



Gutachten zur Toxizität von Inhaltsstoffen in E-liquids

Inhaltsverzeichnis

1.	Ausgangslage und Fragestellung	3
2.	Datenlage, Vorgehen	3
3.	Einleitung	4
3.1	Rechtliche Lage in der CH	4
3.2	Allgemeines zu E-Zigaretten	5
4.	Inhaltsstoffe in E-liquids	5
5.	Gesundheitsgefahren durch Inhalation von E-liquids	7
5.1	Aromastoffe	9
5.2	Trägerstoffe	10
6.	Risikobewertung	11
6.1	Aromastoffe	14
6.2	Trägerstoffe	15
7.	Schlussfolgerung	16
8.	Referenzen	16
9.	Anhang	19

Impressum

Empfohlene Zitierung	Herausgeber: Bundesamt für Lebensmittelsicherheit und Veterinärwesen (BLV) Titel: Gutachten zur Toxizität von Inhaltsstoffen in E-liquids Ort: Bern Datum: 05.01.2022
Version	Januar 2022
Vertrieb	Bundesamt für Lebensmittelsicherheit und Veterinärwesen (BLV) https://www.blv.admin.ch

1. Ausgangslage und Fragestellung

E-Zigaretten haben in den letzten Jahren als Alternative zu konventionellen Tabakprodukten eine starke Zunahme erlebt. Sie werden oft als gesündere Alternative zu herkömmlichen Zigaretten beworben, da bei der Verwendung kein Tabak verbrannt wird, sondern eine Flüssigkeit erhitzt und in ein Aerosol umgewandelt wird¹. Diese als E-liquid verkaufte Flüssigkeit ist eine Mischung aus Lösungsmitteln, Zusatz- und Aromastoffen sowie teils Nikotin. Sie kann entweder in offenen Nachfüllfläschchen oder in geschlossenen Kartuschen gekauft werden. Konsumenten mischen die E-liquids mitunter auch selber zusammen. Auch wenn das Dampfen von E-liquids mit grosser Wahrscheinlichkeit zu geringeren Schäden für die Gesundheit als Tabakzigaretten führt, ist es jedoch nicht harmlos. In den letzten Jahren ist die Zahl der Studien zu möglichen gesundheitsschädigenden Effekten von E-Zigaretten stark angestiegen. Klinische Daten zeigen, dass E-Zigaretten ähnlich wie konventionelle Tabakprodukte zu gesundheitlichen Problemen wie Lungenreizungen oder Herzproblemen führen können. Die beobachteten Effekte lassen sich nur selten auf einzelne Substanzen zurückführen, da kontrollierte Studien am Menschen fehlen. Das plötzliche und gehäufte Auftreten schwerer Lungenerkrankungen mit Todesfällen im Zusammenhang mit E-Zigaretten bzw. dem Dampfen von E-Zigaretten (EVALI) Ende 2019 in den USA zeigt, wie wichtig die Kenntnisse über die Zusammensetzung und die Toxizität von E-liquids sind. Die Fälle erstreckten sich über die ganze U.S.A. und wurden in Zusammenhang gebracht mit THC- und Vitamin-E-Acetat-haltigen E-liquids. Das CDC schliesst aber einen Beitrag weiterer Chemikalien in einigen Fällen nicht aus (CDC 2020). E-liquids enthalten verschiedenste potentiell toxische Chemikalien, von denen die meisten auch im Aerosol zu finden sind. Gerade Geräte der neueren Generation können durch die stärkere Spannung am Heizelement recht hohe Temperaturen erreichen, was zu einer höheren Aerosolproduktion und entsprechend hohen Stoffkonzentrationen im Aerosol führt. Viele Stoffe in E-liquids sind zwar in Lebensmitteln zugelassen und gelten dort als sicher, jedoch ist fast nichts bekannt über deren inhalative Toxizität. Dies gilt ganz besonders für Aromastoffe, die in E-liquids in grosser Anzahl vorkommen. Für den Gesundheitsschutz der Konsumenten ist es daher wichtig, die Inhaltsstoffe in E-liquids zu analysieren und sie hinsichtlich ihrer gesundheitsschädlichen Wirkung bei Inhalation zu überprüfen. In diesem wissenschaftlichen Bericht soll die Frage zu gesundheitsschädlichen Effekten durch Inhaltsstoffe von E-liquids analysiert werden. Ein Fokus soll insbesondere auf einen möglichen Einfluss von Aromastoffen gelegt werden. Auf die generelle Frage, ob E-Zigaretten weniger schädlich als konventionelle Tabakprodukte sind, wird nicht eingegangen. Auch die Effekte von Nikotin auf die Gesundheit werden in diesem Bericht nicht diskutiert. Der Fokus dieses Berichts liegt darin, mögliche problematische Stoffe oder Stoffgruppen in E-liquids zu identifizieren und zu diskutieren, wie die Risikobewertung von Inhaltsstoffen in E-liquids durchgeführt werden sollte.

2. Datenlage, Vorgehen

Wir stützen uns bei der Bewertung von Inhaltsstoffen aus E-liquids auf:

- **Scientific Committee on Health, Environmental and Emerging Risks (SCHEER) 2021** Stellungnahme zu E-Zigaretten
- **Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks (SCENIHR) 2016a und b** Stellungnahmen zu Zusatzstoffen in Tabakerzeugnissen
- **Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) 2015** Gesundheitliche Bewertung von Zusatzstoffen für Tabakerzeugnisse und elektronische Zigaretten
- **Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) 2021** Zusatzstoffe in Tabak und E-Zigaretten: Hinweise auf gesundheitliche Beeinträchtigungen
- **National Institute for Public Health and the Environment (RIVM) 2014**, Niederlande, Bericht zu den Gesundheitsrisiken von E-Zigaretten
- **World Health Organization (WHO) 2016** Bericht zu ENDS und ENNDS²
- Ergänzende **PubMed**-Literatursuche zu Studien neueren Datums sowie zu spezifischen Inhaltsstoffen in E-Zigaretten und deren Gesundheitsschädlichem Potential

¹ Aus technischer Sicht ist der Begriff «Dampfen», der umgangssprachlich für das «Rauchen» von E-Zigaretten verwendet wird, nicht korrekt. Bei der Erhitzung entsteht kein homogener Dampf, sondern eine Mischung aus Gas und flüssigen Teilchen, d.h. ein Aerosol. In diesem Bericht wird der Einfachheit halber dennoch der Begriff Dampfen verwendet.

² Electronic Nicotine Delivery Systems and Electronic Non-Nicotine Delivery Systems

Der Bericht des SCHEER (2021) widerspiegelt die aktuellste wissenschaftliche Stellungnahme eines behördlichen Europäischen Gremiums zu E-Zigaretten und hat für die Risikobewertung von E-Zigaretten eine wichtige Bedeutung. Für die Risikobewertung stützt sich das SCHEER (2021) zu einem grossen Teil auf einen Bericht des RIVM in holländischer Sprache (Visser et al. 2014; nur Zusammenfassung in Englisch). Die Risikobewertung ist deshalb nicht ohne Weiteres nachvollziehbar.

Auch das BfR hat E-Zigaretten bzw. gewisse Inhalts- und Zusatzstoffe gesundheitlich bewertet, zuletzt 2021 (BfR 2021). Informationen zu einzelnen Inhaltsstoffen finden sich auch in den Stellungnahmen des SCENIHR (2016 a und b) zu Zusatzstoffen in Tabakerzeugnissen, da viele der in E-liquids häufig verwendeten Inhaltsstoffe auch als Zusatzstoffe in konventionellen Tabakprodukten verwendet werden. In Ergänzung zu den genannten behördlichen Stellungnahmen wurde in Pubmed eine Suche durchgeführt (mit den Stichworten «Electronic nicotine delivery systems» (MeSH term), «health effects» und «flavo(u)rs»). Es wurde speziell nach Reviews gesucht. Die Suche nach «Electronic nicotine delivery systems» AND flavo(u)rs ergab 81 Resultate, jene nach «Electronic nicotine delivery systems» AND health effects 303 (Stand: 01.06.2021). Für letztere wurden aus Ressourcengründen nur die ersten 30 Resultate, geordnet nach «Best match», angeschaut. Ausgehend von den Literaturreferenzen in den gefundenen Reviews sowie im Bericht des SCHEER wurden zum Teil weitere Publikationen miteinbezogen.

3. Einleitung

3.1 Rechtliche Lage in der CH

E-Zigaretten und zugehörige Kartuschen fallen aktuell unter das Lebensmittelrecht und gelten als Gebrauchsgegenstände. Für solche Produkte ist kein Bewilligungs- oder Zulassungsverfahren vorgesehen. Mit dem künftigen Bundesgesetz über Tabakprodukte und elektronische Zigaretten wird aber eine Meldepflicht für E-Zigaretten eingeführt. Ein neues Produkt muss beim BAG gemeldet werden. In einer Meldung enthalten sein müssen Angaben über die Zusammensetzung, d.h. über alle in E-Zigaretten verwendeten Substanzen. Diese Angaben werden zwecks Information der Öffentlichkeit im Internet veröffentlicht. Da das Aromaprofil aufgrund des Fabrikationsgeheimnisses nicht im Einzelnen offengelegt werden darf, besteht hinsichtlich den Aromastoffen in E-Zigaretten weiter Regelungsbedarf.

