



Rijksinstituut voor Volksgezondheid
en Milieu
*Ministerie van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport*

Gezondheidseffecten van de 23 smaakstoffen in vloeistoffen voor e-sigaretten

RIVM-briefrapport 2022-0050
Y.C.M. Staal et al.



Rijksinstituut voor Volksgezondheid
en Milieu
*Ministerie van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport*

Gezondheidseffecten van de 23 smaakstoffen in vloeistoffen voor e-sigaretten

RIVM-briefrapport 2022-0050
Y.C.M. Staal et al.

Colofon

© RIVM 2022

Delen uit deze publicatie mogen worden overgenomen op voorwaarde van bronvermelding: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM), de titel van de publicatie en het jaar van uitgave.

Het RIVM hecht veel waarde aan toegankelijkheid van zijn producten. Op dit moment is het echter nog niet mogelijk om dit document volledig toegankelijk aan te bieden. Als een onderdeel niet toegankelijk is, wordt dit vermeld. Zie ook www.rivm.nl/toegankelijkheid.

DOI 10.21945/RIVM-2022-0050

Y.C.M. Staal (auteur), RIVM
D. Zijtveld (auteur), RIVM
E.H.W. Huiberts (auteur), RIVM
P.M.J. Bos (auteur), RIVM
R. Talhout (auteur), RIVM

Contact:
Y.C.M. Staal
Centrum voor gezondheidsbescherming (GZB)
yvonne.staal@rivm.nl

Dit onderzoek werd verricht in opdracht van het Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport in het kader van programma 5 Risicoschatting en -beoordeling ten bate van Beleid (RBB) <2022 ADD.RBB.02>

Dit is een uitgave van:
**Rijksinstituut voor Volksgezondheid
en Milieu**
Postbus 1 | 3720 BA Bilthoven
Nederland
www.rivm.nl

Publiekssamenvatting

Gezondheidseffecten van de 23 smaakstoffen in vloeistoffen voor e-sigaretten

De overheid wil e-sigaretten minder aantrekkelijk maken, vooral voor jongeren. Aan e-sigaretten worden smaakstoffen toegevoegd om het product aantrekkelijker te maken. Gebruikers houden vooral van zoete smaken en fruitsmaken. Daarom heeft de Nederlandse regering besloten om alleen nog smaakstoffen toe te staan die naar tabak smaken.

Het RIVM heeft daarom eerder een voorstel gedaan voor smaakstoffen in vloeistoffen voor e-sigaretten die kunnen worden toegestaan. Deze 23 stoffen zijn bepaald op basis van de smaak van de stof. Als vervolg hierop is nu gekeken of deze smaakstoffen schadelijk zijn voor de gezondheid. Want sinds 2016 mogen in e-sigaretten alleen stoffen worden gebruikt die niet schadelijk zijn voor de gezondheid.

Van 2 van de 23 stoffen is bekend dat ze kankerverwekkend kunnen zijn. Een andere stof kan allergie veroorzaken. Het is niet mogelijk om te bepalen welke hoeveelheid veilig is voor deze stoffen.

Van de overige 20 stoffen is geen informatie beschikbaar om specifieke effecten in de luchtwegen te beoordelen, het eerste 'contact' van damp met het lichaam. Van sommige stoffen is wel bekend of ze schadelijk kunnen zijn na inslikken. Drie stoffen kunnen gezondheidsrisico's veroorzaken bij de hoogste concentraties die in vloeistoffen in e-sigaretten zijn gevonden. Een andere stof is irriterend en kan daarom schadelijk zijn voor de longen. Voor de overige 16 stoffen is onvoldoende informatie om risico's voor de gezondheid via e-sigaretten te beoordelen.

Het RIVM adviseert om de 2 kankerverwekkende stoffen en de stof die allergie kan veroorzaken, niet toe te staan. Dat geldt ook voor de 3 stoffen die bij hoge concentraties schadelijk zijn en voor de irriterende stof. Voor de overige 16 stoffen is er niet genoeg informatie om de gezondheidseffecten te beoordelen. Het RIVM stelt daarom twee mogelijkheden voor. Een daarvan is om de stoffen te verbieden omdat onduidelijk is of ze schadelijk zijn. De andere mogelijkheid is om deze stoffen toch te gebruiken in e-liquids zodat dit product beschikbaar blijft om rokers te helpen met roken te stoppen.

Kernwoorden: smaakstoffen, e-liquids, e-sigaretten, gezondheidseffecten, risicoschatting, blootstelling, dampen, toxiciteit

Synopsis

Health effects of the 23 flavourings in liquids for e-cigarettes

The Dutch government would like to make e-cigarettes less attractive, particularly to young people. E-cigarettes contain flavourings to make the product more appealing. Users particularly like sweet flavours and fruit flavours. Accordingly, the government has decided to allow only flavourings with a tobacco taste.

RIVM had proposed a list of flavourings that could be used in liquids for e-cigarettes. These 23 substances were selected based on the taste of the substance. As a follow-up, we have checked whether these flavourings could be harmful to health. Since 2016, only substances that are not harmful to health are allowed for use in e-cigarettes.

Two of the 23 substances are known to be potentially carcinogenic. Another substance can cause allergies. For such substances, it is not possible to determine which quantity is safe.

For none of the remaining 20 substances information was available to assess specific effects in the respiratory system, the first place where the vapour comes in contact with the body. For some of these substances information on the health effects after swallowing was available. Three substances could cause health risks at the highest concentrations in liquids found in e-cigarettes. Another substance is an irritant for the lungs and can therefore potentially cause harm. For the remaining 16 substances, there is insufficient information to assess their health risk for use in e-cigarettes.

RIVM recommends that the 2 carcinogenic substances and the substance that can cause allergies should not be permitted. The same applies to the 3 substances that are harmful at high concentrations and the irritating substance. The health effects of the remaining 16 substances are unknown. RIVM proposes two options for these 16 substances. One option is to prohibit these substances from a precautionary principle. The other option is to use these substances in e-liquids to keep the product available for smokers to help them quit smoking.

Keywords: flavourings, e-liquids, e-cigarettes, health effects, risk assessment, exposure, vaping, toxicity

Inhoudsopgave

Samenvatting — 9

1 Inleiding — 11

2 Methoden — 13

2.1 Concentratie van de stof in e-liquids — 13

2.2 Blootstellingsscenario — 13

2.2.1 Systemische dosis — 14

2.2.2 Lokale concentratie — 14

2.3 Risicoschatting — 15

2.3.1 Gezondheidskundige grenswaarden — 15

2.3.2 Margin-of-Exposure — 15

2.3.3 Threshold of Toxicological Concern — 16

2.3.4 Aannames voor risicoschatting — 17

3 Resultaten — 19

3.1 Concentratie van de stof in e-liquids — 19

3.2 Blootstellingsscenario — 20

3.3 Risicoschatting — 20

3.3.1 Carcinogene stoffen en stoffen zonder veilige ondergrens — 22

3.3.2 Margin of Exposure — 23

3.3.3 Threshold of Toxicological Concern — 28

4 Conclusie en aanbevelingen — 31

5 Literatuurlijst — 35

Appendix — 39

Samenvatting

Het gebruik van elektronische sigaretten (e-sigaretten) is verslavend en schadelijk voor de gezondheid. Daarnaast zijn er aanwijzingen dat e-sigaretten voor jongeren een opstap zijn naar het roken van sigaretten. Voor jongere en jongvolwassen niet-rokers is de noviteit van het product en nieuwsgierigheid een reden om e-sigaretten te gebruiken. Verder geven gebruikers aan dat zij e-sigaretten vooral gebruiken om te stoppen met roken of om minder te gaan roken.

Het doel van het Nationaal Preventieakkoord is om in 2040 een rookvrije generatie te realiseren, onder andere door het gebruik van de e-sigaret te ontmoedigen. Om de aantrekkelijkheid van de e-sigaret te verminderen, zal in het Tabaks-en rookwarenbesluit de mogelijkheid opgenomen worden om additieven die smaken anders dan tabakssmaak creëren niet meer toe te staan in vloeistoffen en andere onderdelen van de e-sigaret.

Het RIVM heeft een voorstel gedaan voor een lijst van toegestane smaakstoffen in vloeistoffen voor e-sigaretten (e-liquids), de zogenaamde limitatieve lijst (RIVM, 2021). Deze lijst bestaat uit 23 stoffen.

Het Ministerie van VWS heeft het RIVM gevraagd om vervolgonderzoek te doen naar deze 23 stoffen op de limitatieve lijst om te beoordelen of er schadelijke effecten op de gezondheid kunnen optreden bij het gebruik van deze stoffen in e-liquids.

We hebben gevonden dat

1. Isoforon en pyridine worden verdacht van carcinogene eigenschappen. Deze stoffen worden daarom als smaakstoffen in e-liquids afgeraden.
2. Beta-caryophylleen heeft sensibiliserende eigenschappen wanneer de stof in contact komt met de huid, waardoor de stof mogelijk ook sensibiliserend is voor de luchtwegen. Het gebruik van beta-caryophylleen als smaakstof in e-liquids wordt daarom afgeraden.
3. De concentraties 2,3,5-trimethylpyrazine en tabanon in e-liquids zijn dusdanig hoog dat het risico op systemische gezondheidseffecten verhoogd is, met name bij intensieve gebruikers. De concentratie 2-ethyl-3-methylpyrazine in e-liquids leidt waarschijnlijk ook tot een verhoogd gezondheidsrisico, maar om dit goed te kunnen duiden is meer informatie nodig. Het gebruik van deze drie stoffen in e-liquids wordt daarom afgeraden.
4. P-cresol heeft irriterende eigenschappen, wat kan leiden tot effecten in de luchtwegen na blootstelling. Het gebruik van p-cresol in e-liquids wordt daarom afgeraden.
5. Het gebruik van (-)caryophylleen oxide, alpha-Angelicalacton en 5-(hydroxymethyl)-2-furfural in e-liquids zal waarschijnlijk niet leiden tot systemische effecten in de hoeveelheden zoals gemeld volgens EU-CEG en volgens de gebruikte blootstellingsscenario's. Lokale effecten van deze stoffen kunnen niet beoordeeld worden.
6. Voor de beoordeling van gezondheidseffecten ten gevolge van gebruik van damascenon, beta-damascon, (E)-beta-damascon, (Z)-beta-damascon, keto-isoforon, (E)-beta-damascenon,

isovaleriaanzuur, 2-hydroxy-3,5,5-trimethyl-2-cyclohexanon, 3-acetylpyridine, 2,6-dimethoxyfenol, ambroxide, 3-ethylpyridine en (3aR)-(+)-sclareolide in e-liquids is onvoldoende data beschikbaar om gezondheidsrisico's in te kunnen schatten. Voor al deze stoffen geldt dat systemische effecten niet uitgesloten kunnen worden.

Hierbij horen twee belangrijke kanttekeningen. Allereerst zijn voor geen enkele van de 20 stoffen relevante gegevens gevonden over de schadelijkheid na inademing. Dit betekent dat de schadelijke lokale effecten in de luchtwegen voor geen enkele stof beoordeeld kon worden. Van diverse andere stoffen is bekend dat zij veilig zijn bij orale inname, maar schadelijke effecten geven in de luchtwegen.

