

E-SIGARETTER KAN ØKE RISIKOEN FOR KARDIOVASKULÆR SYKDOM

Utdrag fra bacheloroppgave

Student: Tor Anders Mangschau Hammervold, Aarhus Universitet

Veileder: Niels Henrik Buus, Institut for Biomedicin, Health, Aarhus Universitet

Sammendrag

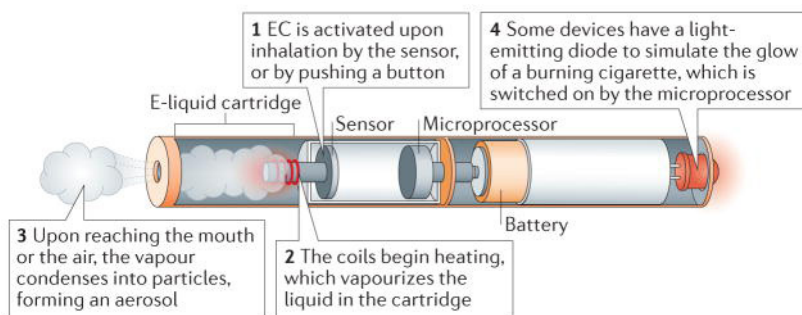
Studien er utført som en gjennomgang av litteraturen på e-sigaretter og kardiovaskulær sykdom, herunder kliniske studier av akutte kardiovaskulære virkninger, randomiserte studier, epidemiologiske studier og tidligere systematiske litteraturgjennomganger. E-sigaretter synes å være assosiert med kardiovaskulær sykdom, men flere prospektive studier er nødvendig.

Objective: To investigate the association between the use of electronic cigarettes and cardiovascular disease.

Methods: Studies concerning the matter were sought in PubMed and selected for further analysis. The articles were divided into four categories based on their design and primary outcomes. A total of seven original studies and three reviews were found and used in this assignment.

Results: Eight of the ten selected articles showed association between electronic cigarette use and either cardiovascular disease or predictors of cardiovascular disease. Two of the studies did not show an association.

Conclusion: The results indicate some association between the use of electronic cigarettes and cardiovascular disease. Longitudinal studies are required to clarify the causal effects of electronic cigarettes on cardiovascular disease.



Figur 1. Modell av e-sigaret med forskjellige komponenter. Vennligst utlånt av Neal Benowitz.

E-sigaretter markedsføres og er av mange oppfattet som et sunnere alternativ til tradisjonelle sigaretter. Delvis på grunn av denne markedsføringen har bruken av e-sigaretter økt blant røykere, tidligere røykere og ikke-røykere det siste tiåret (1, 2). Til tross for at e-sigaretter markedsføres som sunne, er de langsiktige kardiovaskulære virkningene stort sett ukjente (3). I denne studentopp-

gaven fra Aarhus Universitet i Danmark forsøkes det å belyse den tilgjengelige vitenskapelige litteraturen på området.

E-sigaretter ble introdusert på det amerikanske markedet i 2007. De har forskjellige størrelser og teknologi, men har til felles at de består av et batteri, et varmelement og en beholder fylt med «dampvæske» (4). Dampvæskene varierer

betydelig i innhold og nikotinkonsentrasjon, typisk mellom 3-48 mg/ml (5). E-sigaretter bør derfor oppfattes som en rekke forskjellige produkter.

Artikler til denne oppgaven ble funnet ved søk i PubMed i oktober 2019. Syv studier og tre systematiske litteraturgjennomganger ble valgt ved systematisk søk og skanning av titler og abstrakter. De ti artiklene ble delt i fire kategorier etter design og utfall.

Kategori 1 består av kliniske studier som undersøker de akutte kardiovaskulære virkningene av e-sigaretter. Kategori 2 består av randomiserte kliniske studier som ser på e-sigaretter som verktøy ved røykeslutt, med kardiovaskulære hendelser som sekundært utfall. Dette var de eneste tilgjengelige langtids-randomiserte studiene om kardiovaskulære virkninger av e-sigaretter. Kategori 3 består av epidemiologiske tverrsnittstudier som undersøker sammenhengen mellom e-sigaretter og å ha gjennomgått et myokardinfarkt. Kategori 4 består av systematiske litteraturgjennomganger av den tilgjengelige litteraturen på e-sigaretter og kardiovaskulær sykdom.