Gemäss Lebensmittel- und Gebrauchsgegenständeverordnung vom 16. Dezember 2016 (LGV SR 817.02) müssen E-Zigaretten bei bestimmungsgemäsem Gebrauch sicher sein und dürfen Stoffe nur in Mengen abgeben, die gesundheitlich unbedenklich sind (Art. 61 Abs. 1 LGV SR 817.02). Auch ist der Zusatz von Substanzen, die den Erzeugnissen pharmakologische Wirkungen verleihen, verboten (Art. 61 Abs. 2. LGV SR 817.02). Dies gilt auch für CBD (Cannabidiol). Gesetzlich festgelegte Höchstwerte für pharmakologisch aktive Substanzen in E-liquids gibt es zurzeit nicht. Der Inverkehrbringer muss daher im Rahmen der Selbstkontrolle sicherstellen, dass der Gehalt an Substanzen dem E-liquid keine pharmakologische Wirkung verleiht. Nikotinhaltige E-Zigaretten dürfen daher nach der Schweizer Lebensmittelgesetzgebung nicht in Verkehr gebracht werden.

Mit dem Urteil des Bundesverwaltungsgerichts vom 24.4.2018 können nikotinhaltige E-Zigaretten dennoch, gestützt auf das Cassis-de-Dijon-Prinzip (siehe Bundesgesetz über die technischen Handelshemmnisse - THG; SR 946.51), aus der EU oder aus dem EWR in der Schweiz in Verkehr gebracht werden. Voraussetzung ist, dass die Produkte die technischen Anforderungen eines EU- oder EWR-Mitgliedstaates erfüllen und in diesem Staat rechtmässig im Verkehr sind. Da in der EU gemäss der Richtlinie für Tabakerzeugnisse vom 19. Mai 2014 (2014/40/EU) bestimmte Zusatzstoffe verboten sind, dürfen in die Schweiz eingeführte, nikotinhaltige E-liquids demnach bestimmte Zusatzstoffe wie z.B. solche, die den Eindruck erwecken, dass das Tabakerzeugnis einen gesundheitlichen Nutzen hätte oder geringere Gesundheitsrisiken berge, nicht enthalten. Die Verantwortung für den Erlass von Regelungen für Aromen in E-Zigaretten hat die EU den Mitgliedstaaten überlassen. Darauf basierend hat beispielsweise Deutschland in der Tabakerzeugnisverordnung vom 27. April 2016 (TabakerzV) Verbote erlassen für einige Aromastoffe wie Diacetyl oder Cumarin. Im Schweizer Recht gibt es solche Verbote aktuell nicht, länderspezifische Regelungen sind beim Inverkehrbringen in der Schweiz im Rahmen des Cassis-de-Dijon-Prinzips aber einzuhalten.

3.2 Allgemeines zu E-Zigaretten

E-Zigaretten gibt es in vielen verschiedenen Formen (**Abbildung 1**), der Aufbau ist aber immer derselbe. E-Zigaretten bestehen immer aus einer Batterie zur Stromerzeugung, aus einem elektrischen Heizelement (Verdampfer) und aus einer Kartusche mit dem E-liquid (DKFZ 2020). Die Geräte werden laufend weiterentwickelt und sind inzwischen sehr leistungsstark. Geräte der vierten Generation können durch ihrer hohen Wattzahl (bis zu 300 Watt) Temperaturen bis 300 °C erreichen (DKFZ 2020). Die Gerätetechnik hat einen wesentlichen Einfluss auf das Gesundheitsrisiko von E-Zigaretten, da bei hohen Temperaturen mehr Aerosol generiert wird und auch das Risiko der Pyrolyse der Trägersubstanzen steigt (DKFZ 2015). Auch für das Befüllen der E-Zigaretten gibt es unterschiedliche Systeme. Kartuschen mit dem E-liquid als Flüssigkeit können entweder als geschlossene Systeme ins Gerät eingesetzt werden, oder es kann eine Flüssigkeit aus einem Behälter ins Gerät gegeben werden. Bei letzterem können Konsumenten auch selber zusammengestellte Mischungen ins Gerät füllen. Im Internet gibt es viele Anleitungen zum Selbermischen und häufig sind auch Direktlinks zu Online-Shops angegeben, wo die Zutaten erhältlich sind. Für die Risikobewertung ist das Selbermischen durch Konsumenten ein erschwerender Faktor, da die Zusammensetzung dadurch nicht mehr kontrollierbar ist. Dies wirkt sich besonders auf die Risikobewertung von Aromastoffen aus, da dort die Vielfalt an Stoffen am Grössten ist.

Abbildung 1: Typen von E-Zigaretten

Quelle: Eaton et al. 2018



4. Inhaltsstoffe in E-liquids

Hauptbestandteile von E-liquids sind Trägerstoffe wie Glycerin und Propylenglykol (PG), Aromastoffe und zum Teil Nikotin. Daneben enthalten sie geringere Mengen weiterer Substanzen wie Tabakalkaloide und Tabakspezifische Nitrosamine (TSNAs) (Nikotin-Verunreinigungen) oder flüchtige organische Verbindungen (VOCs). Aus Ressourcengründen wird auf diese Substanzen in diesem Bericht nicht näher eingegangen. Die Substanzen kommen häufig auch in konventionellen Tabakprodukten vor und wurden dort schon evaluiert. Auch Glycerin und Propylenglykol sind in konventionellen Tabakprodukten meist enthalten, jedoch in deutlich geringeren Mengen (Kienhuis et al. 2012). Aromastoffe werden in konventionellen Tabakprodukten auch verwendet, jedoch nicht in der Vielfalt, wie sie in E-liquids verwendet werden. In E-liquids sind schätzungsweise mehrere tausend verschiedene Aromastoffe zu finden (SCHEER 2021, Zhu et al. 2014). Ein wesentlicher Unterschied besteht auch darin, dass Aromastoffe in E-liquids beinahe beliebig selber zusammengemischt werden können. Die Produktpalette wird damit sehr breit und die Zusammensetzung kaum überschaubar. Im Bericht des SCHEER (2021) ist eine Übersicht der am häufigsten vorkommenden Inhaltsstoffe in E-liquids und deren Gehalt zu finden (**Abbildung 2**). Zu den besonders häufig verwendeten Aromastoffen gehören Vanillin, Ethyl Maltol und Maltol, Ethyl butyrate und Ethyl acetate und Ethanol (SCHEER 2021, je >20%; siehe **Abbildung**

2), wobei in verschiedenen Quellen z.B. auch Menthol oder Zimtaldehyd als sehr häufig verwendete Aromastoffe genannt werden (Behar et al. 2018, Clapp et al. 2019). Die Analyse von Aromastoffen in E-liquids zeigt, dass diese in teils recht hohen Konzentrationen vorhanden sind (Behar et al. 2018, Omaiye et al. 2019). Zimtaldehyd, welches als atemwegsreizend gilt, wurde beispielsweise in verschiedenen Analysen in Konzentrationen über 10% gemessen, in einem E-liquid sogar zu über 30% (Behar et al. 2018, Omaiye et al. 2019). Diese Konzentrationen an Zimtaldehyd sind weit höher als jene, welche als Aromastoff in Lebensmitteln zu finden sind (Omaiye et al. 2019). Häufig wird zwar nicht ein Aromastoff in einer solch hohen Konzentration beigemischt, sondern es werden mehrere Stoffe in tieferen Konzentrationen beigemischt. Die Gesamtkonzentration an Aromastoffen übersteigt häufig sogar jene von Nikotin und macht deutlich, dass Aromastoffe Hauptbestandteile von E-liquids sind, deren Effekte auf die menschliche Gesundheit adressiert werden sollten (Omaiye et al. 2019). Die meisten Konsumenten bevorzugen aromatisierte E-liquids, nehmen sie aber nicht als schädlich wahr (SCHEER 2021). Aromastoffe tragen wesentlich zur Attraktivität von E-Zigaretten bei, speziell bei jungen Leuten, und erhöhen die Wahrscheinlichkeit, dass jemand zu Dampfen beginnt. Aus diesem Grund werden in den Niederlanden alle Aromastoffe ausser Tabakaromen in E-Zigaretten ab dem 1. Juli 2022 verboten sein.³

Abbildung 2: Hauptbestandteile in E-liquids ohne Nikotin mit Angabe der Einstufung gemäss CLP-Verordnung 1272/2008⁴

Quelle: SCHEER 2021

³ <https://netherlandsnewslive.com/e-cigarettes-with-flavors-such-as-apple-pie-and-wine-gum-will-be-banned/159229/> Letzter Zugriff: 13.08.2021

⁴ Die Angaben beruhen auf Daten der Niederlande und Griechenland zu den gebräuchlichsten Inhaltsstoffen von E-liquids. Durch das SCHEER (2021) in Betracht gezogen wurden Trägersubstanzen (Lösungsmittel), die als bedeutend bewertet wurden (hohe Frequenz und hohe Mengen) sowie Bestandteile, welche in mehr als 10% der Produkte in einer Menge (Median) von > 1 mg oder in weniger als 10% der Produkte in einer Menge (Median) von > 10 mg vorkommen.

