

# Ergebnisse des ESTxENDS-Trials zu Rauchstopp und Biomarkern

**Reto Auer, MD, MAS,<sup>1,2</sup> Anna Schöni, PhD,<sup>1</sup> Jean-Paul Humair, MD, MPH,<sup>3</sup> Isabelle Jacot-Sadowski, MD,<sup>2</sup> Ivan Berlin, MD, PhD,<sup>2,4</sup> Mirah J. Stuber, MD,<sup>1,5</sup> Moa Lina Haller, MD,<sup>1</sup> Rodrigo Casagrande Tango, MD, MPH,<sup>3</sup> Anja Frei, PhD,<sup>6</sup> Alexandra Strassmann, PhD,<sup>6</sup> Philip Bruggmann, MD,<sup>7,8</sup> Florent Baty, PhD,<sup>9</sup> Martin Brutsche, MD,<sup>9</sup> Kali Tal, PhD,<sup>1</sup> Stéphanie Baggio, PhD,<sup>1,10</sup> Julian Jakob, MD,<sup>1,11</sup> Nicolas Sambiagio, PhD,<sup>2</sup> Nancy B. Hopf, PhD,<sup>2</sup> Martin Feller, MD, MSc,<sup>1</sup> Nicolas Rodondi, MD, MAS,<sup>1,5</sup> Aurélie Berthet, PhD<sup>2</sup>**

<sup>1</sup> Berner Institut für Hausarztmedizin (BIHAM), Universität Bern, Schweiz

<sup>2</sup> Center for Primary Care and Public Health (Unisanté), University of Lausanne, Schweiz

<sup>3</sup> Department of Primary Care Medicine, University Hospitals of Geneva, Schweiz

<sup>4</sup> Hôpital Pitié-Salpêtrière, Sorbonne Université, Paris, Frankreich

<sup>5</sup> Department of General Internal Medicine, Inselspital, Bern University Hospital, University of Bern, Schweiz

<sup>6</sup> Epidemiology, Biostatistics and Prevention Institute, University of Zurich, Schweiz

<sup>7</sup> Arud Centre for Addiction Medicine, Zurich, Schweiz

<sup>8</sup> Institute of Primary Care, University and University Hospital of Zurich, Schweiz

<sup>9</sup> Lung Center, Kantonsspital St. Gallen, St. Gallen, Schweiz

<sup>10</sup> Population Health Laboratory (#PopHleathLab), University of Fribourg, Fribourg, Schweiz

<sup>11</sup> Abteilung für Pädiatrie, Inselspital, Universitätsspital Bern, Universität Bern, Schweiz

# Offenlegung von Interessenskonflikten

Keiner der MitautorInnen hat finanzielle Interessenskonflikte zur Tabak-, Vaping- oder Pharmaindustrie.

## Finanzierung:

- Investigator Initiated Clinical Trial (IICT) Stipendium des Schweizerischen Nationalfonds (SNF) #IICT\_33IC30\_173552]
- Schweizerischer Tabakpräventionsfonds (TPF) #19.017477]
- Schweizer Krebsforschung (SCR) #KFS4744-02-2019]
- LungeZürich

**Registrierung der Studie:** ClinicalTrials.gov NCT03589989

Link Publikation NEJM: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2308815>

Open-access Link: <https://boris.unibe.ch/192903/>

Weitere Informationen und Links: <https://www.estxends.ch/>

- **Wirksamkeit:**

- Mäßige Evidenz, dass ENDS (Electronic Nicotine Delivery Systems, E-Zigaretten) zum Rauchstopp wirksamer sind als Nikotinersatztherapie (NRT). Begrenzte Evidenz, dass ENDS wirksamer sind im Vergleich zu Standard Rauchstoppberatung.
- ENDS in den meisten randomisierten kontrollierten Studien (RCT) beschränkten sich auf ein Aroma/Nikotinkonzentration