Doordat er geen informatie was over de schadelijkheid na inademing, hebben we op basis van gebruik uitgerekend wat de systemische dosis was, om dit te kunnen vergelijken met de beschikbare data. Het is niet duidelijk of de onderzoeken naar systemische effecten die gebruikt zijn voor de beoordeling ook relevant zijn voor de effecten die optreden na inhalatie.

Ten tweede is voor het inschatten van de blootstelling uitgegaan van vier verschillende blootstellingsscenario's. Elk scenario leidt tot blootstelling aan een andere hoeveelheid van de stoffen in e-liquids, afhankelijk van hoe de e-sigaret gebruikt wordt. Het is niet uitgesloten dat de gebruikers (dampers) een ander gebruikspatroon hebben, wat zou kunnen leiden tot een nog hogere blootstelling dan bij het hoogste blootstellingsscenario. Deze gebruikers kunnen hierdoor een hogere blootstelling krijgen aan (de stoffen in) e-liquids. Bij het verbruik van meer vloeistof zal de dagelijkse dosering hoger uitvallen, wat kan betekenen dat dit voor sommige stoffen leidt tot een andere beoordeling van gezondheidseffecten.

Het RIVM adviseert daarom om de zeven stoffen genoemd bij punten 1, 2, 3 en 4 niet meer te gebruiken in e-liquids. Voor de overige 16 stoffen genoemd bij punten 5 en 6 is het noodzakelijk dat er kwantitatieve informatie komt over de schadelijkheid van deze stoffen na inademing om een gezondheidskundige afweging te maken voor deze stoffen. Daarom adviseert het RIVM om te kiezen tussen twee mogelijkheden. Het eerste is om deze 16 stoffen uit voorzorg niet toe te staan voor gebruik in e-liquids totdat er voldoende data beschikbaar is om gezondheidseffecten te kunnen beoordelen. Ondanks dat er op basis van orale data geen systemische effecten lijken te zijn, kan het voorzorgsprincipe overwogen worden omdat het regelmatig voorkomt dat stoffen via de orale route veilig zijn, maar schadelijk zijn na inademing.

De tweede mogelijkheid is om de 16 stoffen vooralsnog toe te staan, zodat er e-liquids met tabakssmaak op de markt kunnen blijven die rokers zouden kunnen helpen bij het stoppen met roken. We weten echter niet of rokers de e-sigaret met tabakssmaak ook zien als een aantrekkelijk alternatief voor de sigaret. Bij gebruik van de 16 stoffen genoemd bij nummers 5 en 6, zouden nog 23% van de e-liquids met tabakssmaak in hun huidige samenstelling op de markt kunnen blijven.

1 Inleiding

Elektronische sigaretten, of e-sigaretten, zijn producten die met behulp van een verwarmingselement een vloeistof verhitten, die meestal nicotine, smaakstoffen en dragervloeistoffen bevatten. Door het verwarmen van de vloeistof wordt deze verdampt; deze damp wordt geïnhaleerd door de gebruikers. Het gebruik van de e-sigaret is verslavend en schadelijk voor de gezondheid. Daarnaast zijn er aanwijzingen dat e-sigaretten voor jongeren een opstap zijn naar het roken van sigaretten (SCHEER opinion on electronic cigarettes, 2021). Hoewel er maar zwak tot matig bewijs is voor de doeltreffendheid van e-sigaretten bij het helpen van rokers om te stoppen of minder te gaan roken (SCHEER opinion on electronic cigarettes, 2021), geven rokers aan e-sigaretten vooral te gebruiken om te stoppen met roken of om minder te gaan roken (Czoli *et al.*, 2017; Romijnders *et al.*, 2018; Kinouani *et al.*, 2019). Jongere en jongvolwassen niet-rokers noemen vaker de noviteit van het product en nieuwsgierigheid als reden om e-sigaretten te gebruiken (Romijnders *et al.* 2018; Kinouani *et al.* 2019; European Union 2021).

Het doel van het Nationaal Preventieakkoord is om in 2040 een rookvrije generatie te realiseren, onder andere door het gebruik van de e-sigaret te ontmoedigen. Om met name de aantrekkelijkheid voor jongeren te verminderen, kondigde de staatsecretaris in de voortgangsbrief van het Preventieakkoord van 22 juni 2020 aan om alle smaken anders dan tabak te verbieden. Met een algemene maatregel van bestuur (AMvB) zal in het Tabaks-en rookwarenbesluit de mogelijkheid opgenomen worden om additieven die smaken anders dan tabakssmaak creëren niet meer toe te staan in vloeistoffen en andere onderdelen van de e-sigaret. Bij ministeriële regeling zal een limitatieve lijst van smaakbepalende additieven worden vastgesteld die zijn toegestaan in vloeistoffen voor e-sigaretten (e-liquids).

Het RIVM heeft een voorstel gedaan voor deze limitatieve lijst van smaakstoffen in e-sigaretten (RIVM, 2021). Deze lijst bestaat uit 23 stoffen die aan de volgende criteria voldoen:

1. Ze worden in minimaal 0,5% van alle vloeistoffen met tabakssmaak gebruikt;
2. Ze komen vaker voor in vloeistoffen met tabakssmaak dan in andere vloeistoffen;
3. Ze zijn geen extract van plantaardige grondstoffen;
4. Ze zijn geassocieerd met tabak(smaak). Stoffen met een zoete smaak zijn uitgesloten van de lijst.

Door enkel deze stoffen toe te staan in e-liquids, zullen de e-sigaretten minder aantrekkelijk worden, met als doel dat vooral jongeren en niet-rokers minder snel e-sigaretten zullen gaan gebruiken.

Het Ministerie van VWS heeft het RIVM gevraagd om vervolgonderzoek te doen naar deze 23 stoffen om te beoordelen of er schadelijke effecten kunnen optreden bij het gebruik van deze stoffen in e-liquids. Omdat er geen (inter)nationale richtlijnen of afspraken bestaan hoe dit beoordeeld

moet worden, is hiervoor een stapsgewijze aanpak gevolgd. Het eerste criterium is of de stoffen carcinogeen, mutageen of reproductietoxisch zijn, zogenaamde CMR stoffen. CMR-stoffen mogen niet gebruikt worden in e-liquids volgens de Tabaksproductenrichtlijn (Tabaksproductenrichtlijn 2014/40/EU). Daarom zijn de aanwezigheid van CMR-eigenschappen van een stof al voldoende om de betreffende stof niet toe te staan. Als een stof geen CMR-stof is, is gezocht naar gezondheidskundige grenswaarden die bepaald zijn door (inter)nationale instanties. Dergelijke grenswaarden moeten getoetst worden aan de hoeveelheid die een persoon van deze stof binnen krijgt; hiervoor is het nodig om een inschatting te maken van de blootstelling. Op basis van een scenario voor gebruik van de e-sigaret is bepaald hoe de concentratie van een bepaalde stof in een vloeistof zich vertaalt naar een geïnhaleerde concentratie en een geabsorbeerde dosis. Dit leidde tot een concentratie van de stof in de luchtwegen en een dosis van de stof in het lichaam. Deze waarden zijn vergeleken met de gezondheidskundige grenswaarden om te beoordelen of het mogelijk is dat de stof gezondheidsschade geeft na inademing bij de hoeveelheden die aangetroffen worden in e-liquids.

2 Methoden

2.1 Concentratie van de stof in e-liquids

De hoeveelheid van elk van de 23 stoffen in een e-liquid is gebaseerd op informatie uit EU common entry gate (EU-CEG) (European Commission, 2016, geraadpleegd op 20 juni 2020). Voor elke stof is hiervoor de mediaan (het middelste getal van alle getallen in een reeks) en de maximale concentratie genomen.

2.2 Blootstellingsscenario

Het blootstellingsscenario is gebaseerd op een eerder verschenen RIVM rapport (RIVM, 2014), informatie van fora voor e-sigaret gebruikers, (<https://damp-e.nl/blog/hoe-lang-doe-je-met-een-flesje-e-liquid#> <https://www.esigaretsolutions.nl/service/> <https://dampforum.nu/topic/9925-hoeveel-liquid-gebruik-je-ongeveer/> geraadpleegd op 27 januari 2022), en data met betrekking tot gebruik van de hoeveelheid e-liquid per trekje op basis van lopend onderzoek over de e-sigaret in opdracht van VWS (data opgenomen in tabel 2). Om uit te kunnen rekenen wat de blootstelling is, zijn er een aantal aannames gedaan:

- Er treden geen pyrolyse (ontleding door verhitting) of andere reacties op van stoffen in de e-liquid. Er zijn geen onderzoeksgegevens bekend met betrekking tot dergelijke reacties van deze specifieke stoffen, wat betekent dat het daardoor niet mogelijk is om dit mee te nemen in de afwegingen.
- De samenstelling van de e-liquid is representatief voor de damp. Dat wil zeggen, de stoffen komen gelijkmatig in de damp terecht zoals deze ook in de vloeistof zitten, er ontstaan geen pieken of dalen in de blootstelling door verdamping.
- Alleen de stoffen die in de e-liquid zitten, kunnen in de damp komen. Er komen dus geen andere componenten, bijvoorbeeld uit het apparaat, in de damp.
- De verhouding propyleenglycol: glycerol is 1:1. Dit is gebruikt om een gewicht per trekje naar een aantal milliliters e-liquid om te rekenen (dichtheid van het mengsel is 1148 mg/ml).

Er worden vier scenario's geschetst, in volgorde van lage naar hoge blootstelling:

1. De wekelijkse damper die 8 trekjes per sessie neemt, 7 sessies per dag en 1 dag per week de e-sigaret gebruikt;
2. De dagelijkse damper die 7 trekjes per sessie neemt, 16 sessies per dag en elke dag de e-sigaret gebruikt;
3. De dagelijkse damper met een andere manier van dampen waardoor meer e-liquid verdampt per trekje, bijvoorbeeld door andere instellingen van het apparaat of langere trekjes. Deze damper neemt 7 trekjes per sessie, 16 sessies per dag en gebruikt de e-sigaret elke dag;
4. De dagelijkse damper met een andere manier van dampen waardoor nog meer e-liquid verdampt per trekje. Deze damper neemt 7 trekjes per sessie, 16 sessies per dag en gebruikt de e-sigaret elke dag.

Op basis van onderzoek naar de e-sigaret is gemeten dat bij een trekje (clearomizer, 1,6 Ω) met een volume van 55 ml per trekje en een trekduur van 3 seconden, er gemiddeld 12,41 mg e-liquid verdampt wordt. Omdat dit bij een relatief laag vermogen gemeten is, is ook een scenario gekozen waarbij er twee keer zo veel e-liquid verdampt wordt per trekje (scenario 3). Scenario 4 is gebaseerd op een gebruik van 10 ml e-liquid per dag, zoals gevonden is op fora, waarbij volgens het geschetste scenario 57,4 mg e-liquid per trekje verdampt wordt.

