De opmars van de e-sigaret, wat weten we tot nu toe?

Ester De Mesmaecker, Universiteit Gent

Alycia Arys, Universiteit Gent

Promotor: Prof. Dr. An De Sutter

Master of Family Medicine

Masterproef Huisartsgeneeskunde
Academiejaar: 2020 – 2023

Deze masterproef is een examendocument dat niet werd gecorrigeerd voor eventueel vastgestelde fouten. Zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van zowel de promotor(en) als de auteur(s) is overnemen, kopiëren, gebruiken of realiseren van deze uitgave of gedeelten ervan verboden. Voor aanvragen tot of informatie i.v.m. het overnemen en/of gebruik en/of realisatie van gedeelten uit deze publicatie, wendt u tot de universiteit waaraan de auteur is ingeschreven.

Voorafgaande schriftelijke toestemming van de promotor(en) is eveneens vereist voor het aanwenden van de in dit afstudeerwerk beschreven (originele) methoden, producten, schakelingen en programma's voor industrieel of commercieel nut en voor de inzending van deze publicatie ter deelname aan wetenschappelijke prijzen of wedstrijden.

Abstract

ACHTERGROND De e-sigaret is op heden heel populair, wordt door de tabaksindustrie gepromoot als veiliger alternatief dan klassieke sigaretten en als hulpmiddel binnen rookstop. Ondanks hun wijdverspreid gebruik is hun effectiviteit binnen rookstop een punt van controverse en zijn hun schadelijke effecten nog niet goed gekend.

DOEL Het doel van deze masterproef was om een systematische review te verrichten van de bestaande literatuur die nagaat of er een plaats is voor de elektronische sigaret binnen rookstop. Dit door de effectiviteit van de e-sigaret te vergelijken met andere rookstopmethoden. Daarnaast wordt er ook literatuur onderzoek gedaan naar de pulmonale schadelijke effecten van de elektronische sigaret.

MATERIAAL EN METHODE In de databanken Pubmed en Embase werden er twee zoekstrategieën doorgevoerd om relevante artikels te identificeren. Verder werd er een data extractie tabel ontwikkeld waarin relevante studiegegevens werden getabuleerd.

RESULTATEN Er werden 14 studies geïncludeerd in de systematische review. In slechts 3 van de 14 RCT's werd superioriteit van de e-sigaret ten opzichte van NRT aangetoond voor abstinentie. Eén RCT toont superioriteit voor abstinentie aan van de nicotine e-sigaret+ counseling t.o.v. counseling alleen op 12 weken, en van de placebo e-sigaret + counseling t.o.v. counseling alleen op 24 weken. Een andere RCT toont superioriteit aan van de nicotine e-sigaret (36 mg/ml) t.o.v. niet nicotine bevattende e-sigaret (0 mg/ml) en placebo (plastic buisje) op 24 weken voor wat betreft de abstinentie. Tenslotte toonde één studie superioriteit aan van abstinentie op 6 maand bij deelnemers die werden toegewezen aan de groep met gebruikelijke zorg + NRT + bij onvoldoende succes associatie van de e-sigaret + financiële incentives t.o.v. deelnemers die werden toegewezen aan de groep die bestond uit gebruikelijke zorg + e-sigaretten. In 8 van de 14 RCT's werd geen statistisch significant verschil aangetoond tussen de e-sigaret en ander rookstophulpmiddel.

EVALI is op heden een van de meest gevreesde schadelijke effecten van de e-sigaret. E-sigaretten worden verder ook in verband gebracht met een scala van acute en chronische respiratoire symptomen.

DISCUSSIE EN BESLUIT Na het uitvoeren van de systematische review, kon er geconcludeerd worden dat er momenteel onvoldoende evidentie bestaat voor de effectiviteit van e-sigaretten binnen rookstop. Verder dient opgemerkt te worden dat het gebruik van e-sigaretten niet zonder gevaar is, en dat op heden nog niet alle schadelijke en langetermijneffecten gekend zijn.

Inhoudstafel

Inleiding 1

Doelstelling 4

Methodologie 4

1. Is er een plaats voor de elektronische sigaret binnen rookstop? 4

1.1 Zoekstrategie 4

1.2 Studieselectie 5

1.3 Data-extractie 5

2. Schadelijke pulmonale effecten van de elektronische sigaret 6

2.1 Zoekstrategie 6

2.2 Studieselectie 6

Resultaten – Deel 1 7

1. Beschrijving van de geïncludeerde studies 34

2. Samenvatting van de resultaten 34

3. Risk of bias analyse 36

Resultaten – Deel 2 36

1. Schadelijke effecten van de e-sigaret 37

2. EVALI 42

2.1 Definitie van bevestigd geval 43

2.2 Klinische presentatie 43

2.3 Laboratoriumbevindingen 44

2.4 Beeldvorming 44

2.5 Bronchoscopie 44

2.6 Mechanisme van longbeschadiging 45

2.7 Behandeling 46

2.8 Epidemiologie 47

2.9 Regelgeving 48

Discussie 49

Bijlagen 51
Bijlage 1 – Deel 1: zoekstrategie Pubmed en Embase 51
Bijlage 2 – Deel 2: zoekstrategie Pubmed en Embase 52
Bijlage 3 – Risk of bias analyse 54
Bijlage 4 - Afkortingenlijst 60
Bijlage 5 – Persoonlijke reflecties 61
Persoonlijke reflectie Ester De Mesmaecker 61
Persoonlijke reflectie Alycia Arys 63
Referenties 65

Inleiding

Sigarettenconsumptie en -blootstelling is een wereldwijd probleem met verwoestende gevolgen voor de gezondheid, de maatschappij, de economie en het milieu. Ondanks jarenlange inspanningen om de tabaksconsumptie te verminderen, schat de WHO dat tabaksgebruik en blootstelling aan tabak momenteel nog steeds verantwoordelijk is voor de dood van ongeveer acht miljoen mensen per jaar over de hele wereld. Roken blijft een groot maatschappelijk probleem waar de huisarts frequent mee wordt geconfronteerd. Het geven van rookstopadvies is een belangrijke taak van de huisarts en de laatste jaren wordt men geconfronteerd met de opmars van de elektronische sigaret (e-sigaret) (1).

De 'National Cancer Institute Dictionary of Cancer Terms' definieert de e-sigaret als een door batterijen aangedreven elektronisch afleveringssysteem die geen tabak bevat en waarbij geen verbranding plaatsvindt. De e-sigaret bestaat uit een batterij, een verwarmingselement en een reservoir die een oplossing (e-liquid) bevat, bestaande uit o.a. nicotine, smaakstoffen en andere chemische producten, zoals propyleenglycol (2, 3). Elektronische sigaretten werken volgens een eenvoudig principe waarbij een vloeistof wordt omgezet in een aerosol (of damp) door toevoeging van warmte. Het gebruik ervan wordt "vapen" genoemd. (4). Automatische modellen zijn voorzien van een luchtstroomsensor die de warmtespiraal (metalen coil) activeert wanneer een gebruiker begint met inademen. Bij de andere modellen moet de gebruiker de verstuiver echter handmatig activeren, zodat door een aan/uit-schakelaar ingedrukt te houden een signaal naar de batterij wordt gestuurd om stroom te leveren aan een warmtespiraal die de temperatuur van de verstuiver verhoogt (tot 260 °C) en de e-liquid verdampt. Deze aerosol wordt vervolgens door de gebruikers geïnhaleerd via een mondstuk dat is aangesloten op het reservoir. E-sigaretten zijn voorzien van oplaadbare batterijen die verkrijgbaar zijn in verschillende vormen en vermogens. Om aan de voorkeur van de consument te voldoen, hebben fabrikanten van e-sigaretten aanpasbare producten ontwikkeld waarmee de gebruiker de weerstand (Ohm, Ω) en spanning (Volt, V) van de verstuiver kan aanpassen (5). In tegenstelling tot conventionele nicotinevervangende therapieën (NRT) die gebruikt worden binnen rookstop, simuleert de e-sigaret de visuele, sensorische en gedragsaspecten van het roken van klassieke sigaretten (6). Verschillende studies bevestigen dat e-sigaretten voldoende nicotine afgeven om zowel fysiologische als gedragseffecten te kunnen beïnvloeden (7, 8).

In 2003 vond de Chinese apotheker Hon Lik, wiens vader stierf aan longkanker en die zelf rookte, de e-sigaret uit in een poging een "veiliger" alternatief voor klassieke sigaretten te ontwikkelen (1, 9). De e-sigaret werd het eerst geïntroduceerd in Europa in 2006 en in de Verenigde Staten in 2007 (9). Sinds hun introductie kent het ontwerp van de e-sigaret een snelle evolutie, er zijn tot nu toe vijf generaties e-sigaretten op de markt met verschillen in vorm, grootte en prijs (1, 10). Deze snelle evolutie onderstreept de populariteit en het commerciële succes van de e-sigaret.

De eerste generatie wordt de "cig-a-like" genoemd en is ontworpen om eruit te zien en aan te voelen als een klassieke sigaret. De tweede generatie staat bekend als "clearomizers", ze zijn slanker in design en hebben een vloeistofreservoir met een groter volume, waar de vloeistof kan worden bijgevuld. E-sigaretten van de derde generatie worden "mods" genoemd en hebben batterijen waarbij de consument het vermogen/wattage kan aanpassen (11-13). De

eerste twee generaties e-sigaretten waren inefficiënt in het verhogen van plasma-nicotine concentratie in vergelijking met klassieke sigaretten. De apparaten van de derde generatie daarentegen bereikten een vergelijkbare plasma-nicotine concentratie en farmacokinetiek als klassieke sigaretten (14). Verder zijn er de e-sigaretten van de vierde generatie, de “geavanceerde mods”. Ze bevatten aanpasbare sub-ohm-tanks en temperatuurregeleenheden, waardoor de gebruiker spanning en wattage kan moduleren. Apparaten van latere generaties maken het inademen van aanzienlijk grotere hoeveelheden e-vloeistof per trekje mogelijk, en dus het uitademen van grote dampwolken. Het uitademen van grote dampwolken is sindsdien een populair fenomeen geworden, met 'cloud chase'-evenementen die in tal van landen over de hele wereld worden gehouden. Nu beschouwd als de vijfde generatie, hebben e-sigaretten een significante verandering in het ontwerp ondergaan om nicotine efficiënter af te geven. In 2015 kwam JUUL op de markt. Met een gestroomlijnd hightech ontwerp dat lijkt op een USB-stick, gebruikt JUUL voorgevulde e-liquid pods. De aanzienlijke populariteit heeft ertoe geleid dat er 'copycat'-apparaten zijn gemaakt en er zijn nu talloze pod-apparaten beschikbaar (12).

Tabel 1. E-sigaret generaties (12)



Eerste generatie	Tweede generatie	Derde generatie	Vierde generatie	Vijfde generatie
Gekend als: ‘cig-a-like’	Gekend als "clearomizers" of ‘vape pen’	Gekend als ‘mods’	Krachtig en geavanceerd ‘mod’ apparaat met sub-ohm batterij	Gekend als ‘pods’
Vast laag voltage: ~ 3.7 V	Hoger variabel voltage: 3-6 V	Met gemodificeerde batterijen kan de spanning worden aangepast tot 8 V	Gereguleerde mods: gebruiker kan voltage en/of wattage output controleren	3.7 V
Led lamp licht automatisch op bij inademing	Handmatige 'vuur'-knop om inademing te starten	Mechanische mods: handmatige 'vuur'-knop om inademing te starten	- Grote puff volumes kunnen geïnhaleerd worden - In staat om 'dampwolken' te produceren bij uitademing - Led scherm	Geen knoppen of schakelaars
E-vloeistof zit in navulpatronen	Gebruiker vult e-liquid bij in het vloeistofreservoir	Gebruiker vult e-liquid bij in het vloeistofreservoir	Gebruiker vult e-liquid bij in het vloeistofreservoir	De gebruiker moet voorgevulde E-liquid pod plaatsen

De wereldwijde markt voor e-sigaretten werd in 2018 geschat op ongeveer 14,05 miljard dollar en men verwachtte in 2022 meer dan een verdubbeling (10). Er wordt veel reclame gemaakt voor e-sigaretten en de ervaring met klassieke sigaretten heeft aangetoond dat marketing een risicofactor is voor het beginnen met roken (15). Vapen is nu een miljardenindustrie die aantrekkelijk is voor huidige rokers, voormalige rokers en jonge mensen die nog nooit hebben

gerookt. E-sigaretten kwamen echter op de markt zonder uitgebreide preklinische toxicologische tests of langdurige veiligheidsproeven die wel vereist zijn voor therapeutische of medische apparaten (16).

Ondanks dat e-sigaretten door de FDA (Food and Drug Administration) nooit zijn goedgekeurd als rookstophulpmiddel, worden ze door de industrie gepromoot als een gezonder en veiliger alternatief voor het roken van tabak en een hulpmiddel binnen rookstop. Er bestaat echter momenteel nog veel controverse over de effectiviteit van e-sigaretten binnen rookstop en hun veiligheid (1, 17). Hoewel sommige studies hebben aangetoond dat vapen minder schadelijk zou zijn dan roken, dit door een lagere blootstelling aan giftige stoffen in hun aerosol, is er steeds meer evidentie dat e-sigaretten niet zonder risico zijn (4, 12, 18). Een groeiend aantal studies toont de nadelige effecten van e-sigaretten niet enkel op het pulmonaal systeem, maar op verscheidene orgaansystemen (o.a. gastro-intestinaal, neurologisch, cardiovasculair) (19). Het hanteren van de e-sigaret is ook niet zonder gevaar, gezien het risico op ontploffing van de batterij tijdens opladen of gebruik. Tussen 2009 en 2016 waren er in de VS 195 meldingen van explosieverwondingen, waarvan er 38 (29%) werden geclassificeerd als ernstig en een ziekenhuisopname vereisten. Vaak verwonde lichaamsdelen zijn het gezicht, de handen, de dijen en de lies (20, 21).

Elektronische sigaretten zijn een steeds populairder alternatief voor klassieke sigaretten onder rokers wereldwijd (22). Ze spreken ook mensen aan die nog nooit hebben gerookt en zijn vooral populair bij de jongere generatie, waarbij zorgwekkend genoeg is aangetoond dat EC-gebruik door adolescenten kan aanzetten tot het roken van klassieke sigaretten (12). Volgens Euromonitor gebruiken naar schatting meer dan 40 miljoen mensen wereldwijd één of andere vorm van elektronische sigaret (23).

Veel rokers die de elektronische sigaret proberen, doen dit met de intentie om te verminderen of te stoppen met roken. Bij een deel van hen resulteert dit in gecombineerd gebruik, waardoor het onwaarschijnlijk is dat ze een substantiële vermindering van tabaksgerelateerde schade zullen ervaren (24-27). Een toenemend aantal gebruikt de e-sigaret vóór de klassieke sigaret (28). De e-sigaret is zeer populair bij adolescenten en jongvolwassenen (29). Een studie uit het Verenigd Koninkrijk bij schoolgaande jeugd rapporteert dat meer dan de helft van de e-sigaret gebruikers nog nooit een klassieke sigaret had gebruikt (28). Van de e-sigaret gebruikers in de Verenigde Staten in de leeftijdscategorie 18-24 jaar in 2015, gebruikte 40% van hen nooit regelmatig klassiek sigaretten. Daarnaast vond men dat het gebruik van e-sigaretten onder Amerikaanse jongeren geassocieerd was met de intentie om te roken, maar niet met de intentie om te stoppen met roken (30). De drie belangrijkste redenen waarom e-sigaretten zo aantrekkelijk zijn voor jongeren: 1) de perceptie dat ze minder schadelijk zijn dan gewone sigaretten; 2) de lagere kostprijs; 3) de aantrekkelijkheid van de verschillende smaken (i.e. watermeloen, appel, cola, …) (31). In 2014 waren er naar schatting meer dan 460 merken en meer dan 7700 unieke smaken van e-sigaretten op de markt (32).

Sommige e-liquids bevatten THC (belangrijkste psychoactieve bestanddeel in cannabis) (1). Het gebruik van een e-liquid die THC bevat staat bekend als “dabben”. Het resultaat is een sneller hallucinogeen effect als gevolg van een hogere concentratie THC dan die van de conventionele vormen van cannabis. Loflin en Erleywine vonden in hun studie een toename in tolerantie en ontwenning bij het gebruik van dit type cannabis in vergelijking met de traditionele inhalatie van cannabis, wat de vraag doet rijzen naar een mogelijk meer verslavend effect (33).

Het gebruik van THC bevattende e-liquids wordt gelinkt aan de 2019 EVALI uitbraak in de Verenigde Staten (17).

Doelstelling

Het doel van deze masterproef is om een antwoord te formuleren op de volgende twee onderzoeksvragen: 1) 'Is er plaats voor de elektronische sigaret binnen rookstop?'; 2) 'Wat zijn de pulmonaire schadelijke effecten van de elektronische sigaret?'. Hiertoe werd er een systematische review verricht van de bestaande literatuur, die de nicotine bevattende elektronische sigaret vergelijkt met andere rookstopmethoden. De geïncludeerde studies zullen beoordeeld worden op bias volgens de 'Cochrane tool for assessing risk of bias in randomized clinical trials'. Verder zullen ook de sterktes en zwaktes van de studies beschreven worden. De uiteindelijke intentie van deze masterproef is om te kijken of er voldoende evidentie is om een uitspraak te kunnen doen of de elektronische sigaret superieur, evenwaardig of inferieur is t.o.v. andere rookstopmiddelen, en of deze dus al dan niet een plaats heeft binnen rookstop. Daarnaast wordt er ook literatuur onderzoek gedaan naar de pulmonale schadelijke effecten van de elektronische sigaret.

Methodologie

1. Is er een plaats voor de elektronische sigaret binnen rookstop?

1.1 Zoekstrategie

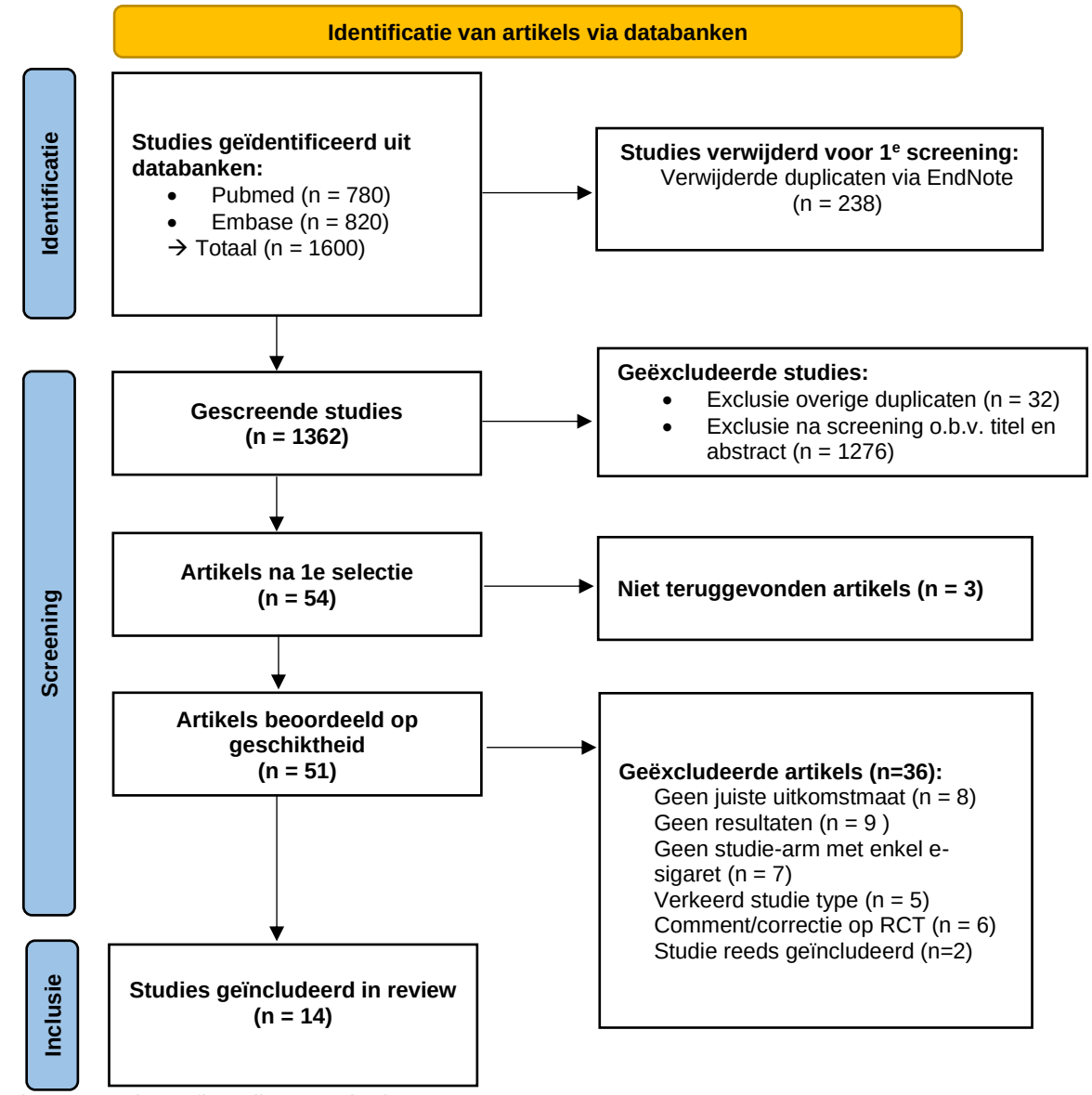
Relevante artikels werden gezocht via PubMed en Embase. Daarnaast werd de sneeuwbalmethode toegepast, waarbij de referentielijst van reeds geïdentificeerde artikels overlopen werd op zoek naar andere relevante artikels. Onderstaande inclusiecriteria werden gehanteerd. Voor het opstellen van de zoekstrategie lieten we ons begeleiden door het KCGG, voor het evalueren en optimaliseren van onze zoekstrategie gebruikten we de PRESS checklist. De gedetailleerde beschrijving van de zoekstrategieën toegepast in Pubmed en Embase zijn te vinden in bijlage 1.

Inclusiecriteria:

- Studietype: we includeerden gerandomiseerde gecontroleerde onderzoeken (RCT) waarin rokers gerandomiseerd worden naar de elektronische sigaret en naar een andere rookstopmethode of placebo.
- Patiëntenpopulatie: volwassenen (18+) die klassieke sigaretten roken bij aanvang van de studie, en rokers die zowel gemotiveerd als niet gemotiveerd zijn om te stoppen met roken. Geen studies die enkel zwangere vrouwen includeren.
- Interventie type: elk type van elektronische sigaret, zowel deze met als zonder nicotine.
- Uitkomstmaat: we kijken naar de invloed van de rookstopmethode op abstinentie
- Taal: enkel publicaties geschreven in het Engels of het Nederlands werden geïncludeerd.

1.2 Studieselectie

Via de zoekstrategie in Pubmed werden 780 artikels bekomen, in Embase leverde dit 820 artikels op, aldus werden in totaal 1600 resultaten bekomen. Het toepassen van de sneeuwbalmethode op de artikels leverde geen bijkomende relevante titels meer op. Via het programma EndNote werden 238 duplicaten automatisch verwijderd, op basis van titel en abstract werden bijgevolg 1362 artikels gescreend. Bij deze eerste screening werden er 1276 geëxcludeerd o.b.v. titel en abstract, en nog eens 32 artikels daar het ging om duplicaten. Van drie artikels was er geen full tekst beschikbaar. Uiteindelijk werden er 51 artikels beoordeeld op geschiktheid, door het lezen van de volledige tekst. Tenslotte werden er 14 artikels geïncludeerd en onderworpen aan systematische review.



Figuur 1. Prisma flow diagram deel 1

1.3 Data-extractie

Om de systematische review overzichtelijk te houden, werd er een data extractie tabel ontwikkeld (tabel 2). De geïncludeerde studies werden grondig geanalyseerd en relevante

gegevens werden aangevuld in de spreadsheet. Gegevens over volgende items werden verzameld: naam van de auteur, titel van de publicatie, studiedesign, setting, rekrutering, start- en einddatum, eindpunten, type studie analyse, funding, aantal deelnemers, baseline patiënten karakteristieken, inclusie- en exclusie criteria, motivatie tot rookstop, gebruik van e-sigaretten bij baseline, interventie, resultaten.

2. Schadelijke pulmonale effecten van de elektronische sigaret

2.1 Zoekstrategie

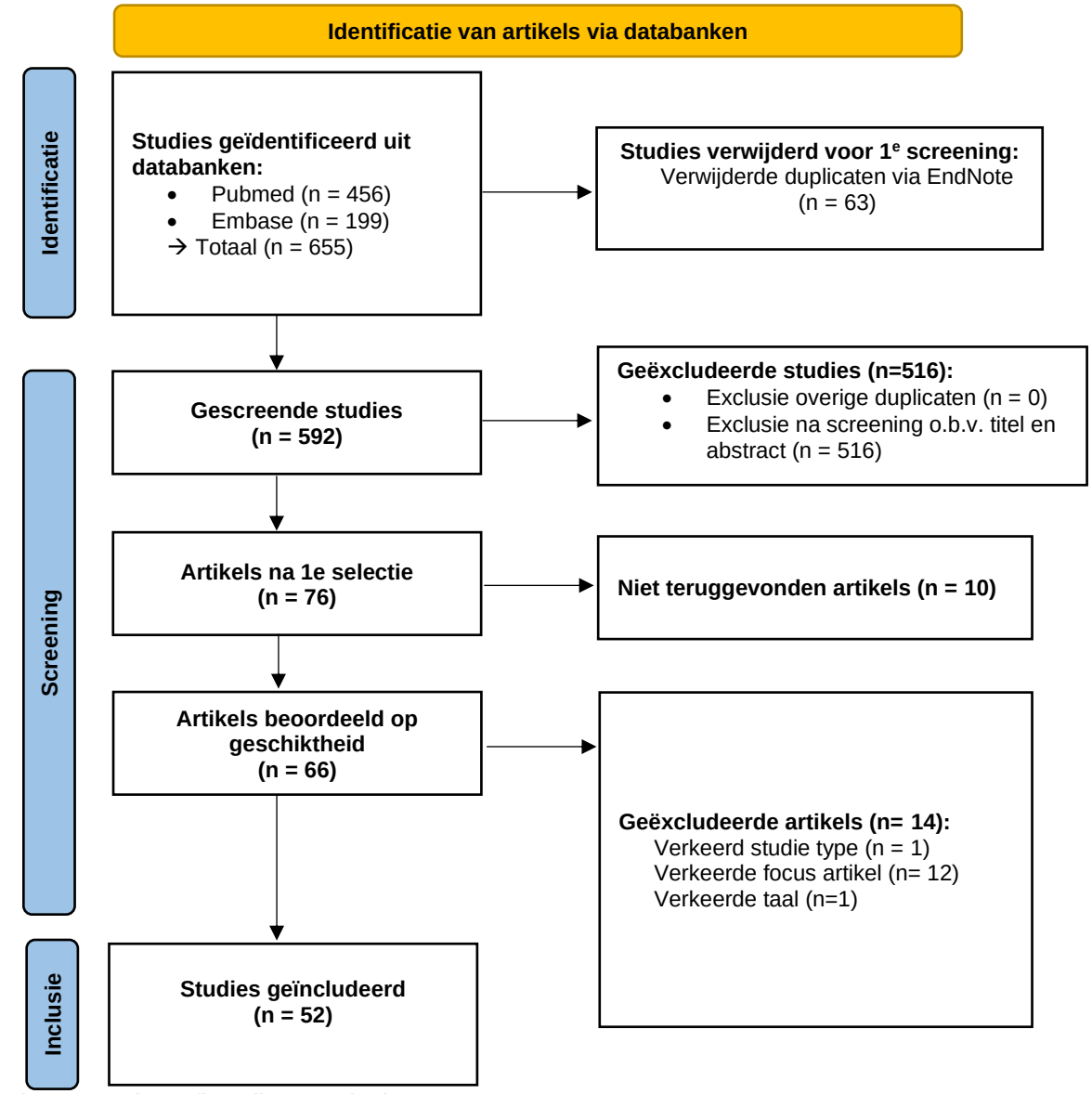
Relevante artikels werden gezocht via PubMed en Embase. Onderstaande inclusiecriteria werden gehanteerd. Voor het opstellen van de zoekstrategie lieten we ons begeleiden door het KCGG, voor het evalueren en optimaliseren van onze zoekstrategie gebruikten we de PRESS checklist. De gedetailleerde beschrijving van de zoekstrategieën toegepast in Pubmed en Embase zijn te vinden in bijlage 2.

Inclusiecriteria:

- Studietype: we includeerden reviews en meta-analyses.
- Patiëntenpopulatie: adolescenten en volwassenen die elektronische sigaretten gebruiken.
- Uitkomstmaat: we kijken naar de schadelijke pulmonale effecten van de e-sigaret.
- Taal: enkel publicaties geschreven in het Engels of het Nederlands werden geïncludeerd.
- Publicatiedatum: enkel studies gepubliceerd in de laatste 10 jaar werden geïncludeerd.

2.2 Studieselectie

Via de zoekstrategie in Pubmed werden 456 artikels bekomen, in Embase leverde dit 199 artikels op, aldus werden in totaal 655 resultaten bekomen. Via het programma EndNote werden 63 duplicaten automatisch verwijderd, op basis van titel en abstract werden bijgevolg 592 artikels gescreend. Bij deze eerste screening werden er 516 geëxcludeerd o.b.v. titel en abstract. Van 10 artikels was er geen full tekst beschikbaar. Uiteindelijk werden er 66 artikels beoordeeld op geschiktheid, door het lezen van de full tekst. Tenslotte werden er 52 artikels geïncludeerd.



Figuur 2. Prisma flow diagram deel 2

Resultaten – Deel 1

De belangrijkste kenmerken van de geïncludeerde studies worden gerapporteerd in tabel 2.