Ingredient name		Most frequently used (%)	Recipe quantity Median (mg)	Concentration Median (mg/mL)	CLP
Glycerol	NL GR	94.1	4968 5000	506	None
Propylene Glycol	NL GR	85.8	4152 4174	429.6	H302, H315, H319
Vanillin (F)	NL GR	35.2	7 8	0.89	H302, H315, H319
Ethyl maltol (F)	NL GR	32.0	5.9 10	1	H302
Ethyl Butyrate (F)	NL GR	28.4	3.6 3.2	0.34	H226, H315, H319, H335
Ethyl Acetate	NL GR	23.2	1.1 1.5	0.17	H225, H319, H336*
Ethanol (F)	NL GR	23.1	31 26	2.8	H225*, H319, H350, H371, H302, H319
Maltol (F)	NL GR	22.8	1.3 2	0.22	H302, H319
Ethyl Vanillin (F)	NL GR	19.4	6.8 8.7	0.88	H302, H315, H319
Furaneol (F)	NL GR	19.3	2 2.5	0.27	H302, H314, H317, H319
Methyl cyclopentenolone	NL GR	18.3	2		H302
Cis-3-hexenol (F)	NL GR	17.8	1.5		H226, H319
Isoamyl Acetate (F)	NL GR	16.3	2.3		H226*
Ethyl 2-Methyl Butyrate (F)	NL GR	16.0	2.2		H226
Acetic Acid	NL GR	15.7	1.2 1,2	0.13	H226, H314*
Triacetin (F)	NL GR	14.4	5.6		None
Benzyl Alcohol (F)	NL GR	14.2	3.3 4.6	0.5	H 302*, H319
Menthol (F)	NL GR	12.1	18		H315, H319
Hexyl Acetate (F)	NL GR	10.3	1		H226
Sucralose (F)	NL GR	8.3	11		None

Data based on information from the Netherlands (NL) supported by data from Greece (GR). More information, e.g. on maximum values are given in Annex 2
(F) indicates those chemicals used as flavourings

5. Gesundheitsgefahren durch Inhalation von E-liquids

Die typische Verwendung von E-Zigaretten führt zu Aerosolen, welche Nikotin, Lösungsmittelbestandteile (PG, Ethylenglykol und Glycerol), tabakspezifische Nitrosamine (TSNAs), flüchtige organische Verbindungen (VOCs), Aromastoffe, Tabakalkaloide und Metalle (Liste nicht abschliessend) enthalten können. Viele dieser Substanzen sind bekanntermassen toxisch und können zu negativen Effekten auf die Gesundheit führen (WHO 2016). Gerade zu den Hauptbestandteilen in E-liquids, vor allem zu Aromastoffen, fehlen aber meistens Daten zur inhalativen Toxizität. Die Unbedenklichkeit vieler Aromastoffe bei oraler Aufnahme lässt sich nicht auf die inhalative Aufnahme übertragen. Ein illustratives

Beispiel dafür ist das bei oraler Aufnahme unbedenkliche Vitamin-E-Acetat, welches mit hoher Wahrscheinlichkeit für die teils schweren Fälle von Lungenschädigungen im Jahr 2019 in den USA verantwortlich ist (CDC 2020, DKFZ 2020). In ihrem Bericht zu «Electronic Nicotine Delivery Systems and Electronic Non-Nicotine Delivery Systems (ENDS/ENNDs)» hat die WHO (2016) elektronische Zigaretten aufgrund der Mengen und der Anzahl toxischer Stoffe zwar als weniger toxisch/schädlich eingestuft als konventionelle Zigaretten, dabei aber immer noch als «gesundheitsschädlich und nicht sicher». Die WHO (2016) nennt insbesondere die komplexe Zusammensetzung von E-liquids als Faktor, welcher einerseits die Toxizität der E-liquids erhöhen kann, und andererseits die Voraussage von negativen Auswirkungen auf die Gesundheit erschwert. Die Risiken lassen sich aufgrund fehlender epidemiologischer Daten zur Langzeitwirkung zurzeit nicht quantifizieren, aber es gibt immer mehr wissenschaftliche Studien, welche auf verschiedene Gesundheitsrisiken von E-Zigaretten hinweisen (Eaton et al. 2018, SCHEER 2021). Das SCHEER (2021) fasst die vorliegende Evidenz für verschiedene gesundheitsschädliche Effekte zusammen und gewichtet sie anhand der Kategorien «strong, moderate, weak, uncertain or not possible» (**Abbildung 3**). Die Langzeitanwendung von E-Zigaretten ist wahrscheinlich mit einem erhöhten Risiko für chronisch obstruktive Lungenerkrankungen, Lungenkrebs und kardiovaskuläre Erkrankungen verbunden (SCHEER 2021). Klinische Daten deuten darauf hin, dass das Dampfen von E-Zigaretten negative Effekte auf das Herz-Kreislauf-System haben kann. VOM SCHEER (2021) wird die Evidenz für die Entstehung kardiovaskulärer Erkrankungen zwar als moderat, jedoch zunehmend beurteilt. Neuere Studien deuten ausserdem darauf hin, dass das Dampfen von E-Zigaretten Signalwege aktiviert, welche mit der Entstehung von Tumoren assoziiert sind (Merecz-Sadowska et al. 2020). Eine Schlüsselrolle spielen dabei vermutlich reaktive Sauerstoffspezies (ROS), welche im Endeffekt zu Entzündungen mit zelltoxischer und gentoxischer Wirkung führen können (Merecz-Sadowska et al. 2020). Beispielsweise führte die Exposition von Epithelzellen der Atemwege sowie humanen fetalen Lungenfibroblasten gegenüber Aerosol aus E-Zigaretten zu einer Erhöhung von entzündlichen Zytokinen und stress-induzierten morphologischen Veränderungen (Lerner et al. 2015). Epidemiologische Studien dazu fehlen bis anhin (SCHEER 2021). Die Evidenz für die Entstehung von Lungenkrebs durch E-Zigaretten wird vom SCHEER (2021) daher als schwach bis moderat bewertet («weak to moderate»).

Bei den akuten Effekten, das heisst bei lokalen Reizungen auf die Atemwege, sind Reizungen in Mund und Hals sowie Husten am häufigsten. In einer experimentellen Studie konnte gezeigt werden, dass die kurzzeitige Anwendung von E-Zigaretten zu Beeinträchtigungen der Lungenfunktion und zu Atembeschwerden führt (Palamidas et al. 2017). Studien an Tieren wie auch Humanstudien zeigen, dass die kurzzeitige Verwendung von E-Zigaretten oxidativen Stress auslöst und den Atemwegswiderstand erhöht (Merecz-Sadowska et al. 2020). Sowohl bei Rauchern mit Vorerkrankungen (Chronisch obstruktive Lungenerkrankungen, Asthma), Rauchern ohne Vorerkrankungen als auch gesunden Nichtraucherern waren messbare Beeinträchtigungen der Lungenfunktion feststellbar (Vardavas et al. 2012, Palamidas et al. 2017). Daten aus Humanstudien nach kurzzeitiger Exposition deuten darauf hin, dass E-Zigaretten zu ähnlich schädlichen Effekten auf die Atemwege führen wie konventionelle Tabakprodukte (Merecz-Sadowska et al. 2020). Die Evidenz für akute Effekte wird vom SCHEER (2021) als moderat bewertet («moderate»).

Abbildung 3: Weight of evidence für gesundheitsschädigende Effekte von E-Zigaretten

Quelle: SCHEER 2021

The SCHEER concludes that on health effects

a) For users of electronic cigarettes

1. The overall weight of evidence is **moderate** for risks of local irritative damage to the respiratory tract of users of electronic cigarette due to the cumulative exposure to polyols, aldehydes and nicotine. However, the overall reported incidence is low.
2. The overall weight of evidence for risks of long-term systemic effects on the cardiovascular system is **moderate**.
3. The overall weight of evidence for risks of carcinogenicity of the respiratory tract due to long-term, cumulative exposure to nitrosamines and due to exposure to acetaldehyde and formaldehyde is **weak to moderate**. The weight of evidence for risks of adverse effects, specifically carcinogenicity, due to metals in aerosols is **weak**.
4. The overall weight of evidence for risks of other long-term adverse health effects, such as pulmonary disease CNS and reprotoxic effects based on the hazard identification and human evidence, is **weak**, and further consistent data are needed.
5. To date, there is **no specific data** that specific flavourings used in the EU pose health risks for electronic cigarette users following repeated exposure.
6. The overall weight of evidence for risks of poisoning and injuries due to burns and explosion, is **strong**. However, the incidence is low.

5.1 Aromastoffe

Strukturell gehören die meisten Aromastoffe zu den Aldehyden, Alkoholen, Estern oder Ketonen (Tierney et al. 2016). Von den Aldehyden ist bekannt, dass sie fast alle zu einem gewissen Grad eine Reizung der Schleimhaut verursachen, wenn sie in genügend hoher Konzentration inhaliert werden (Fowles and DiBartolomeis 2017). Zu den meisten Aromastoffen fehlen aber Daten zu deren inhalativer Toxizität, vor allem zu deren chronischer Toxizität beim Einatmen, und es ist nicht bekannt, welche Auswirkungen die Inhalation dieser Aromastoffe auf die menschliche Gesundheit hat. Das SCHEER bezeichnet die Weight of evidence für das Zurückführen von Gesundheitseffekten auf Aromastoffe aufgrund fehlender Daten zur inhalativen Toxizität und entsprechend fehlender Risikobewertungen als schwach (SCHEER 2021). Eine Abwägung der Evidenz kann aber eigentlich nicht gemacht werden, da die inhalative Toxizität aufgrund fehlender Tests derzeit gar nicht bestimmt werden kann. Aufgrund fehlender Daten sollte nicht darauf geschlossen werden, dass Aromastoffe in E-liquids kein Problem darstellen. Es gibt einige Aromastoffe wie das oben erwähnte Zimtaldehyd, die zwar als Lebensmittelzusatzstoffe zugelassen sind, bei deren Inhalation jedoch gesundheitsschädliche Auswirkungen bekannt sind (Eaton et al. 2018). Gerade einige der Aromastoffe, welche dem Aerosol einen süßen Geschmack verleihen und die speziell bei jüngeren Leuten beliebt sind, scheinen besonders problematisch zu sein. In vielen süßen E-liquids sind **Diacetyl** und **Acetyl Propionyl** enthalten (Farsalinos et al. 2015).⁵ Diacetyl wird als typisches Butteraroma in verschiedenen Lebensmitteln eingesetzt (z.B. Popcorn). Die Inhalation von Diacetyl verursacht irreversible obstruktive Lungenschädigungen, welche auch als «Popcorn lung» bezeichnet werden (Clapp and Jaspers 2017). Wegen den Negativschlagzeilen um Diacetyl wird dieses häufig ersetzt mit Acetyl Propionyl, welches dem Aerosol ein ähnliches Aroma verleiht. Basierend auf Tierstudien, ist von Acetyl Propionyl jedoch eine ähnlich hohe inhalative Toxizität zu erwarten wie von Diacetyl. Das Dampfen von fruchtigen E-liquids kann auch zur Inhalation signifikanter Mengen an **Benzaldehyd** führen (Kosmider et al. 2016). Benzaldehyd ist ein Aromastoff in vielen natürlichen Fruchtaromen, mit den höchsten Mengen in Kirscharoma, und kann zu Reizungen der Atemwege führen. Durch die Erhitzung von Süsstoffhaltigen E-liquids bilden sich zudem **toxische Furane** wie 5-Hydroxymethylfurfural und Furfural in direkter Korrelation mit der Konzentration an Süsstoffen (Soussy

⁵ Für den Europäischen Markt ist diese Aussage möglicherweise zu relativieren. In Deutschland sind diese Stoffe in E-liquids verboten (siehe Abschnitt 3.1). Die Gesetze anderer EU-Mitgliedstaaten wurden nicht überprüft hinsichtlich einem Verbot von bestimmten Inhaltsstoffen in E-liquids.

et al. 2016). Furfural kann beim Menschen zu Reizungen der Atemwege führen, und beide Stoffe zeigen in Mäusen eine karzinogene Wirkung.

