects of 'Ice' flavoured e-cigarettes with synthetic cooling agent WS-23 or menthol on user-reported appeal and sensory attributes. *Tobacco Control*.

Talhout, R., & Leventhal, A. M. (2023). 2. Additives that facilitate inhalation, including cooling agents, nicotine salts and flavourings. WHO Technical Report Series, (1047).

Tillery, A., Aherrera, A., Chen, R., et al. (2023). Characterization of e-cigarette users according to device type, use behaviors, and self-reported health outcomes: Findings from the EMIT study. *Tobacco Induced Diseases*, 21.

Wong, M., Martinez, T., Tran, M., et al. (2023). A synthetic coolant (WS-23) in disposable electronic cigarettes impairs cytoskeletal function in EpiAirway microtissues exposed at the air liquid interface. *Scientific Reports*, 13(1), 16906.

Wu, Z. H., Liu, Y. S., Li, X. D., Xu, T., Xu, J., Yang, X. M., Ma, R., & Jiang, X. T. (2021). Acute and subacute inhalation toxicity assessment of WS-23 in Sprague–Dawley rats. *Journal of Applied Toxicology*, 41(11), 1826-1838.

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.

Impressum

Herausgeber:

Bundesinstitut für Risikobewertung

Max-Dohrn-Straße 8-10

10589 Berlin

T +49 30 18412-0

F +49 30 18412-99099

bfr@bfr.bund.de

bfr.bund.de

Anstalt des öffentlichen Rechts

Vertreten durch den Präsidenten Professor Dr. Dr. Dr. h. c. Andreas Hensel

Aufsichtsbehörde: Bundesministerium für Ernährung und Landwirtschaft

USt-IdNr: DE 165 893 448

V.i.S.d.P: Dr. Suzan Fiack



gültig für Texte, die vom BfR erstellt wurden

Bilder/Fotos/Grafiken sind ausgenommen, wenn nicht anders gekennzeichnet

BfR | Risiken erkennen –
Gesundheit schützen