



# Het gebruik van de (nicotinehoudende) elektronische sigaret als rookstopmiddel?

### Referentie

Lindson N, Butler AR, McRobbie H, et al, Electronic cigarettes for smoking cessation. Cochrane Database Systematic Rev 2024, Issue 1. DOI:10.1002/14651858.CD010216.pub8

### Duiding

Hedwig Boudrez, psycholoog-tabacoloog, UZ Gent; Tom Poelman, Vakgroep Volksgezondheid en Eerstelijnszorg, UGent (beiden) Geen belangenvermenging met het onderwerp.

## Klinische vraag

Wat is de veiligheid, de verdraagbaarheid en de doeltreffendheid van het gebruik van nicotinehoudende elektronische sigaretten in vergelijking met elektronische sigaretten zonder nicotine, andere rookstopbehandelingen en geen behandeling om rookstop te bekomen bij tabakrokers?

## Achtergrond

Sinds de introductie in 2006 neemt het gebruik van de elektronische sigaret (of e-sigaret) wereldwijd gestaag toe. Momenteel gebruikt 4% van de Belgische bevolking ouder dan 15 jaar minstens eenmaal per week e-sigaretten (1). Deze prevalentie is het hoogst bij huidige rokers en bij ex-rokers (2). Een eerste Minervaduiding van een RCT in 2015 over dit onderwerp kwam tot het besluit dat er nog onvoldoende bewijs was dat nicotine-e-sigaretten in vergelijking met placebo-e-sigaretten en nicotinepleisters tot meer rookstop aanleiding gaven (3,4). Een Cochrane review van 2014, eveneens geduid in Minerva, identificeerde slechts 2 RCT's die de werkzaamheid evalueerden en 11 cohortstudies die de veiligheid onderzochten van nicotine-e-sigaretten. De nicotine-e-sigaret leek effectiever dan de placebo-e-sigaret om te stoppen met roken op lange termijn. Maar de kwaliteit van deze evidentie was laag onder meer als gevolg van het kleine aantal geïncludeerde studies. Het effect van de nicotine-e-sigaret verschilde niet van het effect van de nicotinepleister, maar dat resultaat was slechts gebaseerd op 1 studie en het betrouwbaarheidsinterval was zeer breed (5,6). Een recentere open-label RCT (2019) toonde aan dat de e-sigaret na 1 jaar tot tweemaal meer rookstop leidde dan nicotinevervangende middelen. Het ging in deze studie echter om gemotiveerde patiënten die ook gedragsondersteuning kregen. Een andere kanttekening was dat 80% van de deelnemers na 1 jaar nog steeds de e-sigaret gebruikten, waarvan de veiligheid nog niet voldoende is aangetoond (7,8). Een andere studie toonde ook aan dat het risico van chronische luchtwegaandoeningen (astma, COPD, chronische bronchitis of emfyseem) significant was toegenomen binnen de twee jaar na het gebruik van elektronische sigaretten, zelfs wanneer men geen gewone sigaretten meer consumeerde. Deze resultaten moesten echter met voorzichtigheid geïnterpreteerd worden wegens de methodologische tekortkomingen van de studie en de korte observatieduur (9,10). Recent verscheen een update van de Cochrane systematische review over nicotinehoudende elektronische sigaretten als rookstopmiddel (11).

# Samenvatting

## Methodologie

### *Geraadpleegde bronnen*

- Cochrane Tobacco Addiction Group Specialized Register, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Medline, Embase, PsycINFO, ClinicalTrials.gov, WHO International Clinical Trials Registry Platform; tot 1 juli 2023
- raadplegen van referentielijsten van gevonden studies en contacteren van auteurs
- abstracts van de jaarlijkse meetings van de Society for Research on Nicotine and Tobacco
- geen restrictie in publicatiestatus en publicatietaal.