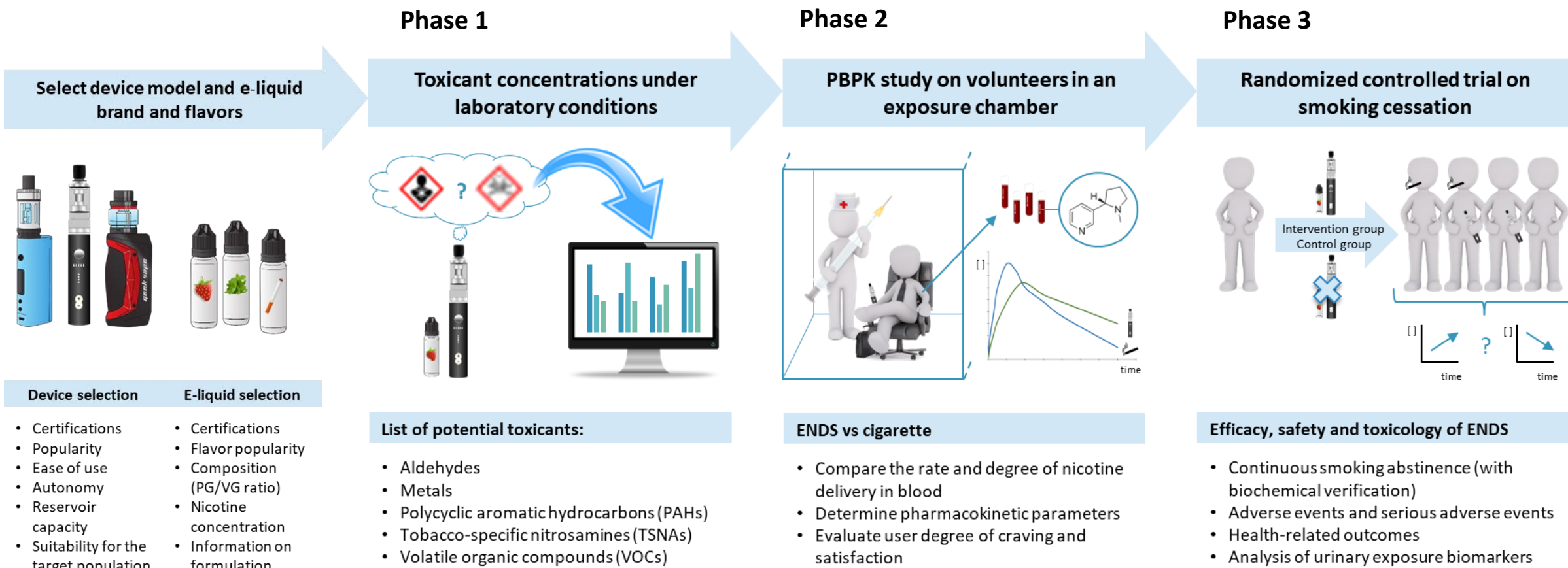
Personen, die auf ENDS umsteigen, neigen dazu, ENDS über einen längeren Zeitraum zu verwenden. Langfristige Sicherheit der Verwendung von ENDS nach dem Rauchstopp wichtig.

- **Sicherheit:**

- Daten über schwere unerwünschte Ereignisse (SAE) und unerwünschte Ereignisse (AE) aus RCT begrenzt. Nur wenige RCT sammeln Daten zu a priori definierten Ergebnissen und validierten diese Ergebnisse durch eine Überprüfung der Krankheitsakten und ein unabhängiges Adjudikationskommittee.
- Toxikologische Analysen im Urin können Informationen beibringen, für später Erscheinenden gesundheitlichen Folgen.

# Methoden: Vorarbeiten

Gewährleistung der Sicherheit der Teilnehmende in Ermangelung zugelassener ENDS in pharmazeutischer Qualität



# Methoden: Design. Auswahl Teilnehmende

- RCT: 1173 Teilnehmende, die im Verhältnis 1:1 randomisiert wurden; 5 Studienzentren in der Schweiz; Nachuntersuchung nach 6 Monaten (erweitert auf 12, 24 und 60 Monate).
- Einschlusskriterien: >18 Jahre, 5 Zigaretten/Tag rauchend, bereit das Rauchen aufzugeben
- Ausschlusskriterien: schwanger oder Schwangerschaft in Planung; regelmäßige Benutzung von ENDS oder weitere Arzneimittel zur Raucherentwöhnung in den letzten 3 Monaten; nicht in der Lage, Studienabläufe zu verstehen.

*-> Kein Ausschluss wegen somatische oder psychische Vorerkrankungen*

- Kontrollgruppe: Standard-Beratung zur Raucherentwöhnung (SOC)
  - 30 Minuten Beratung bei der Erstuntersuchung, dann telefonische Beratung über 2 Monaten
  - NRT und andere Therapien zur Raucherentwöhnung erlaubt (sie mussten diese selbst kaufen)
  - CHF 50 Gutschein
- Interventionsgruppe: SOC + kostenlose ENDS und E-Liquids nach Wahl für 6 Monate *ad libitum*, Beratung zur Verwendung der Produkte, keine spezifische Ratschläge zur Verwendung oder Dauer von E-Liquids
  - 6 Aromen (2 Tabak, 3 fruchtig, 1 Menthol)
  - 4 Nikotinkonzentrationen (0, 6, 12, 19,6 mg/l)