Obschon diese Daten einen schädlichen Effekt von Aromastoffen auf die Gesundheit nahelegen, fehlen *in vivo* Daten an Tieren und Menschen (e.g. Kohortenstudien), um die Toxizität von Aromastoffen besser abschätzen zu können. Die meisten Daten stammen aus *in vitro* Versuchen in Zellkulturen (Kaur et al. 2018). Das sehr häufig verwendete **Vanillin** beispielsweise führte in menschlichen Epithelzellen der Bronchien zu einem Anstieg an proinflammatorischem Zytokin IL-8 und einer Beeinträchtigung der epithelialen Barrierefunktion (Gerloff et al. 2017). **Zimtaldehyd** erhöht möglicherweise das Risiko von Atemwegsinfektionen durch Beeinträchtigung der Motilität der Flimmerhärchen (Clapp et al. 2019). Auch weisen verschiedene *in vitro* Studien auf zelltoxische Effekte von aromatisierten E-liquids hin (Gotts et al. 2019, Leigh et al. 2016, Lerner et al. 2015, Pisinger and Dossing 2014). Bahl et al. (2012) konnten zeigen, dass die Zelltoxizität mit der Konzentration an Aromastoffen korreliert, wobei Zimt-haltige E-liquids die stärksten Effekte hervorriefen. Für einige häufig verwendete Aromastoffe in E-liquids sind die in Zellkulturen beobachteten Effekte im Anhang tabellarisch dargestellt (siehe **Abbildung 7** im Anhang).

Aromastoffe in E-liquids könnten nicht nur durch die Ausgangssubstanzen ein Problem darstellen, sondern auch durch deren thermische Reaktionsprodukte. Von Vanillin, welches in aromatisierten E-liquids sehr häufig verwendet wird, ist bekannt, dass es bei der Verbrennung verschiedene Substanzen freisetzt. Zu diesen gehören Polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe, welche vom IARC als Human-karzerogene eingestuft wurden (RIVM 2012). Durch die thermische Zersetzung von Aromastoffen mit Aldehydgruppen können sich toxische Aldehyde wie Formaldehyd, Acetaldehyd und Acrolein bilden (Khlystov and Samburova, 2016, Kosmider et al. 2016). Die Frage ist, ob die entstehenden Mengen im Vergleich zu den toxischen Aldehyden, die durch Pyrolyse der Trägerstoffe entstehen, ein zusätzliches Risiko darstellen. Die Frage wird kontrovers diskutiert. Einer häufig zitierten Studie zufolge trägt die thermische Zersetzung von Aromastoffen in E-liquids wesentlich zu erhöhten Aldehydwerten im Aerosol von E-Zigaretten bei und dominiert sie sogar (Khlystov and Samburova, 2016). Im Bericht des SCHEER (2021) wird hingegen angezweifelt, dass die entstehenden Konzentrationen das Risiko für die Atemwege noch substantiell erhöhen könnten. Für die Risikobewertung ist diese Frage sicherlich relevant und ist weiterzuverfolgen.

5.2 Trägerstoffe

Glyzerin und PG sind die in E-liquids am häufigsten verwendeten Trägerstoffe und erlauben eine gute Löslichkeit von Nikotin und Aromastoffen. Sie sind auch verantwortlich für das neblige Aussehen von E-Zigaretten-Dampf. Glyzerin ist ein natürlicher Bestandteil von tierischen und pflanzlichen Fetten und wird sehr breit eingesetzt beispielsweise in Medikamenten, Kosmetika, Lebensmitteln und Getränken. In herkömmlichen Zigaretten wird Glyzerin dem Tabak zugesetzt, um ihn feucht zu halten. PG ist ein Erdölderivat und in verschiedensten industriell hergestellten Produkten zu finden. Durch seine Eigenschaft, Wasser zu binden, wird es beispielsweise als Feuchthaltemittel in Kosmetika, Pharmaprodukten oder Zigaretten eingesetzt. PG wird auch verwendet, um künstlichen Rauch zu erzeugen, beispielsweise in Diskotheken oder bei der Filmproduktion. Beide Stoffe gelten bei oraler Einnahme als sicher und sind von der EFSA als Lebensmittelzusatzstoffe und von der FDA als «GRAS» gelistet. Da die dermale Exposition von Glyzerin und PG viel häufiger ist als die inhalative, gibt es wenige Studien zu deren inhalativer Toxizität (Eaton et al. 2018). Beide Stoffe gehen aber bei der Erhitzung ins Aerosol über und sind in Konzentrationen vorhanden, welche höher sind als in Tabakrauch (Visser et al. 2015). Bereits die Glyzerinmenge im Rauch von Zigaretten ist hoch genug, um die Atemwege zu reizen (Eaton et al. 2018). Auch PG kann in vernebelter Form bereits bei kurzer Exposition zu Augen- und Atemwegsreizungen führen. Daten dazu stammen beispielsweise aus Experimenten von Theaterangestellten in Bühnennebel oder gegenüber PG-Nebel, welcher in der Luftfahrt bei Notfallübungen verwendet wird (Renne et al. 1992, Varughese et al. 2005, Wieslander et al. 2001). In Rattenstudien konnte ebenfalls gezeigt werden, dass PG Aerosole zu lokalen Reizungen der Atemwege führen (COT 2020). Abgesehen von lokalen Reizungen scheint die inhalative Exposition gegenüber Glyzerin und PG zu keinen schädlichen Effekten auf die Lunge zu führen, auch nicht bei hohen Konzentrationen (Cotta et

al. 2017, Lechasseur and Morissette 2020). Die Effekte von Glycerin und PG auf die Lunge sind vermutlich subtiler Art und könnten einen Einfluss haben auf eine optimale Reaktion der Lunge gegenüber Pathogenen, reizenden Stoffen und Allergenen (Lechasseur and Morissette 2020). *In vitro* wurde gezeigt, dass die Aerosole/Dämpfe von PG und Glycerin eine Immunreaktion in Epithelzellen auslösen können und die Funktionalität von Immunzellen beeinträchtigen können (Lechasseur and Morissette 2020). Auch scheint bei Mäusen, die während 3 Wochen jeweils 20 Min/Tag PG-Dampf einatmen, die mukoziliäre Clearance erhöht zu sein (Laube et al. 2017). Zur Übertragbarkeit dieser Resultate auf den Menschen weiss man bisher nichts, da es keine klinischen Studien zu den Effekten von Glycerin und PG auf die Lunge bei chronischer Exposition gibt (Cotta et al. 2017).

Neben den Ausgangsträgerstoffen können im Aerosol auch Pyrolyseprodukte enthalten sein. Glycerin und PG können beim Erhitzen zur Bildung von Acrolein, Formaldehyd und Acetaldehyd führen (SCHEER 2021). Die Menge gebildeter Carbonylverbindungen ist temperaturabhängig und wird von der am Heizelement eingestellten Spannung beeinflusst. Je höher die Spannung, desto höhere Temperaturen am Heizelement und desto höher das Risiko die Wahrscheinlichkeit einer Pyrolyse der Trägersubstanzen. Vor allem bei Geräten der neueren Generationen können sehr hohe Temperaturen entstehen. Die Pyrolyse der Trägersubstanzen kann zu Expositionen gegenüber Formaldehyd und Acetaldehyd führen, die um ein Vielfaches höher sind als jene von Tabakzigaretten (DKFZ 2015). Acrolein entsteht vermutlich in geringeren Mengen, wirkt aber ätzend auf die Atemwege.

6. Risikobewertung

Bei der Vielzahl an Stoffen im Aerosol von E-Zigaretten muss eine Priorisierung der Stoffe für die Risikobewertung vorgenommen werden. Das BfR hat kürzlich Diacetyl, Acetyl Propionyl, 2,3-Hexandion, 2,3-Heptandion und Cannabidiol als Zusatzstoffe in E-Zigaretten gesundheitlich bewertet (2021). Die Bewertung ist eine qualitative Risikobewertung unter Berücksichtigung wissenschaftlicher Daten zu möglichen Gesundheitsrisiken sowie potentieller Auswirkungen auf das Suchtverhalten. Aus «Sicht des BfR geben Tier- und Humanstudien Hinweise auf gesundheitliche Beeinträchtigungen, wenn diese Substanzen als Inhaltsstoffe in Rauchtabak oder Liquids von E-Zigaretten enthalten sind.» Das BfR hat Diacetyl, Acetyl Propionyl, 2,3-Hexandion und 2,3-Heptandion bereits 2015 bewertet und für diese Stoffe ein generelles Verbot gefordert (BfR 2015).⁶ Das SCHEER (2021) hat jene Stoffe bewertet, welche im Aerosol die höchsten Konzentrationen aufwiesen (Daten von Visser et al. 2015), welche tiefe Grenzwerte oder überhaupt Grenzwerte⁷ hatten oder welche in der Literatur oft erwähnt wurden (siehe **Abbildung 5**). Da der Bericht des RIVM (Visser et al. 2014) nur in holländischer Sprache verfasst ist, kann die Risikobewertung im Bericht des SCHEER (2021) nicht nachvollzogen werden. Speziell die Wahl der Methode (Margin of Exposure (MoE)-Ansatz) und deren Anwendung müsste besser erläutert werden. Für nicht-kanzerogene Effekte müssten die MoEs >100 sein, um das Risiko als akzeptabel zu bewerten (EFSA 2005). Das SCHEER (2021) richtet sich nach den Kriterien der EFSA, wendet sie aber bei der Beurteilung der Risiken nicht an (siehe Abschnitt 6.2). Die Methode der Risikobewertung wurde während der Public consultation vielfach kommentiert (siehe Abschnitt 7. der Stellungnahme des SCHEER 2021). Ein Dokument mit den Ergebnissen der Public consultation ist zurzeit in Arbeit und sollte noch publiziert werden⁸.