Tabel 2 – Karakteristieken van de geïncludeerde studies

Bullen et al. (2013) – Electronic cigarettes for smoking cessation: a randomised controlled trial (34)

Studie methode	Deelnemers	Interventie	Resultaten
Design: pragmatische RCT met 3 parallelle groepen **Setting:** studiecentrum in Auckland, Nieuw-Zeeland **Rekrutering:** rekrutering gebeurde via kranten-advertenties, er werd gevraagd te bellen bij interesse **Start- en einddatum studie:** 6 september 2011 tot 5 juli 2013 **Eindpunten:** het primaire eindpunt was aanhoudende abstinentie, gedefinieerd door zelfrapportering gedurende de volledige follow-up (≤ 5 sigaretten in totaal toegestaan) en uitgeademde CO < 10 ppm na 6 maanden. Secundaire eindpunten bepaalt op 1, 3 en 6 maand omvatten: ➢ Aanhoudende abstinentie ➢ 7 daagse puntprevalentie van abstinentie	**Totaal aantal:** 1293 bellers werden gescreend, 636 werden geëxcludeerd, 657 kandidaten werden weerhouden voor randomisatie. Deze deelnemers werden gerandomiseerd met een 4:4:1 verhouding: 289 in de nicotine e-sigaret groep (NEC), 295 in de nicotine pleister groep en 73 in de placebo e-sigaret groep (PEC). Het was niet haalbaar om deelnemers te blinderen voor toewijzing aan de pleisters of e-sigaretten. In totaal bedroeg de lost to follow-up na 6 maanden 22%: 17% in de NEC groep, 27% in de nicotine pleister groep en 22% in de PEC groep. Deze studie hanteerde intention-to-treat analyse waarbij alle gerandomiseerde deelnemers werden geïncludeerd. **Aantal per studie-arm:** 289 in de nicotine EC groep (NEC), 295 in de nicotine pleister groep, en 73 in de placebo EC groep (PEC) **Baseline patiënten karakteristieken:** gemiddelde leeftijd 42,4 jaar; 62% vrouwen; etniciteit: 1/3^{e} Mãori; gemiddeld 18 klassieke sigaretten per dag; gemiddelde FTND score 5,5 **Inclusie criteria:** ➢ Leeftijd ≥ 18 jaar ➢ Minstens 10 sigaretten per dag het afgelopen jaar ➢ Gemotiveerd om te stoppen met roken ➢ Informed consent mogelijk **Exclusie criteria:** ➢ Zwangerschap en/of borstvoeding ➢ Gebruik van rookstop medicatie of andere vorm van ondersteuning om te stoppen met roken ➢ Hartaanval, beroerte of ernstige angina pectoris in de voorbije twee weken	**NEC groep:** ➢ E-sigaret, reserve batterij, oplader en nicotine patronen van 16 mg/ml werden opgestuurd (label met nicotine gehalte werd onzichtbaar gemaakt) ➢ Te gebruiken naar wens, te beginnen 1 week voor tot 12 weken na de gekozen rookstopdatum **Nicotine pleister groep:** ➢ 21 mg nicotine/24uur ➢ Vouchers werden opgestuurd om in te wisselen voor pleisters bij de apotheek ➢ Dagelijks gebruik, te beginnen 1 week voor tot 12 weken na de gekozen rookstopdatum **PEC groep:** ➢ Idem aan de NEC groep, maar met nicotine patronen van 0 mg/ml Alle gerandomiseerde deelnemers werden doorverwezen (per fax of per gescand verzoek) naar Quitline, die de deelnemers telefonische gedragsondersteuning aanbood. Indien hier niet werd op ingegaan, was er ook de mogelijkheid om via een gratis sms service ondersteuning te krijgen (Txt2Quit). Opvolging gebeurde op 1, 3 en 6 maand.	De aanhoudende geverifieerde abstinentie na 6 maanden was het hoogst in de NEC groep (7,3%), gevolgd door de nicotine pleister groep (5,8%) en PEC groep (4,1%). De verwezenlijkte onthouding was aanzienlijk lager dan werd verwacht, bijgevolg was er onvoldoende statistische power om de superioriteit van nicotine e-sigaretten op pleisters of op placebo e-sigaretten te concluderen. De 7 daagse puntprevalentie van abstinentie lag dichter bij de verwachte schatting van abstinentie van 20%, en de RR suggereerde een verschil in het voordeel van nicotine e-sigaretten, maar was niet significant na 6 maanden. Er was geen significant verschil in ongewenste effecten.

➢ Aantal sigaretten per dag ➢ Rookreductie ➢ Time to relaps voor sigaret gebruik ➢ Aantal gebruikte pleisters of patronen ➢ Gebruik van andere rookstopmethoden ➢ Ontwennings-verschijnselen ➢ Stadium van verslaving ➢ Smoking latency ➢ Ongewenste effecten **Type analyse:** intention-to treat en per-protocol analyse **Funding:** de sponsor (Health Research Council of New Zeeland) was niet betrokken bij het opstellen van het studie-desing, data collectie, data analyse, data interpretatie en indienen van publicatie.	➢ Slecht gecontroleerde medische aandoeningen ➢ Allergieën ➢ Afhankelijkheid aan drugs en/of psychofarmaca **Gemotiveerd tot rookstop:** ja **Gebruik van e-sigaretten bij baseline:** niet gespecifieerd		
Opmerkingen gerapporteerd door de auteurs			
Limitaties: 1) Onvoldoende statistische power om significante verschillen te detecteren; 2) Hoger percentage lost to follow-up in de nicotine pleister groep Sterktes: Pragmatisch studie design met abstinentie als primaire uitkomst			
Caponnetto et al. (2013) - Efficiency and safety of an electronic cigarette (ECLAT) as tobacco cigarettes substitute: a prospective 12-month randomized control design study (35)			
Studiemethode	**Deelnemers**	**Interventie**	**Resultaten**
Design: prospectieve dubbel-blinde RCT met 3 studie-armen **Setting:** polikliniek in Catania, Italië	**Totaal aantal:** 417 kandidaten werden gescreend, 117 werden geëxcludeerd, 300 deelnemers werden weerhouden voor randomisatie. Deze deelnemers werden gerandomiseerd met een 5:5:5 verhouding: 100 in groep A, 100 in groep B en 100 in groep C.	**Groep A:** ➢ 12 weken 7,2 mg nicotine patronen (‘Original’) **Groep B:**	De mediaanwaarde van het aantal sigaretten/dag bij baseline was 19,0 in groep A, 21,0 in groep B en 22,0 in groep C. Op week 12 was dit respectievelijk: 11,0, 10,0 en 12,0. Op week 52: 12,0, 14,0 en 12,0.

Rekrutering: via krantenadvertenties **Start- en einddatum studie:** april 2010 tot april 2012 **Eindpunten:** ➢ Een vermindering van ≥ 50% in het aantal sigaretten/dag vergeleken met baseline, gedefinieerd door zelfrapportering bij elk follow-up bezoek (‘reducers’) ➢ De volledige abstinentie van sigaretten sinds het voorgaande bezoek, gedefinieerd door zelfrapportering en uitgeademde CO ≤ 7 ppm (‘quitters’) ➢ Ongewenste effecten en productvoorkeur **Studie type:** intention-to treat en per-protocol analyse **Funding:** de sponsor (Lega Italiana AntiFumo) en leverancier van de e-sigaret was niet betrokken bij het opstellen van het studie-desing, data collectie, data analyse, data	Blindering werd verzekerd door het identieke uitzicht van de patronen. In totaal bedroeg de lost to follow-up op week 52: 35 deelnemers in groep A, 37 deelnemers in groep B en 45 deelnemers in groep C. **Aantal per studie-arm:** 100 in groep A, 100 in groep B, en 100 in groep C **Baseline patiënten karakteristieken:** gemiddelde leeftijd 44 jaar; 36% vrouwen; gemiddeld 20 klassieke sigaretten per dag; gemiddelde FTND score 5,8 **Inclusie criteria:** ➢ Leeftijd: 18-70 jaar ➢ Minstens 10 sigaretten (niet zelf gerold) per dag in de afgelopen 5 jaar ➢ In goede algemene gezondheid ➢ Niet van plan om momenteel of in de komende 30 dagen te stoppen met roken ➢ Zich ertoe verbinden om de studieprocedures te volgen **Exclusie criteria:** ➢ Zwangerschap en/of borstvoeding ➢ Gebruik van rookstop medicatie of andere vorm van ondersteuning om te stoppen met roken ➢ Symptomatische cardiovasculaire of respiratoire ziekte ➢ Regelmatig gebruik van psychotrope farmaca ➢ Voorgeschiedenis van of huidig alcoholmisbruik **Gemotiveerd tot rookstop:** nee **Gebruik van e-sigaretten bij baseline:** niet gespecifieerd	➢ 6 weken 7,2 mg nicotine patronen (‘Original’), dan 6 weken 5,4 mg nicotine patronen (‘Categoria’) **Groep C:** ➢ 12 weken 0 mg nicotine patronen (‘Original’ zonder nicotine) Een e-sigaret (Categoria, model 401) , 2 reserve batterijen, oplader, 2 verstuivers en gebruiksinstructies werden meegegeven. De e-sigaret kon vrij worden gebruikt, met een maximum van 4 patronen per dag, voor een periode van 12 weken, met het oog op het verminderen van het aantal gerookte sigaretten per dag. Opvolging gebeurde bij start en tijdens 7 follow-up bezoeken (week 2, 4, 6, 8, 10, 12), waarbij: a) de voorraad werd aangevuld; b) uitgeademde CO werd gemeten; c) vitale functies werden gecontroleerd; d) dagboek en ongebruikt materiaal werd ingewisseld. Op week 6 (follow-up 4) en week 12 (follow-up 7) werd een speekselstaal genomen om het cotinine gehalte te bepalen. Na week 12 werden er geen patronen meer voorzien, er werd aangeraden het gebruik van hun e-sigaret verder te zetten indien ze dat wouden. De deelnemers werden nog teruggezien op week 24 (follow-up 8) en week 52 (follow-up 9) om het productgebruik (aantal patronen/dag) en het aantal sigaretten per dag te evalueren, alsook het uitgeademde CO gehalte. Bijwerkingen, bloeddruk in rust, hartslag en lichaamsgewicht werden opnieuw gemeten, evenals de tevredenheid van de deelnemers (voor	Een significante reductie van de mediaanwaarde (per protocol analyse, p<0.001) in aantal sigaretten/dag t.o.v. de baseline werd waargenomen bij elk studiebezoek in alle drie de studiegroepen. Het verschil tussen de groepen in mediaanwaarde van aantal sigaretten/dag was significant op week 2 (p=0.04), 6 (p=0.01) en 8 (p=0.04). Wanneer ‘quitters’ werden uitgesloten van de analyse, bedroeg de mediaanwaarde van het aantal sigaretten per dag 12,0 in groep A, 13,0 in groep B en 12,0 in groep C op week 12 (p=0.65). Op week 52 was dit respectievelijk 15,0 in groep A, 15,0 in groep B en 13,0 in groep C (p=0.57). Evenzo werd er een significante reductie (per protocol analyse, p<0.0001) in uitgeademde CO-niveaus waargenomen t.o.v. de baseline bij elk studiebezoek in alle drie de studiegroepen. Een significant verschil tussen de groepen werd alleen waargenomen op week 6 (p=0.01). Op week 12 was de mediaan van de uitgeademde CO 16,0 in groep A, 17,0 in groep B en 17,5 in groep C. Op week 52 was dit respectievelijk 15,0, 16,0 en 17,0. Wanneer ‘quitters’ werden uitgesloten van de analyse, bedroeg deze 18,0 in groep A, 19,0 in groep B en 18,0 in groep C (p=0.48). Op week 52 was dit respectievelijk 18,0, 18,0 en 19,0 (p=0.59). Op enkele uitzonderingen na, werd er geen significant verschil

interpretatie en indienen publicatie		de deelnemers die hun e-sigaret nog steeds gebruikten in week 24 en 52).	waargenomen tussen de onderzoeksgroepen voor wat betreft de reductie- en abstinentiepercentages. In het bijzonder op week 12 waren er 11% 'quitters' in groep A, 17% in groep B en 4% in groep C (p=0.04). Op week 52 was dit respectievelijk 13%, 9% en 4% (p=0.24). Na exclusie van 'quitters' en d.m.v. intention-to-treat analyse werd op week 12 een ≥ 50% vermindering van het aantal sigaretten/dag t.o.v. baseline gedocumenteerd in 46/200 (23,0%) proefpersonen in groepen A+B en in 21/100 (21,0%) proefpersonen in groep C (p=0.70). Op week 52 was dit respectievelijk 29/200 (14,5%) in groepen A+B en in 12/100 (12,0%) in groep C (p=0.55). Onder de 'reducers' konden 9/200 (4,5%) geclassificeerd worden als aanhoudende sterke 'reducers' (minstens 80% vermindering van het aantal sigaretten/dag) in de groepen A+B en 2/100 (2,0%) in groep C op week 12 (p = 0.28). In week 52 zijn de cijfers respectievelijk 2/200 (1,0%) in groepen A+B, en 2/100 (2,0%) in groep C (p = 0.48). Op week 12 werd volledige abstinentie gedocumenteerd in 28/200 (14,0%) in groepen A+B en in 4/100 (4,0%) in groep C (intention-to-treat, p=0.008). Op week 52 zijn de 'quitters' respectievelijk 22/200 (11,0%) in groepen A+B en 4/100 (4.0%) in groep C (p=0.04). Binnen deze groep 'quitters' gebruikten 26.9%

			aan het einde van de studie nog steeds de e-sigaret. In het algemeen, gebruik maken van intention-to-treat analyse, werd een gecombineerde rookreductie van ≥ 50% en volledige abstinentie gedocumenteerd bij 99/300 (33,0%) op week 12 en 57/300 (19,0%) op week 52. Het gemiddeld aantal sigaretten/dag bij baseline bedroeg 21,4/dag, dit daalde tot 13,9/dag op week 52 (p=0.0001). De overschakeling van 7,2 mg naar 5,4 mg nicotine patronen in groep B op week 6, had geen enkel effect. Reductie- en abstinentiecijfers bleven gelijkaardig in groep A en B bij alle follow-up bezoeken.
Opmerkingen gerapporteerd door de auteurs			
Limitaties: 1) +/- 40% van de deelnemers was niet aanwezig op het laatste controle bezoek; 2) Gebruikte type e-sigaret ondertussen obsoleet geworden, ondermaats vergeleken met huidige modellen, wordt niet meer gefabriceerd			
Tseng et al. (2016) - A randomized trial comparing the effect of nicotine versus placebo electronic cigarettes on smoking reduction among young adult smokers (36)			
Studiemethode	**Deelnemers**	**Interventie**	**Resultaten**
Design: dubbel-blinde RCT met 2 studie-armen **Setting:** community, VS **Rekrutering:** via advertenties in Craigslist en flyers die werden uitgedeeld op straat of opgehangen in publieke plaatsen in New York **Start- en einddatum studie:** 1 juli 2014 tot	**Totaal aantal:** 443 kandidaten werden gescreend, 344 werden geëxcludeerd, 99 deelnemers werden weerhouden voor randomisatie. Deze deelnemers werden gerandomiseerd met een 1:1 verhouding: 50 in de nicotine EC groep (NEC), 49 in de placebo EC groep (PEC). Blindering werd verzekerd door het identieke uiterlijk van de EC's. In totaal bedroeg de lost to follow-up 20 deelnemers op week 3: 10 in de NEC groep en 10 in de PEC groep. **Aantal per studie-arm:** 50 in nicotine EC groep, 49 in placebo EC groep	**NEC groep:** 3 weken e-sigaret NJOY, King Bold met 4.5% nicotine patronen (interventie) **PEC groep:** 3 weken e-sigaret NJOY, King Bold met 0% nicotine patronen (placebo) Deelnemers werden gevraagd om het aantal dagelijks gerookte sigaretten met minstens 50% te verminderen ten opzichte van het totale aantal sigaretten bij aanvang. Na afronden van de counselingsessie, kregen de	Een significante reductie in het aantal sigaretten/dag werd voor de PEC en NEC groep waargenomen op week 1 en week 3 t.o.v. baseline (per protocol, p< 0.001). Op week 3 was er een significant verschil in aantal sigaretten/dag tussen de placebo en interventie groep, met duidelijk minder sigaretten in de interventie groep (p=0.03). Dit werd niet geobserveerd in week 1 (p=0.07). Er werd tussen beide groepen op geen enkel moment een

2015 (maand niet gespecifieerd) **Eindpunten:** ➢ De primaire uitkomst is een vermindering van ≥ 50% in het aantal sigaretten/dag op week 3 vergeleken met baseline, gedefinieerd door zelfrapportering ➢ Procentuele vermindering van het aantal sigaretten per dag vergeleken met baseline ➢ 7 daagse puntprevalentie van abstinentie, gedefinieerd door uitgeademde CO ➢ Ongewenste effecten en producttevredenheid **Type analyse:** intention-to-treat en per-protocol analyse **Funding:** National Center for Advancing Translational Sciences at the National Institutes of Health	**Baseline patiënten karakteristieken:** gemiddelde leeftijd 28j, 32% vrouwen, gemiddeld 14 sigaretten per dag **Inclusie criteria:** ➢ Leeftijd: 21-35 jaar ➢ Dagelijkse roker ➢ Minstens 10 sigaretten per dag (geverifieerd door CO level ≥ 8 ppm) ➢ Gemotiveerd tot rookreductie ➢ Informed consent ➢ Beschikt over een mobiele telefoon en was bereid om hierop sms-berichten en counseling te ontvangen ➢ Bereid om 3 weken een EC te gebruiken **Exclusie criteria:** ➢ Zwangerschap en/of borstvoeding ➢ Huidig gebruik van rookstop medicatie of andere vorm van ondersteuning om te stoppen met roken ➢ Het gebruik van een EC in de afgelopen 14 dagen of andere tabaksproducten (pijp, sigaar, cigarillo's, snuiftabak, pruimtabak, shag of waterpijp/shisha) in de afgelopen 30 dagen ➢ Voorgeschiedenis van astma en andere respiratoire aandoeningen of hartaanval ➢ Matige tot ernstige stoornis in middelengebruik, gedefinieerd als een score van ten minste 5 op de 'Drug Abuse Screening Test-10' ➢ Alcoholmisbruik gedefinieerd als een score van ten minste 7 voor mannen en 5 voor vrouwen op de 'Alcohol Use Disorder Identification' **Gemotiveerd tot rookstop:** nee **Gebruik van e-sigaretten bij baseline:** niet gespecifieerd	deelnemers een voorraad benodigd materiaal mee voor 1 week. Deelnemers werden aangemoedigd om zoveel als nodig de EC te gebruiken om ontwenningsverschijnselen te verminderen. Follow-up gebeurde op week 1 en week 3, deelnemers kregen hierbij ook nieuw materiaal mee.	significant verschil geobserveerd tussen uitgeademde CO. Het gebruik van een groter aantal EC's in week 3 was gerelateerd aan het bereiken van 50% of meer reductie in roken, waarbij elke extra EC die werd gebruikt de kans op 50% reductie met 2,59 keer verhoogde. De kans op het bereiken van een rookreductie van minstens 50% was 3,20 keer groter bij gebruikers van nicotine-EC's vergeleken met gebruikers van placebo-EC's. Geen enkele deelnemer was abstinent na 1 week, 3 deelnemers waren abstinent na de 3e week (2 in de NEC groep, en 1 in de PEC groep). Er was geen verschil in gerapporteerde bijwerkingen tussen de studiegroepen of in de studiegroep op een verschillend moment. Op week 1 en week 3 was er geen verschil tussen de groepen in het aantal EC/dag dat gebruikt werd, en eveneens geen verschil in producttevredenheid.
Opmerkingen gerapporteerd door de auteurs			
Limitaties: 1) Beperkte steekproefgrootte en interventieduur; 2) Post-hoc poweranalyse geeft aan dat deze pilotstudie onvoldoende power had om de kleine tot matige effectgrootte te detecteren die werd waargenomen bij het verminderen van roken aan het einde van de interventie; 3) Primaire uitkomst was gebaseerd op			

zelfrapportering; 4) Slechts 1 gebruikt type e-sigaret en e-liquid, terwijl er grote variatie is tussen producten die op de markt beschikbaar zijn + gebruikte e-sigaret in de studie is van de 1ste generatie waarbij de nicotine afgifte veel lager is in vergelijking met e-sigaretten van de nieuwere generatie die nu meer frequent gebruikt worden
Sterktes: 1) Rekrutering van een hoofdzakelijk minority sample van jongvolwassenen die interesse toonden in EC gebruik, met raciale en etnische variatie

Meier et al. (2017) – A pilot randomised crossover trial of electronic cigarette sampling among smokers (37)

Studiemethode	Deelnemers	Interventie	Resultaten
Design: dubbel-blinde randomised crossover trial **Setting:** community, VS **Rekrutering:** deelnemers werden gerekruteerd via lokale media (o.a. Craigslist, radiospot, advertenties, en de ziekenhuiswebsite) **Start- en einddatum studie:** niet gespecifieerd **Eindpunten:** ➢ Aantal sigaretten/dag ➢ E-sigaret gebruik en gerelateerde beloning ➢ Ongewenste effecten ➢ Uitgeademde CO ➢ Cotinine ➢ Ontwennings-verschijnselen ➢ Intentie tot rookstop **Type analyse:** niet gespecifieerd **Funding:** Subsidies via National Cancer Institute	**Totaal aantal:** 24 deelnemers werden geïncludeerd. Deelnemers rookten eerst zoals gewoonlijk gedurende 1 week. Op het einde van week 1 werden deelnemers gerandomiseerd in één van de volgende groepen: nicotine EC groep (NEC) of placebo EC groep (PEC), gedurende 1 week. Nadien werden de deelnemers toegewezen aan de alternatieve e-sigaret dosis (actief versus placebo). Labels werden verwijderd om blindering te garanderen. De lost to follow-up werd niet gespecifieerd. **Baseline patiënten karakteristieken:** gemiddelde leeftijd 48,5j, 25% vrouwen, gemiddeld 16,3 sigaretten/dag **Inclusie criteria:** ➢ Leeftijd ≥ 18 jaar ➢ Dagelijkse roker ➢ Minstens 10 sigaretten per dag ➢ Engelstalig ➢ Geïnteresseerd in het gebruik van een e-sigaret ➢ Uitgeademde CO ≥ 6ppm ➢ Niet van plan om momenteel of in de komende 30 dagen te stoppen met roken **Exclusie criteria:** ➢ Zwangerschap ➢ Gebruik van rookstop medicatie of andere vorm van ondersteuning om te stoppen met roken ➢ Gebruik van e-sigaretten in de voorbije 6 maanden ➢ Voorgeschiedenis van cardiovasculair trauma of ongecontroleerde hypertensie **Gemotiveerd tot rookstop:** nee	Deelnemers rookten eerst zoals gewoonlijk gedurende 1 week. Op het einde van die week kregen de deelnemers een BluCig starterskit met 7 patronen (voorgevuld met 16 mg of 0 mg nicotine), en werden ze gerandomiseerd over twee groepen gedurende de volgende week: NEC en PEC groep. De laatste week werden ze toegewezen aan de alternatieve groep. De deelnemers kregen de instructie "deze e-sigaret kan al dan niet nicotine bevatten, we vragen je het minstens één keer te proberen, maar gebruik het zo veel als je wilt, rook gewone sigaretten als u wilt." Deelnemers kregen gebruiksinstructies en algemene informatie over e-sigaretten. Follow-up bezoeken vonden plaats bij de start, na 1, 2 en 3 weken. Er werd gevraagd een dagboek bij te houden over het gebruik van de klassieke en e-sigaret tijdens de studieperiode. De deelnemers ontvingen bij elk bezoek een vergoeding, plus een $20-25 bonus wanneer ze het studie protocol volgden, plus $1 per dag voor bijhouden van het dagboek, plus $50 bonus voor het tijdig voltooien van alle 4 de bezoeken.	Een patiënt stopte met roken tijdens de studie, de interventievolgorde van deze persoon was eerst nicotine EC, gevolgd door placebo EC. De rookstop gebeurde tijdens de placebo EC week. Over het algemeen waren er geen significante verschillen in het aantal sigaretten per dag tussen de naturalistische en EC-omstandigheden, noch tussen de actieve en placebo EC-condities. Aantal EC puff episodes per dag ($p = 0.65$), aantal puffs/episode ($p = 0.75$), totaal aantal EC puffs/dag ($p = 0.80$), en aantal dagen per week dat de EC gebruikt werd ($p = 0.62$), verschilden niet tussen de nicotine en placebo-EC-condities.

of the National Institutes of Health. De inhoud is uitsluitend de verantwoordelijkheid van de auteurs en vertegenwoordigt niet noodzakelijk de officiële standpunten van de financieringsinstanties. K. Michael Cummings heeft funding ontvangen van Pfizer, Inc., om de impact van een ziekenhuis gerelateerde rookstopinterventie te bestuderen. Hij ontvangt ook financiering als getuige-deskundige in rechtszaken die zijn aangespannen tegen de tabaksindustrie.	**Gebruik van e-sigaretten bij baseline:** 33.3% van de deelnemers had ooit al een e-sigaret geprobeerd		
Opmerkingen gerapporteerd door de auteurs			
Limitaties:1) Beperkte interventieduur (1 week per e-sigaret); 2) Als gevolg van het vooropgesteld protocol waren ontwenningsverschijnselen moeilijker te bepalen; 3) Kleine steekproefgrootte; 4) Deelnemers waren geïnteresseerd in verminderen met roken, maar hadden geen intentie om te stoppen met roken; 5) 33% van de steekproef had eerdere ervaring met e-sigaretten, dit kon mogelijks hun gedrag en perceptie beïnvloeden; 6) Er werd gebruik gemaakt van papieren dagboeken, waardoor de deelnemers hun dagboek mogelijk in één keer op het einde konden invullen in plaats van dagelijks zoals geïnstrueerd Sterktes: 1) Gerandomiseerd, cross-over studie met focus op ad libitum gebruik			
Halpern et al. (2018) – A pragmatic trial of e-cigrettes, incentives, and drugs for smoking cessation (38)			
Studiemethode	**Deelnemers**	**Interventie**	**Resultaten**
Design: RCT met 5 studie-armen **Setting:** online bronnen via arbeidsomgeving, 54 bedrijven (VS) **Rekrutering:** werknemers en hun partners van 54 bedrijven die gebruik maakten van	**Totaal aantal:** 6131 kandidaten werden gescreend, 125 werden geëxcludeerd, 6006 deelnemers werden weerhouden voor randomisatie. Deze deelnemers werden willekeurig toegewezen op individuele basis aan één van de vijf groepen, met stratificatie volgens hun werkgever. 1191 deelnemers (19,8%) meldden zich aan op de onderzoek website in de loop van de studie (geëngageerde cohorte). Na 12 maanden voltooiden slechts weinig deelnemers de biochemische validatie: 1 deelnemer in groep A, 5	Deelnemers werden willekeurig toegewezen aan één van vier rookstopinterventies of enkel aan gebruikelijke zorg. Het gebruik van alle producten was gratis tot 6 maanden na stopdatum. **Groep A:** gebruikelijke zorg. Een gestandaardiseerd vitaliteitsprogramma gericht op het bevorderen van rookstop. Dit programma omvat bestaande	**Intention-to-treat cohorte** Aanhoudende abstinentie 6 maanden na stopdatum werd biochemisch bevestigd bij 80 deelnemers (1,3%). Het percentage aanhoudende abstinentie bedroeg 0,1% in de groep A, 0,5% in de groep B, 1% in groep C, 2% in de groep D en 2,9% in de groep E. Drie vergelijkingen tussen de groepen voldeden aan de criteria

'Vitality wellness programs' **Start- en einddatum studie:** oktober 2014 tot april 2017 **Eindpunten:** ➢ Het primaire eindpunt was aanhoudende abstinentie 6 maanden na stopdatum, gedefinieerd door zelfrapportering en gemeten urinair cotinine op 1, 3 en 6 maand ➢ Secundaire eindpunten zijn de puntprevalentie van abstinentie na 1 maand en aanhoudende abstinentie op 3 en 12 maand (i.e. 6 maand na het eind van de interventie) **Type analyse:** Primaire analyses werden uitgevoerd met intention-to-treat analyse. Secundaire analyses werden toegepast op de 'geëngageerde cohorte', gedefinieerd als alle deelnemers uit de 'ITT-cohorte' die de onderzoek website minstens één keer bezochten.	deelnemers in groep B, 4 deelnemers in groep C, 14 deelnemers in groep D en 16 deelnemers in groep E. **Aantal per studie-arm:** Groep A: 813 deelnemers, waarvan 129 (15,9%) geëngageerd Groep B: 1588 deelnemers, waarvan 277 (17,4%) geëngageerd Groep C: 1199 deelnemers, waarvan 253 (21.1%) geëngageerd Groep D: 1198 deelnemers, waarvan 255 (21.3%) geëngageerd Groep E: 1208 deelnemers, waarvan 277 (22.9%) geëngageerd **Baseline patiënten karakteristieken:** mediane leeftijd 44j, 51,1% vrouwen, mediaan van 10 sigaretten per dag **Inclusie criteria:** ➢ Leeftijd ≥ 18 jaar ➢ Werknemer en hun partners die gebruik maakten van 'Vitality wellness programs' ➢ Roken geraporteerd op de gezondheidsrisicobeoordeling in het voorgaande jaar **Exclusie criteria:** ➢ Deelnemers die aangeven een 'opt-out' wensten werden geëxcludeerd **Gemotiveerd tot rookstop:** ➢ Niet van plan te stoppen: 9,2% ➢ Van plan later te stoppen: 61,6% ➢ Wil stoppen, hulp nodig: 27,7% **Gebruik van e-sigaretten bij baseline:** ➢ Nooit: 39,7% ➢ Gebruikt in het verleden 23,1% ➢ Huidig gebruik 10,7%	personeelsbeloningen om te stoppen met roken en het gebruik van sms-/e-mailberichten om rookstop aan te moedigen **Groep B:** zoals A + gratis rookstopmiddelen (alle vormen van NRT, bupropion of varenicline). Deelnemers die onvoldoende succes aangaven met de initiële therapie: gratis NJOY e-sigaretten (inclusief batterij, oplader en tot 20 patronen met 1 tot 1,5% nicotine per week, met vrije smaak keuze) **Groep C:** zoals A + gratis NJOY e-sigaretten (inclusief batterij, oplader en tot 20 patronen met 1 tot 1,5% nicotine per week, met vrije smaak keuze), zonder de vereiste dat standaard therapie eerst werd geprobeerd **Groep D:** zoals B + financiële incentives voor aanhoudende rookstop. Deelnemers konden $100, $200 en $300 dollar verdienen op respectievelijk 1, 3 en 6 maanden na de stopdatum, indien ze bloed of urine monsters indienden die negatief testten voor nicotine metabolieten. **Groep E:** zoals B + deelnemers kregen bij aanvang van de studie $600 dollar op een rekening (inwisselbare aanbetaling), waarvan geld werd verwijderd als ze niet negatief testten voor nicotine metabolieten. Dit kost hen $100, $200 en $300 op respectievelijk 1, 3 en 6 maanden na stopdatum. Follow-up gebeurde op 1, 3, 6 en 12 maand.	van statistische significatie (intention-to-treat) met betrekking tot aanhoudende abstinentie: groep E was superieur aan groep B ($p<0.001$), groep D was superieur aan groep B ($p=0.006$), en groep E was superieur aan groep C ($p=0.008$). De percentages aanhoudende abstinentie in de gratis e-sigaret groep (C), gratis rookstopmiddelen groep (B) en gebruikelijke zorg (A) waren niet significant verschillend, en de inwisselbare betaling (E) was niet significant superieur aan de beloning (D). **Geëngageerde cohorte** Binnen deze cohorte bedroeg het percentage aanhoudende abstinentie 6 maanden na stopdatum 0,7% in groep A, 2,9% in groep B, 4,8% in groep C, 9,5% groep D en 12,7% in groep E. De drie vergelijkingen tussen groepen die voldeden aan de criteria voor statistische significantie in de ITT-cohorte waren ook significant in deze cohorte: groep E was superieur aan groep B ($p<0.001$) en aan groep C ($p=0.01$), en groep D was superieur aan groep B ($p=0.02$). Nogmaals, verschilde de stoppercentages in de groepen A, B en C niet significant. Het algemene patroon van de resultaten onder de groepen op 6 maand, werd ook gezien op 1, 3 en 12 maand, zowel voor de ITT-