# Methoden

## Wirksamkeit:

- Primäres Ergebnis:
  - Validierte 6-monatige dauerhafte Abstinenz von Tabakzigaretten
- Sekundäre Ergebnisse:
  - 6-monatige anhaltende Abstinenz ohne Validierung
  - 7-Tage-Punkt-Prävalenz der Abstinenz nach 6 Monaten, mit und ohne Validierung

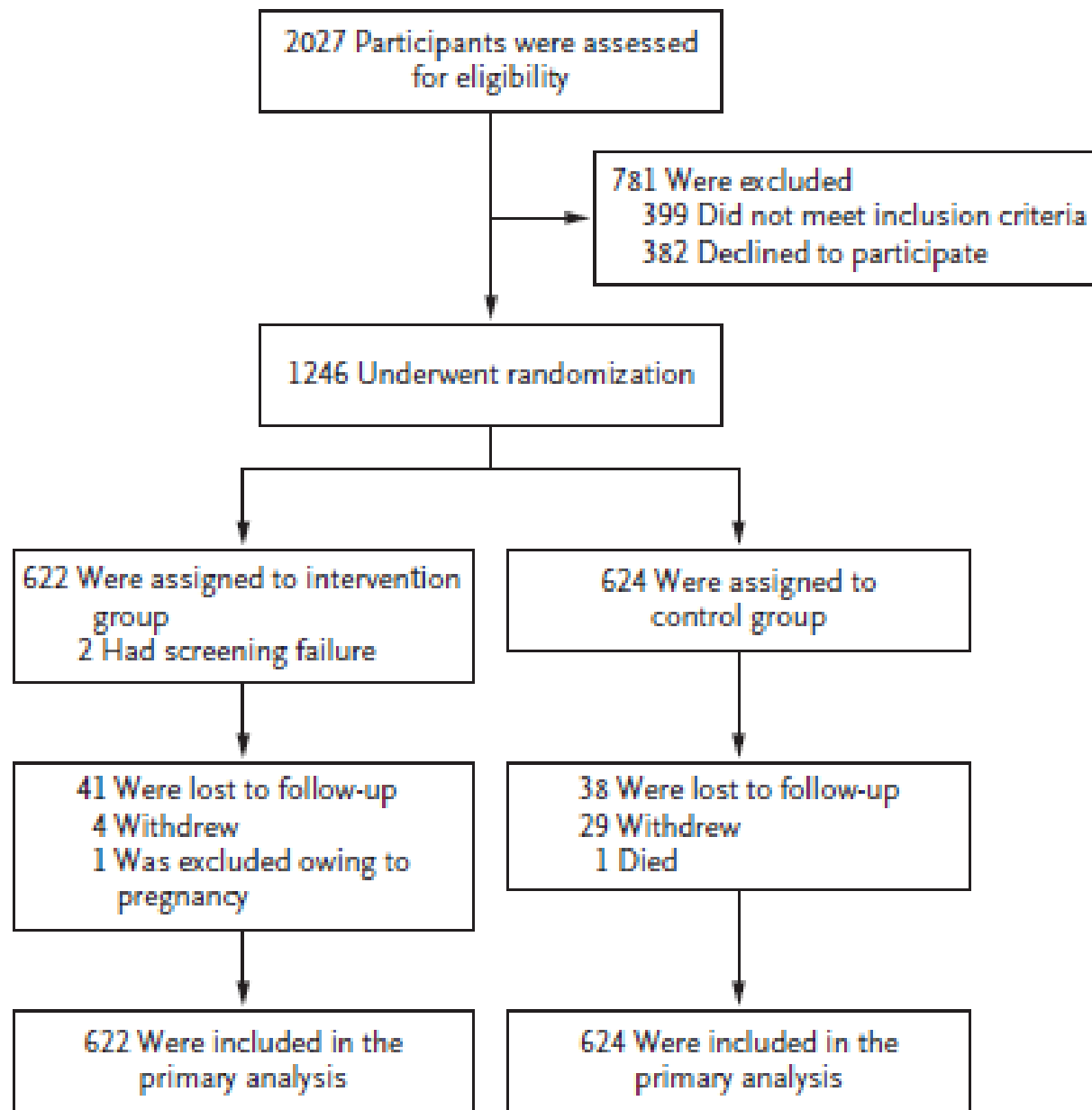
## Sicherheit:

- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SAE)
- Unerwünschte Ereignisse (AE)