Voor de beoordeling van gezondheidseffecten is gestart met het meest intense blootstellingsscenario (scenario 4). Indien hieruit kwam dat er mogelijk een gezondheidsrisico zou zijn, is gekeken naar de gezondheidseffecten bij scenario 3 en vervolgens scenario 2 en 1.

2.2.1 *Systemische dosis*

De systemische dosis is de hoeveelheid van de betreffende stof in de e-liquid die na inademing vanuit de longen wordt geabsorbeerd en in het lichaam wordt opgenomen. Hiervoor is aangenomen dat 70% van de ingeademde stof de longblaasjes (alveoli) bereikt waar absorptie plaatsvindt en dat alle stof die in de longblaasjes komt ook wordt opgenomen in het lichaam (RIVM, 2014). Dit is omgerekend naar een hoeveelheid stof per kg lichaamsgewicht, waarbij uitgegaan is van een persoon van 70 kg. De resultaten van deze berekening staan in tabel A2.

2.2.2 *Lokale concentratie*

De lokale concentratie van een stof in de e-liquid is de concentratie die na inademing lokaal, dus in de longblaasjes, tijdens gebruik van de e-sigaret aanwezig is. Sommige stoffen hebben namelijk een effect op de plek waar ze in contact komen met het lichaam, denk aan irriterende stoffen. Dit effect is in grote mate afhankelijk van de concentratie van de stof op die plek. Voor geïnhaleerde stoffen zijn de luchtwegen de plaats van contact, of meer specifiek, de longblaasjes.

De lokale concentratie in de longblaasjes is uitgerekend door uit te gaan van de hoeveelheid van een stof die in één trekje wordt ingeademd (zie scenario's hierboven). Hierbij is het dampvolume van 55 ml per trekje aangehouden, zoals hierboven vermeld. Dit volume wordt verdund met lucht die tijdens een normale ademhaling ingeademd wordt (500 ml), waardoor het totaal geïnhaleerde volume op 555 ml komt.

Tijdens de ademhaling wordt niet de volledige longinhoud ververst, maar zal de geïnhaleerde lucht zich vermengen met de lucht die nog in de longen aanwezig is (de *functional residual capacity*, FRC, die ongeveer 2 L bedraagt). Rekening houdend met een onvolledige vermenging van het ingeademde volume met de FRC wordt de concentratie van de stof in de alveoli geschat op een factor drie lager dan in de geïnhaleerde damp. Tot slot betreffen deze concentraties zeer kortdurende piekmomenten die snel weer afnemen. Daarom wordt voor de beoordeling van mogelijke effecten op de luchtwegen, de helft van de piekconcentraties als meer realistische schatting voor de lokale concentratie gebruikt. De resultaten van deze berekening staan in tabel A3.

2.3 Risicoschatting

Om een beoordeling te kunnen doen van het mogelijke risico op gezondheidseffecten in de verschillende scenario's, is voor elke stof een inventarisatie gemaakt van mogelijke schadelijke effecten. Het eerste criterium waarnaar is gekeken, is of de betreffende stof is beoordeeld als mogelijk carcinogeen, mutageen of reprotoxisch door een erkende instantie (IARC, ECHA, US EPA). Indien een stof CMR-eigenschappen had, is direct geconcludeerd dat deze stof niet toegevoegd mag worden aan e-liquids.

2.3.1 *Gezondheidskundige grenswaarden*

Indien de stof niet door een erkende instantie is beoordeeld als mogelijke CMR-stof, is er verder gezocht naar gezondheidskundige grenswaarden die bepaald zijn door (inter)nationale instanties.

2.3.2 *Margin-of-Exposure*

Vervolgens is gezocht naar dosis-respons informatie en de hoogste dosering waarbij geen of minimale effecten optreden (No-Observed Adverse Effect Concentration (NOAEC), No-Observed Adverse Effect Level (NOAEL), Bench Mark Dose Level (BMDL)) uit beschikbare dierstudies. Deze dosering is de Point of Departure (PoD) voor de risicobeoordeling. Wanneer er verschillende dosis-respons informatie voor een bepaalde smaakstof aanwezig was, is gekozen voor de meest kritische waarde. Dat is de laagste dosering waarbij een nadelig effect gevonden is. Daarnaast is gekozen om gebruik te maken van data van de meest relevante studie op basis van het experimentele ontwerp van de studie. Zo heeft, bijvoorbeeld een studie met een herhaalde blootstelling de voorkeur boven een studie met een eenmalige blootstelling. Vervolgens is op basis van dosis-respons informatie een Margin-of-Exposure (MoE) berekend. De MoE is de verhouding tussen de uit dierstudies verkregen dosis of concentratie waarbij geen schadelijk effect is waargenomen (NOAEL, NOAEC, BMDL) en het ingeschatte blootstellingsniveau voor de mens (berekend met de blootstellingsscenario's). Welke marge als voldoende veilig wordt beschouwd, is afhankelijk van verschillende beoordelingsfactoren (assessment factoren, ofwel AF). Beoordelingsfactoren worden toegepast om de dosis-respons informatie te extrapoleren naar de mens (bijvoorbeeld van dier naar mens) of om verschillen in bijvoorbeeld duur en route van blootstelling te verdisconteren. Deze beoordelingsfactoren zijn voor elke stof bepaald in lijn met het richtsnoer informatie-eisen en beoordeling chemische veiligheid van ECHA (2012). De beoordelingsfactoren die altijd zijn toegepast, zijn factoren voor interspecies verschillen (van dier naar mens; factor 10 bij studies met ratten en een factor 17,5 bij studies met muizen) en voor intraspecies verschillen (verschillen tussen mensen in gevoeligheid; factor 10). In de verschillende blootstellingsscenario's wordt uitgegaan van een langdurige blootstelling. Om rekening te houden met de kortere blootstellingsduur van niet-chronische studies, is een factor 6 toegepast voor subacute studies (14- of 28-dagen) en een factor 2 voor subchronische studies (90-dagen). Tot slot is rekening gehouden met verschillen in de blootstellingsroute en is er een factor 2 toegekend voor extrapolatie van gegevens uit orale studies naar inhalatie.

Voor de interpretatie van de resultaten is het van belang rekening te houden met verschillen in de wijze waarop blootstelling in een dierstudie plaatsvindt ten opzichte van de blootstelling bij gebruik van e-sigaretten door de mens. Zoals eerder aangegeven moet rekening gehouden worden met de duur en route van blootstelling en het gebruikte proefdier. De gebruiker van een e-sigaret wordt (afhankelijk van de verschillende eerder genoemde blootstellingsscenario's) voor meerdere keren per dag, per week en per sessie relatief kort blootgesteld aan smaakstoffen via inhalatie. In standaard inhalatiestudies worden proefdieren daarentegen vaak voor een langere tijd inhalatoir blootgesteld, meestal zes uur. Er zit dus een duidelijk verschil in blootstellingsduur en concentratie tussen een e-sigaret gebruiker en een proefdier. In orale studies kunnen proefdieren worden blootgesteld via voedsel of drinkwater dat de proefdieren zelf tot zich nemen of via een maagsonde krijgen toegediend (dwangvoeding). In het geval van blootstelling via maagsonde, wordt het proefdier vaak blootgesteld aan één (hoge) dosis per dag. Deze piekbelasting is er niet wanneer de smaakstof is toegevoegd aan voedsel of drinkwater. Dan vindt de blootstelling plaats op een meer geleidelijke manier, wat meer overeenkomt met het blootstellingsprofiel van gebruikers van e-sigaretten. De wijze waarop blootstelling plaatsvindt kan invloed hebben op het ontstaan van gezondheidseffecten. Bovendien geven studies met orale blootstellingen aan smaakstoffen geen informatie over mogelijke gezondheidseffecten op de luchtwegen. Zonder inhalatiestudies met smaakstoffen is het daarom niet mogelijk om conclusies te trekken over mogelijke lokale effecten in de luchtwegen. Bovengenoemde kanttekeningen zijn meegewogen bij de interpretatie en beoordeling van mogelijke gezondheidsrisico's na inhalatie van smaakstoffen in e-sigaretten. Waar mogelijk zijn hiervoor beoordelingsfactoren toegepast.

2.3.3 *Threshold of Toxicological Concern*

Voor de smaakstoffen op de voorgestelde limitatieve lijst waar bovenstaande dosis-respons informatie voor ontbrak, zijn voor orale inname veiligheidsevaluaties gedaan door de Europese Autoriteit voor Voedselveiligheid (EFSA). In deze evaluaties zijn voor de smaakstoffen *Thresholds of Toxicological Concern* (TTC) bepaald op basis van de chemische structuur. Hiervoor zijn de stoffen ingedeeld in één van drie groepen, ook wel Cramer-klassen genoemd. De TTC is een waarde die als hoogstwaarschijnlijk veilig kan worden beschouwd (geen zorgen). Deze waarde is een innameniveau dat is afgeleid op basis van een data-analyse van stoffen waarvoor wel toxiciteitsgegevens beschikbaar zijn. Op basis van deze gegevens zijn grenzen voor groepen stoffen geschat waarbij er geen effect verwacht wordt. Deze grenzen kunnen vervolgens worden gebruikt voor niet-onderzochte stoffen die binnen een TTC-groep passen. Deze TTC-waarden zijn over het algemeen vrij conservatief en kunnen direct vergeleken worden met de voorspelde blootstellingsniveaus. Omdat TTC-waarden gebaseerd zijn op orale gegevens, is het alleen mogelijk om te identificeren of er systemische effecten kunnen optreden. Dit betekent dat de mogelijkheid van effecten op de luchtwegen niet kan worden beoordeeld.

2.3.4 *Aannames voor risicoschatting*

In dit onderzoek is gekeken naar mogelijke gezondheidseffecten na blootstelling aan smaakstoffen van e-liquids, waarbij is aangenomen dat eventuele achtergrondwaarden, zoals blootstelling via andere bronnen, van deze smaakstoffen verwaarloosbaar zijn.

De inschatting van gezondheidseffecten is gebaseerd op de beschikbare toxicologische informatie. In dit onderzoek is er geen controle gedaan op de kwaliteit van deze data, aangezien de data afkomstig is uit rapporten van internationale instanties. Wel zijn, zoals genoemd, de meest geschikte data gezocht voor het doel van deze vraag. Dit onderzoek vertrouwt daarom op de gerapporteerde waarden en wat internationale instanties hierover aangeven.

Voor het beoordelen van mogelijke gezondheidsrisico's kan gebruik worden gemaakt van read-across. Dit betekent dat de toxicologische gegevens van een structureel analoge stof (stof met een vergelijkbare structuur, maar met een verschillende component) gebruikt kunnen worden om de toxiciteit van een onbekende stof te schatten. Om read-across toe te kunnen passen, is een onderbouwing nodig die specifiek van toepassing is op de vraag. Voor de stoffen in dit rapport ontbreekt deze informatie voor de relevante eindpunten. Omdat de toepasbaarheid van read-across voor de stoffen waar het hier om gaat, onduidelijk is, is besloten om geen read-across toe te passen maar om gebruik te maken van de TTC-benadering.