Funding: gefinancierd door het Vitality Institute.			als de geëngageerde cohorte. Ongeveer de helft van de deelnemers met aanhoudende abstinentie op 6 maand, had ook ook negatieve biochemische testen na 12 maand (6 maand na beëindiging van de interventies).
Opmerkingen gerapporteerd door de auteurs			
Limitaties: 1) Variatie in demografische en rook gerelateerde kenmerken van de deelnemers is beperkt; 2) De deelnemers werden beschouwd als blijvende rokers wanneer ze niet reageerden op de enquêtes waarin gevraagd werd of ze gestopt waren; 3) De financiële incentives hebben de kans op respons op de enquête mogelijks vergroot bij de deelnemers die gestopt waren met roken, aangezien een respons noodzakelijk was om in aanmerking te komen voor de financiële incentives; 4) Gratis toegang tot e-sigaretten (groep C) werd niet vergeleken met gratis toegang tot rookstophulpmiddelen zonder de optie voor e-sigaretten bij falen van de conventionele rookstophulpmiddelen Sterktes: 1) Grote steekproefgrootte, waardoor de resultaten van de uitvoering van deze studie bij 54 verschillende bedrijven kunnen gegeneraliseerd worden naar de meeste werkomgevingen; 2) Aangezien er gebruikt gemaakt werd van een opting-out consent design, onthullen de resultaten de reële effecten die de werkgevers kunnen verwachten wanneer ze dit programma aanbieden aan al hun werknemers die roken			
Lee et al. (2018) – E-cigarette versus nicotine patches for perioperative smoking cessation: a pilot randomised trial (39)			
Studiemethode	**Deelnemers**	**Interventie**	**Resultaten**
Design: RCT met 2 studie-armen **Setting:** San Francisco Veteran's Affairs Medical Center, VS **Rekrutering:** veteranen afwachtend op heelkundige ingreep **Start- en einddatum studie:** augustus 2015 tot augustus 2016 **Eindpunten:** het primaire eindpunt was abstinentie van minstens 48u op de dag van heelkunde, geverifieerd	**Totaal aantal:** 1524 kandidaten werden gescreend, 328 rokers werden geïdentificeerd, waarvan 298 deelnemers werden geëxcludeerd, 30 deelnemers werden weerhouden voor randomisatie. Deze deelnemers werden gerandomiseerd met een 2:1 verhouding: 20 in de END groep, 10 in de NRT groep. Door de aard van de interventie was blindering van proefpersonen niet mogelijk. De lost to follow-up bedroeg 1 in de NRT groep en 1 in de END groep op 6 maand. **Aantal per studie-arm:** 20 in de END groep, 10 in de NRT groep **Baseline patiënten karakteristieken:** gemiddelde leeftijd 54j, 10% vrouwen, gemiddeld 13 sigaretten per dag, gemiddelde FTND score 3,1	**END groep:** Deelnemers kregen een voorraad voor 6 weken NJOY e-sigaretten (1e generatie) ➢ Bold e-sigaret (4,5%) voor 3 weken, ad libitum gebruik ➢ Gold e-sigaret (2,4%) voor 2 weken, ad libitum gebruik ➢ Study e-sigaret (0%) voor 1 week, ad libitum gebruik ➢ Indien onvoldoende product van een bepaalde sterkte, doorgaan met het volgende product **NRT groep:** Deelnemers kregen een voorraad pleisters voor 6 weken: NicodermCQ (5 w) en placebo pleisters (1 w), dagelijks te gebruiken. Afhankelijk van het aantal sigaretten/dag bij baseline	Er was geen statistisch significant verschil in abstinentie of reductie tussen de END en NRT groep en dit op elke gemeten moment. Er was wel een trend naar een beter resultaat in de END groep op 8 weken follow-up. Biochemisch geverifieerde rookstop van 48u preoperatief werd bereikt bij 20% (n=2) in de NRT groep, gelijkaardig aan de 15% (n=3) in de END groep (p=1.0). Na 8 weken werd bij niemand in de NRT groep biochemische abstinentie bereikt, terwijl in de END groep drie deelnemers (15%) 7-daagse puntprevalentie abstinentie bereikten (p=0.53). Wanneer we kijken naar zowel abstinentie, als reductie van

door uitgeademde CO ≤ 10 ppm. Secundaire eindpunten: ➢ Abstinentie op 30 dagen post-op, 8 weken en 6 maand follow-up ➢ Een vermindering van ≥ 50% in het aantal sigaretten/dag (inclusief abstinentie) op 30 dagen post-op, 8 weken en 6 maand follow-up, vergeleken met dag van heelkunde ➢ Verandering in FEV1, FVC en cotinine in speeksel op dag van heelkunde en na 8 weken, vergeleken met baseline ➢ Product tevredenheid 30 dagen post-op en na 8 weken follow-up ➢ Ongewenste effecten en post-op complicaties op 30 dagen **Type analyse:** intention-to-treat **Funding:** de sponsor (UCSF) was niet betrokken bij het opstellen van het studie-design, data collectie,	**Inclusie criteria:** ➢ Presentatie op de preoperatieve anesthesie raadpleging ≥ 3 dagen voor electieve chirurgie ➢ Rokers van ≥ 2 sigaretten per dag, minstens eenmaal in de voorbije 7 dagen ➢ Informed consent **Exclusie criteria:** ➢ Zwangerschap en/of borstvoeding ➢ Roken van uitsluitend pijptabak en/of marihuana ➢ Onstabiele hartaandoening ➢ Huidig gebruik van rookstop medicatie of andere vorm van ondersteuning om te stoppen met roken ➢ Dagelijks gebruik van e-sigaret **Gemotiveerd tot rookstop:** niet gespecifieerd **Gebruik van e-sigaretten bij baseline:** niet gespecifieerd, maar dagelijks gebruik werd geëxcludeerd	werden andere nicotine concentraties gehanteerd. ➢ ≥ 10 sigaretten/dag: ▪ 21 mg/dag pleister voor 3 weken ▪ 14 mg/dag pleister voor 1 week ▪ 7 mg/dag voor 1 week ▪ 0 mg/dag voor 1 week ➢ < 10 sigaretten/dag: ▪ 14 mg/dag pleister voor 3 weken ▪ 7 mg/dag pleister voor 2 weken ▪ 0 mg/dag pleister voor 1 week **Beide groepen kregen:** ➢ Korte begeleiding door het onderzoeksteam ➢ Doorverwijzing naar ‘the California Smoker’s Helpline ➢ Een brochure van de ASA over de voordelen van rookstop voor heelkunde Follow-up bestond uit drie bezoeken en twee telefonische contacten. Bezoeken vonden plaats preoperatief (baseline), op dag van heelkunde en op 8 weken follow-up. Telefonische contacten gingen door 30 dagen post-op en op 6 maand follow-up. Patiënten ontvingen een cheque van $100 na het voltooien van het follow-up bezoek op 8 weken. Deelnemers in beide groepen werd gevraagd om aan het einde van de 6 weken af te zien van het gebruik van sigaretten en alle onderzoeks-producten, en ongebruikte producten	minstens 50% op 8 weken, dan kon dit in 70% (n=14) van de END groep worden bereikt, in vergelijking met 40% (n=4) de NRT groep. Dit verschil was echter niet statistisch significant (p=0.14). Zowel de NRT als END groep verminderden hun sigarettenconsumptie in de loop van de tijd, waarbij de mediane sigarettenconsumptie afnam van 12,5 bij baseline tot 3 (p=0.0001) na 8 weken in de END groep, en respectievelijk van 7,8 tot 5 (p=0.01) in de NRT groep. Tussen beide groepen was er op geen enkel moment een significant verschil rookreductie. Abstinentie op 6 maand, beoordeeld via telefonische 7-daagse punt prevalentie van abstinentie, werd bereikt bij 25% (n=5) van de END groep en 10% (n=1) van de NRT groep. Dit was niet statistisch significant verschillend (p=0.63). Er was geen statistisch significant verschil in ongewenste effecten tussen de groepen, en dit op elk gemeten moment.

data analyse, data interpretatie en indienen van publicatie.		terug te geven bij het bezoek van 8 weken. Gezien het gebrek aan langetermijngegevens over de veiligheid van e-sigaretten, werd het onethisch bevonden om langdurig gebruik aan te moedigen. De NRT groep werd op dezelfde manier geïnstrueerd.	
Opmerkingen gerapporteerd door de auteurs			
Limitaties: 1) Kleine steekproefgrootte; 2) De hoeveelheid e-liquid die werd meegegeven aan de END groep was niet echt ad libitum, door het beperkte aanbod. Desalniettemin had 75% van de END groep e-liquids over en bereikten hierdoor wel ad libitum gebruik; 3)Inconsistent gebruik van counseling/gedragstherapie doordat een groot deel van de deelnemers geen verbinding kon maken met California Smokers Helpline			
Hajek et al. (2019) – A Randomized trial of e-cigarettes versus nicotine-replacement therapy (40)			
Studiedesign	**Deelnemers**	**Interventie**	**Resultaten**
Design: multicentrische pragmatische RCT, met 2 studie-armen **Setting:** U.K. National Health Service stop-smoking services **Rekrutering:** deelnemers verbonden aan de 'UK stop-smoking service' en via sociale media **Start- en einddatum studie:** mei 2015 tot februari 2018 **Eindpunten:** het primaire eindpunt was aanhoudende abstinentie 12 maanden na stopdatum, gedefinieerd door zelfrapportering (roken van <5 sigaretten vanaf 2 weken na stopdatum) en	**Totaal aantal:** 2045 kandidaten werden gescreend, 1159 werden geëxcludeerd, 886 kandidaten werden weerhouden voor randomisatie. Deze deelnemers werden gerandomiseerd met een 1:1 verhouding: 439 in de e-sigaret groep (EC), 447 in de NRT groep. Door de aard van de interventie was blindering van proefpersonen niet mogelijk. Van de 438 deelnemers in de EC groep die werden geïncludeerd in de primaire analyse stopten 16 deelnemers de behandeling, waarvan 3 verdere follow-up weigerden en 13 follow-up toelieten. Van de 446 deelnemers in de NRT groep die werden geïncludeerd in de primaire analyse stopten 41 deelnemers de behandeling, waarvan 5 verdere follow-up weigerden en 36 follow-up toelieten. Op 12 maand voltooiden 356 van de 439 deelnemers in de EC groep de follow-up en 342 van de 447 deelnemers in de NRT groep. Deelnemers die overleden tijdens de studie (één in elke groep), werden geëxcludeerd. Deelnemers lost to follow-up of die geen CO meting ondergingen, werden opgenomen in de primaire analyse als niet-onthouders.	**NRT groep:** ➢ Deelnemers werden geïnformeerd over de mogelijke nicotine-vervangende producten: pleister, kauwgom, zuigtablet, neusspray, inhalator, mondspray, mondstrip en microtabs en selecteerden hun voorkeursproduct ➢ Het gebruik van combinaties werd aangemoedigd, meestal de pleister en een sneller werkende oraal product. Deelnemers waren ook vrij om te switchen. 88,1% gebruikten NRT combinaties ➢ Voorraad voor 3 maanden werd meegegeven **EC groep:** ➢ Een startpakket (One Kit, Aspire UK), gebruiksaanwijzingen en een 30 ml fles Tobacco Royale flavour e-liquid, met een nicotineconcentratie van 18 mg/ml, werd voorzien. Er werd gevraagd om aanvullende vloeistof online of in de lokale vape shop te kopen, en om een	Het percentage aanhoudende abstinentie na 1 jaar was 18,0% in de EC groep en 9,9% in de NRT groep ($p<0.001$). Het absolute verschil in het abstinentiepercentage na 1 jaar tussen de twee groepen was 8,1%, wat resulteert in een number needed to treat van 12 om bij een extra persoon aanhoudende abstinentie te bereiken. Abstinentiepercentages waren hoger in de EC groep dan in de NRT groep en dit op alle tijdstippen. Er werd een post hoc analyse uitgevoerd, waarbij deelnemers met aanhoudende abstinentie op 1 jaar, die niet toegewezen producten gebruikten, werden geëxcludeerd (3% van de EC groep gebruikte NRT, en 20% van de NRT groep gebruikte e-sigaretten). Dit resulteerde in een aanhoudende abstinentie op 1 jaar van 17,7% in de EC groep, vergeleken met 8,0% in de NRT groep.

uitgeademde CO < 8 ppm Secundaire eindpunten: ➢ Aanhoudende abstinentie van 26 tot 52 weken ➢ Abstinentie op 4 en 26 weken ➢ Percentage van patiënten zonder aanhoudende abstinentie, maar met minstens 50% reductie van hun sigaretten consumptie van 26 tot 52 weken ➢ 7 daagse puntprevalentie van abstinentie gemeten op week 4, 26 en 52 ➢ Ongewenste effecten en biomarkers ➢ Product tevredenheid ➢ Ontwennings-verschijnselen ➢ Kosteneffectiviteit **Type analyse:** intention-to-treat en per-protocol **Funding:** National Institute for Health Research and Cancer Research UK.	**Aantal per studie-arm:** 446 in NRT-groep; 438 in EC-groep **Baseline patiënten karakteristieken:** mediane leeftijd 41j, 48% vrouwen, mediaan van 15 sigaretten per dag, gemiddelde FTND score 4,6 **Inclusie criteria:** ➢ Volwassenen die roken (≥ 18 jaar) zonder sterke voorkeur voor het al dan niet gebruiken van NRT of e-sigaretten, en momenteel geen gebruik van één van deze producten ➢ Informed consent **Exclusie criteria:** ➢ Zwangerschap en/of borstvoeding **Gemotiveerd tot rookstop:** ja **Gebruik van e-sigaretten bij baseline:** 41,5% rapporteerden ooit eerder e-sigaret gebruik	ander EC-apparaat te kopen indien diegene die voorzien werd niet aan hun behoeften voldeed. ➢ Er werd aangemoedigd om te experimenteren met vloeistoffen van verschillende sterktes en smaken ➢ Indien niet in staat om in eigen voorraad te voorzien, werd een extra flesje van 10 ml ter beschikking gesteld (niet proactief aangeboden) Alle deelnemers kregen meerdere sessies gedragstherapie, bestaande uit een wekelijkse één-op-één sessie met een lokale clinicus. Deelnemers werd gevraagd om ten minste de eerste 4 weken geen gebruik te maken van de niet toegewezen interventie, dit om contaminatie te beperken. Deelnemers die op 52 weken abstinentie of een vermindering van ≥ 50% van het aantal sigaretten/dag rapporteerden, werden uitgenodigd voor een CO meting. Hiervoor kregen ze een compensatie van £20 voor hun tijd en verplaatsing. Opvolging gebeurde tijdens drie bezoeken: bij aanvang, op 4 en 52 weken.	Van de deelnemers die geen volledige abstinentie bereikten, was de rookreductie van ≥ 50%, hoger in de EC groep (12,8%) dan de NRT groep (7,4%). Van de deelnemers met aanhoudende abstinentie op 1 jaar gebruikte na 52 weken 80% van de EC groep nog de e-sigaret, en 9% van de NRT groep nog NRT.
Opmerkingen gerapporteerd door de auteurs			
Limitaties: 1) Producttoewijzing kon niet worden geblindeerd; 2) Voorkeur voor een bepaald product, wanneer NRT als een inferieure optie wordt gezien, hadden de deelnemers in de NRT groep mogelijks minder moeite kunnen steken in hun stoppoging dan de deelnemers in de EC groep; 3) CO meting detecteert enkel roken in de voorbije 24 uur, dus er kunnen mogelijks enkele vals-negatieve resultaten geweest zijn; 4) Verschillende deelnemers van de NRT groep gebruiken e-sigaretten tijdens de studie; 5) Onvolledige follow-up			

Holliday et al. (2019) – A feasibility study with embedded pilot randomised controlled trial and process evaluation of electronic cigarettes for smoking cessation in patients with periodontitis (41)			
Studiedesign	**Deelnemers**	**Interventie**	**Resultaten**
Design: single-centre, randomised controlled pilot trial **Setting:** klinische tandheelkundige onderzoeksfaciliteit (DCRF) in het Newcastle Dental ziekenhuis in Newcastle, UK **Rekrutering:** via Newcastle Dental hospital en door huisartsen werkzaam in Noordoost-Engeland **Start- en einddatum studie:** 20 september 2016 tot 31 juli 2018 **Eindpunten:** het primaire eindpunt was continue abstinentie na 6 maanden, geverifieerd via zelfrapportering en uitgeademde CO (< 10 ppm) Secundaire eindpunten: ➢ Zelfgerapporteerd sigaret gebruik ➢ Ongewenste effecten en biomarkers ➢ Mondgezondheid uitkomsten	**Totaal aantal:** 119 kandidaten werden gescreend, 39 werden geëxcludeerd, 80 kandidaten werden weerhouden voor randomisatie. Deze deelnemers werden gerandomiseerd met een 1:1 verhouding: 40 in de e-sigaret groep (EC), 40 in de controle groep (C). Door de aard van de interventie was blindering van proefpersonen niet mogelijk. De lost to follow-up bedroeg 18 deelnemers, daarnaast trokken 4 deelnemers zich terug uit de studie. In totaal voltooiden 58 deelnemers de volledige studie, 29 in elke groep. **Aantal per studie-arm:** 40 in C groep, 40 in de EC groep **Baseline patiënten karakteristieken:** gemiddelde leeftijd 44,3 jaar, 52,5% vrouwen, gemiddeld 17,4 klassieke sigaretten per dag, gemiddelde FTND score 5 **Inclusie criteria:** ➢ Leeftijd > 18 jaar ➢ Minstens 10 sigaretten per dag, of 7g losse tabak/dag of 14 handgerolde sigaretten per dag ➢ Bereid en in staat zijn om zich te verplaatsen naar DCRF voor de studiebezoeken ➢ Hebben van minstens 16 lichaamseigen tanden (exclusief 3de kiezen) ➢ Gediagnosticeerd zijn met periodontitis **Exclusie criteria:** ➢ Zwangerschap en/of borstvoeding ➢ Huidig gebruik van een e-sigaret of meer dan 2 dagen in de voorbije 30 dagen ➢ Hebben van een infectieuze of systemische aandoening die kan beïnvloed worden door deelname aan deze studie ➢ Hemodynamisch onstabiel	**C groep :** ➢ Standaard zorg (zie onder) ➢ Aan deze groep werd gevraagd gedurende de studie geen gebruik te maken van een e-sigaret, voornamelijk tijdens de eerste 4 weken, hiervoor werd een verbintenisformulier ondertekend **EC groep :** ➢ Standaard zorg ➢ Krijgen een e-sigaret (Vype eTank clearomizer) met e-liquids ter beschikking en een korte training over het gebruik ervan. Deelnemers konden zelf smaak en nicotine sterkte kiezen. Er werd een voorraad e-liquids voor 2 weken voorzien en informatie over waar ze nadien nieuwe konden kopen. Alle deelnemers kregen standaard rookstop advies (10-15 min) m.b.v. de 3 A's techniek en de mogelijkheid om doorverwezen te worden voor uitgebreider rookstop advies. Verder kregen alle deelnemers standaard niet-chirurgische parodontale behandeling, instructies voor mondhygiëne en debridement van de volledige mond. Follow-up vond plaats op 6 studiebezoeken gespreid over 6 maanden. Bezoek 2 werd aangewezen als de beoogde stopdatum, idealiter vond dit plaats binnen 4 weken na bezoek 1.	De resultaten van deze pilot-RCT suggereren dat de interventie met e-sigaretten het potentieel heeft om kans op rookstop te vergroten: met verhoogde percentages van CO-geverifieerde continue abstinentie op 6 maanden (C groep: 5%; interventiegroep: 15%). En een grotere gemiddelde CO-reductie op 6 maand in de EC groep (C groep: -6 ppm; interventiegroep: -12ppm). Hoewel bovenstaande resultaten bevestigd dienen te worden met een onderzoek met voldoende power. In de C groep was er 20% van de deelnemers die gebruik maakte van een zelf aangekochte e-sigaret, en dit tegen studie-instructies. Zo ook de 2 deelnemers die gestopt waren met roken op 6 maand binnen deze C groep.

Type analyse: intention-to-treat **Funding:** de studie werd gefinancierd door de National Institute for Health Research Doctoral Research Fellowship. De sponsor (NIHR/NHS) was niet betrokken bij het opstellen van het studie-design, data collectie, data analyse, data interpretatie en indienen van publicatie.	➢ Gebruik van Adenosine (risico op interactie) ➢ Onvermogen om toestemming te geven voor deze studie en/of onvermogen om instructies te volgen ➢ Deelname aan een tandheelkundig onderzoek in de voorbije 20 dagen ➢ In de voorbije 6 maanden een niet-chirurgische parodontale behandeling gekregen met uitzondering van polijsting en routine onderzoek ➢ Op dit moment ondergaan of vereisen van een tandheelkundige, orthodontistische of implantaat behandeling **Gemotiveerd tot rookstop:** niet gespecifieerd **Gebruik van e-sigaretten bij baseline:** geen, of het gebruik van 1 e-sigaret voor niet meer dan 2 dagen in de voorbije 30 dagen	Bezoek 1 vond plaats bij de aanvang van de studie. Bezoek 2 werd aangewezen als de beoogde stopdatum, idealiter vond dit plaats binnen 4 weken na bezoek 1. Bezoek 3 vond plaats 1-7 dagen na bezoek 2. Bezoek 4 vond plaats op 4 weken na stopdatum, bezoek 5 op 3 maand na stopdatum en bezoek op 6 maand na stopdatum.	
Opmerkingen gerapporteerd door de auteurs			
Limitaties: 1) De studie werd uitgevoerd in één gespecialiseerde faciliteit voor tandheelkundig klinisch onderzoek binnen de tweede lijn door 1 hoofdonderzoeker, waardoor de toepasbaarheid ervan in de eerstelijnszorg minder kan zijn; 2) Controlegroep bleek bij baseline ernstigere parodontitis te hebben dan de interventiegroep (EC groep); 3) Blindering voor het verzamelen van uitkomstmaten was niet mogelijk, vnl. door personeelstekort; 4) De gebruikte e-sigaret in de studie was tegen het einde van de studie achterhaald Sterktes: 1) RCT; 2) Grote steekproefgrootte; 3) Feasability studie en pilot RCT werden uitgevoerd volgens de gerapporteerde richtlijnen + CONSORT checklist werd gebruikt, waardoor de studie voldoet aan alle relevante checklist items; 4) Interventies werden gedetailleerd gerapporteerd m.b.v. TiDieR-checklist, waardoor transparantie en reproduceerbaarheid werden verbeterd			
Lee et al. (2019) – Effect of electronic cigarettes on smoking reduction and cessation in Korean male smokers: a randomized controlled study (26)			
Studiedesign	**Deelnemers**	**Interventie**	**Resultaten**
Design: single-centre, prospectieve, open-label, randomised controlled pilot trial met 2 groepen **Setting:** medische dienst van een motor bedrijf in Korea **Rekrutering:** rekrutering van rokers binnen een motor bedrijf in Korea	**Totaal aantal:** 218 kandidaten werden gescreend, 68 werden geëxcludeerd, 150 kandidaten werden weerhouden voor randomisatie. Deze deelnemers werden gerandomiseerd met een 1:1 verhouding: 75 in de e-sigaret groep (EC), 75 in de NRT groep. Vier deelnemers uit de EC groep en 14 deelnemers uit de NRT groep trokken zich terug voor behandeling, in totaal werden 132 deelnemers behandeld. Deze 132 deelnemers voltooiden de volledige studie. Door de aard van de interventie was blindering van deelnemers niet mogelijk.	**EC groep:** ➢ E-sigaret met 0,01 mg/ml nicotine (eGO-CTM EC van het merk Ovale) ➢ Voorraad van 12 weken werd meegegeven **NRT groep (kauwgom):** ➢ 2 mg nicotine/stuk ➢ Voorraad van 12 weken werd meegegeven	De continue abstinentie in de periode van 9 tot 12 weken, en in de periode van 12 tot 24 weken, was niet significant verschillend tussen beide groepen. Met respectievelijke 45,3% in de EC groep en 46,7% in de NRT groep (p=0.870), en 21,3% in de EC groep en 28% in de NRT groep (p=0.344). In beide gevallen is er geen significant verschil, ook niet na correctie voor confounding baseline

Start- en einddatum studie: 5 januari 2012 – datum niet gespecifieerd **Eindpunten:** de primaire eindpunten waren continue abstinentie in de periode van 9 tot 12 weken, en in de periode van 9 tot 24 weken, gedefinieerd door zelfrapportering, uitgeademde CO (< 10 ppm) en urinair cotinine (negatief) Secundaire eindpunten: ➢ 7 daagse puntprevalentie van abstinentie op week 12 en week 24 ➢ Rookreductie ➢ Ongewenste effecten **Type analyse:** intention-to-treat **Funding:** geen funding	**Aantal per studie-arm:** 75 in de EC groep, 75 in de NRT groep **Baseline patiënten karakteristieken:** gemiddelde leeftijd 42,3 jaar, 0% vrouwen, gemiddeld 1,01 pak klassieke sigaretten per dag, gemiddelde FTND score 4,05 **Inclusie criteria:** ➢ Mannelijk geslacht ➢ Minstens tien sigaretten per dag in het afgelopen jaar ➢ Minstens 3 jaar gerookt ➢ Gemotiveerd om volledig te stoppen met roken of het roken te reduceren **Exclusie criteria:** ➢ Voorgeschiedenis van of huidige ziekte, zoals maligniteit, cardiovasculaire aandoeningen, cerebrovasculaire aandoeningen, pulmonaire aandoeningen, hepatische of renale insufficiëntie ➢ Poging om te stoppen met roken in de voorbije 12 maanden d.m.v. NRT **Gemotiveerd tot rookstop:** ja, of gemotiveerd tot rookreductie **Gebruik van e-sigaretten bij baseline:** niet gespecifieerd	Alle deelnemers kregen een educatie sessie van 50 min omtrent rookstop en het gebruik van hulpmiddelen hierbij. Na het invullen van een basis-vragenlijst werden vervolgvragenlijsten afgenomen op week 12 en 24. Er werd gevraagd om elke 4 weken langs te komen in het medische kantoor voor evaluatie, CO meting, cotinine bepaling in de urine en counseling door een onafhankelijke gezondheids-deskundige.	factoren (leeftijd en aantal sigaretten per dag). De 7 daagse puntprevalentie van abstinentie op week 12 was 65,3% in de EC groep en 66,7% in de NRT groep, dit was niet significant verschillend (p=0.863). De 7 daagse puntprevalentie van abstinentie op week 24 was 22,7% in de EC groep en 29,3% in de NRT groep, ook hier kon geen significant verschil tussen beide groepen aangetoond worden (p=0.352). Op 12 weken was er geen verschil in de proportie van deelnemers met rookreductie en reductie in het gemiddeld aantal sigaretten per dag tussen de 2 groepen. Echter op 24 weken was het aandeel proefpersonen die rookreductie bereikt hadden significant hoger in de EC groep (41,3%) vergeleken met de NRT groep (25,3%) (p=0.038). Beide groepen vertoonden een geschatte gemiddelde rookreductie van 6,6 sigaretten per dag. Het percentage deelnemers die ongewenste effecten ervaarden was significant lager in de EC groep (6,7%) dan in de NRT groep (17,3%) (p=0.044).
Opmerkingen gerapporteerd door de auteurs			
Limitaties: 1) Kleine steekproefgrootte, waarvoor onvoldoende power ; 2) Single-center trial; 3) Significant hoger aantal vroegtijdige drop-outs in de NRT groep vergeleken met de EC groep (p=0.012); 4) Bij de intention-to-treat analyse werden alle drop-outs beschouwd als mislukt in stoppen met roken, dit kan hebben geleid tot een onderschatting van het succespercentage van rookstop in de NRT groep t.o.v. de EC groep; 5) Hunkering, ontwenningsverschijnselen en versterkende factoren werden niet geëvalueerd in de EC groep; 6) Deelnemers waren enkel Koreaanse mannen, waardoor resultaten niet gemakkelijk kunnen geëxtrapoleerd worden naar andere populaties Sterktes: 1) Eerste studie die de effectiviteit van e-sigaretten op rookstop heeft geëvalueerd in vergelijking met NRT bij Koreaanse mannen; 2) Meten van uitgeademde CO en urine cotinine bij deelnemers die aangaven dat ze gestopt waren met roken, wat objectiever is dan zelfrapportering			

Eisenberg et al. (2020) - Effect of e-cigarettes plus counselling vs counselling alone on smoking cessation (42)			
Studiedesign	**Deelnemers**	**Interventie**	**Resultaten**
Design: multi-centre RCT met drie studie-armen **Setting:** Community, Canada **Rekrutering:** rekrutering via advertenties, online kranten en poliklinische rookstop patiënten **Start- en einddatum studie:** november 2016 tot september 2019 **Eindpunten:** het primaire eindpunt was 7 daagse puntprevalentie van abstinentie op 12 weken, gedefinieerd door zelfrapportering, en uitgeademde CO < 10 ppm Secundaire eindpunten: ➢ 7 daagse puntprevalentie van abstinentie ➢ Continue abstinentie ➢ Verandering in het aantal sigaretten per dag vergeleken met baseline ➢ Ernstige ongewenste effecten ➢ Ongewenste effecten	**Totaal aantal:** 801 kandidaten werden gescreend, 425 werden geëxcludeerd, 376 kandidaten werden weerhouden voor randomisatie. Deze deelnemers werden gerandomiseerd: 128 in de nicotine e-sigaret groep + counseling (NEC), 127 in de placebo e-sigaret groep + counseling (PEC) en 121 in de counseling groep (C). De deelnemers, onderzoekers en ander studie personeel werden geblindeerd voor het al dan niet aanwezig zijn van nicotine in de e-sigaretten. Op 24 weken bedroeg de lost to follow-up 16 deelnemers in de NEC groep, 18 deelnemers in de PEC groep en 36 deelnemers in de C groep. **Aantal per studie-arm:** 128 in de NEC groep, 127 in de PEC groep, 121 in de C groep **Baseline patiënten karakteristieken:** gemiddelde leeftijd 52,67 jaar; 47,3% vrouwen; gemiddeld 21 klassieke sigaretten per dag; gemiddelde FTND score 6 **Inclusie criteria:** ➢ Leeftijd > 18 jaar ➢ Minstens tien sigaretten per dag in het voorbije jaar ➢ Gemotiveerd tot rookstop, bepaald a.d.h.v. de Motivation To Stop Scale (MTSS) met een score van 5 of hoger ➢ Informed consent ➢ Beschikbaar voor follow-up gedurende 1 jaar **Exclusie criteria:** ➢ Zwangerschap of borstvoeding ➢ Gebruik van medicatie of gedragstherapie als rookstop hulpmiddel (bijv. NRT, bupropion, varenicline, counseling) in de voorbije 30 dagen	**NEC groep:** nicotine e-sigaret + counseling ➢ E-sigaret met 15 mg/ml nicotine aangekocht van NJOY Inc ➢ Bij start werden 21 patronen meegegeven en konden deelnemers nog krijgen indien nodig. Op 12 weken werd verzocht het overige materiaal terug in te leveren. ➢ Gebruik ad libitum **PEC groep:** e-sigaret zonder nicotine + counseling ➢ E-sigaret met 0 mg/ml nicotine aangekocht van NJOY Inc ➢ Bij start werden 21 patronen meegegeven en konden deelnemers nog krijgen indien nodig. Op 12 weken werd verzocht het overige materiaal terug in te leveren. ➢ Gebruik ad libitum **C groep:** enkel counseling (zie onder) Counseling bestond uit individueel rookstop advies en terugval preventie (minimum 30 min bij start, 10 min tijdens telefonische follow-up en 15-20 min bij studie bezoeken). Het rookstopplan werd geïndividualiseerd, daarom waren de deelnemers niet verplicht om onmiddellijk te stoppen bij het baselinebezoek (deelnemers konden er bijvoorbeeld voor kiezen om het roken van conventionele sigaretten gedurende de behandelingsperiode geleidelijk te verminderen).	Na 12 weken was de 7 daagse puntprevalentie van abstinentie statistisch significant groter in de NEC groep vergeleken met de C groep (21,9% vs. 9,1%). Dit verschil was na 24 weken niet langer significant (17,2% vs. 9,9%). Na 12 weken was er geen statistisch significant verschil in 7 daagse puntprevalentie abstinentie tussen de PEC groep en de C groep (17,3% vs. 9,1%). Echter na 24 weken was de abstinentie significant hoger in de PEC groep vergeleken met de C groep (20,5% vs. 9,9%) Er was geen significant verschil in 7 daagse puntprevalentie abstinentie tussen de NEC groep en de PEC groep na 12 weken (21,9% vs. 17,3%) en 24 weken (17,2% vs. 20,5%). Continue abstinentie was laag in alle 3 de groepen, zonder een statistisch significant verschil tussen de verschillende groepen na 12 of 24 weken. De afname van de gemiddelde zelfgerapporteerde dagelijkse sigarettenconsumptie ten opzichte van baseline was significant groter in de NEC groep vergeleken met de C groep na 12 weken (-12,6 vs. -7,0) en 24 weken (–10,7 vs. –5,5). De afname van de gemiddelde zelfgerapporteerde dagelijkse