### *Geselecteerde studies*

- inclusiecriteria: RCT's en gerandomiseerde cross-over studies die e-sigaretten als rookstopmiddel vergelijken met een controleconditie (ander rookstopmiddel, geen interventie) of die nicotine-e-sigaretten vergelijken met e-sigaretten zonder nicotine of die de toevoeging van e-sigaretten aan een rookstopbehandeling (gedragstherapie en/of geneesmiddelen) vergelijken met alleen rookstopbehandeling; ook ongecontroleerde studies met e-sigaretten kwamen in aanmerking om schade op lange termijn te kunnen inschatten
- uiteindelijke inclusie van 88 studies, waarvan 47 RCT's, 8 cross-over gerandomiseerde studies en 33 cohortstudies; van de 80 studies met gegevens over financiering waren er 14 gesponsord door de tabaks-of vape-industrie.

### *Bestudeerde populatie*

- een totaal van 27 235 volwassen rokers van diverse leeftijden, ook zwangere vrouwen, in 45 studies alleen gemotiveerde en in 25 studies alleen niet gemotiveerde deelnemers om te stoppen met roken; in 32 studies rekruteerde men een specifieke populatie: rokers met fysieke gezondheidsproblemen zoals: doorgemaakt myocardinfarct (N=9), rokers met ernstige mentale problemen (N=5), rokers in behandeling of recent behandeld voor alcohol- en drugmisbruik (N=4), duale rokers die zowel e-sigaretten als tabakssigaretten rookten (N=3), sociaal kwetsbare rokers (N=4).

## Uitkomstmeting

- primaire uitkomstmaten:
  - rookstop op het langste follow-up punt, ten minste 6 maanden vanaf het begin van de interventie, liefst biochemisch gevalideerd, gemeten volgens intention-to-treat (deelnemers met ontbrekende gegevens beschouwde men als blijvende rokers)
  - aantal deelnemers met ongewenste effecten na 1 week of langer
  - aantal deelnemers met ernstige ongewenste effecten na 1 week of langer
- secundaire uitkomsten:
  - aantal deelnemers die nog steeds e-sigaretten of geneesmiddelen gebruiken op het langste follow-up punt, ten minste 6 maanden vanaf het begin van de interventie
  - veranderingen in parameters op het langste follow-up punt, ten minste 6 maanden vanaf het begin van de interventie: koolstofmonoxide (CO) in uitgeademde lucht, bloeddruk, hartslag, zuurstofsaturatie, longfunctie, aanwezigheid van bekende carcinogenen in bloed of urine
- paarsgewijze meta-analyses van vergelijkbare RCT's met fixed-effects-model
- netwerkmeta-analyses voor de 3 primaire uitkomstmaten met fixed-effects-model
- voor dichotome gegevens berekende men het relatief risico (RR) met 95% BI; voor continue gegevens berekende men het gemiddelde (gestandaardiseerde) verschil (MD en SMD) in verandering tussen baseline en follow-up
- sensitiviteitsanalyses met verwijdering van studies met hoog risico van bias en van studies gefinancierd door tabaks- of vape-industrie.

