

# Op weg naar de elektronische sigaret?

## Achtergrond

Elektronische sigaretten (of e-sigaretten) werden geïntroduceerd in 2004 en zijn toestellen in de vorm van een sigaret die nicotine voor inhalatie verstuiven. Het aantal gebruikers gaat in stijgende lijn maar de plaats van e-sigaretten als rookstopmiddel blijft controversieel door een tekort aan betrouwbare studiegegevens over de doeltreffendheid en de veiligheid<sup>1</sup>.

## Samenvatting

### Duiding

Cert Laekeman,  
Onderzoekscentrum voor  
Farmaceutische Zorg en  
Farmaco-economie, KU  
Leuven

### Referentie

Bullen C, Howe C,  
Laugesen M, et al.  
Electronic cigarettes  
for smoking cessation:  
a randomised  
controlled trial. *Lancet*  
2013;382:1629-37.

## Bestudeerde populatie

- inclusie van 657 patiënten (gerekruteerd via lokale kranten); ≤18 jaar oud (gemiddelde leeftijd 40 tot 43 jaar); 62% vrouwen; die in het voorbije jaar tenminste 10 (gemiddeld ongeveer 18) sigaretten per dag rookten en die wens te stoppen met roken
- exclusiecriteria: zwangerschap en borstvoeding; gebruik van andere rookstopmiddelen of deelname aan een rookstopprogramma; voorgeschiedenis van hartinfarct, CVA en ernstige angor in de voorbije 2 weken; aanwezigheid van een onvoldoende gecontroleerde aandoening, allergieën en afhankelijkheid van andere chemische producten.

## Onderzoekopzet

- **pragmatische**, niet-geblindeerde, gecontroleerde, gerandomiseerde studie met 3 parallele groepen in een 4:4:1 verhouding:
  - ~ nicotine-e-sigaretten (n=289), naar wens te gebruiken vanaf 1 week vóór tot 12 weken na de geplande rookstopdag
  - ~ nicotinepleisters (21 mg per 24 u) (n=295), dagelijks te gebruiken vanaf 1 week vóór tot 12 weken na de geplande rookstopdag
  - ~ placebo-e-sigaretten (n=73), naar wens te gebruiken vanaf 1 week vóór tot 12 weken na de geplande rookstopdag
- stratificatie volgens etniciteit, geslacht en graad van nicotine-afhankelijkheid (**Fagerström Test for Nicotine Dependence (FTND)** >5 of ≤5)
- alle deelnemers konden beroep doen op telefonische gedragsondersteuning.

## Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaat: zelfgerapporteerde volgehouden rookstop (≤5 sigaretten gerookt) gedurende een periode van 6 maanden na de rookstopdag en bevestigd met CO-meting in de uitgeademde lucht (<10 ppm) op 6 maanden
- secundaire uitkomstmaten: zelfgerapporteerde volledige rookstop tijdens de voorbije 7 dagen op maanden 1, 3 en 6; tijd tot hervat van roken; aantal sigaretten gerookt per dag; aantal gebruikte nicotinepatronen of -pleisters; gebruik van andere rookstopbehandelingen; abstinentieverschijnselen; afhankelijkheidsstatus; uitstel tot roken en ongewenste effecten
- **intention to treat analyse**
- **per protocol-analyse** voor de primaire uitkomstmaat.

## Klinische vraag

Wat is het effect op rookstop en wat is de veiligheid van elektronische sigaretten met nicotine in vergelijking met nicotinepleisters en met elektronische sigaretten zonder nicotine?

## Resultaten

- 7,3% van de groep met nicotine-e-sigaretten, 5,8% van de groep met nicotinepleisters en 4,1% van de groep met placebo-e-sigaretten hadden niet meer gerookt gedurende 6 maanden na de rookstopdag; dat resulteerde in een statistisch niet-significant **absoluut risicoverschil** (ARV) van 1,51 (95% BI van -2,49 tot 5,51) voor nicotine-e-sigaretten versus nicotinepleisters en van 3,16 (95% BI van -2,29 tot 8,61) voor nicotine-e-sigaretten versus placebo-e-sigaretten
- op maand 6 was er geen statistisch significant verschil in zelfgerapporteerde volledige rookstop gedurende de voorbije 7 dagen tussen de groep met nicotine-e-sigaretten en nicotinepleisters en tussen de groep met nicotine- en placebo-e-sigaretten
- de tijd tot hervat van roken was statistisch significant ( $p < 0,0001$ ) langer met nicotine-e-sigaretten (mediaan 35 dagen) dan met nicotinepleisters (mediaan 14 dagen)
- therapietrouw was statistisch significant ( $p < 0,0001$ ) hoger met nicotine- en placebo-e-sigaretten dan met nicotinepleisters
- er was geen statistisch significant verschil in incidentie van ongewenste effecten tussen nicotine-e-sigaretten en nicotinepleisters.

## Besluit van de auteurs

De auteurs besluiten dat zowel nicotine- als placebo-e-sigaretten matig effectief zijn om rokers te helpen bij het stoppen met roken. De abstinentiegraad is vergelijkbaar met nicotinepleisters en er zijn weinig ongewenste effecten. De plaats van e-sigaretten als rookstopmethode blijft onzeker en er is dringend meer onderzoek nodig om een juiste inschatting te maken van de risico-baten verhouding, zowel op individueel als op populatieniveau.

Financiering van de studie Health Research Council of New Zealand, die niet tussenkwam in het opstellen van het studieprotocol, de uitvoering van de studie en de verwerking van de resultaten.

Belangenconflicten van de auteurs vijf van de zeven auteurs waren betrokken bij consultancy over middelen en methoden bij rookstop.