➢ Drop-outs als gevolg van ongewenste effecten ➢ Therapietrouw **Type analyse:** intention-to-treat **Funding:** de studie werd gefinancierd door de Canadian Institutes of Health Research	➢ Gebruik van een e-sigaret in de voorbije 60 dagen of het gebruik van een e-sigaret voor meer dan 7 opeenvolgende dagen ➢ Voorgeschiedenis van psychose, schizofrenie of bipolaire stoornis ➢ Medische aandoening met prognose < 1 jaar ➢ Huidige of recente kanker (< 1 jaar in remissie) ➢ Minder dan 1 maand na myocard infarct, levensbedreigende aritmie, ernstige angina pectoris of CVA ➢ Gebruik van illegale drugs in het voorbije jaar (exclusief marihuana) ➢ Huidig of gepland gebruik van andere tabaksproducten dan klassieke sigaretten tijdens de studie periode (bijv. sigaren, cigarello's, shisha, snus, marihuana, …) **Gemotiveerd tot rookstop:** ja **Gebruik van e-sigaretten bij baseline:** nee	De follow-up bestond uit 4 telefonische consulten en 4 studiebezoeken. Telefonische follow-up vond plaats op week 1, 2, 8 en 18, en de studiebezoeken op week 4, 12, 24 en 52.	sigarettenconsumptie was ook significant groter in de PEC groep vergeleken met de C groep 12 weken (-10,6 vs.-7,0) en 24 weken (–9,1 vs. –5,5). De afname van de gemiddelde zelfgerapporteerde dagelijkse sigarettenconsumptie was niet significant verschillend tussen de NEC groep en de PEC groep na 12 weken (-12,6 vs. -10,6) of 24 weken (–10,7 vs. –9,1).
Opmerkingen gerapporteerd door de auteurs			
Limitaties: 1) Door de onverwachte vroegtijdige beëindiging van de studie na rekrutering van 77% van de bedoelde steekproefgrootte was de power om verschillen tussen de groepen te detecteren verminderd; 2) Lage continue abstinentiepercentages, waardoor zelfrapportering omtrent abstinentie bij alle follow up noodzakelijk was; 3) Het rookstopplan werd geïndividualiseerd en deelnemers hoefden niet te stoppen bij baseline, bijgevolg deden de deelnemers die abstinentie bereikten dit tijdens de behandelingsperiode en niet bij baseline; 4) Verschil in drop-outs tussen de verschillende groepen; 5) Er was geen statistische aanpassing voor meervoudige vergelijkingen; de conclusies zijn gebaseerd op het primaire eindpunt van puntprevalentie abstinentie op 12 weken; 6) Er werd een e-sigaret gebruikt die speciaal geproduceerd werd voor klinische onderzoeken, wat de externe validiteit van de studie kan beperken			
Hatsukami et al. (2020) - A randomized clinical trial examining the effects of instructions for electronic cigarette use on smoking-related behaviors and biomarkers of exposure (27)			
Studiedesign	**Deelnemers**	**Interventie**	**Resultaten**
Design: RCT met 4 studie-armen **Setting:** community, VS **Rekrutering:** gerekruteerd via media advertenties op 3 locaties in de VS **Start- en einddatum studie:** 25 november	**Totaal aantal:** 264 deelnemers werden geïncludeerd en gerandomiseerd over 4 groepen: de ad libitum e-sigaret (AD-E groep), complete substitutie met e-sigaretten (CS-E groep), complete substitutie met nicotine-vervangende therapie (CS-NRT groep) en de klassieke sigaretten (UB groep). De lost to follow-up bedroeg 11 in de AD-E groep, 18 in de CS-E groep, 23 in de CS-NRT groep en 4 in de UB groep.	**Groep AD-E:** ➢ Ad libitum gebruik van de e-sigaret, terwijl ze ook zoals gewenst klassieke sigaretten mogen gebruiken ➢ Deelnemers kregen zeven patronen per week, met de mogelijkheid om voor hun volgende bezoek terug te keren naar de kliniek indien er nood was aan extra patronen.	Voor groep AD-E, CS-E en CS-NRT werd een significante reductie in het aantal klassiek sigaretten per dag (CPD) waargenomen op elk meetmoment ($p < 0.001$). Voor groep UB werd een lichte, maar significante vermindering enkel waargenomen op week 1 ($p=0.013$) en week 2 ($p =0.03$). Bij het vergelijken van de mediane CPD op week 4 en 8, werden

2014 tot 2 december 2018 **Eindpunten:** ➢ Tabaksgerelateerde biomarkers ➢ Ongewenste effecten ➢ Rookstop ➢ Verandering in het aantal sigaretten per dag vergeleken met baseline **Type analyse:** niet gespecifieerd **Funding:** de studie werd gefinancierd door de National Cancer Institute. De sponsor was niet betrokken bij het opstellen van het studie-design, data collectie, data analyse, data interpretatie en indienen van publicatie.	**Aantal per studie-arm:** 76 in AD-E groep, 76 in de CS-E groep, 76 in de CS-NRT groep, 36 in de UB groep **Baseline patiënten karakteristieken:** 49,2% vrouwen, mediane leeftijd 47, mediaan 15 sigaretten per dag, mediane FTND score 3 **Inclusie criteria:** ➢ Leeftijd ≥ 18 jaar ➢ Minstens 5 sigaretten/dag in het voorbije jaar, met een uitgeademd CO ≥ 10 ppm of indien < 10 ppm een NicAlert test = level 6 ➢ Stabiele fysieke en mentale gezondheid **Exclusie criteria:** ➢ Zwangerschap, zwangerschapswens of borstvoeding ➢ Rookstoppoging in de voorbije 3 maanden ➢ Alcohol- of drugmisbruik in de voorbije 3 maanden ➢ Regelmatig gebruik van andere nicotine of tabaksproducten (bv. > 9 dagen per maand) ➢ Intentie om binnen 3 maanden te stoppen met roken ➢ Chronische aandoeningen die de biomarker analyses kunnen beïnvloeden (bv. leverpathologie) ➢ Huidig gebruik van NRT of anderen rookstophulpmiddelen **Gemotiveerd tot rookstop:** nee **Gebruik van e-sigaretten bij baseline:** niet gespecifieerd	➢ De elektronische sigaret die gebruikt werd was Vuse Solo, 4,8% nicotine **Groep CS-E:** ➢ Exclusief gebruik van de e-sigaret ➢ Deelnemers kregen zeven patronen per week, met de mogelijkheid om voor hun volgende bezoek terug te keren naar de kliniek indien er nood was aan extra patronen. ➢ De elektronische sigaret die gebruikt werd was Vuse Solo, 4,8% nicotine ➢ Kort advies over hoe het roken van sigaretten te vermijden **Groep CS-NRT:** ➢ Complete substitutie met 4 mg nicotine kauwgom of zuigtablet, waarbij deelnemers zelf mogen kiezen welk van beide ➢ Indien er bijwerkingen optraden met de 4 mg dosis, werd er overgeschakeld naar 2 mg ➢ Kort advies over hoe het roken van sigaretten te vermijden **Groep UB:** ➢ Onveranderd roken van klassieke sigaretten. De deelnemers dienden deze zelf te bekostigen Alle producten, behalve klassieke sigaretten, werden gratis voorzien.	significante verschillen waargenomen tussen de vier groepen (p <0.001). Er is een significant grotere reductie in het aantal sigaretten per dag op week 4 en 8 voor groep CS-E versus groep AD-E (p<0.001), en groep AD-E versus groep UB (p< 0.001), maar geen significant verschil tussen groep CS-E versus groep CS-NRT (p = 0.122 op week 4, p = 0.185 op week 8). In totaal waren er 193 meldingen van zelf-gerapporteerde rookvrije dagen sinds het vorige bezoek: 7 in groep AD-E, 104 in groep CS-E, 80 in groep CS-NRT en 2 in groep UB. In 163 van de 193 gevallen (84,5%) werd onthouding geverifieerd op basis van uitgeademde CO (≤ 6 ppm). Significant meer deelnemers bereikten CO geverifieerde 7 daagse puntprevalentie van abstinentie op het einde van de behandeling in groep CS-E (32,9%) vergeleken met groep CS-NRT (17,1%) (p=0.039).

		Follow-up vond plaats op 5 studiebezoeken, op week 1, 2, 4, 6 en 8. Alle ongebruikte producten en lege patronen werden verzameld bij elke studiebezoek, met uitzondering van klassieke sigaretten. Deelnemers uit groep UB, kregen na 8 weken de e-sigaret of NRT aangeboden, voor nogmaals 8 weken. De keuze lag bij hen. Er werden geen instructies over gebruik meegegeven. Deelnemers ontvingen een vergoeding voor het bijwonen van elk studiebezoek, het indienen van stalen en het invullen van formulieren. Deelnemers kregen daarnaast een bonus als ze zich aan het protocol hielden. De bonusbetaling was gebaseerd op oplopende betalingen ($ 30 in week 1 en $ 10 bij elk volgend bezoek, waarbij de verhogingen voortdurend toenamen, zelfs als de deelnemer bij het vorige bezoek niet aan de studievereisten voldeed). De totale compensatie was voor alle groepen gelijk als de deelnemer aan alle onderzoeksvereisten had voldaan.	
Opmerkingen gerapporteerd door de auteurs			
Limitaties: 1) Kleine steekproefgrootte; 2) Gebruik van financiële incentives in de CS-E en de CS-NRT groep; 3) Hoger aantal drop-outs in de CS-E en CS-NRT groep vergeleken met de AD-E en UB groep			
Lucchiari et al. (2020) – Benefits of e-cigarettes in smoking reduction and in pulmonary health among chronic smokers undergoing a lung cancer screening program at 6 months (43)			
Studiedesign	**Deelnemers**	**Interventie**	**Resultaten**
Design: dubbel-blinde RCT met 3 studie-armen **Setting:** Europees Instituut van Oncologie (EIO), Italië	**Totaal aantal:** 550 kandidaten werden gescreend, 340 werden geëxcludeerd, 210 kandidaten werden weerhouden voor randomisatie. Deze deelnemers werden gerandomiseerd met 1:1:1 verhouding: 70 in de nicotine e-sigaret groep (NEC), 70 in de placebo e-sigaret groep (PEC) en 70 in de counseling groep (C). De deelnemers, onderzoekers en ander studie	**NEC groep:** ➢ E-sigaret starterskit met 12 10 ml patronen (8 mg/ml nicotine) + counseling ➢ Gedurende de 1e week konden deelnemers de e-sigaret ad libitum gebruiken. Aan het einde van de	Het aantal deelnemers die op 6 maand gestopt was met roken bedraagt 13 (16%) in de NEC groep, 11 (19%) in de PEC groep en 7 (10%) in de C groep. De NEC groep en de PEC groep omvatten meer abstinente rokers

Rekrutering: deelnemers van een longkanker-screeningsprogramma (COSMOS II) **Start- en einddatum studie:** 30 september 2015 tot 31 januari 2016 **Eindpunten:** het primaire eindpunt was de verandering van de pulmonaire gezondheid als gevolg van rookreductie door het gebruik van e-sigaretten. Het secundaire eindpunt was de impact van e-sigaretten (met en zonder nicotine) op rookreductie. **Type analyse:** intention-to-treat **Funding:** subsidie van Fondazione Umberto Veronesi (FUV)	personeel werden geblindeerd voor het al dan niet aanwezig zijn van nicotine in de e-sigaretten. De lost to follow-up op 6 maand bedroeg 18 deelnemers in de NEC groep, 19 deelnemers in PEC groep en 18 deelnemers in de C groep. **Aantal per studie-arm:** 70 in NEC groep, 70 in de PEC groep, 70 in de C groep **Baseline patiënten karakteristieken:** gemiddelde leeftijd 62,8j, 37,14% vrouwen, gemiddeld 19,38 sigaretten per dag, gemiddelde FTND 4,37 **Inclusie criteria:** ➢ Leeftijd ≥ 55 jaar ➢ Minstens 10 sigaretten per dag in de voorbije 10 jaar ➢ Gemotiveerd tot rookreductie (motivatie score > 10), en niet elders behandeld ➢ Informed consent **Exclusie criteria:** ➢ Symptomatische cardiovasculaire ziekte ➢ Symptomatische ernstige respiratoire ziekte ➢ Regelmatig gebruik van psychotrope medicatie ➢ Huidig of voorgeschiedenis van alcoholmisbruik ➢ Gebruik van e-sigaret of NRT ➢ Deelname aan ander rookstopprogramma in het voorbije jaar **Gemotiveerd tot rookstop:** ja **Gebruik van E-sigaretten bij baseline:** nee	1e week werd gevraagd om de komende 11 weken uitsluitend de e-sigaret te gebruiken **PEC groep:** ➢ E-sigaret starterskit met 12 10 ml patronen (0 mg/ml nicotine) + counseling ➢ Gedurende de 1e week konden deelnemers de e-sigaret ad libitum gebruiken. Aan het einde van de 1e week werd gevraagd om de komende 11 weken uitsluitend de e-sigaret te gebruiken **C groep:** ➢ Uitsluitend counseling Alle deelnemers ontvingen lage-intensiteit counseling bestaande uit telefonische ondersteuning op week 1, 4, 8 en 12. Deze bestond uit cognitieve/ gedragsmatige interventies gericht op gedragsverandering. Na 12 weken werd gevraagd aan deelnemers uit de NEC en PEC groep om de overige patronen in te leveren. Deelnemers waren nadien vrij in de keuze om het gebruik van e-sigaretten en/of klassieke sigaretten verder te zetten. Follow-up vond plaats bij baseline, en op 3, 6 en 12 maand. Ook tijdens de telefonisch ondersteuning op week 1, 4, 8 en 12 werd het gebruik van sigaretten, e-sigaretten en het gebruik van andere rookstopmiddelen gemonitord.	dan de C groep, echter kon geen significant verschil tussen de groepen aangetoond worden (p = 0.691). De meeste deelnemers die na 3 maanden waren gestopt met roken, bleven ook abstinent op 6 maand. Echter 1 deelnemer in de NEC groep, 2 deelnemers in PEC groep en 1 deelnemer in C groep kenden herval. Deelnemers uit de NEC groep rookten minder sigaretten dan deelnemers uit de andere groepen (p<0.020). Deelnemers in de NEC groep rookten gemiddeld 11,007 sigaretten per dag, bij deelnemers uit de PEC groep en de C groep bedroeg dit respectievelijk 14,026 en 13,454. Een significant verschil in gemiddeld uitgeademde CO werd gevonden tussen de groepen (p <0.025). Deelnemers uit de NEC groep hadden een gemiddelde uitgeademde CO van 12,01, terwijl hogere niveaus werden gedetecteerd in de PEC groep (15,28) en de C groep (16,52). Verder werd er getest of er verschillen waren tussen de groepen op het niveau van nicotineafhankelijkheid zoals gemeten door de FTND. Ook in in dit geval bracht de ANCOVA-test significante verschillen aan het licht (p < 0,032).

			Rokers in de NEC groep hadden een lager gemiddelde FTND score (3,12) in vergelijking met De PEC groep (4,32) en de C groep (3,59).
Opmerkingen gerapporteerd door de auteurs			
Limitaties: 1) Resultaten waren gebaseerd op verschillen tussen de 3 groepen (NEC, PEC en C), en niet op verschillen tussen abstinente en niet-abstinente rokers; 2) De steekproef omvatte enkel deelnemers ouder dan 55 jaar, met een lange voorgeschiedenis van roken die besloten deel te nemen aan een screeningsprogramma en die gemotiveerd waren om te stoppen met roken			
Foulds et al. (2021) – Effect of electronic nicotine delivery systems on cigarette abstinence in smokers with no plans to quit: exploratory analysis of a randomised placebo-controlled trial (44)			
Studiedesign	**Deelnemers**	**Interventie**	**Resultaten**
Design: dubbel-blinde gerandomiseerde placebo gecontroleerde studie met 4 studie-armen **Setting:** twee academische medische centra (Penn State Hershey en Virginia Commonwealth University, VS) **Rekrutering**: deelnemers werden gerecruteerd via advertenties, waaronder gedrukte advertenties en alsook via radio en online advertenties **Start- en einddatum studie:** 22 juli 2015 tot juni 2018 **Eindpunten:** ➢ 7 daagse puntprevalentie van abstinentie op elk studiebezoek,	**Totaal aantal:** 2009 kandidaten werden gescreend, 1489 werden geëxcludeerd, 520 kandidaten werden weerhouden voor randomisatie. Deze deelnemers werden gerandomiseerd met 1:1:1:1 verhouding: 130 in de placebo groep (P), 130 in groep met ENDS + 0 mg/ml (ENDS0), 130 in de groep met ENDS + 8 mg/ml (ENDS8), 130 in de groep met ENDS + 36 mg/ml (ENDS36). De lost to follow-up bedroeg in de 4 groepen respectievelijk 27, 37, 32 en 28 deelnemers. Dit was niet statistisch significant verschillend. **Aantal per studie-arm:** 130 in de P groep, 130 in ENDS0 groep, 130 in ENDS8 groep en 130 in ENDS36 groep **Baseline patiënten karakteristieken:** gemiddelde leeftijd 46,2 jaar; 58,8% vrouwen, gemiddeld 18,6 klassieke sigaretten per dag, gemiddelde FTND score niet gerapporteerd **Inclusie criteria:** ➢ Leeftijd 21-65 jaar ➢ ≥ 10 sigaretten per dag ➢ Geïnteresseerd in het verminderen van hun sigarettenconsumptie met 50%, maar geen intentie om binnen de komende zes maanden te stoppen met roken ➢ Uitgeademde CO > 9 ppm bij baseline	**Placebo groep:** ➢ Een sigaretvormig plastic buisje, zonder elektronica of aerosol, ter vervanging van klassieke sigaretten **ENDS0 groep:** ➢ eGo-style ENDS met 0 mg/ml nicotine ➢ Het materiaal werd gratis voorzien tot 24 weken, instructies werden meegegeven **ENDS8 groep:** ➢ eGo-style ENDS met 8 mg/ml nicotine ➢ Het materiaal werd gratis voorzien tot 24 weken, instructies werden meegegeven **ENDS 36 groep:** ➢ eGo-style ENDS met 36 mg/ml nicotine ➢ Het materiaal werd gratis voorzien tot 24 weken, instructies werden meegegeven Deelnemers werd bij baseline gevraagd om hun toegewezen product te gebruiken en hun	Op 24 weken bereikten significant meer deelnemers in de ENDS36 groep abstinentie vergeleken met de ENDS0 groep ($p<0.006$) en P groep ($p<0.03$). Deelnemers uit de ENDS36 groep rapporteerden significant vaker ten minste één of meer dagen abstinentie, vergeleken met de P groep ($p< 0.006$), de ENDS0 groep ($p< 0.03$) en de ENDS8 groep ($p< 0.03$). De abstinentie van minstens 28 dagen op week 24 was in de ENDS36 groep significant hoger in vergelijking met de P groep ($p< 0.03$) en de ENDS0 groep ($p< 0.006$). Het gemiddeld aantal dagen abstinentie in de ENDS36 groep was significant hoger dan in de andere groepen ($p< 0.02$). Alle 14 deelnemers in ENDS36 groep die na 24 weken abstinent waren, gebruikten hun toegewezen product toen ze voor het eerst abstinentie bereikten (gemiddeld 95

gedefinieerd door zelfrapportering en uitgeademde CO ≤ 10 ppm ➢ Abstinentie van 28 of meer dagen op week 24, gedefinieerd door zelfrapportering en uitgeademde CO ≤ 10 ppm op week 20 en week 24 ➢ Het aantal deelnemers in elke groep die minstens 1 dag niet gerookt heeft, van week 1 tot week 24 ➢ Het totaal aantal dagen waarop deelnemers abstinentie rapporteerden van week 1 tot week 24 **Type analyse:** intention-to-treat **Funding:** de studie werd gefinancierd door National Institutes of Health and the Center for Tobacco Products of the U.S. Food and Drug Administration. De sponsor was niet betrokken bij het opstellen van het studie-design, data collectie, data analyse, data interpretatie en indienen van publicatie.	➢ Geen rookstoppoging of gebruik van medicatie om te stoppen met roken in de voorbije 30 dagen ➢ Voorafgaand gebruik van ENDS is toegestaan, maar niet meer dan 5 dagen van de voorbije 28 dagen **Exclusie criteria:** ➢ Medische aandoening/medicatie die van invloed kunnen zijn op de veiligheid van deelnemers of biomarker gegevens (bijv. zwangerschap, onstabiele ernstige medische of psychiatrische aandoeningen, of wekelijks of vaker gebruik van illegale drugs) **Gemotiveerd tot rookstop:** deelnemers geïnteresseerd in vermindering van sigaretten gebruik, geen intentie om te stoppen **Gebruik van E-sigaretten bij baseline:** is toegestaan	sigarettenconsumptie met 50% te verminderen tot week 2 en daarna met 75% of meer (ten opzichte van baseline). Follow-up vond plaats tijdens 8 studiebezoeken, op week 1, 2, 4, 8,12, 16, 20 en 24. Deelnemers kregen cadeaubonnen ($ 20-40) voor elk voltooid bezoek, tot een totaal van $400 voor degenen die alle studieprocedures hadden voltooid.	dagen eerder), en 12 van de 14 (86%) deelnemers gebruikten het nog steeds in week 24.

Opmerkingen gerapporteerd door de auteurs			
Limitaties: 1) Gebruik van slechts 1 type e-sigaret en geen gearomatiseerde e-liquids; 2) Drop-out percentage van 36%; 3) Relatief korte abstinentie van sigaretten op 24 weken Sterktes: 1) Gerandomiseerd dubbelblinde toewijzing van de e-sigaret met verschillende nicotine concentraties; 2) Gebruik van een e-sigaret met een gekend nicotine-afgifte profiel; 2) Het aanwezig zijn van zowel een placebo als een ENDS0-groep naast de andere groepen; 3) Biochemische validatie d.m.v. CO meting van zelf gerapporteerde abstinentie			
Myers et al. (2022) – E-cigarettes versus nicotine replacement treatment as harm reduction interventions for smokers who find quitting difficult: randomized controlled trial (45)			
Studiedesign	**Deelnemers**	**Interventie**	**Resultaten**
Design: RCT met 2 studie-armen **Setting:** rookstop afdeling van de Queen Mary University of London **Rekrutering:** patiënten die er niet in slaagden om te stoppen met roken d.m.v. een routine behandeling werden uitgenodigd om deel te nemen aan deze studie. Daarnaast werden deelnemers gerekruteerd via sociale media. **Start- en einddatum studie:** april 2017 tot augustus 2018 **Eindpunten:** het primaire eindpunt was reductie van sigaretten consumptie met minstens 50% na 6 maanden, gedefinieerd door zelfrapportering, en een gedaalde CO-meting van $\geq$ 50% vergeleken met baseline.	**Totaal aantal:** 246 kandidaten werden gescreend, 111 werden geëxcludeerd, 135 kandidaten werden weerhouden voor randomisatie. Deze deelnemers werden gerandomiseerd met 1:1 verhouding: 68 in de e-sigaret groep (EC) en 67 in de nicotine vervangende therapie groep (NRT). Op week 1 konden 58/68 deelnemers in de EC groep en 57/67 in de NRT groep gecontacteerd worden. Op week 4 bedroeg dit respectievelijk 58 en 59 deelnemers. Van de 58 deelnemers die men binnen de EC groep kon contacteren, werden er 48 uitgenodigd voor CO meting, hiervan kwamen 32 deelnemers opdagen. Van de 59 deelnemers die men binnen de NRT groep kon contacteren, werden er 35 uitgenodigd voor CO meting, hiervan kwamen 17 deelnemers opdagen. Op 6 maand konden 60/68 deelnemers in de EC groep en 47/67 in de NRT groep gecontacteerd worden. Van de 60 deelnemers die men binnen de EC groep kon contacteren, werden er 45 uitgenodigd voor CO meting, hiervan kwamen 19 deelnemers opdagen. Van de 47 deelnemers die men binnen de NRT groep kon contacteren, werden er 25 uitgenodigd voor CO meting, hiervan kwamen 6 deelnemers opdagen. **Aantal per studie-arm:** 68 in de EC groep en 67 in de NRT groep **Baseline patiënten karakteristieken:** mediane leeftijd 40 jaar, 49% vrouwen, mediaan van 15 klassieke sigaretten per dag, mediane FTND score 5 in de EC groep en 4 in de NRT groep	**EC groep:** ➢ Bij baseline kregen deelnemers de keuze uit 3 verschillende hervulbare e-sigaretten en werd het gebruik ervan uitgelegd. Deelnemers konden kiezen uit 1 van deze 3 modellen of een andere e-sigaret naar keuze te kopen. Daarnaast kregen ze een voucher (£40) om e-vloeistof te kopen, met smaak en sterkte naar eigen keuze. Aanvullende e-vloeistof moesten ze zelf bekostigen. ➢ E-sigaret : Innokin T18E, Smok and TECC mini **NRT groep:** ➢ Bij baseline konden deelnemers een NRT product of combinatie kiezen. Desgewenst konden ze ten alle tijden overstappen op een ander NRT-product(en). ➢ Mogelijke opties waren: nicotine pleister, kauwgom, neusspray, microtablet, inhalator en mondspray ➢ Deelnemers betaalden een recepttoeslag van £8,60, met uitzondering van: 1) deelnemers ouder dan 60 jaar; 2) deelnemers	Significant meer deelnemers bereikten na 4 weken een CO geverifieerde reductie van minstens 50% in de EC groep vergeleken met de NRT groep (p=0.03). Significant meer deelnemers bereikten na 4 weken en 6 maanden een CO geverifieerde reductie van minstens 50% in de EC groep vergeleken met de NRT groep, respectievelijk p=0.03 en p=0.005. De percentages van CO geverifieerde volledige abstinentie na 4 weken en 6 maanden waren significant hoger in de EC groep vergeleken met de NRT groep, respectievelijk p=0.05 en p=0.01. Op 4 weken: EC groep: 29,4% (20/68); NRT groep: 14.9% (10/67). Op 6 maand: EC groep: 19,1% (13/68); NRT groep: 3,0% (2/67). Het gebruik van de toegewezen producten was vergelijkbaar in de EC groep en de NRT groep op week 1 en 4, respectievelijk 50% vs. 52% (p=0.58) en 52% vs. 43% (p=0.12). Na 6 maanden was dit significant hoger in de EC groep

Secundaire eindpunten waren : ➢ Vermindering sigaretten consumptie na 4 weken, gedefinieerd door zelfrapportering ➢ Abstinentie na 4 weken, gedefinieerd door zelfrapportering en uitgeademde CO < 8 ppm ➢ Abstinentie na 6 maanden, niet meer dan 5 sigaretten gerookt sinds het contact op 4 weken, gedefinieerd door zelfrapportering en uitgeademde CO < 8 ppm, ➢ Ontwennings-verschijnselen op week 1 en week 4 ➢ Ongewenste effecten ➢ Percentage deelnemers dat na 6 maanden nog steeds het toegewezen product gebruikt ➢ Veranderingen in ademhalings-symptomen na 6 maanden vergeleken met baseline	**Inclusie criteria:** ➢ Leeftijd ≥ 18 jaar ➢ Voorgeschiedenis van gefaalde rookstop pogingen met rookstop farmaca ➢ Geen voorkeur voor NRT of e-sigaret **Exclusie criteria:** ➢ Zwangerschap ➢ Huidig gebruik van e-sigaret of andere rookstop farmaca **Gemotiveerd tot rookstop:** ja **Gebruik van E-sigaretten bij baseline:** nee	die recht hebben op een uitkering; 3) deelnemers met medische aandoeningen. Beide kregen instructies over hoe ze hun product konden verkrijgen en hoe het te gebruiken. De deelnemers die volledig wensten te stoppen met roken werd gevraagd de stopdatum te plannen rond het 2e follow-up bezoek, idealiter een week later. Tevens werd er aan alle deelnemers gevraagd het toegewezen product pas te gebruiken na het 2e bezoek. Om beïnvloeding tussen studie-armen te beperken, ondertekenden de deelnemers een formulier dat ze het niet-toegewezen product gedurende ten minste de eerste 4 weken van het onderzoek niet zouden gebruiken. Follow up gebeurde telefonisch (gem. 10 min) op week 1, week 4 en maand 6. Product gebruik en rookstatus werden geëvalueerd en er werd een korte ondersteuning aangeboden. Op week 4 en maand 6 werden de deelnemers die rapporteerden dat ze gestopt waren met roken of hun consumptie met minstens 50% hadden verminderd, uitgenodigd voor een CO-meting. Deze laatsten ontvingen £10 voor hun tijd en verplaatsingskosten op beide momenten.	(32%) dan de NRT groep (7%, p< 0.001). Drie deelnemers uit de NRT groep meldden dat ze de e-sigaret gebruikten op week 1, 3 deelnemers op week 4 en 7 deelnemers op 6 maand (geen van deze deelnemers waren volledig abstinent of hadden een reductie van minstens 50%). In de EC groep gebruikte niemand NRT op week 1 en 3 deelnemers gebruikte NRT op week 4 en 6 maand (geen van deze deelnemers waren volledig abstinent of hadden een reductie van minstens 50%).

➢ Product tevredenheid **Type analyse:** intention-to-treat **Funding:** de studie werd gefinancierd door een projectsubsidie van de Tobacco Advisory Group, Cancer Research UK. Peter Hajek en Hayden McRobbie hebben onderzoeksfinanciering ontvangen van en advies gegeven aan Pfizer. Dunja Przulj heeft onderzoeksfinanciering ontvangen van Pfizer. Alle andere auteurs hebben geen belangenconflicten te melden.			
Opmerkingen gerapporteerd door de auteurs			
Limitaties: 1) Deelnemers zouden een voorkeur kunnen hebben voor EC boven NRT, waardoor indien ze het minst gewenste product toegewezen kregen, de kans groter is dat ze afhaakten, niet probeerden te stoppen of het product minder gebruikten; 2) In de EC groep waren er meer deelnemers voor biochemische validatie in vergelijking met de NRT groep, 3) De werkzaamheid van NRT zou verminderd zijn bij deelnemers in de NRT groep die eerder NRT hadden geprobeerd en waarbij rookstop toen gefaald was; 4) De gedragsondersteuning was van lage kwaliteit; 5) Kleine steekproefgrootte waardoor beperkte power; 6) NRT moesten door de deelnemers opgehaald worden bij de plaatselijke apotheek. E-liquids moesten zelf aangekocht worden in een samenwerkende vape winkel of online; 7) De kosten van de aanvullende e-liquids waren hoger dan de NRT-receptkosten; 8) De studie includeerde rokers die faalden in eerdere rookstop behandelingen, de resultaten zijn mogelijk niet generaliseerbaar naar rokers in het algemeen, alhoewel mislukte rookstop pogingen over het algemeen frequent voorkomen			

1. Beschrijving van de geïncludeerde studies

In deze systematische review werden 14 RCT's geïncludeerd. In twee studies werd de nicotine e-sigaret vergeleken met de placebo e-sigaret (36, 37) en in vier studies werd de e-sigaret vergeleken met NRT (26, 39, 40, 45). In één andere studie werd de e-sigaret vergeleken met gebruikelijke zorg (41). In twee studies werden de e-sigaret, de placebo e-sigaret en counseling met elkaar vergeleken (42, 43). In één andere studie werd de vergelijking gemaakt tussen de e-sigaret, de placebo e-sigaret en de nicotine pleister (34). Nog een andere studie vergelijkt de e-sigaret met verschillende nicotine sterktes (0 mg; 7,2 mg; 5,4 mg) en de placebo e-sigaret met elkaar (35). In één studie werden de volgende vijf groepen met elkaar vergeleken: 1) standaard zorg; 2) standaard zorg + NRT +/- e-sigaret; 3) standaard zorg + e-sigaret; 4) groep 2 + financiële incentives; 5) groep 2 + inwisselbare aanbetaling (38). Nog een andere studie vergeleek volgende vier groepen met elkaar: 1) ad libitium gebruik van de e-sigaret + klassieke sigaretten zoals gewenst; 2) exclusief gebruik van de e-sigaret; 3) NRT; 4) klassieke sigaretten (27). In een laatste studie werd de vergelijking gemaakt tussen de e-sigaret met verschillende nicotine sterktes (0,8 mg/ml en 36 mg/ml) en een placebo groep (44).