## Resultaten

- primaire uitkomstmaten:
  - meer rookstop (biochemisch bevestigd) na 6 maanden tot 1 jaar met nicotine-e-sigaretten versus andere nicotinesubstitutie (RR 1,59 met 95% BI van 1,29 tot 1,93; N=7, n=2 544; I<sup>2</sup>=0%; GRADE hoog) zonder verschil in ongewenste (N=5, n=2 052; I<sup>2</sup>=0%; GRADE matig) en ernstige ongewenste effecten (N=6, n=2 411; I<sup>2</sup>=34%; GRADE laag)
  - meer rookstop (biochemisch bevestigd) na 6 maanden tot 1 jaar met nicotine-e-sigaretten versus e-sigaretten zonder nicotine (RR 1,46 met 95% BI van 1,09 tot 1,96; N=6, n=1 613; I<sup>2</sup>=4%; GRADE matig) zonder verschil in ongewenste (N=5, n=840; I<sup>2</sup>=0%; GRADE matig) en ernstige ongewenste effecten (N=9, n=1 412; I<sup>2</sup>=0%; GRADE laag); de meest voorkomende ongewenste effecten met (nicotine-) e-sigaretten (op basis van RCT's en cohortstudies) waren: mond- en keelirritatie, hoest, kortademigheid, hoofdpijn, duizeligheid en nausea; ongewenste effecten verdwenen meestal na langer gebruik (N=19 cohortstudies)
  - meer rookstop (biochemisch bevestigd) na 6 maanden tot 1 jaar met nicotine-e-sigaretten versus gedragsondersteuning/geen ondersteuning (RR 1,88 met 95% BI van 1,56 tot 2,25; N=9, n=5024; I<sup>2</sup>=0%; GRADE laag); maar wel met meer ongewenste effecten (RR 1.22 met 95% BI van 1,12 tot 1,32; N=4, n=765; I<sup>2</sup>=41%; GRADE laag) zonder verschil in ernstige ongewenste effecten (N=10, n=3263; I<sup>2</sup>=23%; GRADE zeer laag)
  - meer rookstop (biochemisch bevestigd) na 6 maanden tot 1 jaar met nicotine-e-sigaretten + nicotinesubstitutie versus e-sigaretten + nicotinesubstitutie (RR 1,77 met 95% BI van 1,07 tot 2,94; N=2, n=1 039; I<sup>2</sup>=0%) en met nicotine-e-sigaretten+nicotinesubstitutie versus nicotinesubstitutie alleen (RR 3,53 met 95% BI van 1,93 tot 6,44; N=2, n=908; I<sup>2</sup>=0%) met evenmin een verschil in ongewenste en ernstige ongewenste effecten
  - geen statistisch significant verschil in rookstop tussen e-sigaretten zonder nicotine versus gedragsondersteuning alleen (N=2, n=388), tussen e-sigaretten zonder nicotine+nicotinesubstitutie versus nicotinesubstitutie alleen (N=1, n=624) en tussen e-sigaretten zonder nicotine versus nicotinesubstitutie (N=2 314), zonder verschil in ongewenste en ernstige ongewenste effecten
- secundaire uitkomstmaten:
  - tussen nicotine-e-sigaretten en nicotinesubstitutie was er geen verschil in koolstofmonoxide (CO) in uitgeademde lucht, bloeddruk, hartslag, zuurstofsaturatie en longfunctie; er waren wel tegenstrijdige resultaten over aanhoudend gebruik van e-sigaretten na 6 maanden of langer
  - tussen nicotine-e-sigaretten en gedragsondersteuning was er geen verschil in koolstofmonoxide (CO) in uitgeademde lucht, hartslag en longfunctie en langer gebruik van e-sigaretten na 6 maanden of langer (RR 1,15 met 95% BI van 0,94 tot 1,41; N=3); er was wel meer afname in bloeddruk (gemiddeld verschil van -2,30 met 95% BI van -3,91 tot -0,69; N=3).

## Besluit van de auteurs

Er is bewijs met hoge zekerheid dat gebruik van elektronische sigaretten met nicotine in vergelijking met andere nicotinesubstitutie tot meer rookstop leidt en er is bewijs met matige zekerheid dat gebruik van nicotine-e-sigaretten in vergelijking met e-sigaretten zonder nicotine het rookstoppercentage verhoogt. Ook is er bewijs van een hogere abstinentiegraad met nicotine-e-sigaretten versus gewone zorg of geen behandeling, maar dat bewijs is minder zeker wegens het risico van bias van de geïncludeerde studies. De betrouwbaarheidsintervallen waren meestal breed voor gegevens over (ernstige) ongewenste effecten en andere uitkomstmaten over veiligheid. Er was geen verschil in ongewenste effecten tussen nicotine-e-sigaretten en e-sigaretten zonder nicotine, noch tussen nicotine-e-sigaretten en nicotinesubstitutie. De globale incidentie van ernstige ongewenste effecten was laag in

alle studiearmen. Er werd geen bewijs gevonden voor ernstige schade door nicotine-e-sigaretten, maar de langste follow-up was beperkt tot twee jaar en het aantal studies was klein.

### **Financiering van de studie**

De studie werd gefinancierd door het Cancer Research UK Prevention and Population Research Committee Project; een aantal van de 80 geïncludeerde studies (n=14) en onderzoekers werden door de tabaks- of vapingindustrie gesponsord.

### **Belangenconflicten van de auteurs**

Meerdere auteurs bevestigen belangenconflicten.