## Methodologische beschouwingen

Dit is een correct opgezette pragmatische studie<sup>2</sup>. Op basis van de beperkte in- en exclusiecriteria slaagden de onderzoekers erin om een representatieve steekproef te bekomen van patiënten uit de dagelijkse praktijk die gemotiveerd zijn om te stoppen met roken. Ze vergeleken het vrije gebruik van e-sigaretten met het aanbevolen dagelijkse gebruik van nicotinepleisters. Beide interventies konden uiteraard niet geblindeerd worden. Dat is van belang voor de interpretatie van de resultaten omdat het bepalen van rookstop vooral steunde op zelfrapportering van de deelnemers. De effectbeoordelaars die andere uitkomstmaten evalueerden, waren wel geblindeerd. De auteurs berekenden de resultaten volgens het intention to treat principe wat een betrouwbaar beeld geeft van de werkelijkheid. Ze berekenden de steekproefgrootte op een correcte manier. Op basis van verschillende meta-analyses over nicotinesubstitutie therapie<sup>3</sup> verwachtten ze een abstinentiegraad van 15% met placebo-e-sigaretten en van 20% met nicotinepleisters. In vergelijking met deze groepen wilden de auteurs met het gebruik van nicotine-e-sigaretten een toename in abstinentiegraad van respectievelijk 15% en 10% aantonen.

## Interpretatie van de resultaten

De superioriteit van nicotine-e-sigaretten versus nicotinepleisters kon met deze studie niet aangetoond worden. In een post hoc analyse (opgenomen in het discussiegedeelte van de studie) doen de auteurs nog een poging om de non-inferioriteit aan te tonen van nicotine-e-sigaretten versus nicotinepleisters. Om superioriteit aan te tonen was de inschatting van de abstinentiegraden om de steekproefgrootte te berekenen (zie hoger) waarschijnlijk te optimistisch. Ook de hogere studie-uitval in de groep met nicotinepleisters (27% versus 17% voor de nicotinehoudende e-sigaret) kan het effect verdund hebben. De auteurs wijten deze hogere uitval aan mogelijke ontgoocheling bij de naar de nicotinepleisters gerandomiseerde populatie. De kans om e-sigaretten te proberen kan immers een motivatie geweest zijn om deel te nemen aan de studie. De vastgestelde therapietrouw bevestigt ten dele deze hypothese. Therapietrouw was statistisch significant hoger met e-sigaretten dan met nicotinepleisters. Na 6 maanden gebruikte nog 29% nicotine-e-sigaretten, 35% e-sigaretten zonder nicotine en slechts 8% nicotinepleisters. Anderzijds was het verschil tussen de resultaten van de intention to treat analyse en de per protocol analyse beperkt. Een andere verklaring waarom nicotine-e-sigaretten niet superieur waren, is misschien de relatief lage hoeveelheid nicotine die vrijkomt met de nicotine e-sigaretten in vergelijking met conventionele sigaretten. Ook de nicotinespiegels

pieken in het plasma pas 10 minuten na de start van het gebruik, wat aanzienlijk trager is dan bij een echte sigaret, waar binnen de 10 seconden een piek wordt bekomen. Toch verklaarde op het einde van de studie één derde van de e-sigaret-gebruikers te willen doorgaan.

Deze studie werd samen met een gelijkaardige RCT (weliswaar zonder nicotinepleister-arm)<sup>4</sup> opgenomen in een recente review van de Cochrane Collaboration<sup>1</sup> over het effect van e-sigaretten op rookstop. Deze auteurs vonden 13 afgewerkte studies, waarvan 2 RCT's en 11 cohortstudies. Er zijn nog 9 studies lopende. Bij het poolen van de 2 RCT's stelden ze na 6 maanden een toename vast in abstinentie met nicotine-e-sigaretten versus placebo-e-sigaretten van 9% versus 4%, wat neerkwam op een RR van 2,29 (95% BI van 1,05 tot 4,96) en een NNT van 20. Door het kleine aantal studies labelen de auteurs de evidentie voor dit resultaat als laag tot zeer laag, wat betekent dat verder onderzoek deze inschatting van het effect nog in belangrijke mate zal beïnvloeden. Noch de RCT's, noch de cohortstudies konden ernstige ongewenste effecten aantonen.

## Referenties

1. McRobbie H, Bullen C, Hartmann-Boyce J, Hajek P. Electronic cigarettes for smoking cessation and reduction. *Cochrane Database Syst Rev* 2014, Issue 12.
2. Michiels B. Wat is er zo speciaal aan pragmatische klinische studies? *Minerva* 2014;13(10);129.
3. Fiore M, Jaen C, Baker T, et al. Treating tobacco use and dependence: 2008 update. Rockville, MD: US Department of Health and Human Services, Public Health Service, 2008.
4. Caponnetto P, Campagna D, Cibella F, et al. Efficacy and Safety of an eElectronic cigarette (ECLAT) as tobacco cigarettes substitute: a prospective 12-month randomized control design study. *PLoS One* 2013;8:e66317.
5. Rookstopstrategie Domus Medica. <http://www.domusmedica.be/documentatie/richtlijnen/overzicht/stoppen-met-roken-horizontaalmenu-393/1146-rookstopstrategie.html?showall=1&limitstart=geraadpleegd op 12 december 2014>.

## Besluit van Minerva

Er is voorlopig nog onvoldoende bewijs dat nicotinehoudende e-sigaretten tot meer rookstop leiden dan placebo-e-sigaretten en nicotinepleisters.

## Voor de praktijk

Momenteel worden nicotinesubstitutie therapie, bupropion en nortriptyline aanbevolen als medicamenteuze interventies bij rookstop<sup>5</sup>. Op basis van de huidige evidentie is de plaats van de e-sigaret nog onduidelijk.