2. Samenvatting van de resultaten

Van de 14 geïncludeerde studies werd er in zes studies een significant verschil gerapporteerd in abstinentie tussen de studie armen. Het gaat hier onder andere over de studie van Scott D. Halpern en collega's, waarbij er op 6 maand superioriteit werd aangetoond van groep E t.o.v. groep B ($p<0.001$), van groep D t.o.v. groep B ($p=0.006$), en van groep E t.o.v. groep C ($p=0.008$) (38). In de studie van Hajek et al. was het percentage aanhoudende abstinentie na 1 jaar significant hoger in de e-sigaret groep dan in de NRT groep ($p<0.001$)(40). In de studie van Eisenberg et al. was op 12 weken de 7 daagse puntprevalentie van abstinentie statistisch significant groter in de NEC groep vergeleken met de C groep (21,9% vs. 9,1%), na 24 weken was dit verschil niet langer significant (17,2% vs. 9,9%). Op 24 weken was de abstinentie significant hoger in de PEC groep vergeleken met de C groep (20,5% vs. 9,9%), op 12 weken was er echter geen significant verschil. (42). Significant meer deelnemers bereikten CO geverifieerde 7 daagse puntprevalentie van abstinentie op het einde van de behandeling in groep CS-E (32,9%) vergeleken met groep CS-NRT (17,1%) ($p=0.039$), dit in de studie uitgevoerd door Hatsukami en collega's (27). In de studie uitgevoerd door Jonathan Foulds en collega's, bereikten op 24 weken significant meer deelnemers abstinentie in de e-sigaret groep met 36 mg/ml nicotine dan in de e-sigaret groep met 0 mg/ml nicotine ($p<0.006$) en de placebo groep ($p<0.03$) (44). Myers et al. rapporteerden significant hogere percentages van volledige CO geverifieerde abstinentie na 4 weken en 6 maanden in de EC groep vergeleken met de NRT groep, respectievelijk $p=0.05$ en $p=0.01$. Op 4 weken bereikten 20 van de 68 deelnemers abstinentie in de EC groep, en 10 van de deelnemers 67 in de NRT groep. Op 6 maand bereikten 13 van de 68 deelnemers abstinentie in de EC groep, en 2 van de 67 deelnemers in de NRT groep (45).

In de studie van Bullen et al. was de aanhoudende geverifieerde abstinentie na 6 maanden het hoogst in de NEC groep (7,3%), gevolgd door de nicotine pleister groep (5,8%) en PEC groep (4,1%). De abstinentie was aanzienlijk lager dan werd verwacht, bijgevolg was er onvoldoende statistische power om de superioriteit van nicotine e-sigaretten t.o.v. pleisters of t.o.v. placebo e-sigaretten te concluderen (34). Het onderzoek van Caponetto et al. toonde een abstinentie op 12 maand aan van 13% in de e-sigaret groep met 7,2 mg/ml nicotine, 9% in de e-sigaret groep met 7,2 mg/ml + 5,4 mg/ml nicotine en 4% in de placebo e-sigaret groep.

Dit was niet statistisch significant verschillend (35). In de studie van Tseng et al. werd op week 3 abstinentie bereikt bij 2 van de 50 deelnemers in de NEC groep en 1 van de 49 deelnemers in de PEC groep, wat niet statistisch significant verschillend is (36). Gedurende de studie van Meier et al. slaagde één deelnemer erin abstinentie te bereiken, de interventievolgorde van deze persoon was eerst nicotine EC, gevolgd door placebo EC (37). Er was geen statistisch significant verschil in abstinentie of reductie tussen de END en NRT groep in de studie van Lee et al. en dit op elke gemeten moment. Abstinentie op 6 maand, werd bereikt bij 5 van de 20 deelnemers in de END groep en 1 van de 10 deelnemers in de NRT groep (39). De resultaten van de pilot-RCT uitgevoerd door Holliday et al. toonden CO-geverifieerde continue abstinentie bij 6 van de 40 deelnemers in de EC groep en 2 van de 40 deelnemers in de controle groep op 6 maand, het resultaat was echter niet significant verschillend (41). In de studie van Lee en collega's werd gevonden dat de 7 daagse puntprevalentie van abstinentie op week 24 22,7% was in de EC groep en 29,3% in de NRT groep, ook hier kon geen significant verschil tussen beide groepen aangetoond worden (26). Het aantal deelnemers die op 6 maand gestopt was met roken in de studie van Lucchiari et al. bedroeg 13 van de 70 deelnemers in de NEC groep, 11 van de 70 deelnemers in de PEC groep en 7 van de 70 deelnemers in de C groep. De NEC groep en de PEC groep omvatten meer abstinente rokers dan de C groep, echter kon geen significant verschil tussen de groepen aangetoond worden (43).

Tabel 3. Abstinentiepercentage volgens interventiegroep op laatste follow-up

Studie	N dat stoppen/N in interventiegroep	Tijdstip
Bullen et al.	NEC groep: 7,3% (21/289); Nicotine pleister groep: 5,8% (17/295), PEC groep: 4,1% (3/73)	6 maand
Caponnetto et al.	NEC groep (7,2 mg/ml): 13% (13/100); NEC groep (7,2 mg/ml-5,4 mg/ml): 9% (9/100); PEC groep: 4% (4/100)	12 maand
Tseng et al.	NEC groep: 0.04% (2/50); PEC groep: 0.02% (1/49)	3 weken
Meier et al.	NEC-PEC groep: 1/12; PEC-NEC groep: 0/12	-*
Halpern et al.	Groep A: 0,12% (1/813); groep B 0,5% (8/1588); groep C: 1% (12/1100), groep D: 2% (24/1198); groep E 2,9% (35/1208) [1]	6 maand
Lee et al. 2018	END groep: 25% (5/20); NRT groep: 1% (1/10)	6 maand
Hajek et al.	EC groep: 18,0% (79/438); NRT groep: 9,9% (44/446) [2]	12 maand
Holliday et al.	EC groep: 15% (6/40), controle groep: 5% (2/40)	6 maand
Lee et al. 2019	EC groep: 22,7% (17/75); NRT groep 29,3% (22/75)	24 weken
Eisenberg et al.	NEC groep: 17,2%; PEC groep 20,5%; C groep: 9,9% [3]	24 weken
Hatsukami et al.	CS-E groep: 32,9% (25:76); CS-NRT groep: 17,1% (13/76) [4]	8 weken
Lucchiari et al.	NEC groep: 16% (13/70); PEC groep: 19% (11/70); C groep: 10% (7/70)	6 maand
Foulds et al.	ENDS0 groep: 0,8% (1/130); ENDS8 groep: 4,6% (6/130); ENDS36 groep: 10,8% (14/130); Placebo groep: 3,1% (4/130) [5]	24 weken
Myers et al.	EC groep: 19,1% (13/68); NRT groep: 3,0% (2/67) [6]	6 maand

[1] Groep E was superieur aan groep B (p<0.001), groep D was superieur aan groep B (p=0.006), en groep E was superieur aan groep C (p=0.008)
[2] p<0.001
[3] Op 24 weken was de abstinentie significant hoger in de PEC groep vergeleken met de C groep (20,5% vs. 9,9%)
[4] p=0.039
[5] Op 24 weken bereikten significant meer deelnemers in de ENDS36 groep abstinentie vergeleken met de ENDS0 groep (p<0.006) en P groep (p<0.03)
[6] p=0.01
* Tijdstip niet gespecifieerd: crossover studie

3. *Risk of bias analyse*

Op de geïncludeerde RCT's werd een risk of bias analyse toegepast, met behulp van de 'Cochrane tool for assessing risk of bias in randomized clinical trials'. Deze bevat zeven domeinen van bias. Als eerste wordt de random sequence generation, een vorm van selectiebias, beschreven. Deze beoordeelt of de methode van toewijzing aan een studiegroep, al dan niet willekeurig en methodologisch correct is gebeurd. Vervolgens wordt gekeken naar de allocation concealment, een tweede vorm van selectiebias. Hierbij wordt beoordeeld of de toewijzing van de deelnemers geblindeerd is gebeurd of kon worden voorzien. Bij performance bias wordt gekeken naar de maatregelen die genomen worden om deelnemers en studiepersoneel te blinderen t.o.v. de ontvangen interventie. Bij detection bias wordt gekeken naar de maatregelen die gebruikt worden om de outcome assessment en assessors te blinderen t.o.v. welke interventie een deelnemer ontvangen heeft. Attrition bias kijkt naar de volledigheid van uitkomsten, exclusie uit de analyse, aantallen van en redenen voor patiënten uitval in elke interventiegroep. Reporting bias omvat selectieve rapportering van resultaten. Het laatste domein omvat overige vormen van bias. Voor elk domein wordt het risico op bias ingeschat als hoog, laag of onduidelijk (46). Tabel 4 omvat de samenvatting van onze risk of bias analyse. De gedetailleerde beschrijving is terug te vinden in bijlage 3.

Tabel 4 – Samenvatting risk of bias analyse geïncludeerde studies

	Bullen et al. 2013	Caponetto et al. 2013	Tseng et al. 2016	Meier et al. 2017	Halpern et al. 2018	Lee et al. 2018	Hajek et al. 2019	Holliday et al. 2019	Lee et al. 2019	Eisenberg et al. 2020	Hatsukami et al. 2020	Lucchiari et al. 2020	Foulds et al. 2021	Myers et al. 2022
Sequence generation bias	🟢	🟢	🟢	🟡	🟡	🟢	🟢	🟢	🟢	🟢	🟡	🟢	🟡	🟢
Allocation concealment bias	🟢	🟢	🟢	🟡	🟡	🟢	🟢	🟢	🟢	🟢	🟡	🟢	🟡	🟢
Performance bias	🔴	🟢	🟢	🟢	🔴	🔴	🔴	🔴	🔴	🟢	🔴	🟢	🟢	🔴
Detection bias	🟢	🟢	🟢	🟢	🟡	🟢	🟢	🟢	🟢	🟢	🔴	🟡	🟢	🟢
Attrition bias	🟢	🟢	🟢	🟡	🔴	🟢	🟢	🟢	🟢	🟢	🟢	🟢	🟢	🔴
Reporting bias	🟢	🟡	🟢	🟢	🟢	🟢	🟢	🟢	🟢	🟡	🟢	🔴	🟢	🟢
Other bias	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Resultaten – Deel 2

De longen zijn de belangrijkste plaats van blootstelling aan ingeademde stoffen, die vervolgens systemisch gecirculeerd kunnen worden (47). Sommige van deze stoffen zijn giftig en veroorzaken schade aan de longen. Vapen of het gebruik van elektronische sigaretten vormt hier geen uitzondering op, hierbij wordt een vloeistof verneveld, die vervolgens wordt ingeademd. Deze damp bevat chemische stoffen zoals nicotine, propyleenglycol (PG), plantaardig glycerine (VG), smaakstoffen en soms ook tetrahydrocannabinol (THC). Sommige van deze chemicaliën hebben irriterende, toxische en kankerverwekkende eigenschappen

(48). In dit deel van onze masterproef trachten we een samenvatting te schetsen van de gekende respiratoire schadelijke effecten van de e-sigaret.

1. Schadelijke effecten van de e-sigaret

Vaping werd door de tabaksindustrie alom aangeprezen als minder schadelijk dan het roken van klassieke sigaretten vanwege de vorming van minder kankerverwekkende bijproducten (49). Hoewel de niveaus van sommige potentieel schadelijke bestanddelen van e-sigaretten aanzienlijk lager zijn dan in klassieke sigaretten, betekent dit niet dat de vape van e-sigaretten een onschadelijke damp is, zoals de industrie in het verleden heeft beweerd (10). Er is groeiende evidentie dat ook vaping tal van schadelijke effecten kan teweeg brengen (49). Hoewel er overlap is met de toxiciteit van klassieke sigaretten, introduceert vapen ook nieuwe schadelijke effecten die niet worden gezien bij klassieke sigaretten.

Op heden is nog maar weinig gekend over de acute toxiciteit van e-sigaretten en nog minder is gekend over de chronische toxiciteit (10). Dit gezien e-sigaretten relatief nieuw zijn met als gevolg dat er geen langetermijnstudies zijn om de effecten van EC op de pulmonale gezondheid bij de mens te definiëren (12). Hieronder volgt een overzicht van de e-liquid samenstelling en beschreven pulmonale schadelijke effecten.

1.1 Samenstelling van e-liquids en hun toxiciteit

Tabaksrook bevat enkele duizenden bestanddelen, waarvan velen toxisch zijn gebleken. De aerosol afkomstig van e-sigaretten daarentegen bevat enkele tientallen bestanddelen. In 2012 publiceerde de FDA een lijst met 93 schadelijke en potentieel schadelijke bestanddelen die in tabak en tabaksrook worden aangetroffen. Hiervan zijn slechts 5 bestanddelen aanwezig in de aerosol die wordt gegenereerd uit de meeste, in de handel verkrijgbare, e-liquids. Deze omvatten acetaldehyde, aceton, acroleïne, formaldehyde en nicotine. De lagere blootstelling aan toxische stoffen afkomstig van de aerosol van e-sigaretten in vergelijking met tabaksrook, suggereert een potentieel minder schadelijk effect. Echter gezien het vaak gecombineerd gebruik van de klassieke en elektronische sigaretten, gaat de mogelijke gezondheidswinst verloren (32). Er moet echter opgemerkt worden dat fabrikanten niet altijd de correcte samenstelling van e-liquids nauwkeurig weergeven (50). Verder worden ook e-liquids op de zwarte markt verkocht, waarvan de specifieke samenstelling vaak onbekend is (9).

1.1.1 Oplosmiddelen

Het grootste deel van de e-liquids bestaat uit oplosmiddelen met het doel om andere chemische componenten zoals nicotine en smaakstoffen in suspensie te houden. De twee meest voorkomende oplosmiddelen in e-liquids zijn propyleenglycol en plantaardig glycerine. De FDA classificeert propyleenglycol en plantaardig glycerine als "generally recognised as safe" (GRAS) voor orale inname, maar niet voor aerosolisatie (49, 51).

Propyleenglycol en plantaardig glycerine zijn beide irriterende stoffen voor de luchtwegen die bij verhitting giftige aldehyden kunnen vormen. Deze kunnen verantwoordelijk zijn voor irritatie van de luchtwegen, respiratoire symptomen en een afname van FEV1 (21, 49, 52). Theaterpersoneel dat beroepsmatig werd blootgesteld aan PG en VG in aerosolvorm rapporteerden werk gerelateerde beklemming op de borst, piepende ademhaling en toegenomen dyspnoe, in verhouding met de geschatte cumulatieve blootstelling. Propyleenglycol veroorzaakt ook oog-, keel-, slijmvlies- en ademhalingsirritatie en een

verminderde FEV1/FVC (49, 52). Blootstelling aan plantaardig glycerine gaat gepaard met irritatie van de ogen, longen en slokdarm. Bij verdamping van glycerol ontstaat de verbinding acroleïne, dat een huid-, oog- en neus irriterende stof is, evenals een potentieel carcinogeen (20).

Naast PG en VG worden ook andere oplosmiddelen aangetroffen in e-sigaretten, waaronder ethyleenglycol, tolueen en 1,3-propaandiol. Hoewel de gezondheidsgevolgen van langdurige blootstelling aan ethyleenglycol of aan de andere oplosmiddelen niet gekend zijn, is ethyleenglycol irriterend voor de luchtwegen en kan het gepaard gaan met een grotere toxiciteit in vergelijking met VG en PG (11).

1.1.2 Nicotine

Nicotine is een natuurlijk alkaloïde bestanddeel van de Solanaceae familie. Het wordt in de hoogste concentratie aangetroffen in de bladeren van de tabaksplant (49). Hoewel nicotine kunstmatig kan worden gesynthetiseerd uit andere chemicaliën, is dit proces vrij duur en is synthetisch nicotine dus niet overal verkrijgbaar. De overgrote meerderheid van de in de handel verkrijgbare nicotine wordt met behulp van organische oplosmiddelen uit tabaksplanten geëxtraheerd (52). Commercieel verkrijgbare e-liquids bevatten nicotineconcentraties variërend van 0 tot 36 mg/ml (20). Opvallend is dat verschillende analyses van e-liquids inconsistenties hebben aangetoond tussen de werkelijke nicotineconcentraties en de concentratie aangegeven op het etiket (52). E-liquids kunnen hoge concentraties nicotine bevatten, giftig voor kinderen en volwassenen bij contact via de huid of inname via de mond (49, 52). Kortetermijneffecten van nicotine inhalatie zijn onder meer tremor, verhoogde hart- en ademhalingsfrequentie, verhoogde bloeddruk en verhoogde alertheid (49).

Nicotine zelf heeft daarnaast ook een potentieel carcinogeen effect door middel van de omzetting ervan in nitrosamine. Ongeveer 80% van de ingeademde nicotine wordt gemetaboliseerd tot cotinine (waarvan wordt aangenomen dat het niet giftig is) en vervolgens uitgescheiden via de urine. Een klein percentage (~10%) van het geïnhaleerde nicotine lijkt endogene omzetting te ondergaan in nitrosamineverbindingen. Aangenomen wordt dat de carcinogeniteit van nitrosamine een gevolg is van verhoogde DNA-methylatie, en directe agonistische activiteit op de nicotine-acetylcholinereceptor verantwoordelijk voor de groei, overleving en invasie van tumoren (53).

1.1.3 Zware metalen

Nikkel, chroom, arseen, lood, aluminium, ijzer, koper, zilver, zink, tin en mangaan zijn gedetecteerd als metalen nanopartikels in de damp, afkomstig van de warmtespiraal (metalen coil) tijdens het verwarmingsproces (50). Bovendien kunnen abnormale warmtegeleiding en toenemende wattage-instellingen abnormaal hoge temperaturen produceren die afbraak en vervluchtiging van metalen in aerosol bevorderen (54). De aanwezigheid van metalen en metalloïden in e-liquid aerosolen is een groot probleem, gezien hun ernstige gevolgen voor de gezondheid, waaronder risico op kanker, hart- en vaatziekten, nefrotoxiciteit en neurotoxiciteit (49). Nikkel en chroom worden door de FDA geclassificeerd als "schadelijke en mogelijk schadelijke bestanddelen", waarbij nikkel wordt beschreven als kankerverwekkend en giftige stof voor de luchtwegen en chroom als kankerverwekkende stof, giftige stof voor de luchtwegen en giftige stof voor de voortplanting (52). Zelfs korte blootstelling aan

metaaldampen beïnvloedt het immunologische systeem van de longen, wat kan leiden tot metaaldampkoorts, verhoogd risico op astma en kanker (21).

1.1.4 Smaakstoffen

E-liquids zijn beschikbaar in veel verschillende smaken, deze smaakstoffen zijn doorgaans afwezig in klassieke sigaretten (52). Hoewel de smaakstoffen in vape-producten over het algemeen als veilig worden beschouwd voor orale inname, is er geen evidentie dat ze ook veilig zijn voor inhalatie (49).

Bij verhitting kunnen smaakstoffen ultrafijne deeltjes vormen die diep in de longen doordringen. De Flavor and Extract Manufacturers Association (FEMA) van de Verenigde Staten bracht in 2012 een rapport uit met een lijst van 27 smaakstoffen die bij inademing een risico kunnen vormen voor de gezondheid van de luchtwegen van werknemers, waaronder acetaldehyde, acetoine, benzaldehyde, diacetyl, cinnamaldehyde en ethyl acetaat. Bijna alle aldehyden zijn irriterend voor de luchtwegen wanneer ze in significante concentraties worden ingeademd. Diacetyl en zijn structurele analogen worden vaak gebruikt in e-liquids met boterachtige of karamelachtige smaak. Diacetyl wordt in verband gebracht met de ernstige luchtwegaandoening bronchiolitis obliterans die werd waargenomen bij arbeiders in popcornfabrieken (popcornlong) (49, 55). Bronchiolitis obliterans is een klinisch syndroom dat wordt veroorzaakt door ontsteking en destructie van de kleine luchtwegen. Het syndroom kenmerkt zich door dyspnoe, irreversibele luchtwegobstructie en hyperinflatie van de longen (11). Diacetylvervangers zijn ook in verband gebracht met ongunstige respiratoire uitkomsten (49). Uit een onderzoek van Cummings et al. bij 367 werknemers van een productiefaciliteit voor smaakstoffen die waren overgeschakeld op het gebruik van diacetylvervangers, bleek echter dat wanneer één uur of langer werd doorgebracht op deze productielocatie, dit voorspellend was voor dyspnoe en afwijkingen in spirometrie en diffusiecapaciteit (52). Bepaalde e-liquid smaken zijn meer cytotoxisch dan andere, maar over het algemeen zijn de meest onderzochte e-liquids minder cytotoxisch dan sigarettenrook. In cytotoxiciteitsonderzoeken bleek de kaneelsmaak in e-liquids het meest toxisch te zijn (56).

1.1.5 Overzicht

Tabel 5. Frequent voorkomende bestanddelen van e-liquid en aerosol (21)

E-liquid	Aerosol
Glycerol	Glycerol
Propyleen glycol	Propyleen glycol
Ethyleen glycol	Acroleïne
Diethyleen glycol	Nicotine
Nicotine	Acetaldehyde
Ethanol	Formaldehyde
Formaldehyde	Glyoxal en methylglyoxal
Nornicotine	Benzeen
Cinnamaldehyde	Aceton
Alkaloïden	Nitrosonicotine
	Nitriso- en methylnitrosamine
	Tolueen
	Nikkel en nikkel carbonylaat
	Chroom, lood, kopper, cadmium, tin
	Silica

1.2 Pulmonale schadelijke effecten bij mensen

Terwijl er al meer dan 140 jaar ervaring is met longziekten veroorzaakt door klassieke sigaretten, is er minder dan 20 jaar voorbij om longziekten die verband houden met het gebruik van e-sigaretten te identificeren en te classificeren. Bovendien is men pas sinds kort begonnen met het regelmatig navragen van het gebruik van e-sigaretten aan patiënten en het documenteren ervan in medische dossiers. Als zodanig zijn de beschikbare gegevens over schadelijke pulmonale effecten beperkt en zijn ze vaak gebaseerd op in vitro studies, dierenstudies, case reports en cohorte onderzoeken. Tabel 6 geeft een overzicht van enkele van de gerapporteerde schadelijke pulmonale effecten door het gebruik van e-sigaretten in zowel studies bij mensen als bij dieren (57).

Tabel 6. Gerapporteerde schadelijke pulmonale effecten van e-sigaretten (57)

Studies in mensen	Studies in dieren
Acute longbeschadiging/EVALI	Hyperreactiviteit van de luchtwegen/bronchospasme
Acuut respiratoir distress syndroom	Veranderde immuuncelfunctie
Veranderde immuuncelfunctie	Veranderde genexpressie
Veranderde epitheelcelfunctie	Cellulaire cytotoxiciteit
Veranderd epitheelceleiwit en genexpressie	DNA-strengbreuken
Alveolaire bloeding	Emfyseem
Astma en COPD exacerbaties/verhoogde symptomatologie	Verhoogde MUC5AC-mucine/slijmbekercelmetaplasie
Bronchiolitis	Verhoogde vatbaarheid voor infecties
Bronchitis/productieve bronchitis	Verhoogde gevoeligheid voor acuut respiratoir distress syndroom
Hoesten	Remming van ciliairy beating
Eosinofiele pneumonie	Nasale plaveiselmetaplasie
Overgevoeligheidspneumonitis	Oxidatieve stress
Verhoogde MUC5AC-mucine	Longfibrose
Organiserende longontsteking	Tumorgenese
Dyspnoe	
Wheezing	

Er is een verband aangetoond tussen EC-gebruik en respiratoire symptomen. De mate van dit verband varieert naargelang welke vergelijking gemaakt wordt, en het al dan niet gebruik van aanvullende tabaksproducten. Wanneer EC-gebruik wordt vergeleken met niet roken, wordt EC-gebruik in verband gebracht met nadelige pulmonale uitkomsten. Wanneer EC-gebruik echter wordt vergeleken met het roken van klassieke sigaretten, wordt EC-gebruik geassocieerd met verbeterde pulmonale symptomen (hoest, slijm, enz.) en verbeterde kwaliteit van leven. Zowel algemene als ziektespecifieke gezondheidsgerelateerde scores voor kwaliteit van leven (vragenlijst voor astmacontrole en COPD-beoordelingstest) waren beter bij EC-gebruikers in vergelijking met rokers van klassieke sigaretten en gecombineerde gebruikers. Evenzo wordt de associatie van EC-gebruik en ongunstige pulmonale uitkomsten aanzienlijk verhoogd door het extra gebruik van klassieke sigaretten. Respiratoire symptomen en het risico op astma waren het meest significant bij gecombineerd gebruikers, gevolgd door rokers van klassieke sigaretten, huidige gebruikers van e-sigaretten en voormalige rokers. Dit verschil benadrukt de plaats van EC-gebruik als een optie voor schadebeperking bij het stoppen met roken, maar een longrisico voor niet rokers (58, 59).

Blootstelling aan e-sigaretten veroorzaakt een scala aan stress- en ontstekingsreacties in de delen van het lichaam waarmee het eerst in contact komt: de mond, de neusholte, de luchtpijp, het bronchiale systeem en de longen (19). Meerdere respiratoire symptomen, waaronder acute hoest, keelpijn en droge mond, zijn gemeld na het gebruik van e-sigaretten. Er is een significant verband tussen chronische bronchitissymptomen (dagelijks hoesten gedurende 3 opeenvolgende maanden, congestie of slijmproductie anders dan vergezeld van een verkoudheid in de voorafgaande 12 maanden) en het gebruik van e-sigaretten. Dit gegeven is vooral zorgwekkend bij adolescenten, aangezien chronische bronchitis in het vroege leven in verband wordt gebracht met een snellere achteruitgang van de longfunctie op latere leeftijd (11).

Meteen na e-sigaret gebruik, was er een significante gemiddelde FeNO-reductie (60, 61). Stikstofmonoxide (NO) is een krachtige vasodilatator en speelt een belangrijke rol bij het reguleren van de luchtweg- en vasculaire functie. Verder is NO gecorreleerd met eosinofiele longontsteking en oxidatieve stress in de luchtwegen en is uitgebreid bestudeerd als een marker van luchtwegaandoeningen. Lagere FeNO-waarden zijn bijvoorbeeld in verband gebracht met een verminderde ademhalingsfunctie en ernstiger COPD. De afname van FeNO die wordt gezien na e-sigaret gebruik, suggereert dat e-sigaret aerosol de pulmonaire homeostase verstoort. Men suggereert dat vapen oxidatieve stress veroorzaakt en toxische of irriterende stoffen introduceert in de longen, wat leidt tot bronchoconstrictie, spirometrische veranderingen en een afname van FeNO (60). In vergelijking met het roken van klassieke sigaretten zijn de gevolgen van vapen op de spirometrie niet goed bestudeerd. Beschikbare gegevens geven echter aan dat er geen significante veranderingen in FEV1, FVC of PEF zijn na het gebruik van e-sigaretten (11, 59, 61).

Verder zien we een stijgend aantal gerapporteerde gevallen van pneumothorax gerelateerd aan e-sigaret gebruik, wat oproept om vapen ook als een risicofactor voor pneumothorax te beschouwen (62).

Het gebruik van e-sigaretten kan leiden tot een verminderde functie van de cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR), waardoor een defecte mucociliaire klaring ontstaat. CFTR-disfunctie is in verband gebracht met de ontwikkeling van COPD en astma-hyperreactiviteit. Inhalatie van nicotine bevattende e-liquids veroorzaakte verhoogde hyperreactiviteit van de luchtwegen, vergroting van de distale luchtruimte, verhoogde mucine productie, evenals cytokine- en protease-expressie. Deze effecten houden doorgaans verband met de ontwikkeling van COPD. Blootstelling aan nicotinevrije e-sigaretten had echter geen invloed op deze longparameters, wat suggereert dat dergelijke effecten eerder nicotineafhankelijk waren. Er is beperkt bewijs voor verminderde COPD-exacerbaties bij volwassen rokers met COPD die volledig overstappen op e-sigaretten. Studies die de langetermijneffecten van het gebruik van e-sigaretten op de ontwikkeling van chronische ademhalingssymptomen onderzoeken, zijn zonder twijfel onvolledig. Het is dus nog steeds van cruciaal belang om te bestuderen of chronisch gebruik van e-sigaretten op zichzelf kan leiden tot COPD, en of vervanging van traditionele tabaksproducten door e-sigaretten de ontwikkeling van COPD bij stoppende rokers kan voorkomen of vertragen (63).

Het NASEM-rapport wees op beperkt bewijs van verbeterde longfunctie en respiratoire symptomen bij astma patiënten en van een vermindering van exacerbaties bij COPD patiënten na geheel of gedeeltelijk overschakelen van klassieke sigaretten op EC. Het rapport vond ook

matig bewijs voor een relatie tussen EC-gebruik en verhoogd aantal astma exacerbaties. De “umbrella review” van Travis et al. vond een verband tussen huidig, ooit en vroeger e-sigaret gebruik en de prevalentie van astma en COPD (61).

De “umbrella review” van Travis et al. onderzocht ook het effect van de e-sigaret naargelang de rookstatus, waarbij onderstaande resultaten werden gevonden. Bij e-sigaret gebruikers die voordien nooit klassieke sigaretten rookten (tabaksnaïeve EC-gebruikers), rapporteerden men een verminderde longfunctie, gemeten met spirometrie, in vergelijking met nooit-gebruikers. Bij EC-naïeve rokers zag men dat dat kortdurend EC-gebruik gepaard ging met een toename van de impedantie en de algehele perifere luchtwegweerstand, en een daarmee gepaard gaande afname van de specifieke luchtweggeleiding. Bij voormalige rokers die overstapten op EC-gebruik rapporteerden men een 40% lagere kans op respiratoire uitkomsten (waaronder astma, COPD, chronische bronchitis en emfyseem) in vergelijking met huidige exclusieve rokers. Een positieve associatie tussen gecombineerd gebruik en de prevalentie van astma werd gerapporteerd in één systematische review, terwijl een meta-analyse zelfs aantoonde dat de associatie met de prevalentie van astma sterker was voor gecombineerd gebruik dan voor klassieke sigaretten alleen (61).

Op dit moment ontbreekt het aan sluitend epidemiologisch bewijs over een verband tussen EC-gebruik (al dan niet met of zonder nicotine) en longcarcinoom. Er bestaan echter uitgebreide gegevens en uitstekende wetenschappelijke onderbouwingen om een significant verhoogd risico op longcarcinoom te suggereren (50, 53). Hoewel toxische en carcinogene metabolieten volgens toxicologisch onderzoek lager zijn bij rokers van e-sigaretten dan bij rokers van klassieke sigaretten, bleken sommige gebruikers van e-sigaretten hoger dan verwachte niveaus van urinaire metabolieten van tabak specifiek nitrosamine te hebben. Er is substantieel bewijs dat sommige chemicaliën die aanwezig zijn in e-sigaret aerosol, zoals formaldehyde en acroleïne, evenals de metaalsporen van nikkel, lood en cadmium DNA-schade en mutagenese kunnen veroorzaken, met mogelijk carcinogene effecten (19). Het ontbreken van epidemiologisch bewijs voor de link met longcarcinoom is niet verwonderlijk, gezien de ‘lag period’ tussen blootstelling aan carcinogene stoffen en de uiteindelijke maligne ontaarding (50, 53).