-> validiert durch Durchsicht der Krankenakten, mit unabhängiger Validierung durch Adjudikationskommittee

## Toxikologie:

- Ausgeatmete Luft: Kohlenmonoxid
- Urin: Metaboliten von Nikotin, Tabakspezifische Nitrosamine, Flüchtige organische Verbindungen (FOV), Polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe (PAK)



**Figure 1.** Enrollment, Assignment, and Follow-up.



	Kontrollgruppe	Interventionsgruppe
	N=624	N=622
<b>Alter in Jahren - Median (IQR)</b>	39 (30 - 52)	37 (28 - 51)
<b>Frauen - Anzahl (%)</b>	295 (47.3)	290 (46.6)
<b>Angestellt - Anzahl (%)</b>	465 (74.5)	438 (70.4)
<b>Höchster Bildungsabschluss - Anzahl (%)</b>		
Obligatorische Schule; andere; keine	45 (7.2)	50 (8.0)
Sekundarschulbildung	277 (44.4)	291 (46.8)
Tertiäre Bildung	302 (48.4)	281 (45.2)
<b>Alter, in dem mit dem Rauchen begonnen wurde, Jahren - Median (IQR)</b>	16 (15 - 19)	16 (15 - 18)
<b>Anzahl der Zigaretten pro Tag - Median (IQR)</b>	15 (10 - 20)	15 (10 - 20)
<b>Frühere Aufhörversuche (mindestens einer) - Anzahl (%)</b>	530 (84.9)	531 (85.4)
<b>Fagerström-Test für Tabakabhängigkeit - Mittelwert (SD)</b>	4.4 ± 2.3	4.3 ± 2.3
<b>Ausgeatmete CO-Wert<sup>s</sup> - Median (IQR) - p.p.m.</b>	20 (12 - 29)	20 (13 - 29)

## Einnahme von Studienprodukten und weiteren Hilfsmitteln zur Raucherentwöhnung

Einhaltung der Produkte	Kontrollgruppe	Interventionsgruppe
<b>Absicht, das Produkt am Ende der Basisuntersuchung zu verwenden:</b>		
- Nikotinersatztherapie, N (% der bei Studienbeginn eingeschlossenen)	512 (82.1%)	225 (36.2%)
- Therapie zur Raucherentwöhnung* , N (% der zu Beginn eingeschlossenen)	37 (5.9%)	7 (1.1%)
<b>Selbstberichteter Konsum in Woche 1 nach dem Zieltermin für den Rauchstopp (telefonische Nachuntersuchung)</b>		
- ENDS-Konsum seit dem letzten Besuch, N (% der während des Besuchs kontaktierten Personen)	<b>21 (3.9%)</b>	<b>538 (95.9%)</b>
- Verwendung einer Nikotinersatztherapie seit dem letzten Besuch, N (% der während des Besuchs kontaktierten Personen)	<b>341 (63.6%)</b>	<b>38 (6.8%)</b>
- Medikamentöse Therapie zur Raucherentwöhnung	<b>22 (4.1%)</b>	<b>3 (0.5%)</b>

# Ergebnisse: Wirksamkeit

Follow-up-Rate 91 % (1130/1243) auf der Grundlage von Selbstauskünften, 62 % (767/1243) bei validierten Ergebnissen

Ergebnis - nein (%)	Kontrollgruppe, n=624	Interventionsgruppe, n=622	Rohes relatives Risiko (95% CI)	Sensitivitätsanalyse Adjustiertes relatives Risiko (95% CI) <sup>1</sup>	Absolute Risikoreduktion (95%CI)
<b>Primäres Ergebnis:</b>					
<b>Kontinuierliche Abstinenz, validiert durch Anabasin und bei fehlendem Anabasin durch CO</b>	102 (16.4)	180 (29.0)	1.77 (1.43 - 2.20)	1.71 (1.39 - 2.11)	12.7 (8.1 - 17.3)
<b>Sekundäre Ergebnisse:</b>					
<b>Kontinuierliche Abstinenz, ohne biochemische Validierung</b>	146 (23.4)	237 (38.2)	1.63 (1.37 - 1.94)	1.57 (1.33 - 1.86)	14.8 (9.7 - 19.9)
<b>7 Tage Punktprävalenzabstinenz, ohne biochemische Validierung</b>	200 (32.1)	332 (53.5)	1.67 (1.46 - 1.91)	1.56 (1.37 - 1.78)	21.4 (16.1 - 26.8)