3 Resultaten

3.1 Concentratie van de stof in e-liquids

Voor de concentraties in de e-liquid zijn we uitgegaan van de concentraties zoals deze in de EU-CEG gerapporteerd zijn. De onderstaande tabel geeft een overzicht van de mediaan en maximale concentratie van elk van de stoffen op de voorgestelde limitatieve lijst. Deze concentraties zijn gebruikt om de lokale en systemische blootstelling te bepalen.

Tabel 1 Overzicht van concentraties van elk van de 23 stoffen op de voorgestelde limitatieve lijst in e-liquids met tabakksmaak volgens EU-CEG (European Commission, 2016).

CAS nummer	stofnaam	Mediaan concentratie (mg/mL)	Maximale concentratie (mg/mL)
CAS 14667-55-1	2,3,5-Trimethylpyrazine	0,165	23,288
CAS 23696-85-7	Damascenon	0,026	36,986
CAS 78-59-1	Isoforon	0,039	27,600
CAS 35044-68-9	beta-Damascon	0,540	10,944
CAS 23726-91-2	(E)-beta-Damascon	0,141	8,395
CAS 23726-92-3	(Z)-beta-Damascon	0,104	0,922
CAS 1125-21-9	Keto-isoforon	0,030	0,717
CAS 13215-88-8	Tabanon	0,137	5,822
CAS 87-44-5	beta-Caryophylleen	0,052	46,173
CAS 23726-93-4	(E)-beta-Damascenon	0,116	4,220
CAS 503-74-2	Isovaleriaanzuur	0,002	1,582
CAS 4883-60-7	2-Hydroxy-3,5,5-trimethyl-2-cyclohexenon	0,520	4,101
CAS 110-86-1	Pyridine	0,017	23,288
CAS 350-03-8	3-Acetylpyridine	0,083	0,364
CAS 15707-23-0	2-Ethyl-3-methylpyrazine	0,006	0,400
CAS 91-10-1	2,6-Dimethoxyfenol	0,018	0,461
CAS 106-44-5	p-Cresol	0,003	0,140
CAS 1139-30-6	(-)Carophylleenoxide	0,009	0,051
CAS 591-12-8	alpha-Angelicalacton	0,001	0,022
CAS 3738-00-9	Ambroxide	0,003	0,320
CAS 536-78-7	3-Ethylpyridine	0,001	0,200
CAS 67-47-0	5-(Hydroxymethyl)-2-furfural	0,002	0,018
CAS 564-20-5	(3aR)-(+)-Sclareolide	0,001	0,250

3.2 Blootstellingscenario

Allereerst is uitgerekend hoeveel e-liquid een damper in een bepaald scenario per dag inademt volgens de vier geschetste scenario's. De gebruikers ademen per (gebruiks)dag respectievelijk 0,61, 1,21, 2,77 en 10,00 ml e-liquid in volgens blootstellingsscenario's 1, 2, 3 en 4. Op basis hiervan is voor elk scenario uitgerekend wat de systemische blootstelling is aan een specifieke stof en wat de dagdosis is. De resultaten hiervan zijn weergegeven in tabel A1.

3.3 Risicoschatting

Tabel 2 geeft een overzicht van de beschikbare toxicologische informatie die als basis dient voor het bepalen van een toetsingswaarde voor de smaakstoffen op de voorgestelde limitatieve lijst. De toetsingswaarde is de minimale MoE die is berekend uit de NOAEC, NOAEL of BMDL van de meest relevante toxiciteitsstudie, zie ook 2.3.2.

Tabel 2 Overzicht van de smaakstoffen met beschikbare toxicologische informatie.

Stofnaam	Referentie	Waarde	Opmerking
2,3,5-Trimethylpyrazine	JECFA, 2002	NOAEL: 18 mg/kg lg/dag	90-dagen orale studie in ratten (dieet, 1 dosis). Geen effecten gevonden.
Damascenon	EFSA, 2015	TTC 1800 µg/persoon/dag	Beoordeeld als onderdeel van groep α,β -onverzadigde alicyclische ketonen.
Isoforon	ECHA, 2022a	CMR	Geharmoniseerde classificatie Carc. 2 (H351; verdacht van het veroorzaken van kanker).
Beta-Damascon	EFSA, 2015	TTC 1800 µg/persoon/dag	Beoordeeld als onderdeel van groep α,β -onverzadigde alicyclische ketonen.
(E)-beta-Damascon	EFSA, 2015	TTC 1800 µg/persoon/dag	Beoordeeld als onderdeel van groep α,β -onverzadigde alicyclische ketonen.
(Z)-beta-Damascon	EFSA, 2015	TTC 1800 µg/person/dag	Beoordeeld als onderdeel van groep α,β -onverzadigde alicyclische ketonen.
Keto-isoforon	EFSA, 2015	TTC: 540 µg/persoon/dag	Beoordeeld als onderdeel van groep α,β -onverzadigde alicyclische ketonen.
Tabanon	JECFA, 2011	NOAEL: 40 mg/kg lg/dag	14-dagen orale studie in ratten (maagsonde, 0, 40, 200 en 1000 mg/kg lg/dag). Op basis van verhoogd levergewicht en verlaagd miltgewicht.

Stofnaam	Referentie	Waarde	Opmerking
Beta-Caryophylleen	ECHA, 2022b	(mogelijk) sensibiliserend	Lichte tot matige sensibiliserende stof (CLP categorie 1B). Op basis van studies in muizen en cavia's en een klinische humane studie.
(E)-beta-Damascenon	EFSA, 2015	TTC: 1800 µg/persoon/dag	Beoordeeld als onderdeel van groep α,β-onverzadigde alicyclische ketonen.
Isovaleriaanzuur	EFSA, 2012	TTC: 1800 µg/persoon/dag	Beoordeeld als onderdeel van groep "vertakte-keten primaire alifatische alcoholen/aldehyden/zuren, acetalen en esters met esters die vertakte-keten alcoholen en acetalen die vertakte-keten aldehyden bevatten
2-Hydroxy-3,3,5-trimethyl-2-cyclohexanon	EFSA, 2015	TTC: 540 µg/persoon/dag	Beoordeeld als onderdeel van groep α,β-onverzadigde alicyclische ketonen.
Pyridine	IARC, 2019	CMR	IARC Classificatie 2B; mogelijk carcinogeen voor mensen.
3-Acetylpyridine	EFSA, 2018	TTC: 540 µg/persoon/dag	Beoordeeld als onderdeel van groep pyridine-, pyrrol- en chinolinederivaten.
2-Ethyl-3-methylpyrazine	JECFA, 2002	NOAEL: 5,2 mg/kg lg/dag	90-dagen orale studie in ratten (dieet, 1 dosis). Geen effecten gevonden.
2,6-Dimethoxyfenol	EFSA, 2008	TTC: 1800 µg/persoon/dag	Beoordeeld als onderdeel van groep "fenolderivaten met ring-alkyl, ring-alkoxy en zijketens met een zuurstofhoudende functionele groep".
<i>p</i> -Cresol	ECHA, 2022c	DNEL van 3,5 mg/m ³ op basis van een orale NOAEL van 50 mg/kg lg/dag	90-dagen orale studie, blootstelling (0, 50, 175 of 600 mg/kg lg/dag) via maagsonde.
(-)-Caryophylleenoxide	EFSA, 2014	NOAEL: 109 mg/kg lg/dag	90-dagen orale studie in ratten (dieet, 0, 109, 672 en 1398 mg/kg lg/dag). Op basis van mesenteriale lymfeklier pathologie.

Stofnaam	Referentie	Waarde	Opmerking
alpha-Angelicalacton	JECFA, 1998	NOAEL: 17,4 mg/kg/dag	90-dagen orale studie in ratten (drinkwater, hoogste dosering). Geen effecten waargenomen.
Ambroxide	EFSA, 2010	TTC: 90 µg/persoon/dag	Beoordeeld als onderdeel van groep alifatische en aromatische ethers.
3-Ethylpyridine	EFSA, 2018	TTC: 540 µg/persoon/dag	Beoordeeld als onderdeel van groep pyridine-, pyrrol- en chinolinederivaten.
5-(Hydroxymethyl)-2-furfural	EFSA, 2011 op basis van NTP, 2010	BMDL: 14,4 mg/kg lg/dag	90-dagen orale studie in muizen (maagsonde, 0, 47, 94, 188, 375 of 750 mg/kg, gecorrigeerd voor doseringsregiment van 5 dagen per week). Op basis van cytoplasmatische veranderingen in het renale proximale tubule epitheel.
(3aR)-(+)-Sclareolide	EFSA, 2014	TTC: 90 µg/persoon/dag	Beoordeeld als onderdeel van groep epoxides.

NOAEL: no-observed adverse effect level

TTC: threshold of toxicological concern

BMDL: benchmark dose level

DNEL: derived no effect level

3.3.1 Carcinogene stoffen en stoffen zonder veilige ondergrens

Van twee stoffen uit de voorgestelde limitatieve lijst is gevonden dat ze mogelijk of verdacht carcinogeen zijn.

Isoforon heeft volgens de Classificatie & Labelling (C&L) inventaris van REACH een geharmoniseerde classificatie als Carc. 2 (H351, verdacht van het veroorzaken van kanker). Deze classificatie is gedaan op basis van bevindingen in mannelijke ratten (niertumoren, preputial gland carcinomen) en muizen (levertumoren, mesenchymale tumoren) (NTP, 1989).

Voor pyridine heeft IARC uit onderzoeksresultaten vastgesteld dat er onvoldoende bewijs is bij mensen voor de carcinogeniteit van pyridine, maar dat er voldoende bewijs is bij proefdieren voor de carcinogeniteit van pyridine (IARC, 2019). Daarom is pyridine geclassificeerd als mogelijk carcinogeen voor mensen (Groep 2B).

Voor een derde stof, beta-caryophylleen, zijn er sterke aanwijzingen dat de stof sensibiliserend is na blootstelling via de huid. Dat betekent dat iemand die hieraan blootgesteld wordt een allergie voor deze stof kan ontwikkelen. Op basis van positieve resultaten in een studie in muizen en een studie in cavia's, en de oxiderende eigenschappen van beta-caryophylleen, wordt de stof volgens CLP (Classification, Labelling & Packaging) beschouwd als een lichte tot matige sensibiliserende stof (categorie 1B). Deze conclusie wordt versterkt door humane sensibilisatie data uit een grootschalige klinische studie (ECHA, 2022b).

Huidsensibiliserende stoffen kunnen mogelijk, en bij voldoende hoge blootstelling, ook sensibiliserend werken via de luchtwegen. Dat kan leiden tot luchtwegallergie. Hoewel dit niet geldt voor alle stoffen, en in afwezigheid van inhalatoire data met betrekking tot luchtwegsensibilisatie van beta-caryophylleen, wordt aangenomen dat deze stof ook luchtwegallergie kan geven. Voor sensibiliserende stoffen is het niet mogelijk om een veilige ondergrens te bepalen. Voor deze stof is daarom geen risicoafweging uitgevoerd.