Zoals reeds vermeld zijn de gevolgen van de e-sigaret op lange termijn nog niet gekend, maar beschikbare onderzoeken geven aan dat mensen die vapen tijdens hun puberteit waarschijnlijk een slechtere longfunctie zullen hebben en dus symptomatisch worden bij een lagere drempel later in het leven (17).

2. EVALI

E-cigarette or vaping product use-associated lung injury (EVALI) is een recent erkend acuut of subacuut longsyndroom, met mogelijks ernstige tot levensbedreigende gevolgen. Het werd voor het eerst ontdekt tussen juni en oktober 2019 in de VS. De oorzaak is niet helemaal gekend, maar wordt in verband gebracht met vapen en met name het gebruik van THC-bevattende producten. (31, 64).

2.1 Definitie van bevestigd geval

In september 2019 publiceerde het CDC een gevalsdefinitie voor “bevestigde” gevallen van EVALI, die het volgende omvat: 1) het gebruik van een e-sigaret binnen 90 dagen vóór het begin van de symptomen; 2) aanwezigheid van longinfiltraat, zoals opaciteiten op RX-thorax of matglasverdichtingen op CT-thorax; 3) geen bewijs van infectie, geïdentificeerd via kweek of PCR; 4) geen alternatieve plausibele diagnoses. "Waarschijnlijke" gevallen zijn gevallen die aan de bovenstaande criteria voldoen, maar met bevindingen van een longinfectie waarvan het klinische team gelooft dat dit niet de enige oorzaak is van de onderliggende longbeschadiging (65-68). Gezien EVALI een uitsluitingsdiagnose is, blijft een grondige systeemanamnese belangrijk om te evalueren op alternatieve diagnoses, zoals reumatologische, infectieuze of neoplastische aandoeningen (33).

2.2 Klinische presentatie

De klinische presentatie, evaluatie, klinische beloop en outcome van EVALI gevallen, beschreven in drie grote gepubliceerde “case series” zijn samengevat in tabel 7 (66). EVALI omvat een acuut ziektebeeld dat wordt gekenmerkt door ademhalings-, gastro-intestinale symptomen en systemische klachten. Patiënten met EVALI zijn vaak jong en gezond, en over het algemeen beginnen de symptomen geleidelijk in de loop van dagen tot weken na blootstelling. Deze symptomen omvatten hoest, pijn op de borst en kortademigheid, gastro-intestinale symptomen zoals buikpijn, misselijkheid, braken of diarree, en systemische symptomen zoals vermoeidheid, koorts of tachycardie (48, 64, 65). Respiratoir falen bij EVALI is moeilijk voorspelbaar, maar de kliniek kan snel deterioreren (66).

Tabel 7. Verzamelde symptomen, evaluatie, klinisch beloop en uitkomst van drie casusreeksen, uitgedrukt in aantal/totaal aantal. (%) (66)			
Respiratoire symptomen *	122/125 (98)	**Gastro-intestinale symptomen***	108/125 (86)
Dyspnoe	107/125 (86)	Nausea	89/125 (71)
Pijn op de borst	55/113 (49)	Braken	88/125 (70)
Pleuritis	47/125 (38)	Diarree	26/65 (40)
Hoesten	100/125 (80)	Buikpijn	54/125 (43)
Sputum	4/12 (33)	**Vitale parameters bij presentatie**	
Hemoptoe	14/125 (11)	Temperatuur ≥ 38°C	58/123 (47)
Algemene symptomen *	118/125 (94)	Hartslag > 100 bpm	92/125 (74)
Subjectieve koorts	99/125 (79)	Ademhalingsfrequentie > 20 per minuut	68/123 (55)
Malaise	9/12 (75)	SpO2 bij kamerlucht: - ≥ 95% - 89-94% - ≤ 88%	 27/124 (22) 39/112 (35) 47/112 (42)
Zweten	5/12 (42)	**Laboratoriumresultaten bij aanvang**	
Rillingen	62/125 (50)	WBC telling > 11 000/mm³	91/112 (81)
Gewichtsverlies	21/113 (19)	WBC telling met > 80% neutrofielen	34/36 (94)
Vermoeidheid	53/113 (47)	Sedimentatie > 30 mm/h	35/36 (97)
Hoofdpijn	35/125 (28)	Natrium < 135 mmol/l	15/49 (31)
Spierpijn	2/12 (17)	Kalium < 3.5 mmol/l	16/46 (35)
Initiële radiografische bevindingen		AST of AST, of beide - > 35 U/L - > 105 U/L	 41/100 (41) 10/100 (10)

Abnormale RX-Thorax	117/124 (94)	**Behandeling**	
Abnormale CT-Thorax	104/104 (100)	Bronchoscopie	23/72 (32)
Klinisch beloop		Antibiotica voor onderste luchtweginfectie	110:122 (90)
Hospitalisatie	112/125 (90)	Glucocorticoiden	111/122 (91)
Opname op intensieve zorgen	68/125 (54)	**Uitkomst**	
Respiratoire ondersteuning: - Aanvullende zuurstof - High flow neuscanule - Niet-invasieve positieve druk ventilatie - Invasieve mechanische ventilatie	 103/125 (82) 34/72 (47) 37/125 (30) 28/125 (22)	Ontslag met aanvullende zuurstof	17/72 (24)
		Heropname in ziekenhuis of intensieve zorgen	6/58 (10)
		Overlijden	3/125 (2)
* Symptomen gemeld bij presentatie			

2.3 Laboratoriumbevindingen

Bloedonderzoek toont meestal een leukocytose, een acute fase-respons (verhoogd CRP en/of bezinkingssnelheid van erytrocyten) en soms een abnormale leverfunctie meer bepaald gestoorde transaminasen (48, 64-66). Bij sommige patiënten is ook een milde hyponatriëmie en/of hypokaliëmie aanwezig (66).

2.4 Beeldvorming

De radiologische bevindingen bij EVALI zijn meestal niet specifiek. RX-thorax toont vaak bilaterale pneumonische infiltraten. De meest gerapporteerde CT-thoraxbevindingen zijn bilaterale matglas opaciteiten, soms met subpleurale uitsparing. Andere beschreven radiologische bevindingen zijn dense consoliderende opaciteiten (zoals waargenomen bij acuut respiratoir distress syndroom), en diffuse patchy en confluerende consoliderende opaciteiten (zoals waargenomen bij cryptogene organiserende pneumonie) of matglasverdichtingen met air trapping in de bovenkwab (zoals gezien bij overgevoeligheidspneumonitis). Andere zeldzame bevindingen omvatten pneumomediastinum, pleurale effusie en pneumothorax. Over het algemeen wordt een breed scala aan CT-bevindingen gerapporteerd bij EVALI, de bevindingen zijn doorgaans bilateraal en symmetrisch (48, 64-66, 69).

De review van Henry et al. suggereert 4 verschillende EVALI-radiografische patronen: acute eosinofiele pneumonie, diffuse alveolaire schade, organiserende pneumonie en lipoïde pneumonie (4). Ondanks de verscheidenheid in radiologische bevindingen spelen radiologen een belangrijke rol in het ondersteunen van de EVALI diagnose (9).

Studies die radiologische afwijkingen bij EVALI patiënten die ARDS overleefden onderzochten, hebben aangetoond dat de ziekte volledig kan verdwijnen. De mate van resolutie die wordt gerapporteerd varieert sterk, waarbij tussen 25% en 85% van de ARDS-overlevenden resterende fibrotische veranderingen vertoonden op beeldvorming (70).

2.5 Bronchoscopie

Zoals eerder vermeld, hebben de meeste patiënten geen longbiopsie of bronchoalveolaire lavage (BAL) nodig voor de diagnose. Longbiopsie en/of BAL kunnen in sommige gevallen

worden uitgevoerd om infectie of andere alternatieve diagnoses uit te sluiten, wanneer patiënten niet op de therapie reageren of wanneer de diagnose onduidelijk is (67).

Bronchoscopie en BAL hebben variabele resultaten opgeleverd, met wisselende leukocytose, geen eosinofilie en vaak 'schuimende' of met lipiden beladen macrofagen (positieve O-rood- of Sudan-kleuring). Op basis van deze bevindingen werd aanvankelijk gedacht dat de onderliggende oorzaak van EVALI te vinden was in een ‘lipoïde pneumonie’. Er is hier echter geen histologisch bewijs voor gevonden, wat suggereert dat er meer aan de hand is dan alleen de opstapeling van lipiden in de longen. Bovendien worden de typische veranderingen van lipoïde pneumonie over het algemeen ook niet gezien op CT bij EVALI (48, 64, 67).

Daarnaast is het belangrijk om te benadrukken dat ‘schuimende’ macrofagen in BAL-vloeistof veel voorkomen, niet-specifiek zijn en ook kunnen worden veroorzaakt door ophoping van endogene lipiden, als gevolg van een groot aantal andere oorzaken van acuut longletsel of luchtwegobstructie (67).

2.6 Mechanisme van longbeschadiging

De agentia waarvan wordt vermoed dat ze bijdragen aan de ontwikkeling van EVALI, zijn onder andere THC en vitamine E-acetaat (VEA) (31). Vitamine E komt van nature voor in veel voedingsmiddelen die voornamelijk uit vet bestaan, het wordt verkocht en ingenomen als voedingssupplement en is een belangrijk ingrediënt in cosmetische producten. Hoewel het veilig kan zijn om te consumeren of op de huid aan te brengen, is er steeds meer bewijs dat vitamine E, eenmaal verdampt, schadelijk is voor de longen (71).

In de EVALI-gevallen gemeld door het CDC, meldde 86% dat ze producten gebruikten die THC bevatten, 64% meldde het gebruik van nicotine bevattende producten, en 52% meldde het gebruik van zowel THC als nicotine bevatten producten. Exclusief gebruik van THC-bevattende producten werd gemeld door 34% van de patiënten, exclusief gebruik van nicotine bevattende producten werd gemeld door 11%, en 2% meldde het gebruik van producten die geen THC of nicotine bevatten. Deze gegevens suggereren dat hoewel EVALI sterk wordt geassocieerd met producten die THC bevatten, er mogelijk nog andere agentia verantwoordelijk zijn (9, 72). De identificatie van deze agentia is moeilijk gezien de grote heterogeniteit van verbindingen in e-liquids en het grote aantal distributeurs op de markt (9, 73). Daarnaast worden ook e-liquids op de zwarte markt verkocht, waarvan de specifieke samenstelling vaak onbekend is (9).

BAL-monsters van patiënten met EVALI bevatten hoge percentages vitamine E-acetaat, in vergelijking met de opmerkelijke afwezigheid van VEA in monsters verkregen uit een gezonde vergelijkingsgroep (31, 48). Vitamine E is een natuurlijk voorkomende verbinding in surfactant, vitamine E-acetaat is het synthetische ester van tocoferol en acetaat dat wordt gekenmerkt door het vermogen om langdurig in de longen aanwezig te blijven en daardoor complicaties te veroorzaken (31, 48). VEA is een olieachtige substantie dat uiterlijk lijkt op cannabisolie, en wordt toegevoegd als een goedkoop verdunningsmiddel of "versnijdingsmiddel" aan THC in e-liquids (74). Het CDC concludeerde dat VEA sterk geassocieerd was met de EVALI-uitbraak, omdat VEA voor 2019 niet aanwezig was in de e-liquids en gezien de symptomen van EVALI niet werden gemeld voor de uitbraak van 2019 (23). Het mechanisme waardoor vitamine E-acetaat longbeschadiging veroorzaakt, is eveneens nog niet volledig uitgeklaard. Muizen die werden blootgesteld aan aerosol gegenereerd uit vitamine E-acetaat, vertoonden verhoogde

niveaus van BAL-lipide-beladen macrofagen op Oil-Red-O-kleuring, wat in overeenstemming is met de BAL-bevindingen bij patiënten met EVALI. Het is mogelijk dat toenemende concentraties van vitamine E of vitamine E-acetaat de fysieke structuur en het fasegedrag van surfactant kan beïnvloeden, waardoor het vermogen om de alveolaire oppervlaktespanning te behouden vermindert, wat leidt tot ademhalingsdisfunctie. Bovendien vormt vitamine E-acetaat bij verhitting een giftige verbinding, keteen. Keteen is een gekend irriterend middel voor de longen en kan dus ook bijdragen aan de chemische pneumonitis die wordt waargenomen bij patiënten met EVALI (48). Opgemerkt moet worden dat er ook hogere temperaturen nodig zijn om THC in cannabinoïde-olie te vernevelen, waardoor apparaten op een hoger vermogen moeten worden ingesteld dan voor het verdampen van gewone e-liquids om het gewenste resultaat te bekomen. Bij deze hogere temperaturen is pyrolyse van e-liquid-ingrediënten en het genereren van kankerverwekkende of schadelijke producten een andere mogelijke verklaring voor de ontwikkeling van EVALI (71).

Bij een 17-jarige Canadese jongen die intensief vapete en THC toevoegde aan zijn apparaat, ontstond EVALI, waarbij zijn longbeschadiging overeen kwam met een pathologie die 'popcornlong' wordt genoemd. Een aandoening die bijna 20 jaar geleden werd gezien bij fabrieksarbeiders van popcornfabrieken. Met CT werd een beeld bronchiolitis obliterans onthuld en dit was het eerste gedocumenteerde geval van vape-geassocieerde bronchiolitis obliterans (31, 71). De voornaamste oorzaak van deze ‘popcornlong’ was diacetyl, dat ook aanwezig is in veel smaken van verschillende e-liquids. Wat suggereert dat diacetyl mogelijks ook een rol speelt in EVALI (31).

De twee meest voorkomende oplosmiddelen in e-liquids zijn propyleenglycol en plantaardig glycerine. De FDA classificeert propyleenglycol en plantaardig glycerine als "generally recognised as safe" (GRAS) voor orale inname, maar niet voor aerosolisatie (49). Wanneer blootgesteld aan hoge temperaturen, gaan het plantaardige glycerine en propyleen glycol die aanwezig zijn in de e-liquid vloeistof ontbinden, waardoor schadelijke carbonylverbindingen ontstaan, zoals formaldehyde, acroleïne en acetaldehyde, die betrokken zijn bij het proces van oxidatieve stress en het vrijkomen van ontstekingsmediatoren die schade aan het luchtwegepitheel veroorzaken. Bovendien kan het mengen van meerdere ingrediënten in de e-liquid vloeistof andere niet-geïdentificeerde toxische producten genereren (33, 69).

Een ander verondersteld mechanisme zou herhaalde blootstelling aan metaaldampen kunnen zijn. De meeste apparaten gebruiken oplaadbare batterijen van 3–6 V om een metalen coil te verwarmen, ruim boven het kookpunt van bepaalde schadelijke metalen (cadmium, zink, ...). Daarom is het niet verwonderlijk dat vape-aerosolen aantoonbaar residuen van zware metalen bevatten die de huidige gezondheidslimieten aanzienlijk overschrijden (23).

2.7 Behandeling

Patiënten met EVALI vertonen een variabel klinisch beloop waarbij de meerderheid van de patiënten in het ziekenhuis wordt opgenomen wegens respiratoire insufficiëntie (67). Velen van hen hebben zuurstof nodig en een aanzienlijk deel van de patiënten moet worden opgenomen op de intensive care unit. Naargelang de ernst kan het instellen van high-flow zuurstoftherapie of niet-invasieve beademing nodig zijn (69). Veel case reports beschrijven een verbetering van de klachten met corticoïd therapie. De natuurlijke progressie van dit ziektebeeld is echter niet gekend, en het is mogelijk dat patiënten herstellen zonder corticosteroïden en/of louter door het stoppen van e-sigaret gebruik. Desalniettemin gezien

het een uitsluitingsdiagnose blijkt, kan empirische antibiotica therapie gerechtvaardigd zijn bij ernstig zieke patiënten (48, 66). In gevallen van ernstige respiratoire insufficiëntie die niet reageert op invasieve beademingsmethoden, kan VV-ECMO levensondersteunend zijn totdat de longbeschadiging verbetert (66). Als deze patiënten het overleven, kan EVALI leiden tot ernstige littekenvorming in de longen en chronische disfunctie, waarbij in één gerapporteerd geval een bilaterale longtransplantatie nodig was. Sommige patiënten komen echter te overlijden (9).

Over het algemeen is de prognose uitstekend, vooral bij jonge patiënten, waarbij de meeste patiënten binnen een week beterschap vertonen. Steroïden moeten worden afgebouwd op basis van klinische verbetering. Hoewel er geen goed gedefinieerde richtlijnen zijn over de duur van steroïden bij EVALI, gezien dat de meeste patiënten binnen een week na de behandeling reageren, en gezien het ongunstige bijwerkingenprofiel van steroïden, wordt een steroïdenkuur van twee weken aanbevolen (69).

Het CDC en de FDA raden ter preventie van EVALI aan: 1) geen THC-bevattende e-sigaretten te gebruiken, vooral niet van informele bronnen zoals vrienden of familie, of persoonlijke of online dealers; 2) VEA mag niet toegevoegd worden aan e-liquids; 3) geen stoffen toevoegen die niet door de fabrikant bedoeld zijn voor e-liquids (74).

2.8 Epidemiologie

Het CDC rapporteerde op 18 februari 2020 2807 patiënten in de VS die in het ziekenhuis opgenomen waren met "bevestigde" of "waarschijnlijke" EVALI, waaronder 64 (2%) geassocieerde sterfgevallen (66, 75). Het CDC meldde voor het laatst niet-gehospitaliseerde gevallen in november 2019. Op dat moment konden slechts 110 van de 2016 EVALI gevallen (5%) poliklinisch behandeld worden. Van de gevallen tot en met december 2019 was de mediane leeftijd 24 jaar, de meesten waren blank (75%) en mannelijk (67%). EVALI heeft onevenredig veel jonge volwassenen en adolescenten getroffen: 76% van de patiënten < 35 jaar en 15% < 18 jaar. Comorbiditeiten komen vaak voor bij patiënten met EVALI (74).

Patiëntsterfte door EVALI vertoont een gelijkaardige raciale verdeling vergelijkbaar met de gebruikers van e-sigaretten: een groter aandeel blanke patiënten (83%) in vergelijking met Latijns-Amerikaanse (11%) en niet-Latijns-Amerikaans, niet-blanke patiënten (6%). De mediane leeftijd van EVALI gerelateerde sterfgevallen was hoger dan de mediane leeftijd van door EVALI getroffen patiënten in het algemeen (respectievelijk 45 jaar en 24 jaar) (66).

Een belangrijk kenmerk van de EVALI-uitbraak was de territoriale exclusiviteit. Volgens Xantus et al. zijn er op moment van publicatie slechts negen gevallen van EVALI gemeld buiten de VS en Canada. Het betreft drie gevallen in Brazilië (naar verluidt gebruikten deze allemaal e-liquids afkomstig uit de VS), één geval in Argentinië en één in Ecuador. Er zijn drie gevallen gemeld in Azië: twee in Thailand en één in Israël (één Thaise en de Israëlische patiënt haalden naar verluidt hun THC-bevattende e-liquids uit de VS). Er is slechts één geval gemeld in Europa, met een e-liquid besteld uit de VS. Er zijn geen meldingen in Rusland, waar de vape-markt vergelijkbaar is met deze van de VS qua omvang en blootstelling (23). Bhatt et al. beschrijft tussen 2018 en 2020 zeven patiënten die zich presenteerden in het ziekenhuis buiten de Verenigde Staten met EVALI, dit in Engeland, Canada, België, Spanje en Duitsland (10). Sinds februari 2020 heeft de Canadese regering ook 15 gevallen van EVALI gemeld waarvoor ziekenhuisopname nodig was (71).

2.9 Regelgeving

Verrassend genoeg is EVALI geen groot probleem in Europa. De reden hiervoor is grotendeels onbekend, de tabaksmarkt en e-sigaretten in Europa worden echter streng gereguleerd door de Tobacco Products Directive (9). Wereldwijd heeft strengere regelgeving voor e-sigaretten in sommige landen mogelijk een grotere incidentie van EVALI voorkomen, maar universele en adequate wereldwijde regelgeving voor deze apparaten en producten moet nog worden geïmplementeerd. Het optreden van wereldwijde gevallen van EVALI versterkt echter de behoefte aan wereldwijde ondersteuning bij het vergroten van het bewustzijn van deze nieuwe en vermijdbare longaandoening (23, 71).

Tabel 8. Legale status van cannabis en vaping wereldwijd (23)

Land	Legale status van cannabis	Legale status van vaping
Australië	Medicinale cannabis is legaal	Geen restrictie
Arabische landen	Illegaal	Illegaal
Brazilië	Medicinale cannabis is toegestaan	Vapen is illegaal, maar medicinaal gebruik wordt geaccepteerd (in kader van rookstop)
China	Cannabis is illegaal	Overheidsverbod op verkoop/marketing van bepaalde vapes en beperkt gebruik in het openbaar
Europa (land specifieke data in tabel 9)	CBD met < 0,2%–0,3% THC is legaal in de meeste landen	Geen restrictie
India	Cannabis is illegaal	Federaal verbod op de invoer, productie, verkoop, reclame, opslag en distributie van e-sigaretten
Israel	Cannabis is gedecriminaliseerd	Geen restrictie
Japan	Illegaal	Vapen is illegaal, maar medicinaal gebruik wordt geaccepteerd (in kader van rookstop)
Korea	Medicinale cannabis is toegestaan	Geen restrictie
Nigeria	Cannabis is illegaal	
Zuid-Afrika	Cannabis is gedecriminaliseerd	Geen restrictie

Tabel 9. Legale status van CBD (met <0.2-0.3% THC) in Europese landen (23)

Land	Legaal: ja/nee	Land	Legaal: ja/nee
Albanië	Nee	Italië	Ja
Oostenrijk	Ja	Litouwen	Ja
Belarus	Nee	Luxemburg	Ja
België	Ja	Malta	Ja*
Bosnië en Herzegovina	Nee	Nederland	Ja
Bulgarije	Ja	Noorwegen	Ja
Kroatië	Ja	Portugal	Ja*
Cyprus	Ja	Roemenië	Ja
Tsjechië	Ja	Rusland	Nee
Denemarken	Nee	Servië	Nee
Estland	Ja	Slowakije	Nee
Frankrijk	Ja	Slovenië	Ja
Duitsland	Ja	Spanje	Ja
Griekenland	Ja	Zweden	Ja
Hongarije	Ja	Zwitserland	Ja
IJsland	Nee	Oekraïne	Ja
Ierland	Ja	Verenigd Koninkrijk	Ja

Discussie

Na het uitvoeren van de systematische review werd er in 3 van de 14 RCT's superioriteit van de e-sigaret ten opzichte van NRT aangetoond voor abstinentie (27, 40, 45). Eén RCT toont superioriteit voor abstinentie aan van de nicotine e-sigaret + counseling t.o.v. counseling alleen op 12 weken, en van de placebo e-sigaret + counseling t.o.v. counseling alleen op 24 weken (42). Een andere RCT toont superioriteit aan van de nicotine e-sigaret (36 mg/ml) t.o.v. niet nicotine bevattende e-sigaret (0 mg/ml) en placebo (plastic buisje) op 24 weken voor wat betreft de abstinentie (44). Tenslotte toonde één studie superioriteit aan van abstinentie op 6 maand bij deelnemers die werden toegewezen aan de groep met gebruikelijke zorg + NRT + bij onvoldoende succes associatie van de e-sigaret + financiële incentives t.o.v. deelnemers die werden toegewezen aan de groep die bestond uit gebruikelijke zorg + e-sigaretten (38). In 8 van de 14 RCT's werd geen statistisch significant verschil aangetoond tussen de e-sigaret en andere rookstophulpmiddelen. Ondanks dat e-sigaretten door de tabaksindustrie gepromoot worden als een rookstophulpmiddel, is hun effectiviteit in bovenvermelde RCT's niet eenduidig aangetoond en zullen ze waarschijnlijk weinig rokers hierin helpen slagen.

EVALI is op heden een van de meest gevreesde schadelijke effecten van de e-sigaret en wordt voornamelijk in verband gebracht met vapen van THC-bevattende producten, echter andere contribuerende factoren zijn niet uitgesloten. E-sigaretten worden verder ook in verband gebracht met een scala van acute en chronische respiratoire symptomen. Een causaal verband tussen het gebruik van de e-sigaret en het ontstaan van COPD en longcarcinoom is nog niet eenduidig aangetoond. Dit laatste is niet verwonderlijk, gezien de latentietijd tussen blootstelling aan carcinogene stoffen en de uiteindelijke maligne ontaarding.

Ondanks de populariteit van de e-sigaret zijn er relatief weinig goed uitgevoerde RCT's beschikbaar die de werkzaamheid van e-sigaretten binnen rookstop evalueren. De potentiële effectiviteit van e-sigaretten bij rookstop blijft een gebied van veel controverse. Dit wordt eveneens geïllustreerd door twee meta-analyses gepubliceerd door Kalkhoran & Glantz en Malas et al. Deze meta-analyses analyseerden voornamelijk observationele studies (cohorte en cross-sectionele studies), en slechts een beperkt aantal RCT's. De verkregen resultaten waren diametraal verschillend. In de eerste studie was de odds ratio OR = 0,72 (95% BI; 0,57-0,91), wat de auteurs tot de conclusie bracht dat het gebruik van e-sigaretten bij rokers hun kansen om te stoppen verkleint. In de tweede meta-analyse waren de kansen om te stoppen hoger (OR = 1,63 (95% BI; 1,17-2,27)), wat suggereert dat gebruikers van e-sigaretten eerder zullen stoppen met roken dan rokers die deze producten niet gebruiken. Dit is een voorbeeld van hoe verschillende methodologische benaderingen tot tegenstrijdige conclusies kunnen leiden (32, 76, 77).

Het NASEM-rapport bevatte een analyse van 17 reviews, en werd gepubliceerd in 2018. De geïncludeerde reviews omvatten zowel observationele studies als RCT's. De auteurs concludeerden dat er beperkt bewijs is dat e-sigaretten effectief kunnen zijn bij het bevorderen en ondersteunen van rookstop, en dat er matig bewijs uit RCT's is dat e-sigaretten met nicotine effectiever zijn dan nicotinevrije e-sigaretten. Observationele studies toonden aan dat frequent gebruik van e-sigaretten geassocieerd is met een verhoogde kans om te stoppen met roken. Er is echter onvoldoende bewijs uit RCT's over de effectiviteit van e-sigaretten als hulpmiddel bij rookstop in vergelijking met door de FDA goedgekeurde behandelingen (32, 78). Verder besluit de Cochrane review uit 2020, gebaseerd op RCT's, randomized cross-over trials en

niet-gecontroleerde interventiestudies, er redelijk zeker van te zijn dat e-sigaretten met nicotine meer mensen helpen om te stoppen met roken dan nicotinevervangende therapie of nicotinevrije e-sigaretten. Echter meer studies zijn nog nodig om dit te bevestigen (79). Daarnaast concludeerde de meta-analyse van El Dib et al., gebaseerd op drie RCT's en negen cohorte studies, dat de kans om te stoppen met roken 26% lager was (OR, 0,74 [95% BI, 0,55–1,0]) bij degenen die e-sigaretten gebruikten in vergelijking met degenen die dat niet deden; resultaten waren van lage kwaliteit volgens de Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation-benadering (14, 80).

Een eerste sterkte van deze masterproef is de systematische wijze waarop we tewerk zijn gegaan. Voor het opstellen van onze zoekstrategieën hebben we samengewerkt met het KCGG en gebruik gemaakt van de PRESS checklist. De zoekstrategieën werden meerdere malen bijgewerkt in samenspraak met een medewerker van het KCGG. Een tweede sterkte is het gebruik van twee databanken: Pubmed en Embase. Verder werden er enkel RCT's geïncludeerd in het eerste deel van de masterproef. Tenslotte werd bij het opstellen van de datacollectie tabel en het uitvoeren van de risk of bias analyse gebruik gemaakt van de Cochrane richtlijnen. Een zwakte van deze masterproef is de taalbeperking tot enkel Nederlands- en Engelstalige artikels. Verder werd de full tekst van sommige artikels niet teruggevonden. De geïncludeerde RCT's hadden ook meerdere beperkingen, waaronder: kleine steekproefgrootte; verschillende uitkomstmaten waardoor deze moeilijk met elkaar vergelijkbaar waren; verschillende interventiegroepen; veel uitkomsten zijn gebaseerd op zelfrapportering; beperkte interventie- en studieduur; soms gebruik van financiële incentives; blindering vaak niet mogelijk gezien interventietype; verschillen in drop-outs tussen de interventiegroepen; gebrekkige rapportering van het type e-sigaret en e-liquid dat gebruikt wordt in de studie. Een andere belangrijke beperking is het snel veranderend landschap van de beschikbare e-sigaretten en e-liquids. Verschillende studies gebruiken verscheidene generaties e-sigaretten en e-liquids, waardoor het moeilijk wordt resultaten met elkaar te vergelijken.

Als huisarts zouden wij op heden de e-sigaret niet aanraden als rookstophulpmiddel, gezien de beperkte evidentie voor hun effectiviteit binnen rookstop en hun mogelijk ernstige schadelijke effecten. Een ander bijkomend risico is het ontstaan van gecombineerd gebruik, waarbij er risico is op cumulatieve schadelijke effecten van beide substanties. Naast het bevragen van tabaksgebruik zou het systematisch navragen van e-sigaret gebruik bij patiënten een routine moeten worden, met vermelding ervan in het medisch dossier.

Gezien de heterogeniteit in resultaten van zowel RCT's als reviews en meta-analyses, is er verder onderzoek nodig naar de effectiviteit van de e-sigaret binnen rookstop om tot een definitief besluit te kunnen komen. Grotere RCT's met langdurige follow-up en eenduidige eindpunten, waarbij verschillende generaties e-sigaretten vergeleken worden met andere rookstophulpmiddelen en/of placebo zijn nodig. Idealiter is de primaire uitkomst van de RCT biochemisch geverifieerde abstinentie van klassieke sigaretten. Grotere longitudinale onderzoeken met klinische follow-up zullen van cruciaal belang zijn om de pulmonale schadelijke effecten van het gebruik van e-sigaretten beter in beeld te brengen.