## **Bespreking**

### **Beoordeling van de methodologie**

Deze systematische review werd uitgevoerd volgens de richtlijnen van de Cochrane Collaboration. De onderzoekers includeerden behalve RCT's en cross-over gerandomiseerde studies ook cohortstudies teneinde voldoende gegevens over ongewenste effecten te kunnen verzamelen. Het risico van bias werd beoordeeld door 2 auteurs aan de hand van de Cochrane risk of bias tool. Er was een hoog risico van selectiebias in 30 geïncludeerde cohortstudies alsook in 1 clustergerandomiseerde RCT. Het risico van selectiebias was laag in 27 studies en onduidelijk in de overige studies. Voor 24 studies was er een hoog risico van performance- en/of detectiebias door afwezigheid van blinding, vaak in combinatie met gebruik van subjectieve uitkomstmaten. Telkens 10 studies hadden een hoog risico van bias door een belangrijke studie-uitval of een selectieve rapportering van de resultaten. Globaal hadden slechts 10 studies een laag risico van bias (=laag risico van bias voor alle domeinen). Een globaal hoog risico van bias (=minstens een domein met hoog risico van bias) werd toegekend aan 58 studies, waaronder alle cohortstudies. Er was geen tegenstrijdigheid in resultaten tussen de cohortstudies en de RCT's. Tot slot stellen we vast dat 14 studies gefinancierd waren door de tabaks-of vape-industrie. Sensitiviteitsanalyses toonden echter aan dat dit geen invloed had op de resultaten.

### **Bespreking van de resultaten**

Deze update van de Cochrane systematische review is uitgevoerd in het kader van de 'living systematische review'-aanpak. Ten opzichte van de laatste versie (november 2022) kon men 10 nieuwe studies toevoegen (5 RCT's en 5 cohortstudies). De gepoolde gegevens suggereren dat er op 100 rokers 2 tot 6 extra zouden stoppen met roken door gebruik van nicotine-e-sigaretten versus andere nicotinesubstitutie. Deze meta-analyse bevatte 1 RCT met laag risico van bias die we eerder bespraken in Minerva (7,8). Daarnaast zouden er op 100 rokers 1 tot 7 extra stoppen met roken door gebruik van nicotine-e-sigaretten versus e-sigaretten zonder nicotine. Ook hier werd 1 geïncludeerde RCT met laag risico van bias maar met een niet significant resultaat besproken in Minerva (3,4). Ook zouden er 2 tot 5 extra personen op 100 rokers stoppen door nicotine-e-sigaretten versus gedragsondersteuning of geen ondersteuning. De zekerheid van bewijs voor deze 3 gepoolde resultaten was respectievelijk hoog, matig en laag. Een sensitiviteitsanalyse met verwijdering van een studie met hoog risico van bias had echter geen invloed op het effect van nicotine-e-sigaretten versus e-sigaretten. De vergelijking van nicotine-e-sigaretten versus gedragsondersteuning of geen ondersteuning steunt op een voldoende aantal studies. Maar omdat geen blinding mogelijk was met dit type van interventie hadden ze allemaal een hoog risico van bias. Voor alle andere resultaten over rookstop was de zekerheid van bewijs zeer laag door een gebrek aan gegevens en een hoog risico van bias van de gevonden studies. De resultaten van de netwerk meta-analyse lagen in lijn met de paarsgewijze meta-analyse. Hier valt wel op dat een combinatie van (nicotine-) e-sigaretten in combinatie met andere nicotinesubstitutie gepaard ging met de hoogste puntschattingen voor rookstop. Omdat deze bevinding steunt op slechts 4 studies waarvan 3 met een hoog risico van bias is verder onderzoek noodzakelijk.