3.3.2 *Margin of Exposure*

Er zijn geen gezondheidkundige grenswaarden voor de overige 20 smaakstoffen afgeleid door (inter)nationale instanties. Van deze groep kon voor zeven stoffen op basis van experimentele studies uit de literatuur een NOAEL of BMDL geïdentificeerd worden voor systemische toxiciteit. Deze waarden fungeren als PoD voor het berekenen van een MoE. Voor elk van de zeven stoffen is op basis van de beschikbare informatie uit de dierstudie bepaald welke beoordelingsfactoren van toepassing zijn, zoals beschreven in de methoden. Het product van deze AFs geeft de minimaal gewenste MoE tussen de PoD en de blootstelling (zie appendix A4). Voor elk van deze zeven stoffen is een minimale MoE berekend. Wanneer de marge tussen de berekende blootstelling en de PoD hoger is dan deze MoE, wordt er geen verhoogd risico op systemische gezondheidseffecten verwacht. Vanwege de onzekerheden in deze berekeningen (o.a. als gevolg van de verschillen in wijze van blootstelling tussen de dierstudies en bij het gebruik van e-sigaretten), kunnen deze MoE's niet gebruikt worden om een maximale concentratie van een stof in een e-liquid vast te stellen die als veilig kan worden beschouwd. Tabel 4 geeft voor elk van de vier blootstellingsscenario's een overzicht van de berekende MoE's bij een mediane of maximale blootstelling. Voor alle stoffen waren de MoE's berekend op basis van de mediane blootstelling in elk scenario groter dan de minimale MoE. De PoD en MoE berekening voor elk van de zeven stoffen wordt hieronder toegelicht.

2,3,5-Trimethylpyrazine

In een subchronische 90-dagen studie zijn ratten oraal via de voeding blootgesteld aan 18 mg/kg lg/dag 2,3,5-trimethylpyrazine (JECFA, 2002). Dit is de enige geteste dosis in deze studie. Er zijn geen nadelige effecten gerapporteerd en dus is deze dosis als NOAEL beschouwd. Omdat het een subchronische orale studie in de rat betreft, is voor 2,3,5-trimethylpyrazine een minimale MoE van 400 berekend. Voor de maximale concentraties van deze stof die in e-liquids zijn gerapporteerd, betekent dit dat er voor elk scenario een gezondheidseffect niet uitgesloten kunnen worden.

Tabanon

Voor tabanon is alleen een subacute 14-dagen studie beschikbaar. Ratten zijn via maagsonde blootgesteld aan 0, 40, 200 of 1000 mg/kg lg/dag. Bij mannelijke ratten van de hoogste dosisgroep werden verlaagde miltgewichten en verhoogde lever- en niergewichten gerapporteerd. Bij de vrouwtjes die een hoeveelheid van 200 en 1000 mg/kg lg/dag kregen, werden verhoogde absolute en relatieve levergewichten en verlaagde absolute miltgewichten gerapporteerd. Er

werden geen significante veranderingen gerapporteerd in de lage dosisgroep, waardoor is gekozen voor een NOAEL van 40 mg/kg lg/dag. Omdat het een subacute orale studie in de rat betreft, is voor tabanon een minimale MoE van 1200 berekend. Voor de maximale concentraties van deze stof die in e-liquids zijn gerapporteerd, betekent dit dat in scenario 3 en 4 er een verhoogd risico op gezondheidseffecten is.

2-Ethyl-3-methylpyrazine

In een 90-dagen studie zijn ratten oraal via de voeding blootgesteld aan 18 mg/kg lg/dag 2-ethyl-3-methylpyrazine (JECFA, 2002). Dit is de enige geteste dosis. Er zijn geen nadelige effecten gerapporteerd en dus is deze dosis als NOAEL beschouwd. Omdat het een subchronische orale studie in de rat betreft is voor 2-ethyl-3-methylpyrazine een minimale MoE van 400 berekend. Voor de maximale concentraties van deze stof die in e-liquids zijn gerapporteerd, betekent dit dat er in scenario 4 een verhoogd risico op gezondheidseffecten is.

p-Cresol

Voor *p*-cresol is er in het REACH-registratiedossier een DNEL (Derived No Effect Level) van 3,5 mg/m³ afgeleid voor werkers (ECHA, 2022c). Deze DNEL is berekend aan de hand van een NOAEL van 50 mg/kg lg/dag uit een orale (maagsonde) 90-dagen studie in de rat. De meest prominente toxische effecten van *p*-cresol zijn de lokaal sterk irriterende of zelfs bijtende eigenschappen van de stof voor het slijmvlies en de luchtwegen. Er zijn echter geen adequate lange termijn inhalatiestudies beschikbaar waaruit dosis-responsgegevens kunnen worden afgeleid met betrekking tot irritatie of corrosie. Daarom is hier ook de orale NOAEL van 50 mg/kg lg/dag gehanteerd, welke bepaald is op basis van klinische symptomen en verhoogde mortaliteit. Omdat het een subchronische orale studie in de rat betreft, is voor *p*-cresol een minimale MoE van 400 berekend. Voor de maximale concentraties van deze stof die in e-liquids zijn gerapporteerd, worden er in geen van de scenario's systemische gezondheidseffecten verwacht.

(-)Carophylleen oxide

EFSA heeft aan de hand van een ongepubliceerde 90-dagen studie (Bauter *et al.*, 2013), waarin (-)carophylleen oxide via het dieet (0, 109, 672 of 1398 mg/kg lg/dag) is toegediend aan ratten, een NOAEL vastgesteld van 109 mg/kg lg/dag. Dit is gedaan op basis van mesenteriale lymfeklier pathologie. Omdat het een subchronische orale studie in de rat betreft, is er voor (-)carophylleen oxide een minimale MoE van 400 berekend. Voor de maximale concentraties van deze stof die in e-liquids zijn gerapporteerd, worden er in geen van de blootstellingsscenario's gezondheidseffecten verwacht.

alpha-Angelicalacton

Deze stof is als onderdeel van een groep alifatische lactonen geëvalueerd door JECFA (JECFA, 1998). Hierin wordt op basis van een ongepubliceerde studie een NOAEL van > 17,4 mg/kg lg/dag gerapporteerd voor orale blootstelling via de voeding in de rat, met de kanttekening dat dit de hoogste dosis was en er geen nadelige effecten zijn waargenomen. Omdat het een subchronische orale studie in de rat betreft, is voor alpha-Angelicalacton een minimale MoE van 400 berekend. Voor de maximale concentraties van deze stof die in e-liquids

zijn gerapporteerd, worden er in geen van de blootstellingsscenario's gezondheidseffecten verwacht.

5-(Hydroxymethyl)-2-furfural

In een 90-dagen studie zijn muizen via een maagsonde vijf dagen per week blootgesteld aan 0, 47, 94, 188, 375 of 750 mg/kg 5-(hydroxymethyl)-2-furfural (NTP, 2010). EFSA heeft aan de hand van deze studie een BMDL van 20,2 mg/kg lichaamsgewicht bepaald op basis van cytoplasmatische veranderingen in het renale proximale tubule epitheel. (EFSA, 2011). Deze BMDL is vervolgens gecorrigeerd voor continue blootstelling (7 dagen per week) naar 14,4 mg/kg lg/dag. Omdat het een subchronische orale studie in de muis betreft, is voor 5-(hydroxymethyl)-2-furfural een minimale MoE van 700 berekend. Voor de maximale concentraties van deze stof die in e-liquids zijn gerapporteerd, worden er in geen van de blootstellingsscenario's gezondheidseffecten verwacht.

Tabel 3 Overzicht van de MoE's bij de mediaan en maximale blootstelling voor elk blootstellingsscenario, op basis van de gerapporteerde PoD en de gegeven mediaan en maximale stofconcentraties in e-liquids volgens EU-CEG.

Stofnaam	NOAEL/BMDL (µg/kg lg/dag)	Minimale MoE	Stofconcentratie in e-liquids volgens de EU- CEG (mg/mL)		Dagdosis scenario 4 (µg/kg lg/dag)				Dagdosis scenario 3 (µg/kg lg/dag)			
			Mediaan	Maximaal	Mediaan	MoE	Maximaal	MoE	Mediaan	MoE	Maximaal	MoE
2,3,5-Trimethylpyrazine	18000	400	0,16	23,29	16,46	1094	2328,77	8	4,55	3954	644,30	28
Tabanon	40000	1200	0,14	5,82	13,72	2916	582,19	69	3,79	10540	161,07	248
2-Ethyl-3-methylpyrazine	5200	400	0,01	0,40	0,60	8667	40,00	130	0,17	31325	11,07	470
p-Cresol	50000	400	0,00	0,14	0,30	168350	14,00	3571	0,08	608491	3,87	12909
(-)Carophylleen oxide	109000	400	0,01	0,05	0,94	116453	5,10	21379	0,26	420912	1,41	77272
alpha-Angelicalacton	17400	400	0,00	0,02	0,14	121800	2,19	7931	0,04	440238	0,61	28665
5-(Hydroxymethyl)-2-furfural	14400	700	0,00	0,02	0,20	72120	1,76	8182	0,06	260674	0,49	29573

Tabel 3 vervolgd

Stofnaam	NOAEL/BMD L (µg/kg lg/dag)	Minimale MoE	Stofconcentratie in e-liquids volgens de EU- CEG (mg/mL)		Dagdosis scenario 2 (µg/kg lg/dag)				Dagdosis scenario 1 (µg/kg lg/dag)			
			Mediaan	Maximaal	Mediaan	MoE	Maximaal	MoE	Mediaan	MoE	Maximaal	MoE
2,3,5- Trimethylpyrazine	18000	400	0,16	23,29	1,99	9037	281,88	64	1,00	18075	140,94	128
Tabanon	40000	1200	0,14	5,82	1,66	24092	70,47	568	0,83	48184	35,23	1135
2-Ethyl-3- methylpyrazine	5200	400	0,01	0,40	0,07	71600	4,84	1074	0,04	143200	2,42	2148
p-Cresol	50000	400	0,00	0,14	0,04	1390836	1,69	29506	0,02	2781672	0,85	59011
(-)Carophyllene oxide	109000	400	0,01	0,05	0,11	962084	0,62	176623	0,06	1924168	0,31	353245
alpha-Angelicalacton	17400	400	0,00	0,02	0,02	1006259	0,27	65520	0,01	2012518	0,13	131040
5-(Hydroxymethyl)-2- furfural	14400	700	0,00	0,02	0,02	595827	0,21	67595	0,01	1191654	0,11	135189

De MoE's in rood geven aan dat er bij het betreffende scenario en concentratie in de e-liquid een mogelijk gezondheidsrisico is.

3.3.3 *Threshold of Toxicological Concern*

Voor de overige 13 smaakstoffen waren er geen of onvoldoende gegevens beschikbaar voor het afleiden van een PoD voor de berekening van een MoE. Voor deze stoffen is daarom een toetsingswaarde bepaald via de TTC-benadering. Bij een TTC-benadering worden de stoffen ingedeeld in één van drie groepen, ook wel Cramer-klassen genoemd, waarbij klasse III het ernstigste toxische gevaar vertegenwoordigt. Voor klasse III wordt de laagste TTC-waarde (90 µg/persoon/dag) gehanteerd, gevolgd door klasse II (540 µg/persoon/dag) en klasse I (1800 µg/persoon/dag). De indeling in Cramer-klasse is overgenomen van EFSA (EFSA 2008a, 2008b, 2010, 2011, 2012, 2014, 2015, 2018).