# Ergebnisse: Exposition nach 6 Monaten (7-Tage PP)

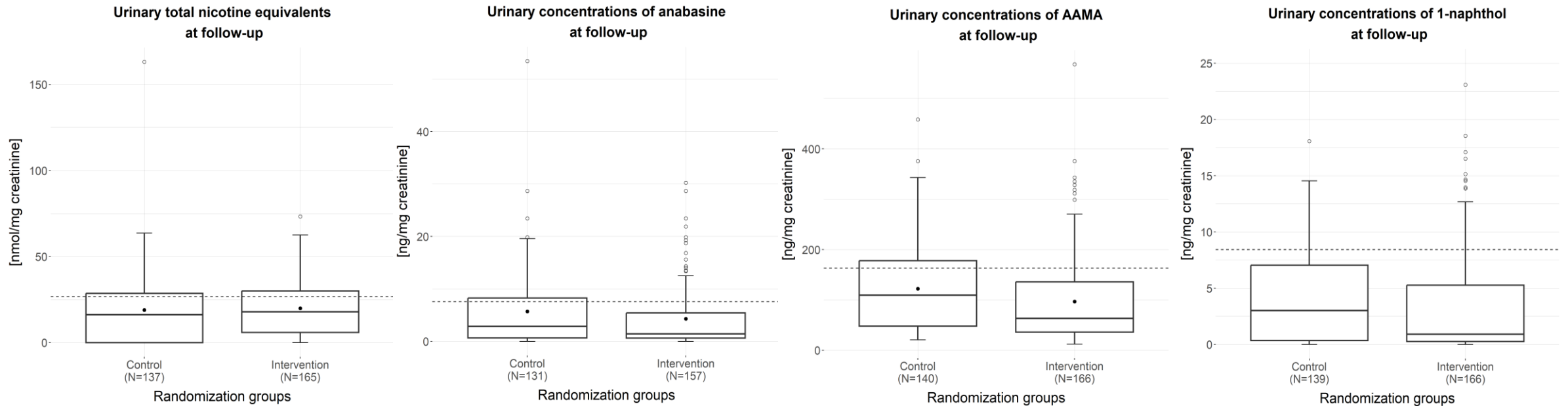
	Kontrolle N=504	Intervention N=552	Unterschied
	%	%	%
<b>Keine Tabakzigaretten</b>	<b>38.5</b>	<b>59.6</b>	<b>+21.1</b>
- Keine ENDS und keine Tabakzigaretten	35.5	11.2	-24.3
- ENDS-Nutzer und keine Tabakzigaretten	<b>3.0</b>	<b>48.4</b>	<b>+45.5</b>
ohne Nikotin in ENDS	2.0	9.1	+8.1
mit Nikotin in ENDS	1.0	39.3	+39.3
<b>Kein Nikotin</b>	<b>33.7</b>	<b>20.1</b>	<b>+13.6</b>
<b>Tabakzigaretten</b>	<b>61.5</b>	<b>40.4</b>	<b>-21.1</b>
- ENDS und Tabakzigaretten (Doppelbenutzende)	3.6	18.3	+15.1
- Keine ENDS und Tabakzigaretten (Rauchende)	58.3	21.1	-36.2

# Ergebnisse: Sicherheit

- **Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SAE)**
  - 26 SAE bei 25 (4,0 %) Teilnehmern in der Interventionsgruppe
  - 34 SAE bei 31 (5,0%) Teilnehmern der Kontrollgruppe
    - **RR 0.81; 95%CI: 0.48 bis 1.36**
- **Unerwünschte Ereignisse (AE)**
  - 272 (43,9%) Teilnehmer meldeten 425 AE in der Interventionsgruppe
  - 229 (36,7 %) Teilnehmer meldeten 366 AE in der Kontrollgruppe
    - **RR: 1.19; 95%CI: 1.04 bis 1.37**