Bezüglich der Expositionsabschätzung gegenüber dem Aerosol in E-Zigaretten stellt sich die Schwierigkeit, dass die individuelle Exposition aufgrund des unterschiedlichen Nutzerverhaltens stark variiert. Es gibt grosse Unterschiede in Bezug auf die Inhalationsdauer, das Zugvolumen, die Anzahl Züge während dem Dampfen und generell die Häufigkeit des Dampfens einer E-Zigarette (SCHEER 2021). Die Expositionsszenarien in der Studie von Visser et al. (2015), auf welche sich das SCHEER in der Risi-

⁶ Diacetyl, Acetyl Propionyl, 2,3-Hexandion, 2,3-Heptandion wurden zwischenzeitlich als verbotene Stoffe in die Anlage 2 der Tabakerzeugnisverordnung aufgenommen. [Anlage 2 TabakerzV - Einzelnorm \(gesetze-im-internet.de\)](#)

⁷ Es ist unklar, ob mit dem Begriff «thresholds» im Bericht des SCHEER (2021) Grenzwerte im Sinne von Höchstwerten oder Schwellenwerte im Sinne von Effektkonzentrationen gemeint sind.

⁸ [Final Opinion on electronic cigarettes | Public Health \(europa.eu\)](#) Letzter Zugriff 03.08.2021

kobewertung stützt, wurden deshalb standardisiert und in Light use, Average use und Heavy use scenarios⁹ unterteilt. Die Expositionsabschätzung beruht auf Messungen von Aerosolen verschiedener E-liquids und verschiedener E-Zigaretten-Typen, welche mittels einer Rauchmaschine erzeugt wurden. Die Resultate sind in **Abbildung 4** dargestellt und in ng,µg oder mg pro Zug angegeben. Für die Risikobewertung müssen die im Aerosol gemessenen Stoffkonzentrationen umgewandelt werden in mg/m³ (lokale Effekte) bzw. mg/kg KG/Tag (systemische Effekte), um die Exposition mit Referenzwerten für die Gesundheit vergleichen zu können. Im Bericht des SCHEER (2021) wurden die im Aerosol gemessenen Werte zusätzlich in µg/l umgerechnet (

Abbildung 5). Ohne nähere Angaben kann meist nicht von einer Einheit in die andere umgerechnet werden, so dass ein Vergleich der Aerosolmessungen von einer Studie zur anderen häufig nicht möglich ist.

Abbildung 4: Im Aerosol von E-Zigaretten gemessene Stoffkonzentrationen (Visser et al. 2015).¹⁰

Quelle: SCHEER 2021

	number >LOQ	range min	max	Median	unit
<i>carrier liquid and nicotine</i>	14	0.001	0.142	0.051	mg/puff
nicotine	16	< 0.05	6.8	2.8	mg/puff
propylene glycol	17	< 0.02	5.0	2.7	mg/puff
glycerol	2	< 0.6	18.0	< 0.6	µg/puff
di-ethylene glycol	2	< 1.6	93.0	< 1.6	µg/puff
<i>aldehydes</i>					
formaldehyde	11	<0.2	33	0.2	µg/puff
acetaldehyde	1	<2	4.7	<2	µg/puff
acrolein	2	<0.2	3.3	<0.2	µg/puff
diacetyl	2	<10	16	<10	µg/puff
<i>nitrosamines</i>					
NNN	1	< 0.6	269	< 0.6	pg/puff
NAT	6	< 0.6	85	0.3	pg/puff
NAB	2	< 0.6	10	< 0.6	pg/puff
NNK	9	< 0.6	122	4.0	pg/puff
<i>Metals</i>					
vanadium	3	< 0.05	0.11	< 0.05	ng/puff
chromium	16	< 0.05	9.3	6.7	ng/puff
manganese	7	< 0.05	0.47	< 0.05	ng/puff
Cobalt	7	< 0.05	0.58	< 0.05	ng/puff
Nickel	7	< 0.1	6.4	< 0.1	ng/puff
copper	17	0.38	24	2.1	ng/puff
Zinc	17	2.7	67	17	ng/puff
arsenic	0	< 0.05	< 0.05	< 0.05	ng/puff
molybdenum	4	< 0.05	1.3	< 0.05	ng/puff
cadmium	10	< 0.01	0.10	0.01	ng/puff
Tin	17	0.72	86	1.1	ng/puff
Lead	17	0.16	2.1	0.59	ng/puff
uranium	0	< 0.01	< 0.01	< 0.01	ng/puff

⁹ Light use: 15 inhalations/day, 1 puff/4 min, with a total daily use of 60 min; Average use: 60 inhalations/day, 1 puff/2 min, with a total daily use of 120 min; heavy use: 500 inhalations/day, 2 puffs/min, with a total daily use of 240 min

¹⁰ Für die Berechnung des Medians wurden alle Proben eingeschlossen, auch jene für welche die gemessene Konzentration unter der Nachweisgrenze lag; n=12 für Nitrosamine, n=17. Das Zugvolumen ist 70 ml. Die Zugdauer ist 4 Sekunden. Das Intervall zwischen Zügen ist 20 Sekunden.

Abbildung 5: Maximale Konzentrationen von Verbindungen in Aerosolen von elektronischen Zigaretten

Quelle: SCHEER 2021

Compound	Maximum aerosol concentration Visser <i>et al.</i> , 2014 and 2015 (µg/l)	Maximum aerosol concentration other studies ¹		
		Margham, 2016	Olmedo, 2017	Halstead <i>et al.</i> , 2019
nicotine	2000	581.8		
propylene glycol	97000	12890		
glycerol	71000	28.709		
formaldehyde	470	2.218		
acetaldehyde	70	1.927		
acrolein	50	1.272		
diacetyl	220	0.0343		
acetoin	nm	nm		
NNN	0.0038	0.00098		
NAT	0.0012	0.000236		
NAB	0.0001	nm		
NNK	0.0017	0.00018		
V	0.133	nm	nm	nm
Cr	0.0067	0.00725	0.0295	nm
Mn	0.0083	nm	0.00142	nm
Co	0.091	nm	nm	0.03
Ni	0.343	0.0112	0.112	nm
Cu	0.133	0.0343	nm	nm
Zn	0.0014	0.224	nm	0.02
Cd	1.22	nm	nm	0.015
Sn	0.03	nm	nm	0.05
Pb	nm	<0.00909	0.0275	nm
As	nm	0.00345	0.00104	nm

nm= not measured ¹ Other studies than Visser *et al.* in this section 6.5.2.3.

6.1 Aromastoffe

Wie in Abschnitt 5.1 erläutert, können E-liquids teils hohe Konzentrationen an Aromastoffen enthalten. Behar et al. (2018) konnten zeigen, dass viele Aromastoffe zu einem grossen Teil auch ins Aerosol übergehen, teils zu 100% (**Abbildung 6**) und die Verbraucher damit teils recht hohen Konzentrationen ausgesetzt sind. Für einen Vergleich der Exposition mit gesundheitlichen Richtwerten werden in der Literatur oft Arbeitsplatzgrenzwerte beigezogen, da Richtwerte für die Exposition durch E-Zigaretten fehlen (Behar et al. 2018, Burstyn 2014, Farsalinos et al. 2015, Tierney et al. 2016). Der Vergleich mit Arbeitsplatzgrenzwerten ist zwar konservativ, aber oft die einzige Möglichkeit, die Gefahr durch die Inhalation von Aerosolkomponenten aus E-Zigaretten grob abzuschätzen. Tierney et al. (2016) haben 30 Produkte auf dem U.S. Markt auf deren Gehalt an Aromastoffen in E-liquids hin analysiert und eine grobe Abschätzung der Exposition durch das Aerosol gemacht für Benzaldehyd und Vanillin. Ausgehend von Konzentrationen von 21 bzw. 33 mg/mL (höchste gemessene Werte) und einer Konsumation von 5 mL E-liquid pro Tag, wurde eine zweifache Überschreitung der Arbeitsplatzgrenzwerte für diese Stoffe errechnet (Tierney et al. 2016). Farsalinos et al. (2015) haben den Gehalt an Diacetyl und Acetyl Propionyl in süsstoffhaltigen E-liquids und deren Aerosolen gemessen. Aus den gemessenen Werten leiteten die Autoren eine durchschnittliche tägliche Exposition durch das Aerosol von 56 µg für Diacetyl und 91 µg für Acetyl Propionyl ab. Die Medianwerte waren zwar etwas niedriger als der NIOSH-Grenzwert für berufliche Exposition¹¹ von 65 bzw. 137 µg/Tag, jedoch führt ein erheblicher Teil der höher belasteten Proben zu einer Überschreitung des Grenzwertes um mindestens das 5-fache. Obschon es sich nur um grobe Abschätzungen handelt, zeigt es doch, dass bereits die Exposition gegenüber einzelnen Aromastoffen relativ hoch sein kann. Da die meisten aromatisierten E-liquids viele verschiedene Aromastoffe enthalten, gemäss Behar et al. (2018) mit einer Gesamtkonzentration bis 179 mg/mL, müssten für die Risikoabschätzung auch kumulative Effekte in Betracht gezogen werden. Die Abschätzung der kumulativen Exposition wird allerdings dadurch erschwert, dass aromatisierte E-liquids die Gehalte der einzelnen Aromastoffe nicht angeben (Tierney et al. 2016).