Uitgaande van een persoon van 70 kg is de blootstelling berekend op basis van de mediane stofconcentratie in e-liquids voor 10 van de 13 smaakstoffen lager dan de toetsingswaarde in blootstellingsscenario 4, en daarmee dus ook in de scenario's 1 tot en met 3 (Tabel 5). Voor de drie overige stoffen, beta-damascon, 2-hydroxy-3,5,5-trimethyl-2-cyclohexenon en 3-acetylpyridine, is de mediane dagdosIS voor een persoon van 70 kg in blootstellingsscenario 4 hoger dan de toetsingswaarde zoals bepaald via de TTC-benadering. Dit betekent dat er bij deze blootstellingen een zorg voor gezondheidseffecten is. Voor 3-acetylpyridine is de blootstelling ongeveer gelijk aan de TTC. Omdat de TTC erg conservatief is, is de verwachting niet direct dat er problemen zouden ontstaan. Om hier met meer zekerheid een uitspraak over te doen, is echter verfijning nodig. Voor beta-damascon en 3-acetylpyridine is de mediaan dagdosIS in scenario 3 wel lager dan de TTC-toetsingswaarde. Voor 2-hydroxy-3,5,5-trimethyl-2-cyclohexenon is dit pas het geval in scenario 2.

De blootstellingen in scenario 4 zoals berekend op basis van de maximale stofconcentraties in e-liquids, zijn voor alle stoffen hoger dan de toetsingswaarden. In scenario 3 geldt dit niet meer voor (Z)-beta-damascon, 2,6-dimethoxyfenol en 3-ethylpyridine. Vanaf scenario 2 worden er op basis van de chemische structuur ook geen toxicologische zorgen meer verwacht voor isovaleriaanzuur en 3-acetylpyridine. In het meest gunstige scenario is de maximale stofconcentratie voor damascenon, beta-damascon, (E)-beta-damascon, 2-hydroxy-3,5,5-trimethyl-2-cyclohexenon, ambroxide en (3aR)-(+)-sclareolide nog steeds hoger dan de toetsingswaarde, maar is dit niet meer zo voor keto-isoforon en (E)-beta-damascenon.

Dit betekent dat voor alle 13 stoffen waarvoor de TTC methode toegepast is, meer gegevens nodig zijn om te kunnen beoordelen of gezondheidseffecten (systemisch en lokaal) kunnen ontstaan bij de gegeven concentraties in e-liquids.

Tabel 4 TTC-benadering voor 13 stoffen waarvoor onvoldoende toxicologische informatie beschikbaar is.

Stofnaam	TTC (µg/persoon/dag)	TTC ¹ (µg/kg lg/dag)	Stofconcentratie in e-liquids volgens de EU- CEG (mg/mL)		Dagdosis scenario 4 (µg/kg lg/dag)		Dagdosis scenario 3 (µg/kg lg/dag)		Dagdosis scenario 2 (µg/kg lg/dag)		Dagdosis scenario 1 (µg/kg lg/dag)	
			Mediaan	Maximaal	Mediaan	Maximaal	Mediaan	Maximaal	Mediaan	Maximaal	Mediaan	Maximaal
Damascenon	1800	25,71	0,03	36,99	2,60	3698,63	0,72	1023,29	0,31	447,69	0,16	223,85
beta-Damascon	1800	25,71	0,54	10,94	54,00	1094,40	14,94	302,79	6,54	132,47	3,27	66,23
(E)-beta-Damascon	1800	25,71	0,14	8,40	14,09	839,50	3,90	232,26	1,71	101,62	0,85	50,81
(Z)-beta-Damascon	1800	25,71	0,10	0,92	10,40	92,16	2,88	25,50	1,26	11,16	0,63	5,58
Keto-isoforon	540	7,71	0,03	0,72	3,00	71,73	0,83	19,84	0,36	8,68	0,18	4,34
(E)-beta-Damascenon	1800	25,71	0,12	4,22	11,55	422,00	3,20	116,75	1,40	51,08	0,70	25,54
Isovaleriaanzuur	1800	25,71	0,00	1,58	0,18	158,20	0,05	43,77	0,02	19,15	0,01	9,57
2-Hydroxy-3,5,5-trimethyl-2-cyclohexenon	540	7,71	0,52	4,10	51,98	410,09	14,38	113,46	6,29	49,64	3,15	24,82
3-Acetylpyridine	540	7,71	0,08	0,36	8,31	36,38	2,30	10,07	1,01	4,40	0,50	2,20
2,6-Dimethoxyfenol	1800	25,71	0,02	0,46	1,78	46,10	0,49	12,75	0,22	5,58	0,11	2,79
Ambroxide	90,00	1,29	0,00	0,32	0,26	31,99	0,07	8,85	0,03	3,87	0,02	1,94
3-Ethylpyridine	540	7,71	0,00	0,20	0,05	20,00	0,01	5,53	0,01	2,42	0,00	1,21
(3aR)-(+)-Sclareolide	90,00	1,29	0,00	0,25	0,10	25,00	0,03	6,92	0,01	3,03	0,01	1,51

¹ Dit is omgerekend naar een hoeveelheid stof per kg lichaamsgewicht, waarbij uitgegaan is van een persoon van 70 kg.

De getallen in rood geven aan voor welk scenario, welke stof en welke concentratie in de e-liquid er een zorg is voor gezondheidseffecten.

4 Conclusie en aanbevelingen

In dit onderzoek naar de gezondheidseffecten van de 23 stoffen op de voorgestelde limitatieve lijst voor smaakstoffen in e-sigaretten is gekozen voor een pragmatische aanpak omdat er geen (inter)nationale richtlijnen of afspraken bestaan hoe dit beoordeeld moet worden. Dit betekent dat, op basis van beschikbare toxiciteitsgegevens, er een inschatting is gemaakt of het optreden van gezondheidseffecten na blootstelling aan een stof via de e-sigaret mogelijk is. Voor geen enkele van de 23 stoffen zijn relevante gegevens gevonden over de schadelijkheid na inademing (lokaal gezondheidseffect). Dit is omdat de smaakstoffen primair worden toegepast in voeding en dus ook alleen voor orale blootstelling zijn getest. Van de 23 stoffen zijn 21 stoffen goedgekeurd voor gebruik in voedingsmiddelen, alleen voor pyridine en tabanon is geen beoordeling uitgevoerd (EC 2008). Eventuele schadelijke lokale effecten op de luchtwegen (een belangrijk doelorgaan bij inhalatieblootstelling) kunnen hierdoor niet beoordeeld worden. Een tweede nadeel is dat er niet meegenomen kan worden dat de systemische effecten anders kunnen zijn of bij een andere dosis kunnen optreden na inhalatie dan na orale inname. Om een gedegen gezondheidskundige afweging te maken voor deze stoffen, is het noodzakelijk dat er kwantitatieve informatie komt over de schadelijkheid van deze stoffen na inademing. Volgens de tabaksproductenrichtlijn mogen e-liquids geen stoffen bevatten die (1) in onverbrande vorm CMR-kenmerken hebben (artikel 7 lid 6) en (2) mogen er alleen stoffen worden gebruikt die, zowel in verhitte als niet-verhitte toestand, niet gevaarlijk zijn voor de gezondheid van de mens (artikel 20 lid 3).

Voor het inschatten van de blootstelling is uitgegaan van 4 verschillende blootstellingsscenario's. Deze 4 scenario's zijn gekozen als zijnde representatief voor een e-sigaret gebruiker. Echter, gebruikers kunnen een intensiever gebruikspatroon hebben en hierdoor een hogere blootstelling krijgen aan (de stoffen in) e-liquids. Specifiek, de verschillende e-sigaretten en verschillende instellingen van het apparaat kunnen leiden tot een hoger e-liquid verbruik. Bij het verbruik van meer e-liquid zal de dagelijkse dosering hoger uitvallen, wat kan betekenen dat dit voor sommige stoffen leidt tot een mogelijk (hoger) risico op gezondheidseffecten.

We hebben gevonden dat

1. Isoforon en pyridine worden verdacht van carcinogene eigenschappen. Deze stoffen worden daarom als smaakstoffen in e-liquids afgeraden.
2. Beta-caryophylleen heeft sensibiliserende eigenschappen wanneer de stof in contact komt met de huid, waardoor de stof mogelijk ook sensibiliserend is voor de luchtwegen. Het gebruik van beta-caryophylleen als smaakstof in e-liquids wordt daarom afgeraden.
3. De concentraties 2,3,5-trimethylpyrazine en tabanon in e-liquids zijn dusdanig hoog dat het risico op systemische gezondheidseffecten verhoogd is, met name bij intensieve gebruikers. De concentratie 2-ethyl-3-methylpyrazine in e-liquids

leidt waarschijnlijk ook tot een verhoogd gezondheidsrisico, maar om dit goed te kunnen duiden is meer informatie nodig. Het gebruik van deze drie stoffen in e-liquids wordt daarom afgeraden.

4. P-cresol heeft irriterende eigenschappen, wat kan leiden tot effecten in de luchtwegen na blootstelling. Het gebruik van *p*-cresol in e-liquids wordt daarom afgeraden.
5. Het gebruik van (-)-caryophylleen oxide, alpha-Angelicalacton en 5-(hydroxymethyl)-2-furfural in e-liquids zal waarschijnlijk niet leiden tot systemische effecten in de hoeveelheden zoals gemeld volgens EU-CEG en volgens de gebruikte blootstellingsscenario's. Lokale effecten van deze stoffen kunnen niet beoordeeld worden.
6. Voor de beoordeling van gezondheidseffecten ten gevolge van gebruik van damascenon, beta-damascon, (E)-beta-damascon, (Z)-beta-damascon, keto-isoforon, (E)-beta-damascenon, isovaleriaanzuur, 2-hydroxy-3,5,5-trimethyl-2-cyclohexanon, 3-acetylpyridine, 2,6-dimethoxyfenol, ambroxide, 3-ethylpyridine en (3aR)-(+)-sclareolide in e-liquids is onvoldoende data beschikbaar om gezondheidsrisico's in te kunnen schatten. Voor al deze stoffen geldt dat systemische effecten niet uitgesloten kunnen worden.

Hierbij moet het volgende opgemerkt worden.