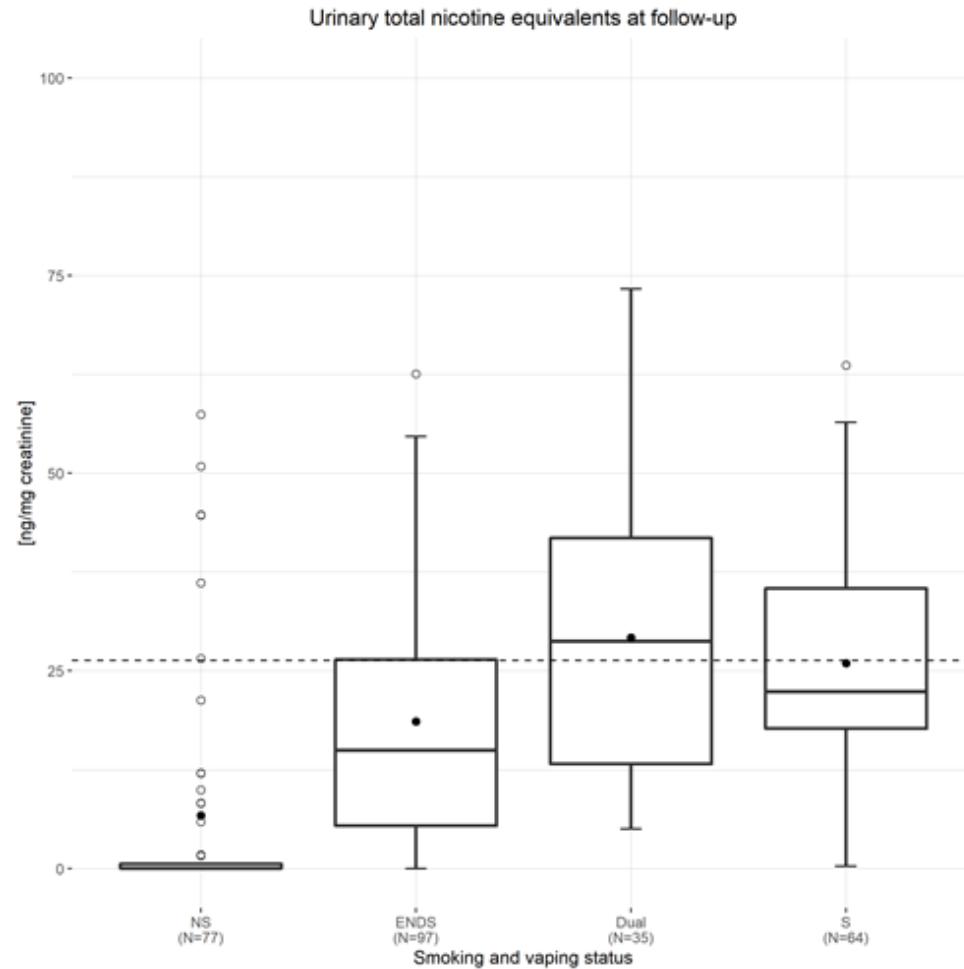
# Ergebnisse: Toxikologie

- Analyse der Biomarker im Urin von 306 Teilnehmern bei der ersten Visite und nach 6 Monaten
- Vergleich von Interventions- und Kontrollgruppen nach 6 Monaten von gesamt Nikotin, Exposition zu gerauchte Tabakprodukte (Anabasin), Metaboliten von OFV (AAMA), und Metaboliten von PAK (1-naphthol).