Bis auf die Vergleiche mit Arbeitsplatzgrenzwerten gibt es dem SCHEER (2021) zufolge aktuell keine Risikobewertungen von Aromastoffen in E-liquids. Auch die Suche nach Risikobewertungen von Aromastoffen durch das BLV hat keine weiteren Ergebnisse gebracht (Stand: 3.8.2021). Aktuell gibt es zwar Ansätze für Risikobewertungen, jedoch noch kein etabliertes Vorgehen. Der wissenschaftliche Konsens beim Fehlen inhalativer Daten besteht insbesondere darin, eine «route-to-route extrapolation» aus oralen Daten durchzuführen, unter Einberechnung geeigneter Sicherheitsfaktoren. Es stellt sich die Frage, wie hoch der Sicherheitsfaktor bei der Risikobewertung von E-Zigaretten sein müsste. Bei Kosmetika wird ein Faktor von 2 verwendet (SCCS 2021). Das Problem beim Vergleich mit oralen Richtwerten für die Gesundheit, wie ADI, TDI oder ARfD ist, dass lokale Effekte auf die Atemwege sowie Effekte, die durch das Erhitzen des E-liquids entstehen, unberücksichtigt bleiben. Verschiedentlich wird auch vorgeschlagen, für die Risikobewertung von E-Zigaretten beim Fehlen oder bei schlechter Qualität der inhalativen Daten inhalative TTC-Werte zu verwenden (COT 2020, Costigan and Meredith 2015). Das SCCS (Scientific Committee on Consumer Safety) (SCCS 2021) bewertet die Entwicklung inhalativer TTCs als noch nicht weit genug, um sie als valides Risk assessment tool bei Kosmetika einzusetzen. Da viele Aromastoffe in E-liquids potentiell gesundheitsschädlich sind beim Einatmen und noch zu wenig bekannt ist über deren inhalative Toxizität, ist die Frage nach der Risikobewertung von Aromastoffen sehr wichtig und sollte weiter ausgearbeitet werden.

¹¹ [CDC - The National Institute for Occupational Safety and Health \(NIOSH\)](https://www.cdc.gov/niosh/)

Abbildung 6: Effizienz der Übertragung von Aromastoffen aus E-liquids ins Aerosol¹²

Quelle: Behar et al. 2018

Chemical Name	3V Aerosol (%)	5V Aerosol (%)
Ethyl Maltol	62	75
Maltol	78	58
Benzyl Alcohol	94	77
Cinnamaldehyde	100	71
Triacetin	106	82
Menthol	107	86
Eugenol	108	99
Vanillin	109	93
<i>p</i> -Anisaldehyde	119	96
Ethyl Cinnamate	124	102
Menthone	141	99
Benzaldehyde	168	88
Average $\pm$ SEM	110 $\pm$ 8	86 $\pm$ 4**

6.2 Trägerstoffe

Die Konzentrationen der Trägerstoffe im Aerosol werden fast ausschliesslich beeinflusst vom Nutzerverhalten und der Leistung des Geräts, da sie fast vollständig vom E-liquid ins Aerosol übergehen (SCHEER 2021). Die Exposition gegenüber PG und Glycerin kann Werte erreichen, welche in einem Arbeitsplatzszenario weitergehende reduzierende Massnahmen zum Schutz der Gesundheit der Arbeiter erfordern würden (Burstyn 2014). Visser et al. (2015) haben Aerosol-Konzentrationen von 2.8 bzw. 2.7 mg/Zug gemessen (**Abbildung 4**). Unter Annahme eines Zugvolumens von 70 mL, wie in **Abbildung 4** angegeben, ergeben sich daraus Konzentrationen von 40 mg/m³ PG bzw. 41 mg/m³ Glycerin im Aerosol von E-Zigaretten. Diese Werte liegen deutlich über dem OSHA¹³-Grenzwert von 10 mg/m³ für organische Dämpfe, jedoch unter dem MAK-Wert von 50 mg/m³ für Glycerin.

Für die Risikobewertung von Glycerin und PG stützt sich das SCHEER (2021) auf die Daten von Visser et al. (2014). Aus den Erläuterungen des SCHEER lässt sich entnehmen, dass die Expositionswerte für die MoEs auf der geschätzten maximalen Konzentration in den Alveolen basieren und dass für die Gefahrenabschätzung PoDs (Point of Departure) aus Tierstudien verwendet wurden. Damit dürften der NOAEC von 160 mg/m³ (inhalative 13-Wochen Rattenstudie) von PG bzw. der NOAEC von 662 mg/m³ (inhalative 13-Wochen Rattenstudie) von Glycerin gemeint sein (Visser et al. 2014). Systemische Effekte wurden im Vergleich zu lokalen Effekten nur durch PG als wahrscheinlich erachtet (MoEs 6.7-30, reduzierte Lymphozytenzahl). Da der Mechanismus, durch welchen verschiedene Polyole (e.g. Glycerin, PG) das Atemwegsepithel beschädigen, derselbe ist, hat das SCHEER die Exposition gegenüber Polyolen kumulativ bewertet. Adverse Effekte auf die Atemwege durch die kumulative Exposition gegenüber Polyolen wie auch Aldehyden und Nikotin werden als sehr wahrscheinlich erachtet. Es ist allerdings nicht ganz klar, weshalb das SCHEER dann die Weight of Evidence für die Risiken einer lokalen Reizung der Atemwege durch kumulative Exposition nur als moderat bewertet (MoEs 0.27-16 für starke Nutzer, 0.6-36 für leichte und mittelmässige Nutzer). Aus den Erläuterungen im Bericht des SCHEER (2021) geht nicht hervor, wie die Einteilung in die Evidenzkategorie «moderat» zustande kam.

¹² SEM=standard error of the mean; **p<0.01 für die durchschnittliche Übertragungseffizienz im Vergleich zum theoretischen Mittelwert von 100%. 3V=3 Volt, 5V=5 Volt

¹³ [Home | Occupational Safety and Health Administration \(osha.gov\)](https://www.osha-slc.gov/)

7. Schlussfolgerung

Die Forschung im Bereich der gesundheitlichen Auswirkungen von E-Zigaretten entwickelt sich schnell und es gibt immer mehr wissenschaftliche Studien, welche auf verschiedene Gesundheitsrisiken durch das Dampfen von E-Zigaretten hinweisen. E-liquids enthalten viele potentiell toxische Chemikalien, die meistens auch ins Aerosol übergehen und somit inhaliert werden. Bei vielen Aromastoffen ist die Übertragung ins Aerosol sehr effizient, und die Konzentrationen übersteigen häufig jene, die in Lebensmitteln gefunden werden. Dieser Bericht macht deutlich, dass Aromastoffe, die als sicher eingestuft werden bei oraler Einnahme über Lebensmittel, möglicherweise nicht sicher sind, wenn sie inhaliert werden. Es gibt einige Aromastoffe, die zwar als Lebensmittelzusatzstoffe zugelassen sind und dort als sicher gelten, die aber bekanntermaßen toxisch sind beim Einatmen und Reizungen der Atemwege, Entzündungen oder allergische Reaktionen hervorrufen können. Aus *in vitro* Versuchen wird deutlich, dass einige häufig vorkommende Aromastoffe bereits zelltoxisch sind in Dosen, wie sie in E-liquids vorkommen. Daten zur inhalativen Toxizität von Aromastoffen, welche eine quantitative Risikobewertung erlauben würden, fehlen aber meistens. Es stellt sich die Frage, wie eine Risikobewertung trotz fehlender inhalativer Toxizitätsdaten durchgeführt werden kann. Wird das Risiko mittels Extrapolation über den oralen Pfad abgeschätzt, werden problematische Stoffe, die durch das Erhitzen entstehen, unberücksichtigt bleiben und das Risiko wird möglicherweise unterschätzt. Auch müssten geeignete Sicherheitsfaktoren definiert werden. Der vom SCHEER vorgeschlagene Ansatz der Risikobewertung mittels MoEs basiert auf Tierdaten und kann für die meisten Aromastoffe nicht angewendet werden, weil es keine inhalativen Tierstudien gibt. Basierend auf dem Wissen über mögliche Gesundheitsrisiken einerseits sowie den Datenlücken zur inhalativen Toxizität andererseits, sieht das BLV Forschungsbedarf, um die Gefahr von Inhaltsstoffen in E-liquids besser charakterisieren zu können und um eine Methode der Risikobewertung entwickeln zu können. Konsumenten sollten auf die möglichen Risiken von E-Zigaretten und die Unsicherheiten in der Risikobewertung aufmerksam gemacht werden um zu vermeiden, dass das Dampfen von E-Zigaretten als harmlos empfunden wird.

8. Referenzen

Bahl V, Lin S, Xu N, Davis B, Wang YH and Talbot P 2012. Comparison of electronic cigarette refill fluid cytotoxicity using embryonic and adult models. *Reprod Toxicol*, 34, 529-37.

Behar RZ, Luo W, McWhirter KJ, Pankow JF and Talbot P 2018. Analytical and toxicological evaluation of flavor chemicals in electronic cigarette refill fluids. *Sci Rep*. May 29;8(1):8288.

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 Zugriff 27.04.2021.