We hebben bewijs met matige zekerheid dat er geen verschil bestaat in ongewenste effecten tussen nicotine-e-sigaretten in vergelijking met nicotinesubstitutie en e-sigaretten zonder nicotine. Voor alle andere uitkomsten over ongewenste effecten was het bewijsmateriaal van lage of zeer lage zekerheid. In geen enkele RCT of cohortstudie waren er duidelijke aanwijzingen voor ernstige schade maar studies op langere termijn ontbreken nog om hier voldoende zekerheid over te krijgen. Daarnaast zijn er nog andere redenen waarom de controverse over het gebruik van nicotine-e-sigaretten blijft bestaan. Zo is er onvoldoende wetenschappelijke evidentie beschikbaar over instructies bij de opstart, de gebruiksduur, en de uiteindelijke afbouw van nicotine-e-sigaretten (12). Het is ook nog onduidelijk of de grotere abstinentiegraad bij gebruikers van nicotine-e-sigaretten niet gepaard gaat met een langdurig gebruik van e-sigaretten (4, 8,13-15). Een langer gebruik zou kunnen leiden tot meer longitudinale nicotine-afhankelijkheid (14,16), een verhoogd risico van duaal roken (17) en meer gezondheidsrisico's (16,18-20). Het overstappen naar e-sigaretten bleek in ander onderzoek evenmin geassocieerd te zijn met een hogere relapsepreventie voor traditionele tabakssigaretten (21,22). Italiaans onderzoek wees zelfs uit dat een groter deel herviel in het roken van traditionele tabakssigaretten dan dat er definitief stopten met roken (23). Tot slot moeten we nog opmerken dat er in de huidige Cochrane systematische review onvoldoende studies beschikbaar waren om met subgroepanalyses te bepalen welke specifieke groepen het meest gebaat zouden zijn met het gebruik van (nicotine-) e-sigaretten om te stoppen met roken.

### **Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?**

In de Duodecimrichtlijn (2019) worden e-sigaretten niet aanbevolen als rookstopmiddel (24). De Hoge Gezondheidsraad (2022) vermeldt wel dat e-sigaretten in aanmerking kunnen komen als rookstopmiddel (25). De aanbeveling is overgenomen door het Vlaams Instituut Gezond Leven (26) en Tabakstop (27). In deze laatste wordt er echter ook op gewezen duaal roken te vermijden en het gebruik van de e-sigaret na verloop van tijd stop te zetten.

## **Besluit van Minerva**

Deze Cochrane systematische review van zowel RCT's als cohortstudies toont aan dat het gebruik van nicotine-e-sigaretten leidt tot meer rookstop dan nicotinesubstitutie (hoge graad van zekerheid van bewijs), e-sigaretten zonder nicotine (matige graad van zekerheid van bewijs) en gedragsinterventies (lage graad van zekerheid van bewijs) zonder toename van ongewenste effecten. Er bestaat nog steeds veel onzekerheid over ongewenste effecten en schade op lange termijn. Bovendien zijn er langetermijnstudies nodig om herval van tabakroken en het risico op aanhoudend gebruik van e-sigaretten en op duaal roken te onderzoeken. Ook is nog niet duidelijk welke subgroepen het meeste baat kunnen hebben bij het gebruik van nicotine-e-sigaretten in plaats van of samen met andere erkende interventies om te stoppen met roken.

### **Referenties**

1. Sciensano. Determinanten van Gezondheid: Tabaksgebruik. Health Status Report, 29 September 2023. Url: <https://www.gezondbelgie.be/nl/gezondheidstoestand/determinanten-van-gezondheid/tabaksgebruik>.
2. Action on Smoking and Health (ASH). Use of e-cigarettes (vapes) among adults in Great Britain. URL: <https://ash.org.uk/resources/view/use-of-e-cigarettes-among-adults-in-great-britain-2021>. August 2023 (accessed 27/09/2023).
3. Laekeman G. Op weg naar de elektronische sigaret? *Minerva* 2015;14(4):42-3.
4. Bullen C, Howe C, Laugesen M, et al. Electronic cigarettes for smoking cessation: a randomised controlled trial. *Lancet* 2013;382:1629-37. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)61842-5
5. Chevalier P. Rookstop met de elektronische sigaret? *Minerva Duiding* 15/09/2015.
6. McRobbie H, Bullen C, Hartmann-Boyce J, Hajek P. Electronic cigarettes for smoking cessation and reduction. *CochraneDatabase Syst Rev* 2014, Issue 12. DOI: 10.1002/14651858.CD010216.pub2