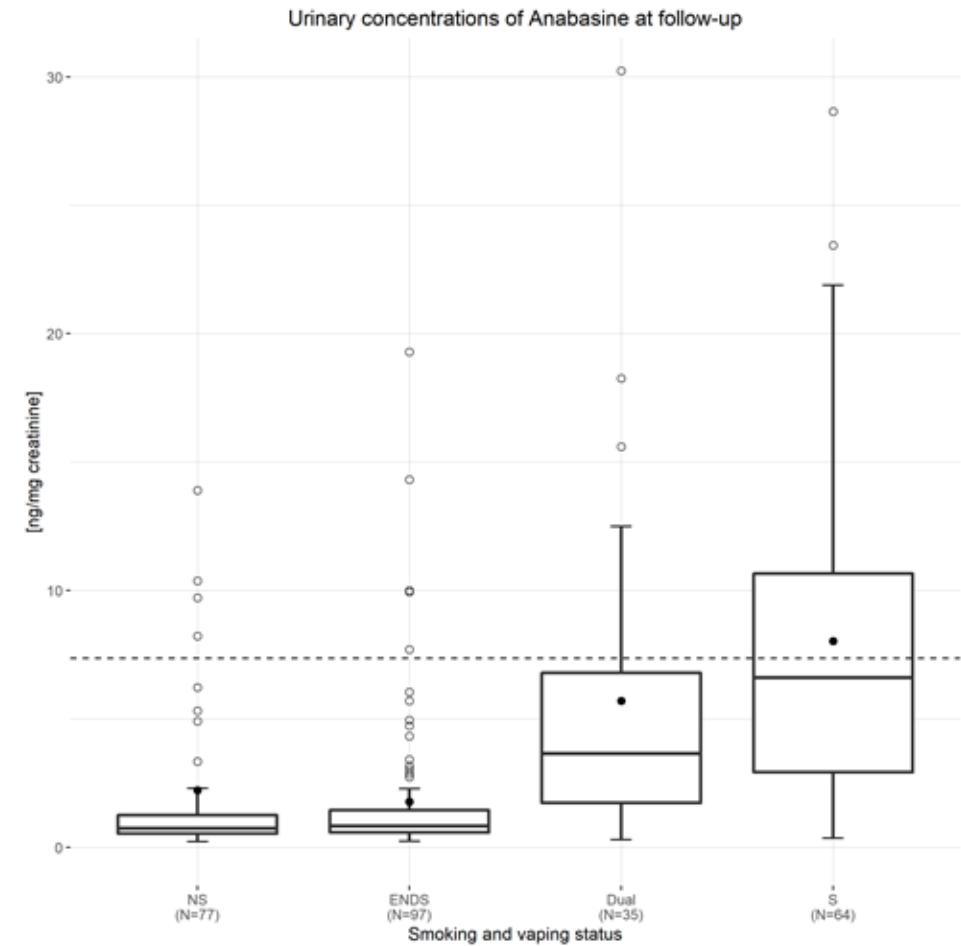


# Ergebnisse: Toxikologie nach Raucher- und Dampferstatus

## Total Nikotin Exposition



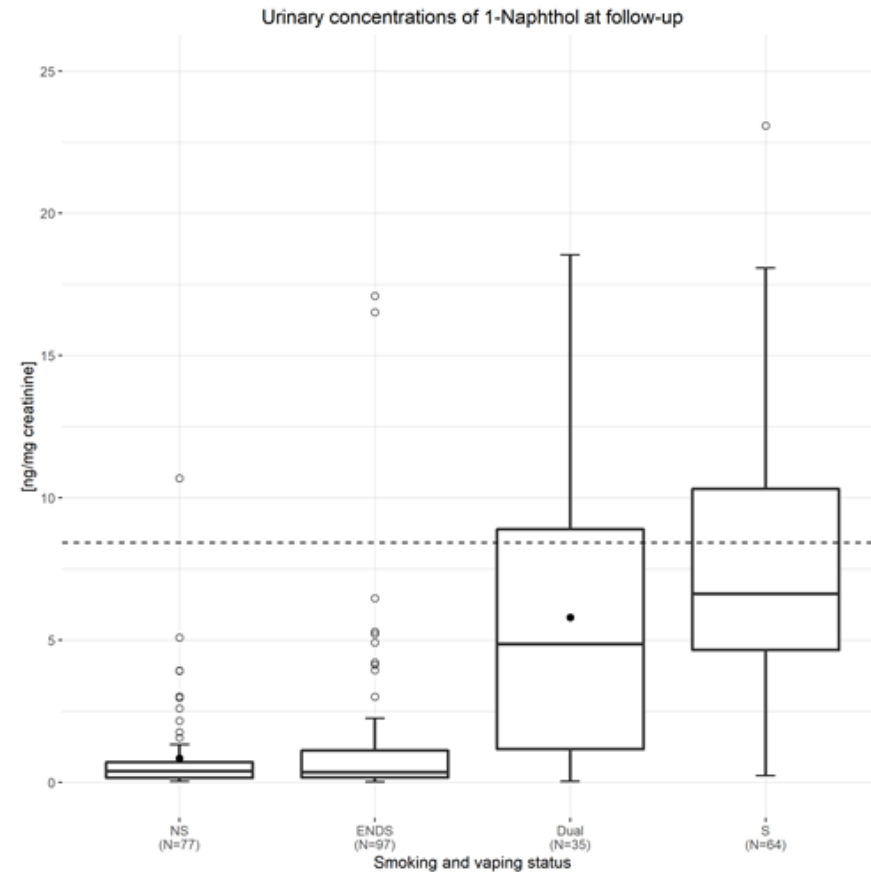
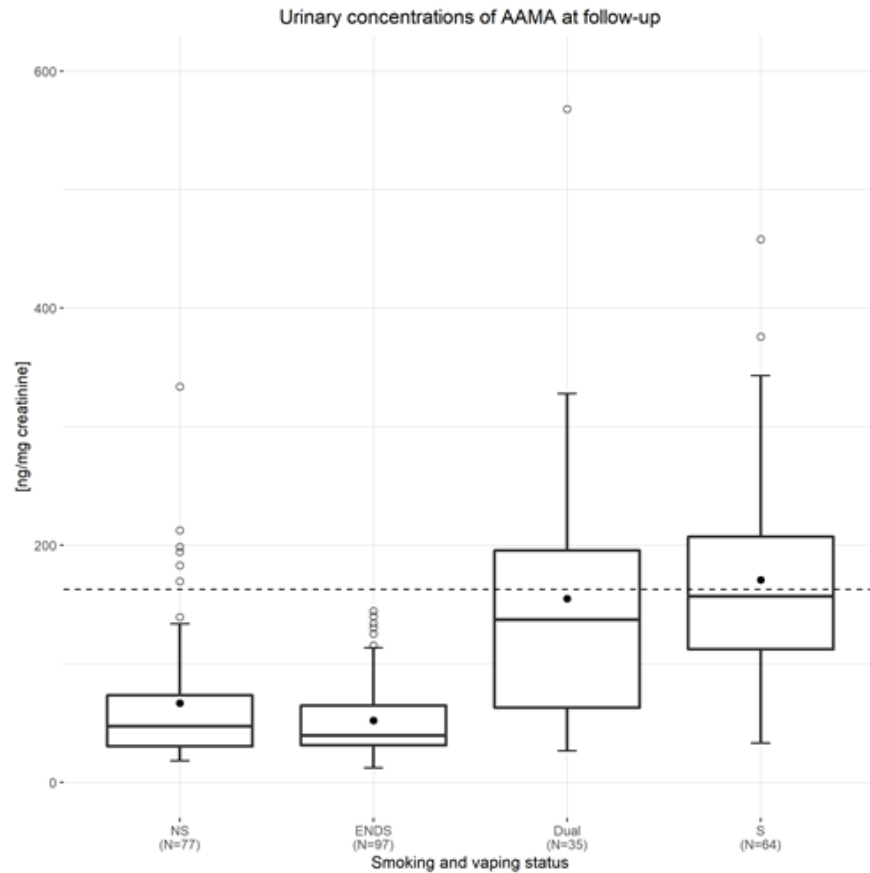
## Anabasin (gerauchtem Tabakkonsum)