Bijlagen

Bijlage 1 – Deel 1: zoekstrategie Pubmed en Embase

Research question (e.g. PICO format): Is er een plaats voor de elektronische sigaret binnen rookstop?			
NAME OF DATABASE (interface): Pubmed			
Concept	***Line number***	***Search Strategy***	***Results***
Concept 1: elektronische sigaret	1	"vaping"[mesh] OR "vaping"[tiab] OR "electronic nicotine delivery systems"[mesh] OR "electronic nicotine delivery system*"[tiab] OR "e-cigarette vapor"[mesh] OR "e-cig*"[tiab] OR "ecig*" [tiab] OR "electronic cigaret*"[tiab] OR "vape"[tiab] OR "vapor"[tiab] OR "nicotine vaping"[tiab] OR "Nebulizers and Vaporizers"[Mesh] OR "vaporizer" [tiab] OR "vapouriser"[tiab] OR "vaporise"[tiab] OR "vapour"[tiab]	73 155
Concept 2: rookstop	2	"smoking cessation"[mesh] OR "tobacco use cessation"[mesh] OR ("cessation*"[tiab] AND ("nicotine"[tiab] OR "smok*"[tiab] OR "tobacco"[tiab] OR "cigaret*"[tiab])) OR ("stop*"[tiab] AND ("nicotine"[tiab] OR "smok*"[tiab] OR "tobacco"[tiab] OR "cigaret*"[tiab])) OR ("give up"[tiab] AND ("nicotine"[tiab] OR "smok*"[tiab] OR "tobacco"[tiab] OR "cigaret*"[tiab])) OR ("giving up"[tiab] AND ("nicotine"[tiab] OR "smok*"[tiab] OR "tobacco"[tiab] OR "cigaret*"[tiab])) OR ("quit*"[tiab] AND ("nicotine"[tiab] OR "smok*"[tiab] OR "tobacco"[tiab] OR "cigaret*"[tiab])) OR ("combat*"[tiab] AND ("nicotine"[tiab] OR "smok*"[tiab] OR "tobacco"[tiab] OR "cigaret*"[tiab])) OR ("abstinence"[tiab] AND ("nicotine"[tiab] OR "smok*"[tiab] OR "tobacco"[tiab] OR "cigaret*"[tiab])) OR ("cease"[tiab] AND ("nicotine"[tiab] OR "smok*"[tiab] OR "tobacco"[tiab] OR "cigaret*"[tiab])) OR "smoking/prevention and control"[mesh] OR "Smoking Prevention/methods"[Mesh] OR "smoking prevention"[tiab]	60 672
Search block: RCT	3	(randomized controlled trial [pt] OR controlled clinical trial [pt] OR randomized [tiab] OR placebo [tiab] OR drug therapy [sh] OR randomly [tiab] OR trial [tiab] OR groups [tiab]) NOT (animals [mh] NOT humans [mh])	
Combination of concepts	4	#1 AND #2 AND #3	780

Research question (e.g. PICO format): Is er een plaats voor de elektronische sigaret binnen rookstop?			
NAME OF DATABASE (interface): Embase			
Concept	***Line number***	***Search Strategy***	***Results***
Concept 1: elektronische sigaret	1	'vaping'/exp OR 'vaping':ab,kw,ti OR 'electronic nicotine delivery system*':ab,kw,ti OR 'electronic cigarette'/exp OR 'electronic cigaret*':ab,kw,ti OR 'electronic cigarette vapor'/exp OR 'e-cig*':ab,kw,ti OR 'ecig*':ab,kw,ti OR 'vape':ab,kw,ti OR 'vapor'/exp OR 'vapor':ab,kw,ti OR 'nicotine vaping':ab,kw,ti OR 'vaporizer'/exp OR 'vaporizer':ab,kw,ti OR 'vapouriser':ab,kw,ti OR 'vaporiser':ab,kw,ti OR 'vapour':ab,kw,ti	72 761

Concept 2: rookstop	2	'smoking cessation'/exp OR (‘giv* up’ NEAR/3 (‘nicotine’ OR ‘smok*’ OR ‘tobacco’ OR ‘cigaret*’)):ab,kw,ti OR (‘quit*’ NEAR/3 (‘nicotine’ OR ‘smok*’ OR ‘tobacco’ OR ‘cigaret*’)):ab,kw,ti OR (‘stop*’ NEAR/3 (‘nicotine’ OR ‘smok*’ OR ‘tobacco’ OR ‘cigaret*’)):ab,kw,ti OR (‘combat*’ NEAR/3 (‘nicotine’ OR ‘smok*’ OR ‘tobacco’ OR ‘cigaret*’)):ab,kw,ti OR (‘cessation’ NEAR/3 (‘nicotine’ OR ‘smok*’ OR ‘tobacco’ OR ‘cigaret*’)):ab,kw,ti OR (‘abstinence’ NEAR/3 (‘nicotine’ OR ‘smok*’ OR ‘tobacco’ OR ‘cigaret*’)):ab,kw,ti OR (‘cease’ NEAR/3 (‘nicotine’ OR ‘smok*’ OR ‘tobacco’ OR ‘cigaret*’)):ab,kw,ti OR 'smoking prevention'/exp OR 'smoking prevention':ti,ab,kw	81 968
Search block: RCT	3	(‘randomized controlled trial’/de OR ‘controlled clinical trial’/de OR ‘random*’:ti,ab,tt OR ‘randomization’/de OR ‘intermethod comparison’/de OR ‘placebo’:ti,ab,tt OR (‘compare’:ti,tt OR ‘compared’:ti,tt OR ‘comparison’:ti,tt) OR ((‘evaluated’:ab OR ’evaluate’:ab OR ‘evaluating’:ab OR ‘assessed’:ab OR ‘assess’:ab) AND (‘compare’:ab OR ‘compared’:ab OR ‘comparing’:ab OR ‘comparison’:ab)) OR (‘open’ NEXT/1 ‘label’):ti,ab,tt OR ((‘double’ OR ‘single’ OR ‘doubly’ OR ‘singly’) NEXT/1 (‘blind’ OR ‘blinded’ OR ‘blindly’)):ti,ab,tt OR ‘double blind procedure’/de OR (‘parallel’ NEXT/1 ‘group*’):ti,ab,tt OR (‘crossover’:ti,ab,tt OR ‘cross over’:ti,ab,tt) OR ((‘assign*’ OR ‘match’ OR ‘matched’ OR ‘allocation’) NEAR/6 (‘alternate’ OR ‘group’ OR ‘groups’ OR ‘intervention’ OR ‘interventions’ OR ‘patient’ OR ‘patients’ OR ‘subject’ OR ‘subjects’ OR ‘participant’ OR ‘participants’)):ti,ab,tt OR (‘assigned’:ti,ab,tt OR ‘allocated’:ti,ab,tt) OR (‘controlled’ NEAR/8 (‘study’ OR ‘design’ OR ‘trial’)):ti,ab,tt OR (‘volunteer’:ti,ab,tt OR ‘volunteers’:ti,ab,tt) OR ‘human experiment’/de OR trial:ti,tt) NOT ((((‘random*’ NEXT/1 ‘sampl*’ NEAR/8 (‘cross section*’ OR ‘questionnaire*’ OR ‘survey’ OR ‘surveys’ OR ‘database’ or ‘databases’)):ti,ab,tt) NOT (‘comparative study’/de OR ‘controlled study’/de OR ‘randomised controlled’:ti,ab,tt OR ‘randomized controlled’:ti,ab,tt OR ‘randomly assigned’:ti,ab,tt)) OR (‘cross-sectional study’/de NOT (‘randomized controlled trial’/de OR ‘controlled clinical study’/de OR ‘controlled study’/de OR ‘randomised controlled’:ti,ab,tt OR ‘randomized controlled’:ti,ab,tt OR ‘control group’:ti,ab,tt OR ‘control groups’:ti,ab,tt)) OR (‘case control*’:ti,ab,tt AND ‘random*’:ti,ab,tt NOT (‘randomised controlled’:ti,ab,tt OR ‘randomized controlled’:ti,ab,tt)) OR (‘systematic review’:ti,tt NOT (‘trial’:ti,tt OR ‘study’:ti,tt)) OR (‘nonrandom*’:ti,ab,tt NOT ‘random*’:ti,ab,tt) OR ‘random field*’:ti,ab,tt OR (‘random cluster’ NEAR/4 sampl*):ti,ab,tt OR ((‘review’:ab AND ‘review’:it) NOT trial:ti,tt) OR (‘we searched’:ab AND (‘review’:ti,tt OR ‘review’:it)) OR ‘update review’:ab OR (‘databases’ NEAR/5 ‘searched’):ab OR ((‘rat’:ti,tt OR ‘rats’:ti,tt OR ‘mouse’:ti,tt OR ‘mice’:ti,tt OR ‘swine’:ti,tt OR ‘porcine’:ti,tt OR ‘murine’:ti,tt OR ‘sheep’:ti,tt OR ‘lambs’:ti,tt OR ‘pigs’:ti,tt OR ‘piglets’:ti,tt OR ‘rabbit’:ti,tt OR ‘rabbits’:ti,tt OR ‘cat’:ti,tt OR ‘cats’:ti,tt OR ‘dog’:ti,tt OR ‘dogs’:ti,tt OR ‘cattle’:ti,tt OR ‘bovine’:ti,tt OR ‘monkey’:ti,tt OR ‘monkeys’:ti,tt OR ‘trout’:ti,tt OR ‘marmoset*’:ti,tt) AND ‘animal experiment’/de) OR (‘animal experiment’/de NOT (‘human experiment’/de OR ‘human’/de)))	
Combination of concepts	4	#1 AND #2 AND #3	820

Bijlage 2 – Deel 2: zoekstrategie Pubmed en Embase

Research question (e.g. PICO format): Wat zijn de pulmonaire schadelijke effecten van de elektronische sigaret?			
NAME OF DATABASE (interface): Pubmed			
Concept	***Line number***	***Search Strategy***	***Results***
Concept 1: elektronische sigaret	1	“vaping”[mesh] OR “vaping”[tiab] OR “electronic nicotine delivery systems”[mesh] OR “electronic nicotine delivery system*”[tiab] OR “e-cigarette vapor”[mesh] OR “e-cig*”[tiab] OR “ecig*” [tiab] OR “electronic cigaret*”[tiab] OR “vape”[tiab] OR “vapor”[tiab] OR “nicotine vaping”[tiab] OR "Nebulizers and Vaporizers"[Mesh] OR “vaporizer” [tiab] OR “vapouriser”[tiab] OR “vaporise”[tiab] OR “vapour”[tiab]	76 917

Concept 2: schadelijke effecten	2	“long term adverse effects”[mesh] OR "adverse effects"[MeSH Subheading] OR “adverse effect*”[tiab] OR adversely affect*[tiab] OR “harmful effect*”[tiab] OR “side effect*”[tiab] OR “damaging effect*”[tiab] OR “detrimental effect*”[tiab] OR “dangerous effect*”[tiab] OR “toxicity”[tiab] OR “toxic effect*”[tiab] OR “toxic actions”[mesh] OR “toxic action*”[tiab] OR “adverse event*”[tiab] OR “adverse reaction*”[tiab] OR "complications"[Subheading] OR “complication*”[tiab]	6088344
Concept 3: longziekte	3	“respiratory tract diseases”[mesh] OR “respiratory tract disease*”[tiab] OR “respiratory disease*”[tiab] OR “respiratory disorder*”[tiab] OR “respiration disorders”[mesh] OR “respiration disorder*”[tiab] OR “lung diseases”[mesh] OR “lung disease*”[tiab] OR “pulmonary disease*”[tiab] OR “lung injury”[mesh] OR “lung injur*”[tiab] OR “pulmonary injur*”[tiab] OR “vaping-associated pulmonary injur*”[tiab] OR “vaping associated pulmonary injur*”[tiab] OR “vaping-associated lung injur*”[tiab] OR “vaping associated lung injur*”[tiab] OR “vaping product use associated lung injur*”[tiab] OR “VAPI”[tiab] OR “lung neoplasms”[mesh] OR “lung neoplasm*”[tiab] OR “lung cancer*”[tiab] OR ”lung damage”[tiab] OR “respiratory damage”[tiab] OR “lung tumor*”[tiab] OR "respiratory distress syndrome"[Mesh] OR “respiratory distress”[tiab] OR “EVALI”[tiab] OR “E-cigarette or vaping product use-associated lung injury”[tiab]	1773215
Search block: review/meta-analyse	4	((review[tiab] OR "Review"[Publication Type] OR "Meta-Analysis as Topic"[Mesh] OR meta-analysis[tiab] OR "Meta-Analysis "[Publication Type]) NOT ("Letter"[Publication Type] OR "Editorial"[Publication Type] OR "Comment"[Publication Type])) NOT ("Animals"[Mesh] NOT ("Animals"[Mesh] AND "Humans"[Mesh]))	3622115
Filter	5	Laatste 10 jaar	
Combination of concepts	6	#1 AND #2 AND #3 AND #4 AND #5	456

Research question (e.g. PICO format): Wat zijn de pulmonaire schadelijke effecten van de elektronische sigaret?			
NAME OF DATABASE (interface): Embase			
Concept	***Line number***	***Search Strategy***	***Results***
Concept 1: elektronische sigaret	1	'vaping'/exp OR 'vaping':ab,kw,ti OR 'electronic nicotine delivery system*':ab,kw,ti OR 'electronic cigarette'/exp OR 'electronic cigaret*':ab,kw,ti OR 'electronic cigarette vapor'/exp OR 'e-cig*':ab,kw,ti OR 'ecig*':ab,kw,ti OR 'vape':ab,kw,ti OR 'vapor'/exp OR ‘vapor’:ab,kw,ti OR 'nicotine vaping':ab,kw,ti OR 'vaporizer'/exp OR 'vaporizer':ab,kw,ti OR ‘vapouriser’:ab,kw,ti OR ‘vaporiser’:ab,kw,ti OR ‘vapour’:ab,kw,ti	75 042
Concept 2: schadelijke effecten	2	‘adverse event’/exp OR ‘adverse event*’:ab,kw,ti OR ‘adverse effect*’:ab,kw,ti OR ‘adversely affect*’:ab,kw,ti OR ‘harmful effect*’:ab,kw,ti OR ‘side effect’/exp OR ‘side effect*’:ab,kw,ti OR ‘damaging effect*’:ab,kw,ti OR ‘detrimental effect*’:ab,kw,ti OR ‘dangerous effect*’:ab,kw,ti OR ‘toxicity’/exp OR ‘toxicity’:ab,kw,ti OR ‘toxic effect*’:ab,kw,ti OR ‘toxic action*’:ab,kw,ti OR ‘adverse reaction*’:ab,kw,ti OR ‘complication’/exp OR ‘complication*’:ab,kw,ti	6714883
Concept 3: longziekte	3	'respiratory tract disease'/exp OR ‘respiratory tract disease*’:ab,kw,ti OR ‘respiratory disease*’:ab,kw,ti OR ‘respiratory disorder*’:ab,kw,ti OR ‘respiration disorder*’:ab,kw,ti OR ‘lung disease’/exp OR ‘lung disease*’:ab,kw,ti OR ‘pulmonary disease*’:ab,kw,ti OR ‘lung injury’/exp OR ‘lung injur*’:ab,kw,ti OR ‘pulmonary injur*’:ab,kw,ti OR 'vaping associated lung injury'/exp OR ‘vaping associated lung injur*’:ab,kw,ti OR ‘vaping associated pulmonary injur*’:ab,kw,ti OR ‘VAPI’:ab,kw,ti OR ‘vaping product use associated lung injur*’:ab,kw,ti OR ‘lung neoplasm*’:ab,kw,ti OR ‘lung tumor’/exp OR ‘lung tumor*’:ab,kw,ti OR ‘lung cancer’/exp OR ‘lung cancer*’:ab,kw,ti OR ‘lung damage’:ab,kw,ti OR ‘respiratory damage’:ab,kw,ti OR ‘respiratory distress’/exp OR ‘respiratory distress’:ab,kw,ti OR ‘EVALI’:ab,kw,ti OR ‘E-cigarette or vaping product use-associated lung injury’:ab,kw,ti	3211810
Search block: review/meta-analyse	4	'meta analysis'/exp OR 'systematic review'/exp OR (meta NEAR/3 analy*):ab,ti OR metaanaly*:ab,ti OR review*:ti OR overview*:ti OR (synthes* NEAR/3 (literature* OR research* OR studies OR data)):ab,ti OR (pooled AND analys*:ab,ti) OR ((data NEAR/2 pool*):ab,ti AND studies:ab,ti) OR medline:ab,ti OR medlars:ab,ti OR embase:ab,ti OR cinahl:ab,ti OR scisearch:ab,ti OR psychinfo:ab,ti OR psycinfo:ab,ti OR psychlit:ab,ti OR psyclit:ab,ti OR cinhal:ab,ti OR cancerlit:ab,ti OR	1635431

		cochrane:ab,ti OR bids:ab,ti OR pubmed:ab,ti OR ovid:ab,ti OR ((hand OR manual OR database* OR computer*) NEAR/2 search*):ab,ti OR (electronic NEAR/2 (database* OR 'data base' OR 'data bases')):ab,ti OR bibliograph*:ab OR 'relevant journals':ab OR ((review* OR overview*) NEAR/10 (systematic* OR methodologic* OR quantitativ* OR research* OR literature* OR studies OR trial* OR effective*)):ab NOT (((retrospective* OR record* OR case* OR patient*) NEAR/2 review*):ab,ti OR ((patient* OR review*) NEAR/2 chart*):ab,ti) NOT ('editorial'/exp OR 'erratum'/de OR 'letter'/exp)	
Filter	5	Laatste 10 jaar	
Combination of concepts	6	#1 AND #2 AND #3 AND #4 AND #5	199

Bijlage 3 – Risk of bias analyse

Bullen 2013 - Risk of bias analyse (34)		
Bias	**Oordeel van de auteurs**	**Argumentatie**
Sequence generation bias	Laag	Computer gegenereerde blok-randomisatie met een 4:4:1 verhouding.
Allocation concealement bias	Laag	Computer gegenereerde randomisatie door een studie statisticus.
Perfomance bias	Hoog	Blindering van de NEC en PEC groep ten op zichte van elkaar. Geen blindering van de NEC/PEC groep ten opzichte van de nicotine pleister groep.
Detection bias	Laag	Biochemische validatie door middel van CO meting.
Attrition bias	Laag	Het lost to follow-up percentage bedroeg 22% in de NEC groep, 27% in de nicotine pleister groep en 22% in de PEC groep. De verschillen tussen de ITT- en per-protocol analyses zijn beperkt.
Reporting bias	Laag	Alle vooropgestelde eindpunten worden gerapporteerd.
Other bias		Geen.

Caponnetto 2013 – Risk of bias analyse (35)		
Bias	**Oordeel van de auteurs**	**Argumentatie**
Sequence generation bias	Laag	Computer gegenereerde blok-randomisatie met een blokgrootte van 15 en een 5:5:5 verhouding.
Allocation concealement bias	Laag	Randomisatie door de ziekenhuisapotheek die geen contact had met de deelnemers.
Perfomance bias	Laag	Dubbel-blinde studie. Blindering werd gegarandeerd door het identieke uitzicht van de patronen. De ziekenhuisapotheek was verantwoordelijk voor het verpakken en randomiseren van de patronen.
Detection bias	Laag	Biochemische validatie door middel van CO meting.
Attrition bias	Laag	De lost to follow-up op 52 weken bedroeg 35 deelnemers in groep A, 37 deelnemers in groep B en 45 deelnemers in groep C.
Reporting bias	Onduidelijk	Onduidelijk of het oorspronkelijk de bedoeling was om groep A+B te combineren of niet.
Other bias		Geen.

Tseng 2016 - Risk of bias analyse (36)		
Bias	**Oordeel van de auteurs**	**Argumentatie**
Sequence generation bias	Laag	Computer gegenereerde blok-randomisatie met willekeurige blokgroottes van 2,4 en 6.
Allocation concealement bias	Laag	Computer gegenereerde randomisatie waarbij de onderzoeksassistenten geblindeerd waren.
Perfomance bias	Laag	Blindering van de NEC en PEC groep ten op zichte van elkaar, deze werd verzekerd door het identieke uiterlijk van de EC's.
Detection bias	Laag	Biochemische validatie door middel van CO meting Blindering van de NEC en PEC groep ten op zichte van elkaar, deze werd verzekerd door het identieke uiterlijk van de EC's.
Attrition bias	Laag	De lost to follow-up bedroeg 10 in de NEC groep en 10 in de PEC groep.
Reporting bias	Laag	Alle vooropgestelde eindpunten worden gerapporteerd.
Other bias		Geen.

Meier 2017 – Risk of bias analyse (37)		
Bias	**Oordeel van de auteurs**	**Argumentatie**
Sequence generation bias	Onduidelijk	Deelnemers werden gerandomiseerd in de NEC of PEC groep, verdere informatie is niet beschikbaar.
Allocation concealement bias	Onduidelijk	Deelnemers werden gerandomiseerd in de NEC of PEC groep, verdere informatie is niet beschikbaar.
Perfomance bias	Laag	Alle patronen zijn vooraf gevuld door de fabrikant. Labels werden verwijderd door een onderzoeksmedewerker die geen contact had met de deelnemers, op die manier waren zowel deelnemers als onderzoeksmedewerkers die contact hadden met de deelnemers geblindeerd voor de dosis.
Detection bias	Laag	Alle patronen zijn vooraf gevuld door de fabrikant. Labels werden verwijderd door een onderzoeksmedewerker die geen contact had met de deelnemers, op die manier waren zowel deelnemers als onderzoeksmedewerkers die contact hadden met de deelnemers geblindeerd voor de dosis.
Attrition bias	Onduidelijk	Lost to follow-up werd niet gespecifieerd.
Reporting bias	Laag	Alle vooropgestelde eindpunten worden gerapporteerd.
Other bias : incentive bias	Hoog	De deelnemers ontvingen bij elk bezoek een vergoeding, plus een $20-25 bonus wanneer ze het studie protocol volgden, plus $1 per dag voor het bijhouden van een dagboek, plus een $50 bonus voor het tijdig voltooien van alle 4 de bezoeken.

Halpern 2018 – Risk of bias analyse (38)		
Bias	**Oordeel van de auteurs**	**Argumentatie**
Sequence generation bias	Onduidelijk	De deelnemers werden willekeurig toegewezen op individuele basis aan één van de vijf groepen, met stratificatie volgens hun werkgever.
Allocation concealement bias	Onduidelijk	Niet gespecifieerd.
Perfomance bias	Hoog	Blindering van de verschillende groepen ten op zichte van elkaar was niet mogelijk.

Detection bias	Onduidelijk	Biochemische validatie door middel van urinair cotinine.
Attrition bias	Hoog	Na 12 maanden voltooiden slechts weinig deelnemers de biochemische validatie : 1 deelnemer in groep A, 5 deelnemers in groep B, 4 deelnemers in groep C, 14 deelnemers in groep D en 16 deelnemers in groep E.
Reporting bias	Laag	Alle vooropgestelde eindpunten worden gerapporteerd.
Other bias		Geen.

Lee 2018 – Risk of bias analyse (39)		
Bias	**Oordeel van de auteurs**	**Argumentatie**
Sequence generation bias	Laag	Computer gegenereerde blok-randomisatie met een blokgrootte van 3 of 6 en een 2:1 verhouding (met behulp van het ralloc-programma).
Allocation concealement bias	Laag	Computer gegenereerde randomisatie waarbij toewijzing werd gemaskeerd door opeenvolgend genummerde, verzegelde en ondoorzichtige enveloppen.
Perfomance bias	Hoog	Blindering van de END en NRT groep ten op zichte van elkaar was niet mogelijk. Zorgverleners waren geblindeerd gedurende de perioperatieve periode.
Detection bias	Laag	Biochemische validatie door middel van CO meting. De outcome assessors werden geblindeerd waar mogelijk echter sommige deelnemers hebben de assessors onbedoeld gedeblindeerd bij het melden van bijwerkingen (bvb. door te melden van een slechte smaak bij inhalatie). Rookstop en biochemische validatie werd altijd beoordeeld voordat bijwerkingen werden bevraagd om dit te minimaliseren.
Attrition bias	Laag	De lost to follow-up bedroeg 1 deelnemer in de END groep en 1 deelnemer in de NRT groep.
Reporting bias	Laag	Alle vooropgestelde eindpunten worden gerapporteerd.
Other bias		Geen.

Hajek 2019 – Risk of bias analyse (40)		
Bias	**Oordeel van de auteurs**	**Argumentatie**
Sequence generation bias	Laag	Computer gegenereerde blok-randomisatie met een blokgrootte van 20 en een 1:1 verhouding, gestratificeerd volgens proeflocatie (Stata software).
Allocation concealement bias	Laag	Randomisatie gegenereerd met het gebruik van een pseudorandom nummer generator in Stata software, geïntegreerd in een applicatie die alleen de volgende behandeling toewijzing onthulde nadat een deelnemer was ingevoerd in de database.
Perfomance bias	Hoog	Blindering van de NRT en EC groep ten op zichte van elkaar was niet mogelijk.
Detection bias	Laag	Biochemische validatie door middel van CO meting.
Attrition bias	Laag	De lost to follow-up op 12 maand bedroeg 83 deelnemers in de EC groep en 105 deelnemers in de NRT groep.
Reporting bias	Laag	Alle vooropgestelde eindpunten worden gerapporteerd.
Other bias		Geen.

Holliday 2013 – Risk of bias analyse (41)		
Bias	**Oordeel van de auteurs**	**Argumentatie**
Sequence generation bias	Laag	Computer gegenereerde blok-randomisatie met een blokgrootte van 2, 4 of 6 en een 1:1 verhouding.
Allocation concealement bias	Laag	Computer gegenereerde randomisatie door een studie statisticus die geen andere betrokkenheid had bij het onderzoek. Randomisatie werd uitgevoerd met behulp van een veilig, wachtwoord beschermd systeem.
Perfomance bias	Hoog	Blindering van de EC en C groep ten op zichte van elkaar was niet mogelijk.
Detection bias	Laag	Biochemische validatie door middel van CO meting.
Attrition bias	Laag	De lost to follow-up bedroeg 18 deelnemers, daarnaast trokken 4 deelnemers zich terug uit de studie. In totaal voltooiden 58 deelnemers de volledige studie, 29 in elke groep.
Reporting bias	Laag	Alle vooropgestelde eindpunten worden gerapporteerd.
Other bias		Geen.

Lee 2019 – Risk of bias analyse (26)		
Bias	**Oordeel van de auteurs**	**Argumentatie**
Sequence generation bias	Laag	Computer gegenereerde blok-randomisatie met een blokgrootte van 2 en een 1:1 verhouding.
Allocation concealement bias	Laag	Computer gegenereerde randomisatie door een klinisch onderzoekscoördinator, die geen andere betrokkenheid had bij het onderzoek. Alle onderzoekers betrokken bij het onderzoek waren geblindeerd voor groepstoewijzing.
Perfomance bias	Hoog	Blindering van de EC en NRT groep ten op zichte van elkaar was niet mogelijk.
Detection bias	Laag	Biochemische validatie door middel van CO meting en urinair cotinine.
Attrition bias	Laag	4 deelnemers uit de EC groep en 14 deelnemers uit de NRT groep trokken zich terug voor behandeling. In totaal werden 132 deelnemers behandeld en deze 132 deelnemers voltooiden de volledige studie.
Reporting bias	Laag	Alle vooropgestelde eindpunten worden gerapporteerd.
Other bias		Geen.

Eisenberg 2020 – Risk of bias analyse (42)		
Bias	**Oordeel van de auteurs**	**Argumentatie**
Sequence generation bias	Laag	Computer gegenereerde blok-randomisatie met een blokgrootte van 6 of 9, gestratificeerd per centrum.
Allocation concealement bias	Laag	Blindering van de NEC en EC groep ten op zichte van elkaar. Geen blindering van de NEC/EC groep ten opzichte van de C groep. De deelnemers, onderzoekers en ander studie personeel werden geblindeerd voor het al dan niet aanwezig zijn van nicotine in de e-sigaretten. Verpakking en ettikering van de patronen werd uitgevoerd door niet-studie personeel. Studiecentra ontvangen geblindeerde patronen, de patronen worden toegewezen met behulp van een unieke, anonieme code op het moment van randomisatie.
Perfomance bias	Laag	Blindering van de NEC en EC groep ten op zichte van elkaar. Geen blindering van de NEC/EC groep ten opzichte van de C groep. De deelnemers, onderzoekers en ander studie personeel werden geblindeerd voor het al dan niet aanwezig zijn van nicotine in de e-sigaretten. Verpakking en ettikering van de patronen werd uitgevoerd door niet-

		studie personeel. Studiecentra ontvangen geblindeerde patronen, de patronen worden toegewezen met behulp van een unieke, anonieme code op het moment van randomisatie.
Detection bias	Laag	Biochemische validatie door middel van CO meting.
Attrition bias	Laag	De lost to follow-up na 24 weken bedroeg 16 deelnemers in de NEC groep, 18 deelnemers in de EC groep en 36 deelnemers in de C groep.
Reporting bias	Onduidelijk	Vanwege een langdurige en onvoorziene vertraging in de productie van e-sigaretten werd de includering van deelnemers vroegtijdig beëindigd. Als gevolg hiervan was er een gebrek aan power en werd het primaire eindpunt veranderd van 52 naar 12 weken.
Other bias		Geen.

Hatsukami 2020 – Risk of bias analyse (27)		
Bias	**Oordeel van de auteurs**	**Argumentatie**
Sequence generation bias	Onduidelijk	Niet gespecifieerd.
Allocation concealement bias	Onduidelijk	Niet gespecifieerd.
Perfomance bias	Hoog	Blindering van de verschillende groepen ten op zichte van elkaar was niet mogelijk
Detection bias	Hoog	Geen biochemische validatie en geen blindering.
Attrition bias	Laag	De lost to follow-up bedroeg 11 deelnemers in de AD-E groep, 18 deelnemers in de CS-E groep, 23 deelnemers in de CS-NRT groep en 4 deelnemers in de UB groep. Er was een significant verschil in lost to follow-up tussen de verschillende groepen (p=0.041), met het hoogste percentage in de CS-NRT groep.
Reporting bias	Laag	Alle vooropgestelde eindpunten worden gerapporteerd.
Other bias		Geen.

Lucchiari 2020 – Risk of bias analyse (43)		
Bias	**Oordeel van de auteurs**	**Argumentatie**
Sequence generation bias	Laag	Computer gegenereerde blok-randomisatie met een blokgrootte van 6 en een 1:1:1 verhouding.
Allocation concealement bias	Laag	Alle onderzoekers betrokken bij het onderzoek waren geblindeerd voor groepstoewijzing. Verpakking en ettikering van de patronen werd uitgevoerd door niet-studie personeel.
Perfomance bias	Laag	Blindering van de NEC en PEC groep ten op zichte van elkaar. Geen blindering van de NEC/PEC groep ten opzichte van de C groep.
Detection bias	Onduidelijk	Niet gespecifieerd of rookstop gevalideerd werd door middel van CO meting.
Attrition bias	Laag	De lost to follow-up op 6 maand bedroeg 18 deelnemers in de NEC groep, 19 deelnemers in de PEC groep en 18 deelnemers in de C groep.
Reporting bias	Hoog	Het onderzoek vermeld gegevens verzameld na 12 maanden, maar deze worden nergens gerapporteerd. Verder zijn er ook geen data beschikbaar over de uitgeademde CO.
Other bias		Geen.

Foulds 2021 – Risk of bias analyse (44)		
Bias	**Oordeel van de auteurs**	**Argumentatie**
Sequence generation bias	Onduidelijk	Randomisatie met een 1:1:1:1 verhouding, zonder verdere specifiëring.
Allocation concealement bias	Onduidelijk	Niet gespecifieerd.
Perfomance bias	Laag	Blindering van de ENDS0, ENDS8 en ENDS36 groep ten op zichte van elkaar. Geen blindering van de ENDS0/ENDS8/ENDS36 groep ten opzichte van de P groep.
Detection bias	Laag	Biochemische validatie door middel van CO meting.
Attrition bias	Laag	De lost to follow-up bedroeg 17 deelnemers in de P groep, 37 deelnemers in de ENDS0 groep, 32 deelnemers in de ENDS8 groep en 28 deelnemers in de ENDS36 groep.
Reporting bias	Laag	Alle vooropgestelde eindpunten worden gerapporteerd.
Other bias		Geen.

Myers 2022 – Risk of bias analyse (45)		
Bias	**Oordeel van de auteurs**	**Argumentatie**
Sequence generation bias	Laag	Computer gegenereerde blok-randomisatie met een blokgrootte van 20 en een 1:1 verhouding.
Allocation concealement bias	Laag	Computer gegenereerde randomisatie door een studie statisticus. Randomisatie codes werden verzegeld in ondoorzichtige enveloppen en gemarkeerd met een uniek randomisatie nummer. Het onderzoekspersoneel kende de randomisatienummers opeenvolgend toe, opende de envelop en voerde de toewijzing in op het klinisch dossierformulier en randomisatielogboek.
Perfomance bias	Hoog	Blindering van de EC en NRT groep ten op zichte van elkaar was niet mogelijk.
Detection bias	Laag	Biochemische validatie door middel van CO meting. Data analyse gebeurde blind door een onafhankelijke studie statisticus.
Attrition bias	Hoog	Op week 1 konden 58/68 deelnemers in de EC groep en 57/67 in de NRT groep gecontacteerd worden. Op week 4 bedroeg dit respectievelijk 58 en 59 deelnemers. Van de 58 deelnemers die men binnen de EC groep kon contacteren, werden er 48 uitgenodigd voor CO meting, hiervan kwamen 32 deelnemers opdagen. Van de 59 deelnemers die men binnen de NRT groep kon contacteren, werden er 35 uitgenodigd voor CO meting, hiervan kwamen 17 deelnemers opdagen. Op 6 maand konden 60/68 deelnemers in de EC groep en 47/67 deelnemers in de NRT groep gecontacteerd worden. Van de 60 deelnemers die men binnen de EC groep kon contacteren, werden er 45 uitgenodigd voor CO meting, hiervan kwamen 19 deelnemers opdagen. Van de 47 deelnemers die men binnen de NRT groep kon contacteren, werden er 25 uitgenodigd voor CO meting, hiervan kwamen 6 deelnemers opdagen. Uit de EC groep kwamen meer deelnemers opdagen voor CO meting vergeleken met de NRT groep.
Reporting bias	Laag	Alle vooropgestelde eindpunten worden gerapporteerd.
Other bias		Geen.