- a. Allereerst ontbreekt er voor een groot aantal stoffen data om een goede beoordeling te kunnen doen van de gezondheidseffecten. Voor geen van de stoffen was data beschikbaar om de mogelijkheid van lokale effecten op de luchtwegen te beoordelen. Verschillende (smaak)stoffen kunnen namelijk veilig via de orale route ingenomen worden, maar geven schadelijke effecten in de luchtwegen.
- b. Ten tweede is voor het inschatten van de blootstelling uitgegaan van vier verschillende blootstellingsscenario's. Echter, een ander gebruikspatroon kan leiden tot een hogere blootstelling en daarmee een verhoogd gezondheidsrisico.
- c. Verder zijn de minimale MoE's die zijn berekend in dit onderzoek bedoeld om de blootstelling op basis van de huidige gerapporteerde stofconcentraties op de markt te toetsen aan dosis-respons informatie uit de literatuur. Vanwege de vele onzekerheden waarmee dit gepaard gaat, dient deze marge nadrukkelijk niet geïnterpreteerd te worden als een handvat voor het afleiden van een maximaal toelaatbare concentratie smaakstof in een e-liquid.
- d. Tot slot is voor sommige stoffen een NOAEL afgeleid op basis van geen waargenomen effecten in de hoogste dosering. Dit betekent dat het daadwerkelijke no-effect level hoger kan zijn en er juist een te conservatieve inschatting wordt gemaakt.

Het RIVM adviseert daarom om de zeven stoffen genoemd bij punten 1, 2, 3 en 4 niet meer te gebruiken in e-liquids. Voor de overige 16 stoffen genoemd bij punten 5 en 6 is het noodzakelijk dat er kwantitatieve informatie komt over de schadelijkheid van deze stoffen na inademing om een gezondheidskundige afweging te maken voor deze stoffen. Daarom adviseert het RIVM om te kiezen tussen twee mogelijkheden. Het eerste is om deze 16 stoffen uit voorzorg niet toe te staan voor

gebruik in e-liquids totdat er voldoende data beschikbaar is om gezondheidseffecten te kunnen beoordelen. Ondanks dat er op basis van orale data geen systemische effecten lijken te zijn, kan het voorzorgsprincipe overwogen worden omdat het regelmatig voorkomt dat stoffen via de orale route veilig zijn, maar schadelijk zijn na inademing.

De tweede mogelijkheid is om de 16 stoffen vooralsnog toe te staan, zodat er e-liquids met tabakssmaak op de markt kunnen blijven die rokers zouden kunnen helpen bij het stoppen met roken. We weten echter niet of rokers de e-sigaret met tabakssmaak ook zien als een aantrekkelijk alternatief voor de sigaret. Bij gebruik van de 16 stoffen genoemd bij nummers 5 en 6, zouden nog 23% van de e-liquids met tabakssmaak in hun huidige samenstelling op de markt kunnen blijven.

De fabrikant van de e-liquids draagt volgens de wet de verantwoordelijkheid voor het gebruik van onschadelijke stoffen in zijn producten. Dit betekent dat de fabrikant in eerste instantie verantwoordelijk is voor het aanleveren van de noodzakelijke toxicologische informatie. De vraag is echter of fabrikanten data van voldoende kwaliteit kunnen leveren om een gezondheidkundige beoordeling te kunnen uitvoeren.

5 Literatuurlijst

Bauter MR. 2013. β -Caryophyllene: a 90-day dietary study in rats. Product Safety Labs. Study no.33328. Unpublished report submitted by EFFA to FLAVIS Secretariat.

Czoli, C.D., Fong, G.T., Mays, D., & Hammond, D. 2017. How do consumers perceive differences in risk across nicotine products? A review of relative risk perceptions across smokeless tobacco, e-cigarettes, nicotine replacement therapy and combustible cigarettes. *Tobacco control*, 26(e1), 49-58.

EC. 2008. Regulation (EC) No 1334/2008 of the European Parliament and of the Council, Annex I. Beschikbaar via https://ec.europa.eu/food/safety/food-improvement-agents/flavourings/eu-lists-flavourings_nl.

ECHA. 2022a. REACH-registratiedossier 3,5,5-trimethylcyclohex-2-enone. Europees Chemicaliën Agentschap (ECHA). Beschikbaar via <https://echa.europa.eu/nl/registration-dossier/-/registered-dossier/14527>, geraadpleegd 27-01-2022.

ECHA. 2022b. REACH-registratiedossier Caryophyllene. Europees Chemicaliën Agentschap (ECHA). Beschikbaar via <https://echa.europa.eu/nl/registration-dossier/-/registered-dossier/20872/>, geraadpleegd op 08-02-2022.

ECHA. 2022c. REACH-registratiedossier p-cresol. Europees Chemicaliën Agentschap (ECHA). Beschikbaar via <https://echa.europa.eu/nl/registration-dossier/-/registered-dossier/15980>, geraadpleegd 02-02-2022.

ECHA. 2012. Guidance on information requirements and chemical safety assessment. Chapter R.8: Characterisation of dose [concentration]-response for human health. Helsinki, Finland: European Chemicals Agency. Rapport nummer ECHA-2010-G-19-EN.

EFSA. 2018. Scientific opinion on flavouring group evaluation 77, revision 3 (FGE.77Rev3): consideration of pyridine, pyrrole and quinoline derivatives evaluated by JECFA (63rd meeting) structurally related to pyridine, pyrrole, indole and quinoline derivatives evaluated by EFSA in FGE.24Rev2. *EFSA Journal* 2018; 16(4): 5226. DOI: 10.2903/j.efsa.2018.5226

EFSA. 2015. EFSA CEF Panel (EFSA Panel on Food Contact Materials, Enzymes, Flavourings and Processing Aids). Scientific Opinion on Flavouring Group Evaluation 213, Revision 2(FGE.213Rev2): Consideration of genotoxic potential for α,β -unsaturated alicyclic ketones and precursors from chemical subgroup 2.7 of FGE.19. *EFSA Journal* 2015; 13(9): 4244. DOI: 10.2903/j.efsa.2015.4244

EFSA. 2014. EFSA CEF Panel (EFSA Panel on Food Contact Materials, Enzymes, Flavourings and Processing Aids). Scientific Opinion on Flavouring Group Evaluation 82, Revision 1 (FGE.82Rev1): Consideration of Epoxides evaluated by the JECFA (65th meeting). EFSA Journal 2014; 12(6): 3708. DOI: 10.2903/j.efsa.2014.3708

EFSA. 2012. EFSA Panel on Additives and Products or Substances used in Animal Feed (FEEDAP); Scientific Opinion on the safety and efficacy of branched-chain primary aliphatic alcohols/aldehydes/acids, acetals and esters with esters containing branched-chain alcohols and acetals containing branched-chain aldehydes (chemical group 2) when used as flavourings for all animal species. EFSA Journal 2012; 10(10): 2927. DOI: 10.2903/j.efsa.2012.2927

EFSA. 2011. Scientific Opinion on Flavouring Group Evaluation 66, Revision 1 (FGE.66Rev1): Consideration of Furfuryl Alcohol and Related Flavouring Substances Evaluated by JECFA (55th meeting). EFSA Journal 2011; 9(9):2314. DOI: 10.2903/j.efsa.2011.2314

EFSA. 2010. Scientific Opinion on Flavouring Group Evaluation 59, Revision 1 (FGE.59Rev1): Consideration of aliphatic and aromatic ethers evaluated by JECFA (61st meeting and 63rd meeting) structurally related to aliphatic, alicyclic and aromatic ethers including anisole derivatives evaluated by EFSA in FGE.23 Rev2. EFSA Journal 2011; 9(5):2158. DOI: 10.2903/j.efsa.2011.2158

EFSA. 2008. EFSA Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Materials in Contact with Food. Flavouring Group Evaluation 58 (FGE.58): Consideration of phenol derivatives evaluated by JECFA (55th meeting) structurally related to ring substituted phenolic substances evaluated by EFSA in FGE.22 (2006) (Commission Regulation (EC) No 1565/2000 of 18 July 2000) - Opinion of the Scientific Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Materials in contact with Food (AFC), EFSA Journal 2008. DOI: <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2008.711>

European Commission. 2016. EU common entry gate (EU-CEG). Beschikbaar via <https://ec.europa.eu/health/euceg/>, geraadpleegd op 20 juni 2020.

European Union. 2021. Attitudes of Europeans towards tobacco and electronic cigarettes Special Eurobarometer 506.

IARC. 2019. International Agency for Research on Cancer. Some Chemicals That Cause Tumours Of The Urinary Tract In Rodents. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans; volume 119.

JECFA. 2011. Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. Meeting. 73th & World Health Organization. Safety evaluation of certain food additives and contaminants: prepared by the Seventy-third meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives

(JECFA). World Health Organization. WHO food additives series; 64. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/44521>

JECFA. 2002. Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. Meeting. (57th: 2001: Rome, Italy). Safety evaluation of certain food additives and contaminants / prepared by the fifty-seventh meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA). World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/42501>

JECFA. 1998. Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. Meeting (49th: 1997: Rome, Italy), World Health Organization, Food and Agriculture Organization of the United Nations & International Programme on Chemical Safety. Safety evaluation of certain food additives and contaminants / prepared by the forty-ninth meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA). World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/42092>.

Kinouani, S., Leflot, C., Vanderkam, P., Auriacombe, M., Langlois, E., & Tzourio, C. 2020. Motivations for using electronic cigarettes in young adults: A systematic review. *Substance abuse*, 41(3), 315-322.

NTP. 2010. National Toxicology Program. Toxicology and carcinogenesis studies of 5-(hydroxymethyl)-2-furfural (CAS No. 67-47-0) in F344/N rats and B6C3F1 mice (gavage studies). National Toxicology Program, Research Triangle, NC, USA. TR-554. NIH Publication No. 10-5895.

NTP. 1998. National Toxicology Program. NTP Toxicology and Carcinogenesis Studies of Isophorone (CAS No. 78-59-1) in F344/N Rats and B6C3F1 Mice (Gavage Studies). *Natl Toxicol Program Tech Rep Ser.* 1986 Jan; 291: 1-198. PMID: 12748713.

RIVM. 2021. Smaakbepalende additieven in vloeistoffen voor e-sigaretten: een voorstel voor een limitatieve lijst. RIVM-rapport 2021-0074. JLA Pennings, A Havermans, EJZ Krüsemann, E Schenk, WF Visser, IME Bakker 't Hart, R Talhout,

RIVM. 2014. De gezondheidsrisico's van e-sigaret gebruik. RIVM-rapport 2014-0143. W Visser, L Geraets, W Klerx, L Hernandez, E Croes, P Schwillens, H Cremers, P Bos, R Talhout.

Romijnders, K. A., Van Osch, L., De Vries, H., & Talhout, R. 2018. Perceptions and reasons regarding e-cigarette use among users and non-users: a narrative literature review. *International journal of environmental research and public health*, 15(6), 1190.

Scientific Committee on Health and Environmental and Emerging Risks (SCHEER). 2021. Opinion on electronic cigarettes. Beschikbaar via https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/scientific_committees/scheer/docs/scheer_o_017.pdf, geraadpleegd op 28-02-2022.

Tabaksproductenrichtlijn. 2014. RICHTLIJN 2014/40/EU VAN HET EUROPEES PARLEMENT EN DE RAAD van 3 april 2014 betreffende de onderlinge aanpassing van de wettelijke en bestuursrechtelijke bepalingen van de lidstaten inzake de productie, de presentatie en de verkoop van tabaks- en aanverwante producten en tot intrekking van Richtlijn 2001/37/EG. Beschikbaar via <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/NL/TXT/PDF/?uri=CELEX:32014L0040&from=NL>, geraadpleegd op 24-02-2022.