7. Boudrez H. Is de elektronische sigaret een efficiënter hulpmiddel dan nicotinesubstitutie om te stoppen met roken? *Minerva Duiding* 15/05/2019.
8. Hajek P, Phillips-Waller A, Przulj D, et al. A randomized trial of e-cigarettes versus nicotine-replacement therapy. *N Engl J Med* 2019;380:629-37. DOI: 10.1056/NEJMoa1808779
9. Richard T. Stelt het gebruik van de elektronische sigaret bloot aan een risico van chronische luchtwegaandoening? *Minerva Duiding* 15/04/2020.
10. Bhatta DN, Glantz SA. Association of e-cigarette use with respiratory disease among adults: a longitudinal analysis. *Am J Prev Med* 2020;58:182-90. DOI: 10.1016/j.amepre.2019.07.028
11. Lindson N, Butler AR, McRobbie H, et al. Electronic cigarettes for smoking cessation. *Cochrane Database Systematic Rev* 2024, Issue 1. DOI: 10.1002/14651858.CD010216.pub8
12. Amin S, Pokhrel P, Elwir T, et al. A systematic review of experimental and longitudinal studies on e-cigarette use cessation. *Addict Behav* 2023;146:107787. DOI: 10.1016/j.addbeh.2023.107787
13. Myers Smith K, Phillips-Waller A, Pesola F, et al. E-cigarettes versus nicotine replacement treatment as harm reduction interventions for smokers who find quitting difficult: randomised controlled trial. *Addiction* 2022;117:224-33. DOI: 10.1111/add.15628
14. Hanewinkel R, Niederberger K, Pedersen A, et al. E-cigarettes and nicotine abstinence: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Eur Respir Rev* 2022;31:210215. DOI: 10.1183/16000617.0215-2021
15. Chen R, Pierce JP, Leas EC, et al. Use of electronic cigarettes to aid long-term smoking cessation in the United States: prospective evidence from the PATH Cohort study. *Am J Epidemiol* 2020;189:1529-37. DOI: 10.1093/aje/kwaa161
16. Steliga MA. Health hazards of electronic cigarettes and their utility in smoking cessation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2022;163:307-10. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2020.11.180
17. Chen DT, Grigg J, Filippidis FT. European Respiratory Society statement on novel nicotine and tobacco products, their role in tobacco control and “harm reduction”. *Eur Respir J* 2024;63:2301808. DOI: 10.1183/13993003.01808-2023
18. Ronchetti J, Terriau A. Help me quit smoking but don't make me sick! The controversial effects of electronic cigarettes on tobacco smokers. *Soc Sci Med* 2021;274:113770. DOI: 10.1016/j.socscimed.2021.113770
19. Banks E, Yazidjoglou A, Brown A, et al. Electronic cigarettes and health outcomes: umbrella and systematic review of the global evidence. *Med J Aust* 2023;218:267-75. DOI: 10.5694/mja2.51890
20. Rose JJ, Krishnan-Sarin S, Vernat J, et al. Cardiopulmonary impact of electronic cigarettes and vaping products: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2023;148:703-28. DOI: 10.1161/CIR.0000000000001160
21. Pierce JP, Chen R, Kealey S, et al. Incidence of cigarette smoking relapse among individuals who switched to e-cigarettes or other tobacco products. *JAMA Network Open* 2021;4:e2128810. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2021.28810
22. Barufaldi L, Guerra L, de Albuquerque R, et al. Risk of smoking relapse with the use of electronic cigarettes: a systematic review with meta-analysis of longitudinal studies. *Tob. Prev Cessat* 2021;29:29. DOI: 10.18332/tpc/132964
23. Liu X, Lugo A, Davoli E, et al. Electronic cigarettes in Italy: a tool for harm reduction or a gateway to smoking tobacco? *Tob Control* 2020;29:148-52. DOI: 10.1136/tobaccocontrol-2018-054726
24. Stoppen met roken. *Duodecim Medical Publications* 2017. Gescreend door Ebpracticenet: 2019.
25. Hoge Gezondheidsraad. Elektronische sigaret: evolutie. Advies 9549, 28/06/2022.
26. Vlaams Instituut Gezond Leven. E-sigaret. Url: <https://www.gezondleven.be/themas/tabak/e-sigaret> (Website geraadpleegd 14/05/2024.)
27. Tabakstop. Stoppen met roken via de e-sigaret. Url: <https://www.tabakstop.be/e-sigaret/stoppen-met-roken-de-e-sigaret#section1> (Website geraadpleegd 14/05/2024.)