BfR 2021 Zusatzstoffe in Tabak und E-Zigaretten: Hinweise auf gesundheitliche Beeinträchtigungen. Stellungnahme Nr. 008/2021 des BfR vom 4. März 2021.
[Zusatzstoffe in Tabak und E-Zigaretten: Hinweise auf gesundheitliche Beeinträchtigungen - Stellungnahme Nr. 008/2021 des BfR vom 4. März 2021 \(bund.de\)](#) Letzter Zugriff 27.04.2021.

Bos P, Soeteman-Hernández LG and Talhout R 2021. Risk assessment of components in tobacco smoke and e-cigarette aerosols: a pragmatic choice of dose metrics. *Inhalation Toxicology*, 33:3, 81-95.

Burstyn I 2014. Peering through the mist: systematic review of what the chemistry of contaminants in electronic cigarettes tells us about health risks. *BMC Public Health* 2014, 14:18.

CDC 2020. Outbreak of Lung Injury Associated with the Use of E-Cigarette, or Vaping, Products. Centers for Disease Control and Prevention. [Outbreak of Lung Injury Associated with the Use of E-Cigarette, or Vaping, Products | Electronic Cigarettes | Smoking & Tobacco Use | CDC](#) Letzter Zugriff 11.08.2021.

Clapp PW and Jaspers I 2017. Electronic Cigarettes: Their Constituents and Potential Links to Asthma. *Curr Allergy Asthma Rep* 17(11):79.

Clapp PW, Lavrich KS, van Heusden CA, Lazarowski ER, Carson JL and Jaspers I 2019. Cinnamaldehyde in flavored e-cigarette liquids temporarily suppresses bronchial epithelial cell ciliary motility by dysregulation of mitochondrial function. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. Mar 1;316(3):L470-L486.

Costigan S and Meredith C 2015. An approach to ingredient screening and toxicological risk assessment of flavours in e-liquids. *Regul Toxicol Pharmacol*. Jul;72(2):361-9.

COT 2020 COT statement on the potential toxicological risks from electronic nicotine (and non-nicotine) delivery systems (E(N)NDS – e-cigarettes) [COT E\(N\)NDS statement \(food.gov.uk\)](https://www.food.gov.uk/news/news-detail/1024) Letzter Zugriff 27.04.2021.

Cotta KI, Stephen CD and Mohammad NU 2017: A Review on the Safety of Inhalation of Propylene Glycol in E-cigarettes. *Glob J Pharmaceu Sci*.

DKFZ 2015 E-Zigaretten und E-Shishas: Welche Faktoren gefährden die Gesundheit? Deutsches Krebsforschungszentrum, Heidelberg, 2015.

DKFZ 2020 E-Zigaretten und Tabakerhitzer – ein Überblick. Deutsches Krebsforschungszentrum, Heidelberg, 2020.

Eaton DL, Stratton K and Kwan LY 2018: Public Health Consequences of E-Cigarettes. In: *Public Health Consequences of E-Cigarettes*. Washington (DC): National Academies Press (US); 2018 Jan 23. 5, Toxicology of E-Cigarette Constituents. Washington (DC). National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine; Health and Medicine Division; Board on Population Health and Public Health Practice; Committee on the Review of the Health Effects of Electronic Nicotine Delivery Systems; Eaton DL, Kwan LY, Stratton K, editors. *Public Health Consequences of E-Cigarettes*.

EFSA 2005. Opinion of the Scientific Committee on a request from EFSA related to a Harmonised Approach for Risk Assessment of Substances which are both Genotoxic and Carcinogenic. *EFSA Journal* (2005) 282, 1-31.

Farsalinos, KE, Kistler KA, Gillman G and Voudris V 2015. Evaluation of electronic cigarette liquids and aerosol for the presence of selected inhalation toxins. *Nicotine and Tobacco Research*, 17: pp. 168–174.

Fowles, J and DiBartolomeis, M 2017. Toxicological Concerns from Inhaled Food Flavorings Found in Electronic (E-) Cigarette Aerosols. A Report from the Environmental Health Investigations Branch. California Department of Public Health, Richmond, CA.

Gerloff J, Sundar IK, Freter R, Sekera ER, Friedman AE, Robinson R, Pagano T and Rahman I 2017. Inflammatory Response and Barrier Dysfunction by Different e-Cigarette Flavoring Chemicals Identified by Gas Chromatography-Mass Spectrometry in e-Liquids and e-Vapors on Human Lung Epithelial Cells and Fibroblasts. *Appl. In Vitro Toxicol*. 3, 28–40.

Gotts JE, Jordt SE, McConnell R and Tarran R 2019. What are the respiratory effects of e-cigarettes? *BMJ*. Sep 30;366:l5275.

Hutzler C, Paschke M, Kruschinski S, Henkler F, Hahn J and Luch A 2014. Chemical hazards present in liquids and vapors of electronic cigarettes. *Arch Toxicol*. Jul;88(7):1295-308.

Kaur G, Muthumalage T and Rahman I 2018. Mechanisms of toxicity and biomarkers of flavoring and flavor enhancing chemicals in emerging tobacco and non-tobacco products. *Toxicol Lett*. May 15;288:143-155.

Klager S, Vallarino J, MacNaughton P, Christiani DC, Lu Q and Allen JG 2017. Flavoring Chemicals and Aldehydes in E-Cigarette Emissions. *Environ Sci Technol*. Sep 19;51(18):10806-10813.

Khlystov A and Samburova V 2016. Flavoring Compounds Dominate Toxic Aldehyde Production during E-Cigarette Vaping. *Environ Sci Technol*. Dec 6;50(23):13080-13085.

Kienhuis AS, Hernández LG and Talhout R 2012. Tobacco additives – Information for professional. National Institute for Public Health and the Environment (RIVM), Bilthoven, the Netherlands.

Kosmider L, Sobczak A, Prokopowicz A, Kurek J, Zaciera M, Knysak J, Smith D and Goniewicz ML 2016. Cherry-flavoured electronic cigarettes expose users to the inhalation irritant, benzaldehyde. *Thorax*. Apr;71(4):376-7.

Laube BL, Afshar-Mohajer N, Koehler K, Chen G, Lazarus P, Collaco JM and McGrath-Morrow SA 2017. Acute and chronic in vivo effects of exposure to nicotine and propylene glycol from an E-cigarette on mucociliary clearance in a murine model. *Inhal Toxicol*. Apr;29(5):197-205.

Lechasseur A and Morissette MC 2020. The fog, the attractive and the addictive: pulmonary effects of vaping with a focus on the contribution of each major vaping liquid constituent. *Eur Respir Rev*. Oct 15;29(157):200268.

Leigh NJ, Lawton RI, Hershberger PA and Goniewicz ML 2016. Flavourings significantly affect inhalation toxicity of aerosol generated from electronic nicotine delivery systems (ENDS). *Tob Control*. Nov;25(Suppl 2):ii81-ii87.

Lerner CA, Sundar IK, Yao H, Gerloff J, Ossip DJ, McIntosh S, Robinson R and Rahman I 2015. Vapors produced by electronic cigarettes and e-juices with flavorings induce toxicity, oxidative stress, and inflammatory response in lung epithelial cells and in mouse lung. *PLoS One*. Feb 6;10(2):e0116732.

Merecz-Sadowska A, Sitarek P, Zielinska-Blizniewska H, Malinowska K, Zajdel K, Zakonnik L and Zajdel R 2020. A Summary of In Vitro and In Vivo Studies Evaluating the Impact of E-Cigarette Exposure on Living Organisms and the Environment. *Int J Mol Sci*. Jan 19;21(2):652.

Omaiye EE, McWhirter KJ, Luo W, Tierney PA, Pankow JF and Talbot P. High concentrations of flavor chemicals are present in electronic cigarette refill fluids. *Sci Rep*. 2019 Feb 21;9(1):2468.

Palamidas A, Tsikrika S, Katsaounou PA, Vakali S, Gennimata SA, Kaltsakas G, Gratziou C and Kourouris N 2017. Acute effects of short term use of ecigarettes on Airways Physiology and Respiratory Symptoms in Smokers with and without Airway Obstructive Diseases and in Healthy non smokers. *Tob Prev Cessat*. 2017 Mar 1;3:5.

Pisinger C and Døssing M 2014. A systematic review of health effects of electronic cigarettes. *Prev Med*. Dec;69:248-60.

Renne RA, Wehner AP, Greenspan BJ, Deford HS, Ragan HA, Westerberg RB, Buschbom RL, Burger GL, Hayes AW, Suber RL and Mosberg AT 1992. 2-Week and 13-Week Inhalation Studies of Aerosolized Glycerol in Rats. *Inhalation Toxicology* 4:2, 95-111.

RIVM 2012. Tobacco additives Information for Professionals. National Institute for Public Health and the Environment, Bilthoven, the Netherlands.

Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks (SCENIHR) 2016a. Final Opinion on Additives used in Tobacco Products (Opinion 1). European Union, 2016.

Scientific Committee on Health Environmental and Emerging Risks (SCENIHR) 2016b. Opinion on Additives used in tobacco products (Opinion 2), Tobacco Additives II. European Union, 2016.

Scientific Committee on Health, Environmental and Emerging Risks (SCHEER) 2021. Opinion on electronic cigarettes. European Union, 2021.

Soussy S, El-Hellani A, Baalbaki R, Salman R, Shihadeh A and Saliba NA 2016. Detection of 5-hydroxymethylfurfural and furfural in the aerosol of electronic cigarettes. Tob Control. Nov;25(Suppl 2):ii88-ii93.

Tierney PA, Karpinski CD, Brown JE, Luo W and Pankow JF 2016. Flavour chemicals in electronic cigarette fluids. Tob Control. Apr;25(e1):e10-5.