# Ergebnisse: Toxikologie nach Raucher- und Dampferstatus

Metaboliten flüchtiger organischer Verbindungen (FOV)

Metaboliten von polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffen (PAK)





# Schlussfolgerung

In der Grundversorgung führen ENDS in Zusatz zu Standardberatung zum Rauchstopp (SOC), verglichen mit SOC allein zu einer:

- Erhöhung der Abstinenzrate von Tabakzigaretten bei gleichzeitiger Verringerung der Nikotinabstinenz von Tabak, ENDS oder NRT

## Bedeutung

Gesundheitsfachpersonen sollen rauchende Personen informieren, dass ENDS im Durchschnitt helfen, mit dem Zigarettenrauchen aufzuhören, aber nicht unbedingt, mit dem Nikotin aufzuhören.

# Vielen Dank an das ESTxENDS-Team!

## Studienteam:

- **Bern:** Anna Schöni, Stéphanie Baggio, Julian Jakob, Kali Tal, Mirah J. Stuber, Moa Lina Haller, Martin Feller, Nicolas Rodondi, Sven Trelle, Sheila Appadoo, Andreas Limacher, Mattia Branca, Jean-Benoît Rossel, Maria Schüpbach, Lukas Ehrsam, Rylana Wenger, Tanja Flückiger, Dijana Andrijanic, Nathalie Schwab
- **Lausanne:** Aurélie Berthet, Isabelle Jacot-Sadowski, Ivan Berlin, Nicolas Sambiasco, Nancy B. Hopf, Isabelle Petitgenet
- **Genf:** Jean-Paul Humair, Rodrigo Casagrande Tango, Betty Lecomte-Peillon
- **Zürich:** Anja Frei, Alexandra Strassmann, Philip Bruggmann
- **St-Gallen:** Florent Baty, Martin Brutsche, Susanne Pohle, Flora Filipin-Horvat, Mariann Rapold Stegmaier, Esther Bürki

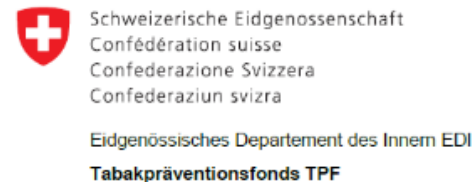
**Unabhängiges Adjudikationskommittee:** Baris Gencer, Carole E. Aubert

**Data Safety and Monitoring Board (DSMB):** Karl Swedberg, Hans Wedel, Erich Russi

-> **Studienteilnehmende und weitere Stakeholder!**

**Finanzierung:**

<https://www.estxends.ch/>



**krebsforschung schweiz**  
recherche suisse contre le cancer  
ricerca svizzera contro il cancro  
**swiss cancer research**