Bijlage 4 - Afkortingenlijst

ANCOVA = analysis of covariance
ARDS = acute respiratory distress syndrome
ASA = American Society of Anesthesiologists
BAL = broncheoalveolaire lavage
CBD = cannabidiol
CDC = Center for Disease Control and Prevention
CFTR = cystic fibrosis transmembrane conductance regulator
CO = koolstofmonoxide
CONSORT checklist = CONsolidated Standards Of Reporting Trials checklist
COPD = chronisch obstructieve longziekte
CRP = C-reactief proteïne
CVA = cerebrovasculair accident
EC = e-cigarette = elektronische sigaret
EVALI = E-cigarette or Vaping product use-Associated Lung Injury
FDA = Food and Drug administration
FEMA = the Flavor and Extract Manufacturers Association
feNO = fractie stikstofmonoxide in de uitgeademde lucht
FEV_1 = forced expiratory volume in 1 second
FTND = Fagerström Test for Nicotine Dependence
FVC = forced vital capacity
GRAS = generally recognized as safe
ITT = intention-to-treat analyse
KCGG = Kenniscentrum voor Gezondheidszorg Gent
NASEM rapport = report from the National Academies of Science, Engineering and Medicine
NO = stikstofmonoxide
NRT = nicotine replacement therapy
OR = odds ratio
PCR = polymerase chain reaction test
PEF = peak expiratory flow
PG = propyleenglycol
PPM = parts per million
PRESS checklist = Peer Review Electronic Search Strategies checklist
RCT = randomized controlled trial
RR = relatief risico
THC = tetrahydrocannabinol
TIDieR checklist = Template for Intervention Description and Replication checklist
VEA = vitamine-E acetaat
VG = vegetable glycerin = plantaardig glycerine
VS = Verenigde Staten
VV-ECMO = veno-veneuze extra corporale membraan oxygenatie
WHO = World Health Organisation

Bijlage 5 – Persoonlijke reflecties

Persoonlijke reflectie Ester De Mesmaecker

Verloop van het groepsproces

Alycia en ik kennen elkaar sedert onze opleiding Geneeskunde aan het UZ Gent en zaten in ons eerste jaar HAIO ook samen in dezelfde seminariegroep. We kunnen het goed met elkaar vinden, zitten op vele vlakken op dezelfde golflengte en hadden dus snel besloten om te kijken of we samen onze masterproef konden schrijven. Onze interesse ging bij beide naar een literatuur onderzoek. Initieel hebben we gekeken naar de lijst met mogelijke onderwerpen en of we hierin een interessant thema tegen kwamen. Onze voorkeur ging uit naar een thema rond antibiotica beleid. Daarnaast hebben we ook gebrainstormd rond andere interessante thema's. Hierbij kwam het thema 'Stoppen met roken' naar voor. Dit was voornamelijk een persoonlijke interesse van mij aangezien ik enkele jaren geleden een opleiding Tabakologie gevolgd heb. Alycia vond dit ook een goed thema om rond te werken aangezien deze problematiek frequent aan bod komt in de huisartsenpraktijk. Op die manier zijn we gaan brainstormen rond rookstop en zijn we bij de e-sigaret gekomen. We vonden dit meteen een boeiend onderwerp aangezien hier nog niet veel onderzoek naar gebeurd is. In overleg met onze promotor zijn we dan tot onze 2 onderzoeksvragen gekomen. Eenmaal we onze onderzoeksvragen hadden opgesteld, hebben we contact opgenomen met het KCGG – Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg Gent - voor advies en hulp bij het maken van onze zoekstrategieën. Na het opstellen en finaliseren van vier zoekstrategieën hebben we deze in Pubmed en Embase ingevoerd en hebben hieruit een uitgebreide lijst met artikels verkregen. Alle zoekresultaten werden geïntegreerd in EndNote, waarbij de duplicaten verwijderd werden. Vervolgens zijn we begonnen met onze eerste onderzoeksvraag. We hebben alle artikels individueel gescreend op basis van titel en abstract. We hebben onze weerhouden artikels samen overlopen en op basis hiervan de definitieve in- en exclusie gemaakt. Na deze eerste exclusie hebben we alle artikels volledig gelezen en overige niet relevante artikels geëxcludeerd. Van onze definitieve selectie artikels werd een data extractie tabel opgesteld met hierin een overzicht van alle gegevens en resultaten. Nadien werd gestart met het schrijven van de methode en inleiding. Vervolgens hebben we alle artikels van onze tweede onderzoeksvraag gelezen. Ook hier hebben we alle niet relevante artikels geëxcludeerd en vervolgens hebben we de resultaten neergeschreven. Als laatste werd de discussie en abstract geschreven en de lay-out van onze masterproef afgewerkt.

We hadden een goed contact met onze promotor Prof. Dr. An De Sutter. Er werden frequent tussentijdse afspraken ingepland voor het opvolgen van de evolutie van onze masterproef. We kregen telkens veel nuttige tips en de nodige feedback die ervoor zorgden dat we verder konden met het schrijven van onze masterproef. De communicatie verliep zeer goed, we konden met al onze vragen bij haar terecht en kregen steeds een spoedig antwoord.

Persoonlijke visie op onze masterproef

Bij het indienen van onze masterproef ben ik tevreden over de kwaliteit ervan. We hebben gehandeld volgens de regels van de kunst en zowel onze promotor als ikzelf vinden onze masterproef van voldoende kwaliteit voor een eventuele publicatie. Het was een zeer interessant onderwerp om ons verder in te verdiepen. Tot onze spijt hebben we echter moeten vaststellen dat we weinig significante conclusies hebben kunnen trekken. We hebben wel getracht een mooi schematisch overzicht te maken van de gevonden resultaten. Er is geen

éénduidig antwoord naar voor gekomen uit ons literatuur onderzoek, maar dit betekent dat er verder onderzoek nodig is om deze vraag verder te onderzoeken en te beantwoorden. Deze masterproef is mijns inziens zeer relevant voor onze andere collega's. Dit is een thema dat nog zeer weinig aan bod komt tijdens onze opleiding en toch wel aanwezig is in het dagelijkse leven. Ik heb al meerdere keren de vraag van patiënten gekregen om hen te begeleiden bij hun pogingen om te stoppen met roken en de vraag naar de mogelijkheden van de e-sigaret als alternatief of hulpmiddel.

Persoonlijk aandeel

We hebben gedurende het volledige proces van onze masterproef intens samengewerkt. Hier en daar werden de taken verdeeld maar daarna overliepen we telkens samen wat we gedaan en gevonden hadden. Door mijn zwangerschap en ziekte heb ik enkele maanden niet aan de masterproef kunnen werken. Ik kon ook altijd op haar steun en begrip rekenen, wat ik steeds erg geapprecieerd heb. De maanden die daarop volgden heb ik alles in het werk gesteld om mijn afwezigheid te compenseren en op een efficiënte manier verder te werken. Alycia heeft een groter aandeel gehad bij het opstellen van de zoekstrategieën. Zij was beter onderlegd in deze materie, ik had hier weinig ervaring mee en vond dit ook echt moeilijk. Verder hebben we er zeker even veel tijd en moeite ingestoken.

De samenwerking en communicatie tussen ons beiden verliep altijd goed en aangenaam. Ik vond de werkverdeling in evenwicht en ben blij dat we tijdens dit volledige proces altijd op elkaar hebben kunnen rekenen. Afspraken werden goed nageleefd maar met hier en daar wel de nodige flexibiliteit. We spraken regelmatig deadlines af en motiveerden elkaar om frequent bezig te zijn met onze masterproef. Achteraf bekeken zou ik zo opnieuw kiezen voor een samenwerking met Alycia.

Persoonlijke reflectie Alycia Arys

Gezien mijn masterproef in de opleiding geneeskunde een soloproject was, wou ik de uitdaging aangaan om in de vervolgopleiding master in de huisartsgeneeskunde te kiezen voor een groepswerk in het kader van de masterthesis. Ik kende Ester al vanuit de basisopleiding in Gent, en in het eerste jaar van de HAIO-opleiding zaten we ook samen in dezelfde seminariegroep. Beide waren we op zoek naar een partner voor het groepswerk, het leek ons dan ook een logische keuze om samen te werken. We hebben beide gelijkaardig temperament, en staan open voor en respecteren de mening van anderen. Hoewel je nooit weet hoe het gaat lopen met de samenwerking in een groepswerk, en ik initieel wel twijfelde om toch niet te kiezen voor een soloproject, had ik er van in het begin wel veel vertrouwen in dat de samenwerking met Ester vlot ging verlopen. En achteraf zou ik zo weer opteren om met Ester samen te werken.

We zijn relatief snel tot een onderwerp gekomen voor de masterproef waar we beide achter stonden. Naast het bekijken van de lijst met voorgestelde onderwerpen, hebben we ook samen nagedacht om een onderwerp aan te brengen. Ester heeft de extra opleiding tot tabakoloog gevolgd, en het leek ons interessant iets te doen rond rookstop en elektronische sigaretten. Gezien ik van dichtbij heb meegemaakt hoe moeilijk het rookstopproces kan zijn, was ik direct geïntrigeerd om hier meer over te weten te komen. Het is ook zeer relevant voor de huisartspraktijk, gezien we van patiënten soms wel vragen krijgen over e-sigaretten. Het kiezen voor een literatuur onderzoek leek ons praktisch gezien de beste optie, daar je er vanop eender welke plaats aan kan werken. En zo besloten we tot de titel: ‘De opmars van de e-sigaret, wat weten we tot nu toe?’.

Als promotor kregen we Prof. Dr. An De Sutter toegewezen, zij stond altijd klaar om onze vragen te beantwoorden en ons advies te geven. Onze initiële onderzoeksvraag onderzocht enkel de effectiviteit van de elektronische sigaret binnen rookstop, het leek onze promotor ook interessant om de schadelijke effecten van de e-sigaret hierbij te betrekken. Aldus bestaat ons uiteindelijke werk uit twee delen. We hebben ons in het tweede deel van de masterproef beperkt tot de schadelijke pulmonale effecten van de e-sigaret, gezien het anders een te omvangrijk werk ging worden. Met onze promotor hadden we regelmatig online overleg, zodat we kort op de bal konden spelen wanneer we ergens over twijfelden. Prof. Dr. De Sutter was ook altijd vlot bereikbaar via mail.

Tijdens het proces van de masterproef ben ik van mening dat zowel Ester als ik er evenveel tijd en moeite hebben ingestoken, de werkload was gelijk verdeeld. We waren beiden van mening dat wat nu gedaan is, we later niet meer hoefden te doen. We motiveerden elkaar om zo weinig mogelijk uit te stellen, en spraken regelmatig deadlines af. Het gehele proces is vlot verlopen.

Gezien het enige tijd geleden was dat we de masterthesis in het kader van de basisopleiding hadden geschreven, zijn we begonnen met het opfrissen van onze kennis door het bekijken van video’s op de Ufora pagina ‘BLITS informatiesessies’. Zo kregen we een opfrissing over hoe het correct opstellen van een zoekstrategie, het gebruik van databanken, refereren via EndNote,… Bij het opstellen van de zoekstrategieën gingen we systematisch tewerk naar analogie van wat we in de video’s hadden geleerd. Vervolgens namen we contact op met een medewerkster van het KCGG om de zoekstrategieën telkens te laten controleren. Dit aan de

hand van de PRESS checklist. Gezien de zwangerschap van Ester en daaraan gerelateerde ziekte, heb ik een grotere rol gespeeld bij het opstellen van de zoekstrategieën. Maar na haar herstel heeft ze dit zeker gecompenseerd door meer taken op zich te nemen. Ik voerde uiteindelijk de zoekstrategieën door in PubMed, en Ester in Embase. We screenden de artikels en bij verschil in mening kwamen we tot een consensus. Na het bekomen van de uiteindelijke artikels, verdeelden we de studies om ze te beschrijven in de spreadsheet. De finale tabel controleerden we samen. Op dezelfde systematisch manier gingen we tewerk voor de risk-of bias analyse en deel 2 van de masterproef. Naast het afzonderlijke werk, hebben we ook veel samengewerkt tijdens de talrijke online meetings en de finale tekst werd grotendeels samen geschreven.

Ik ben tevreden met het uiteindelijke resultaat van onze masterproef. Ik vind dat we systematisch tewerk zijn gegaan en dat we kwalitatief werk hebben geleverd. Ik ben van mening dat ons werk interessant kan zijn voor collega huisartsen, daar we in ons dagelijkse leven meer en meer geconfronteerd worden met e-sigaret gebruik. Er is op heden nog veel niet gekend over de effectiviteit van de elektronische sigaret bij rookstop, en ons werk geeft een goed overzicht van de reeds uitgevoerde studies naar effectiviteit van de e-sigaret. Daarnaast geven we een samenvatting van de gekende schadelijke pulmonale effecten. Als huisarts zou ik momenteel de e-sigaret niet aanbevelen als rookstopmethode, gezien hun effectiviteit niet eenduidig is aangetoond in randomised clinical trials, en de gezondheidseffecten nog niet volledig gekend zijn. Verder onderzoek is nodig in dit domein. Vanaf nu ga ik bij het invullen van het medisch dossier, naast het klassiek sigaret gebruik, ook aandacht besteden aan het navragen van e-sigaret gebruik.

Referenties

1. Almeida-da-Silva CLC, Matshik Dakafay H, O'Brien K, Montierth D, Xiao N, Ojcius DM. Effects of electronic cigarette aerosol exposure on oral and systemic health. Biomed J. 2021;44(3):252-9.
2. King BA, Gammon DG, Marynak KL, Rogers T. Electronic Cigarette Sales in the United States, 2013-2017. Jama. 2018;320(13):1379-80.
3. Polosa R, Caponnetto P, Morjaria JB, Papale G, Campagna D, Russo C. Effect of an electronic nicotine delivery device (e-Cigarette) on smoking reduction and cessation: a prospective 6-month pilot study. BMC Public Health. 2011;11:786.
4. Winnicka L, Shenoy MA. EVALI and the Pulmonary Toxicity of Electronic Cigarettes: A Review. J Gen Intern Med. 2020;35(7):2130-5.
5. Kaisar MA, Prasad S, Liles T, Cucullo L. A decade of e-cigarettes: Limited research & unresolved safety concerns. Toxicology. 2016;365:67-75.
6. Hajek P, Corbin L, Ladmore D, Spearing E. Adding e-cigarettes to specialist stop-smoking treatment: City of London pilot project. J Addict Res Ther. 2015;6(3):1000244.
7. Polosa R, Caponnetto P, Maglia M, Morjaria JB, Russo C. Success rates with nicotine personal vaporizers: a prospective 6-month pilot study of smokers not intending to quit. BMC Public Health. 2014;14:1159.
8. Strongin RM. E-Cigarette Chemistry and Analytical Detection. Annu Rev Anal Chem (Palo Alto Calif). 2019;12(1):23-39.
9. Kligerman S, Raptis C, Larsen B, Henry TS, Caporale A, Tazelaar H, et al. Radiologic, Pathologic, Clinical, and Physiologic Findings of Electronic Cigarette or Vaping Product Use-associated Lung Injury (EVALI): Evolving Knowledge and Remaining Questions. Radiology. 2020;294(3):491-505.
10. Bhatt JM, Ramphul M, Bush A. An update on controversies in e-cigarettes. Paediatr Respir Rev. 2020;36:75-86.
11. Traboulsi H, Cherian M, Abou Rjeili M, Preteroti M, Bourbeau J, Smith BM, et al. Inhalation Toxicology of Vaping Products and Implications for Pulmonary Health. Int J Mol Sci. 2020;21(10).
12. Miyashita L, Foley G. E-cigarettes and respiratory health: the latest evidence. J Physiol. 2020;598(22):5027-38.
13. Tsai M, Byun MK, Shin J, Crotty Alexander LE. Effects of e-cigarettes and vaping devices on cardiac and pulmonary physiology. Journal of Physiology. 2020;598(22):5039-62.
14. Neczypor EW, Mears MJ, Ghosh A, Sassano MF, Gumina RJ, Wold LE, et al. E-Cigarettes and Cardiopulmonary Health: Review for Clinicians. Circulation. 2022;145(3):219-32.
15. Hussain S, Shahid Z, Foroozesh MB, Sofi UF. E-cigarettes: A novel therapy or a looming catastrophe. Ann Thorac Med. 2021;16(1):73-80.
16. Gotts JE, Jordt SE, McConnell R, Tarran R. What are the respiratory effects of e-cigarettes? Bmj. 2019;366:l5275.
17. Wold LE, Tarran R, Crotty Alexander LE, Hamburg NM, Kheradmand F, St Helen G, et al. Cardiopulmonary Consequences of Vaping in Adolescents: A Scientific Statement From the American Heart Association. Circ Res. 2022;131(3):e70-e82.
18. McGinty D, Letizia CS, Api AM. Fragrance material review on benzyl 2-hydroxypropionate. Food and Chemical Toxicology. 2012;50(SUPPL. 2):S333-S6.
19. Seiler-Ramadas R, Sandner I, Haider S, Grabovac I, Dorner TE. Health effects of electronic cigarette (e-cigarette) use on organ systems and its implications for public health. Wiener Klinische Wochenschrift. 2021;133(19-20):1020-7.
20. Eltorai AE, Choi AR, Eltorai AS. Impact of Electronic Cigarettes on Various Organ Systems. Respiratory care. 2019;64(3):328-36.
21. Górski P. E-cigarettes or heat-not-burn tobacco products - advantages or disadvantages for the lungs of smokers. Adv Respir Med. 2019;87(2):123-34.
22. Diez SL, Cristello JV, Dillon FR, De La Rosa M, Trucco EM. Validation of the electronic cigarette attitudes survey (ECAS) for youth. Addict Behav. 2019;91:216-21.

23. Xantus GZ, Gyarmathy AV, Johnson CA. Smouldering ashes: burning questions after the outbreak of electronic cigarette or vaping-associated lung injury (EVALI). Postgraduate medical journal. 2020;96(1141):686-92.
24. Kasza KA, Ambrose BK, Conway KP, Borek N, Taylor K, Goniewicz ML, et al. Tobacco-Product Use by Adults and Youths in the United States in 2013 and 2014. N Engl J Med. 2017;376(4):342-53.
25. Berry KM, Reynolds LM, Collins JM, Siegel MB, Fetterman JL, Hamburg NM, et al. E-cigarette initiation and associated changes in smoking cessation and reduction: the Population Assessment of Tobacco and Health Study, 2013-2015. Tob Control. 2019;28(1):42-9.
26. Lee SH, Ahn SH, Cheong YS. Effect of Electronic Cigarettes on Smoking Reduction and Cessation in Korean Male Smokers: A Randomized Controlled Study. J Am Board Fam Med. 2019;32(4):567-74.
27. Hatsukami DK, Meier E, Lindgren BR, Anderson A, Reisinger SA, Norton KJ, et al. A Randomized Clinical Trial Examining the Effects of Instructions for Electronic Cigarette Use on Smoking-Related Behaviors and Biomarkers of Exposure. Nicotine Tob Res. 2020;22(9):1524-32.
28. Fulton E, Gokal K, Griffiths S, Wild S. More than half of adolescent E-Cigarette users had never smoked a cigarette: findings from a study of school children in the UK. Public Health. 2018;161:33-5.
29. Wills TA, Soneji SS, Choi K, Jaspers I, Tam EK. E-cigarette use and respiratory disorders: an integrative review of converging evidence from epidemiological and laboratory studies. Eur Respir J. 2021;57(1).
30. Park JY, Seo DC, Lin HC. E-Cigarette Use and Intention to Initiate or Quit Smoking Among US Youths. Am J Public Health. 2016;106(4):672-8.
31. Boudi FB, Patel S, Boudi A, Chan C. Vitamin E Acetate as a Plausible Cause of Acute Vaping-related Illness. Cureus. 2019;11(12):e6350.
32. Sobczak A, Kośmider L, Koszowski B, Goniewicz MŁ. E-cigarettes and their impact on health: From pharmacology to clinical implications. Polish Archives of Internal Medicine. 2020;130(7-8):668-75.
33. Fonseca Fuentes X, Kashyap R, Hays JT, Chalmers S, Lama von Buchwald C, Gajic O, et al. VpALI-Vaping-related Acute Lung Injury: A New Killer Around the Block. Mayo Clin Proc. 2019;94(12):2534-45.
34. Bullen C, Howe C, Laugesen M, McRobbie H, Parag V, Williman J, et al. Electronic cigarettes for smoking cessation: a randomised controlled trial. Lancet. 2013;382(9905):1629-37.
35. Caponnetto P, Campagna D, Cibella F, Morjaria JB, Caruso M, Russo C, et al. EffiCiency and Safety of an eLectronic cigAreTte (ECLAT) as tobacco cigarettes substitute: a prospective 12-month randomized control design study. PLoS One. 2013;8(6):e66317.
36. Tseng TY, Ostroff JS, Campo A, Gerard M, Kirchner T, Rotrosen J, et al. A Randomized Trial Comparing the Effect of Nicotine Versus Placebo Electronic Cigarettes on Smoking Reduction Among Young Adult Smokers. Nicotine Tob Res. 2016;18(10):1937-43.
37. Meier E, Wahlquist AE, Heckman BW, Cummings KM, Froeliger B, Carpenter MJ. A Pilot Randomized Crossover Trial of Electronic Cigarette Sampling Among Smokers. Nicotine Tob Res. 2017;19(2):176-82.
38. Halpern SD, Harhay MO, Saulsgiver K, Brophy C, Troxel AB, Volpp KG. A Pragmatic Trial of E-Cigarettes, Incentives, and Drugs for Smoking Cessation. N Engl J Med. 2018;378(24):2302-10.
39. Lee SM, Tenney R, Wallace AW, Arjomandi M. E-cigarettes versus nicotine patches for perioperative smoking cessation: a pilot randomized trial. PeerJ. 2018;6:e5609.
40. Hajek P, Phillips-Waller A, Przulj D, Pesola F, Myers Smith K, Bisal N, et al. A Randomized Trial of E-Cigarettes versus Nicotine-Replacement Therapy. N Engl J Med. 2019;380(7):629-37.
41. Holliday R, Preshaw PM, Ryan V, Sniehotta FF, McDonald S, Bauld L, et al. A feasibility study with embedded pilot randomised controlled trial and process evaluation of electronic cigarettes for smoking cessation in patients with periodontitis. Pilot Feasibility Stud. 2019;5:74.

42. Eisenberg MJ, Hébert-Losier A, Windle SB, Greenspoon T, Brandys T, Fülöp T, et al. Effect of e-Cigarettes Plus Counseling vs Counseling Alone on Smoking Cessation: A Randomized Clinical Trial. Jama. 2020;324(18):1844-54.
43. Lucchiari C, Masiero M, Mazzocco K, Veronesi G, Maisonneuve P, Jemos C, et al. Benefits of e-cigarettes in smoking reduction and in pulmonary health among chronic smokers undergoing a lung cancer screening program at 6 months. Addict Behav. 2020;103:106222.
44. Foulds J, Cobb CO, Yen MS, Veldheer S, Brosnan P, Yingst J, et al. Effect of Electronic Nicotine Delivery Systems on Cigarette Abstinence in Smokers with no Plans to Quit: Exploratory Analysis of a Randomized Placebo-Controlled Trial. Nicotine Tob Res. 2021.
45. Myers Smith K, Phillips-Waller A, Pesola F, McRobbie H, Przulj D, Orzol M, et al. E-cigarettes versus nicotine replacement treatment as harm reduction interventions for smokers who find quitting difficult: randomized controlled trial. Addiction. 2022;117(1):224-33.
46. Higgins JP, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. Bmj. 2011;343:d5928.
47. Keith R, Bhatnagar A. Cardiorespiratory and Immunologic Effects of Electronic Cigarettes. Curr Addict Rep. 2021;8(2):336-46.
48. O'Callaghan M, Boyle N, Fabre A, Keane MP, McCarthy C. Vaping-Associated Lung Injury: A Review. Medicina (Kaunas, Lithuania). 2022;58(3).
49. Bonner E, Chang Y, Christie E, Colvin V, Cunningham B, Elson D, et al. The chemistry and toxicology of vaping. Pharmacol Ther. 2021;225:107837.
50. Thirión-Romero I, Pérez-Padilla R, Zabert G, Barrientos-Gutiérrez I. RESPIRATORY IMPACT OF ELECTRONIC CIGARETTES AND "LOW-RISK" TOBACCO. Rev Invest Clin. 2019;71(1):17-27.
51. Li L, Lin Y, Xia T, Zhu Y. Effects of Electronic Cigarettes on Indoor Air Quality and Health. Annu Rev Public Health. 2020;41:363-80.
52. Chun LF, Moazed F, Calfee CS, Matthay MA, Gotts JE. Pulmonary toxicity of e-cigarettes. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 2017;313(2):L193-l206.
53. Bracken-Clarke D, Kapoor D, Baird AM, Buchanan PJ, Gately K, Cuffe S, et al. Vaping and lung cancer - A review of current data and recommendations. Lung cancer (Amsterdam, Netherlands). 2021;153:11-20.
54. Sussman MA. VAPIng into ARDS: Acute Respiratory Distress Syndrome and Cardiopulmonary Failure. Pharmacol Ther. 2022;232:108006.
55. Shields PG, Berman M, Brasky TM, Freudenheim JL, Mathe E, McElroy JP, et al. A Review of Pulmonary Toxicity of Electronic Cigarettes in the Context of Smoking: A Focus on Inflammation. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2017;26(8):1175-91.
56. Glasser AM, Collins L, Pearson JL, Abudayyeh H, Niaura RS, Abrams DB, et al. Overview of Electronic Nicotine Delivery Systems: A Systematic Review. Am J Prev Med. 2017;52(2):e33-e66.
57. Giovacchini CX, Crotty Alexander LE, Que LG. Electronic Cigarettes: A Pro-Con Review of the Current Literature. J Allergy Clin Immunol Pract. 2022.
58. Gugala E, Okoh CM, Ghosh S, Moczygemba LR. Pulmonary Health Effects of Electronic Cigarettes: A Scoping Review. Health Promot Pract. 2022;23(3):388-96.
59. Polosa R, O'Leary R, Tashkin D, Emma R, Caruso M. The effect of e-cigarette aerosol emissions on respiratory health: a narrative review. Expert Rev Respir Med. 2019;13(9):899-915.
60. Larue F, Tasbih T, Ribeiro PAB, Lavoie KL, Dolan E, Bacon SL. Immediate physiological effects of acute electronic cigarette use in humans: A systematic review and meta-analysis. Respiratory medicine. 2021;190:106684.
61. Travis N, Knoll M, Cadham CJ, Cook S, Warner KE, Fleischer NL, et al. Health Effects of Electronic Cigarettes: An Umbrella Review and Methodological Considerations. Int J Environ Res Public Health. 2022;19(15).
62. Tzortzi A, Kapetanstrataki M, Evangelopoulou V, Beghrakis P. A Systematic Literature Review of E-Cigarette-Related Illness and Injury: Not Just for the Respirologist. Int J Environ Res Public Health. 2020;17(7).

63. Ratajczak A, Feleszko W, Smith DM, Goniewicz M. How close are we to definitively identifying the respiratory health effects of e-cigarettes? Expert Rev Respir Med. 2018;12(7):549-56.
64. Ind PW. E-cigarette or vaping product use-associated lung injury. Br J Hosp Med (Lond). 2020;81(4):1-9.
65. Shinbashi M, Rubin BK. Electronic cigarettes and e-cigarette/vaping product use associated lung injury (EVALI). Paediatr Respir Rev. 2020;36:87-91.
66. Cao DJ, Aldy K, Hsu S, McGetrick M, Verbeck G, De Silva I, et al. Review of Health Consequences of Electronic Cigarettes and the Outbreak of Electronic Cigarette, or Vaping, Product Use-Associated Lung Injury. J Med Toxicol. 2020;16(3):295-310.
67. Cecchini MJ, Mukhopadhyay S, Arrossi AV, Beasley MB, Butt YM, Jones KD, et al. E-Cigarette or Vaping Product Use-Associated Lung Injury: A Review for Pathologists. Arch Pathol Lab Med. 2020;144(12):1490-500.
68. Hage R, Fretz V, Schuurmans MM. Electronic cigarettes and vaping associated pulmonary illness (VAPI): A narrative review. Pulmonology. 2020;26(5):291-303.
69. Cherian SV, Kumar A, Estrada YMRM. E-Cigarette or Vaping Product-Associated Lung Injury: A Review. Am J Med. 2020;133(6):657-63.
70. Smith ML, Gotway MB, Crotty Alexander LE, Hariri LP. Vaping-related lung injury. Virchows Arch. 2021;478(1):81-8.
71. McAlinden KD, Eapen MS, Lu W, Sharma P, Sohal SS. The rise of electronic nicotine delivery systems and the emergence of electronic-cigarette-driven disease. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 2020;319(4):L585-l95.
72. Moritz ED, Zapata LB, Lekiachvili A, Glidden E, Annor FB, Werner AK, et al. Update: Characteristics of Patients in a National Outbreak of E-cigarette, or Vaping, Product Use-Associated Lung Injuries - United States, October 2019. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2019;68(43):985-9.
73. Jonas AM, Raj R. Vaping-Related Acute Parenchymal Lung Injury: A Systematic Review. Chest. 2020;158(4):1555-65.
74. Kiernan E, Click ES, Melstrom P, Evans ME, Layer MR, Weissman DN, et al. A Brief Overview of the National Outbreak of e-Cigarette, or Vaping, Product Use-Associated Lung Injury and the Primary Causes. Chest. 2021;159(1):426-31.
75. Casey AM, Muise ED, Crotty Alexander LE. Vaping and e-cigarette use. Mysterious lung manifestations and an epidemic. Curr Opin Immunol. 2020;66:143-50.
76. Kalkhoran S, Glantz SA. E-cigarettes and smoking cessation in real-world and clinical settings: a systematic review and meta-analysis. Lancet Respir Med. 2016;4(2):116-28.
77. Malas M, van der Tempel J, Schwartz R, Minichiello A, Lightfoot C, Noormohamed A, et al. Electronic Cigarettes for Smoking Cessation: A Systematic Review. Nicotine Tob Res. 2016;18(10):1926-36.
78. National Academies of Sciences E, Medicine, Health, Medicine D, Board on Population H, Public Health P, et al. In: Eaton DL, Kwan LY, Stratton K, editors. Public Health Consequences of E-Cigarettes. Washington (DC): National Academies Press (US)

Copyright 2018 by the National Academy of Sciences. All rights reserved.; 2018.

79. Hartmann-Boyce J, McRobbie H, Butler AR, Lindson N, Bullen C, Begh R, et al. Electronic cigarettes for smoking cessation. Cochrane Database Syst Rev. 2021;9(9):Cd010216.
80. El Dib R, Suzumura EA, Akl EA, Gomaa H, Agarwal A, Chang Y, et al. Electronic nicotine delivery systems and/or electronic non-nicotine delivery systems for tobacco smoking cessation or reduction: A systematic review and meta-analysis. BMJ Open. 2017;7(2).