Vardavas CI, Anagnostopoulos N, Kougias M, Evangelopoulou V, Connolly GN and Behrakis PK 2012. Short-term pulmonary effects of using an electronic cigarette: impact on respiratory flow resistance, impedance, and exhaled nitric oxide. Chest. Jun;141(6):1400-1406.i

Varughese S, Teschke K, Brauer M, Chow Y, van Netten C and Kennedy SM 2005. Effects of theatrical smokes and fogs on respiratory health in the entertainment industry. Am J Ind Med. May;47(5):411-8.

Visser W, Geraets L, Klerx W, Hernandez L, Croes E, Schwillens P, Cremers H, Bos P and Talhout R 2014. [De gezondheidsrisico's van het gebruik van e-sigaretten \(rivm.nl\)](#) RIVM rapport 2014-0143. Letzter Zugriff 27.04.2021.

Visser W, Geraets L, Klerx W, Hernandez L, Stephens E, Croes E, Schwillens P, Cremers H, Bos P and Talhout R 2015. [The health risks of using e-cigarettes \(rivm.nl\)](#) RIVM Letter report, 2015:47. Letzter Zugriff 27.04.2021.

Wieslander G, Norbäck D and Lindgren T 2001. Experimental exposure to propylene glycol mist in aviation emergency training: acute ocular and respiratory effects. Occup Environ Med. Oct;58(10):649-55.

World Health Organization (WHO) 2016. Electronic nicotine delivery systems and electronic non-nicotine delivery systems (ENDS/ENNDS). Report by WHO. Conference of the Parties to the WHO Framework Convention on Tobacco Control. FCTC/COP/7/11. August 2016. Seventh session. Delhi, India, 7–12 November 2016. [FCTC COP 7 11 EN.pdf \(who.int\)](#) Letzer Zugriff 27.04.2021.

Zhu SH, Sun JY, Bonnevie E, Cummins SE, Gamst A, Yin L and Lee M 2014. Four hundred and sixty brands of e-cigarettes and counting: implications for product regulation. Tob Control. Jul;23 Suppl 3(Suppl 3):iii3-9.

9. Anhang

Abbildung 7: Häufig vorkommende Aromastoffe in Tabak- und Nicht-Tabakprodukten und deren biologische Effekte

Quelle: Kaur et al. 2018

Table 1
Common flavoring agents in tobacco and non-tobacco products and their biological effects.

Flavoring chemicals	Common flavors with chemical agents	Toxic effects	Detection methods in e-cigarettes	Study summary	References
Menthol	Mint	Oxidative, inflammatory and barrier dysfunction	GC-MS	Concentrations of menthol and other 9 flavors in 36 e-cigarette products were determined. Menthol concentrations ranged between 3700 and 12000 µg/g and was also found at low concentrations in 40% of the tobacco-flavored non-menthol products tested in this study. 30 e-cigarette fluids were analyzed for percentage of flavoring chemicals by weight using GC-MS. Menthol concentrations ranged between 5700 and 21600 µg/ml. Flavoring agents including menthol were identified in 4 e-liquids and their emissions. Tested flavorings showed pro-inflammatory response and changes in barrier function when applied to different lung cells <i>in vitro</i> . Diacetyl (up to 239 µg per e-cigarette) was identified using GC in 39 out of 51 tested e-cigarette samples. Other flavoring agents detected were 2,3-pentanedione and acetoin (see below). Diacetyl was detected in 62% of 24 e-cigarette vapors using GC. The study also identified presence of at least one aldehyde (propionaldehyde, acetaldehyde or formaldehyde) and acetoin in the e-cigarette vapors (see below). More than 74.2% of 159 e-cigarette liquid and aerosol contained diacetyl using HPLC detection. Median diacetyl daily exposure levels were 56 µg/day (IQR: 26-278 µg/day). Also, 47.3% diacetyl containing samples exposed consumers to levels higher than the safety limits. 2,3-pentanedione levels were also detected (see below).	Lisko et al. (2015) Tierney et al. (2016) Gerloff et al. (2017)
Diacetyl	Most common, used to simulate dairy products, chocolate, coffee, fruit, etc.	Known to cause bronchiolitis obliterans and severe respiratory pathology.	GC-ECD HPLC	Diacetyl (up to 239 µg per e-cigarette) was identified using GC in 39 out of 51 tested e-cigarette samples. Other flavoring agents detected were 2,3-pentanedione and acetoin (see below). Diacetyl was detected in 62% of 24 e-cigarette vapors using GC. The study also identified presence of at least one aldehyde (propionaldehyde, acetaldehyde or formaldehyde) and acetoin in the e-cigarette vapors (see below). More than 74.2% of 159 e-cigarette liquid and aerosol contained diacetyl using HPLC detection. Median diacetyl daily exposure levels were 56 µg/day (IQR: 26-278 µg/day). Also, 47.3% diacetyl containing samples exposed consumers to levels higher than the safety limits. 2,3-pentanedione levels were also detected (see below).	Allen et al. (2016) Klager et al. (2017) Farsalinos et al. (2015a,b)
2,3-pentanedione	Similar profile to diacetyl	Not studied	GC-ECD HPLC	2,3-pentanedione (64 µg per e-cigarette) was identified using GC in 23 out of 51 tested e-cigarette samples. 2,3-pentanedione was detected in 74.2% of 159 e-cigarette liquid as well as aerosol samples using HPLC. Median daily exposure levels were 91 µg/day (IQR: 20-432 µg/day). Also, 41.5% 2,3-pentanedione containing samples exposed consumers to levels higher than the safety limits.	Allen et al. (2016) Farsalinos et al. (2015a,b)
Acetoin	Similar profile to diacetyl	Not studied	GC-ECD	Acetoin (up to 529 µg per cigarette) was identified using GC in 46 out of 51 tested e-cigarette samples. 65% of 24 e-cigarette vapors had detectable levels of acetoin.	Allen et al. (2016) Klager et al. (2017)
2,5-dimethylpyrazine	Chocolate	Not studied	GC-MS, LC-MS	Levels of 2,5-dimethylpyrazine were detected in 5 out of 7 brands (total 263 e-liquid samples) with high accuracy. Other flavors such as 3,4-methoxybenzaldehyde (see below), humectants and polycyclic aromatic hydrocarbons were also detected.	Kavvalakis et al. (2015)
3,4-Dimethoxybenzaldehyde	Cherry	Not studied	GC-MS, LC-MS	3,4-dimethoxybenzaldehyde was detected in 5 out of 7 brands (total 263 e-liquid samples) with a frequency of detection at 5.3%.	Kavvalakis et al. (2015)
Vanillin, ethyl vanillin	Vanilla	Respiratory irritant, inflammatory	GC-MS	141 volatile flavors including vanillin (in 22 out of 28) and ethyl vanillin (14 out of 28) were detected in 28 e-cig liquid aerosol samples. Other flavors detected include cinnamaldehyde and 3-methyl-1,2-cyclopentanedione (see below). Aldehydes, propylene glycol, and glycerol were also detected. 14/30 e-cigarette liquids showed presence of vanillin and 10/30 samples showed ethyl vanillin using GC-MS. Concentrations up to 3300 µg/ml for vanillin was detected. 4 e-liquid samples were analyzed with GC-MS and various flavors including vanillin and ethyl vanillin were identified. <i>In vitro</i> cultures of lung cells (human bronchial epithelial cells, human lung fibroblasts) were treated with each flavoring chemical and analyzed for pro-inflammatory cytokines, IL-8. Rise in IL-8 and impairment in epithelial barrier function was noted.	Hutzler et al. (2014) Tierney et al. (2016) Gerloff et al. (2017)
Cinnamaldehyde, 2-methoxycinnamaldehyde	Cinnamon	Cytotoxic, Oxidative, inflammatory and barrier dysfunction	GC-MS GC-MS, HPLC	GC-MS analysis detected cinnamaldehyde in 2 out of 28 samples. Cinnamaldehyde was also identified using GC-MS in the 4 e-liquid samples but did not show a rise in IL-8 in this study. Flavors were detected in Cinnamon Ceylon and other 8 cinnamon refill fluids. MTT assay screening in human embryonic stem cells and human adult pulmonary fibroblasts of above e-liquids showed cytotoxicity to varying degree with flavors, cinnamaldehyde and 2-methoxycinnamaldehyde being the most cytotoxic components.	Hutzler et al. (2014) Gerloff et al. (2017) Behar et al. (2014)
Maltol, ethyl maltol	Caramel, Vanilla	Oxidative, inflammatory and barrier dysfunction	GC-MS	Out of 30 e-liquid samples, 8 contained maltol and 9 contained ethyl maltol at concentrations ≥ 0.5 mg/ml. Maltol and ethyl maltol were detected using GC-MS in the 4 e-liquid preparations and showed a significant increase in IL-8 release.	Tierney et al. (2016) Gerloff et al. (2017)
Other lesser known flavoring agents: Damascenone (α or β), 3-methyl-1,2-cyclopentanedione, acetamide, linalool, terpineol, citral, corylon, anisaldehyde, trimethylpyrazine, eugenol, benzaldehyde, limonene	Miscellaneous	Oxidative, inflammatory and barrier dysfunction	GC-MS	All the flavors listed were detected to varying degrees in tested 28 e-liquid samples using GC-MS analysis. Eugenol and other flavors were identified in 1/4 e-liquid vapors. Eugenol was detected in 1/30 samples with concentration of 1.9 mg/ml while benzaldehyde in 3/30 e-liquid samples with concentrations between 0.6-21.2 mg/ml and limonene in 2/30 samples with ≤ 2.7 mg/ml.	Hutzler et al. (2014) Gerloff et al. (2017) Tierney et al. (2016)

Abbreviations: GC: gas chromatography, GC-MS: gas chromatography-mass spectrometry, GC-ECD: gas chromatography with electron capture detector, HPLC: high performance liquid chromatography, LC-MS: liquid chromatography-mass spectrometry.