Appendix

Tabel A1 blootstelling aan totale hoeveelheid e-liquid bij verschillende blootstellingsscenario's.

Scenario	Gemiddelde hoeveelheid e-liquid	Aantal trekjes per sessie	Aantal sessies per dag	Hoeveelheid e- liquid per dag	Hoeveelheid e- liquid per dag	Systemische blootstelling
	mg/puff	aantal	aantal	mg/dag	ml/dag	ml/dag
1	12,41	8	7	695	0,61	0,42
2	12,41	7	16	1390	1,21	0,85
3	24,81	8	16	3176	2,77	1,94
4	57,40	10	20	11480	10,00	7,00

Tabel A2 opgenomen dosis van de 23 in e-liquids voorkomende smaakstoffen volgens de 4 blootstellingsscenario's en opgesplitst naar mediane en maximale concentratie in e-liquids.

Stofnaam	Dagdosis ($\mu\text{g}/\text{kg}$ lg/dag) mediaan				Dagdosis ($\mu\text{g}/\text{kg}$ lg/dag) maximaal			
	Scenario 1	Scenario 2	Scenario 3	Scenario 4	Scenario 1	Scenario 2	Scenario 3	Scenario 4
2,3,5-Trimethylpyrazine	1,00	1,99	4,55	16,46	140,94	281,88	644,30	2328,77
Damascenon	0,16	0,31	0,72	2,60	223,85	447,69	1023,29	3698,63
Isoforon	0,24	0,47	1,08	3,92	167,04	334,07	763,59	2759,96
beta-Damascon	3,27	6,54	14,94	54,00	66,23	132,47	302,79	1094,40
(E)-beta-Damascon	0,85	1,71	3,90	14,09	50,81	101,62	232,26	839,50
(Z)-beta-Damascon	0,63	1,26	2,88	10,40	5,58	11,16	25,50	92,16
Keto-isoforon	0,18	0,36	0,83	3,00	4,34	8,68	19,84	71,73
Tabanon	0,83	1,66	3,79	13,72	35,23	70,47	161,07	582,19
beta-Caryophylleen	0,31	0,63	1,44	5,20	279,44	558,89	1277,46	4617,30
(E)-beta-Damascenon	0,70	1,40	3,20	11,55	25,54	51,08	116,75	422,00
Isovaleriaanzuur	0,01	0,02	0,05	0,18	9,57	19,15	43,77	158,20
2-Hydroxy-3,5,5-trimethyl-2-cyclohexenon	3,15	6,29	14,38	51,98	24,82	49,64	113,46	410,09
Pyridine	0,10	0,21	0,47	1,70	140,94	281,88	644,30	2328,77
3-Acetylpyridine	0,50	1,01	2,30	8,31	2,20	4,40	10,07	36,38
2-Ethyl-3-methylpyrazine	0,04	0,07	0,17	0,60	2,42	4,84	11,07	40,00
2,6-Dimethoxyfenol	0,11	0,22	0,49	1,78	2,79	5,58	12,75	46,10
p-Cresol	0,02	0,04	0,08	0,30	0,85	1,69	3,87	14,00
(-)-Carophyllene oxide	0,06	0,11	0,26	0,94	0,31	0,62	1,41	5,10
alpha-Angelicalacton	0,01	0,02	0,04	0,14	0,13	0,27	0,61	2,19
Ambroxide	0,02	0,03	0,07	0,26	1,94	3,87	8,85	31,99
3-Ethylpyridine	0,00	0,01	0,01	0,05	1,21	2,42	5,53	20,00
5-(Hydroxymethyl)-2-furfural	0,01	0,02	0,06	0,20	0,11	0,21	0,49	1,76
(3aR)-(+)-Sclareolide	0,01	0,01	0,03	0,10	1,51	3,03	6,92	25,00

Tabel A3 concentraties in de alveoli van de longen van de 23 stoffen in e-liquids volgens de 4 blootstellingsscenario's en opgesplitst naar mediane en maximale concentratie in e-liquids.

Stofnaam	Stofconcentratie in alveoli (mg/m ³) lokaal, mediaan				Stofconcentratie in alveoli (mg/m ³) lokaal, maximaal			
	Scenario 1	Scenario 2	Scenario 3	Scenario 4	Scenario 1	Scenario 2	Scenario 3	Scenario 4
2,3,5-Trimethylpyrazine	0,53	0,53	1,07	2,47	75,58	75,58	151,16	349,66
Damascenone	0,08	0,08	0,17	0,39	120,04	120,04	240,07	555,35
Isoforon	0,13	0,13	0,25	0,59	89,57	89,57	179,15	414,41
beta-Damascon	1,75	1,75	3,51	8,11	35,52	35,52	71,04	164,32
(E)-beta-Damascon	0,46	0,46	0,91	2,12	27,25	27,25	54,49	126,05
(Z)-beta-Damascon	0,34	0,34	0,67	1,56	2,99	2,99	5,98	13,84
Keto-isoforon	0,10	0,10	0,19	0,45	2,33	2,33	4,66	10,77
Tabanon	0,45	0,45	0,89	2,06	18,89	18,89	37,79	87,42
beta-Caryophyllen	0,17	0,17	0,34	0,78	149,85	149,85	299,70	693,29
(E)-beta-Damascenon	0,38	0,38	0,75	1,73	13,70	13,70	27,39	63,36
Isovaleriaanzuur	0,01	0,01	0,01	0,03	5,13	5,13	10,27	23,75
2-Hydroxy-3,5,5-trimethyl-2-cyclohexenon	1,69	1,69	3,37	7,80	13,31	13,31	26,62	61,57
Pyridine	0,06	0,06	0,11	0,25	75,58	75,58	151,16	349,66
3-Acetylpyridine	0,27	0,27	0,54	1,25	1,18	1,18	2,36	5,46
2-Ethyl-3-methylpyrazine	0,02	0,02	0,04	0,09	1,30	1,30	2,60	6,01
2,6-Dimethoxyfenol	0,06	0,06	0,12	0,27	1,50	1,50	2,99	6,92
p-Cresol	0,01	0,01	0,02	0,04	0,45	0,45	0,91	2,10
(-)-Carophyllene oxide	0,03	0,03	0,06	0,14	0,17	0,17	0,33	0,77
alpha-Angelicalacton	0,00	0,00	0,01	0,02	0,07	0,07	0,14	0,33
Ambroxide	0,01	0,01	0,02	0,04	1,04	1,04	2,08	4,80
3-Ethylpyridine	0,00	0,00	0,00	0,01	0,65	0,65	1,30	3,00
5-(Hydroxymethyl)-2-furfural	0,01	0,01	0,01	0,03	0,06	0,06	0,11	0,26
(3aR)-(+)-Sclareolide	0,00	0,00	0,01	0,02	0,81	0,81	1,62	3,75

Tabel A4 overzicht van Point of Departures en beoordelingsfactoren voor de zeven smaakstoffen waarvan een MoE is bepaald.

Stof (CAS-nr)	Dosis-respons informatie	Duur studie	Blootstellings -route	Blootstellings -regime	Kritisch effect	Proefdier	Referentie	Beoordelingsfactoren
2,3,5-Trimethylpyrazin (14667-55-1)	NOAEL: 18 mg/kg lg/dag	90 dagen	Oraal (dieet)	Voeding beschikbaar gedurende de dag, 7 dagen/week, enkele dosisgroep.	Enige geteste dosering, geen nadelige effecten gevonden.	rat	JECFA, 2002	10 (interspecies, rat) 10 (intraspecies) 2 (subchronisch naar chronisch) 2 (oraal naar inhalatie) Minimale MoE = 400
Tabanon (13215-88-8)	NOAEL: 40 mg/kg lg/dag	14 dagen	Oraal (maagsonde)	Éénmaal per dag, 7 dagen/week (0, 40, 200 en 1000 mg/kg lg/dag).	verhoogd levergewicht, verlaagd miltgewicht.	rat	JECFA, 2011	10 (interspecies, rat) 10 (intraspecies) 6 (subacuut naar chronisch) 2 (oraal naar inhalatie) Minimale MoE = 1200
2-Ethyl-3-methylpyrazine (15707-23-0)	NOAEL: 5,2 mg/kg lg/dag	90 dagen	Oraal (dieet)	Voeding beschikbaar gedurende de dag, 7 dagen/week, enkele dosisgroep.	Enige geteste dosering, geen nadelige effecten gevonden.	rat	JECFA, 2002	10 (interspecies, rat) 10 (intraspecies) 2 (subchronisch naar chronisch) 2 (oraal naar inhalatie) Minimale MoE = 400

Stof (CAS-nr)	Dosis-respons informatie	Duur studie	Blootstellings -route	Blootstellings -regime	Kritisch effect	Proefdier	Referentie	Beoordelingsfactoren
p-Cresol (106-44-5)	NOAEL: 50 mg/kg lg/dag	90 dagen	Oraal (maagsonde)	Éénmaal per dag, 7 dagen/week (0, 50, 175 en 600 mg/kg lg/dag).	verhoogde mortaliteit, klinische symptomen zoals lethargie, overmatig speeksel, beven en soms convulsies en coma's, hepatotoxiciteit en nefrotoxiciteit.	rat	ECHA, 2022c	10 (interspecies, rat) 10 (intraspecies) 2 (subchronisch naar chronisch) 2 (oraal naar inhalatie) Minimale MoE = 400
(-) Caryophylleen oxide (1139-30-6)	NOAEL: 109 mg/kg lg/dag	90 dagen	Oraal (dieet)	Voeding beschikbaar gedurende de dag, 7 dagen/week (0, 109, 672 en 1398 mg/kg lg/dag (-) caryophyllene oxide.	mesenteric lymph node pathology.	rat	EFSA, 2014	10 (interspecies, rat) 10 (intraspecies) 2 (subchronisch naar chronisch) 2 (oraal naar inhalatie) Minimale MoE = 400
alpha-Angelicalacton (591-12-8)	NOEL: 17,4 mg/kg/dag	90 dagen	Oraal (dieet)	Exacte regime onbekend, 17,4 mg/kg lg/dag was de hoogste dosering.	geen effecten waargenomen.	rat	JECFA, 1998	10 (interspecies, rat) 10 (intraspecies) 2 (subchronisch naar chronisch) 2 (oraal naar inhalatie) Minimale MoE = 400

Stof (CAS-nr)	Dosis-respons informatie	Duur studie	Blootstellings -route	Blootstellings -regime	Kritisch effect	Proefdier	Referentie	Beoordelingsfactoren
5-(Hydroxymethyl)-2-furfural (67-47-0)	BMDL: 14,4 mg/kg lg/dag.	90 dagen	Oraal (maagsonde)	188 mg/kg lg/dag, gecorrigeerd voor een intermitterend dose regimen van 5 dagen/week.	cytoplasmatische alteraties in het renal proximal tubule epitheel.	muis	EFSA, 2011 op basis van NTP, 2010	17,5 (interspecies, muis) 10 (intraspecies) 2 (subchronisch naar chronisch) 2 (oraal naar inhalatie) Minimale MoE = 700

RIVM

De zorg voor morgen begint vandaag