Kategori 1 – akutte kardiovaskulære effekter i kliniske studier

Chaumont et al., Franzen et al. og Vlachopoulos et al. undersøkte akutte kardiovaskulære effekter etter e-sigaretter med studiepopulasjoner fra 15-25 personer (6-8). I de forskjellige studiene ble det brukt forskjellige typer dampevæske med forskjellig nikotininnhold. Forsøkspersonene var blindet for nikotininnhold i dampvæskene. Alle studiene viste dog signifikant økt hjertefrekvens, pulsølgehastighet og økt systolisk og økt diastolisk blodtrykk hos forsøkspersonene etter bruk av e-sigaretter med nikotin i forhold til utgangspunktet og i forhold til e-sigaretter uten nikotin. Chaumont et al. og Franzen et al. fant også augmentasjonsindeks (AI), justert for hjertefrekvens = 75 (AI x 75), som er et mål på økt sentralt blodtrykk når en fremadrettet pulsølge reflekteres fra periferien. Også AI x 75 steg signifikant i forhold til utgangspunktet.

Artiklene i kategori 1 finner alle signifikant forhøyede parametere rela-

tert til kardiovaskulær risiko akutt etter e-sigaretter.

Kategori 2 – randomiserte kontrollerte studier

De eneste randomiserte, kontrollerte kliniske studiene om e-sigaretter med oppfølgingstid på flere måneder er utført av Bullen et al. og Caponnetto et al. (9, 10). Det primære utfallet i studiene er verifisert røykestopp, og kardiovaskulære hendelser er sekundære utfall. Henholdsvis 657 og 300 røykere ble randomisert til nikotinplaster eller e-sigaretter med eller uten nikotin. Oppfølgingstiden var henholdsvis 6 og 12 måneder. Bullen et al. fant ingen data som kunne avklare assosiasjon mellom kardiovaskulære hendelser og e-sigaretter. Ingen kardiovaskulære hendelser ble registrert under oppfølgingsperioden i studien utført av Caponnetto et al. En kausal sammenheng mellom e-sigaretter og kardiovaskulære hendelser er foreløpig ikke belyst i tilstrekkelig store intervensjonsstudier.

Kategori 3 – epidemiologiske tverrsnittstudier

To store epidemiologiske tverrsnittstudier hvor man undersøker assosiasjon mellom e-sigaretter, sigarettøyking og myokardinfarkt er utført i USA.

Alzahrani et al. utførte logistisk regresjonsanalyse av data fra The National Health Interview Surveys I 2014 (n = 36 697) og 2016 (n = 33028), justert for potensielle konfundere som demografi og helsekarakteristika. Daglig e-sigaretter bruk var assosiert med økt odds for myokardinfarkt (OR = 1,79, p = 0,004). Det samme gjelder daglig sigarettøyking (OR = 2,72, p < 0,001), justert for konfundere. Man fant ingen signifikant sammenheng mellom sporadisk e-sigaretter bruk og myokardinfarkt. Forfatterne konkluderte at daglig e-sigaretter bruk er uavhengig assosiert med økt odds for myokardinfarkt (11).

Bhatta og Glantz analyserte ved logistisk regresjonsanalyse data fra The Population Assessment of Tobacco and Health av data fra to perioder: periode 1 (n=32 320, data fra september 2013-december 2014) og periode 2 (n=28 362, data fra oktober 2014-oktober 2015).

Analysen viste uavhengig assosiasjon mellom både daglig e-sigarettbruk (OR = 2,25, $p = 0,010$) og sporadisk e-sigarettbruk (OR = 1,99, $p = 0,024$) og myokardinfarkt med signifikant dose-respons ($p < 0,0005$). Daglig sigarettøyking var assosiert med større OR for myokardinfarkt (OR = 2,95, $p < 0,001$). Sammenlignet med en som aldri har røyket eller brukt e-sigarett har personer som både røyker og bruker e-sigarett daglig en oddsratio på 6,64. Det hadde ingen predikasjonsverdi å ha et myokardinfarkt ved periode 1 og å bruke e-sigarett ved periode 2, hvilket indikerer at revers kausalitet ikke forklarer assosiasjonen mellom e-sigarettbruk og myokardinfarkt. Å skifte fra daglig sigarettøyking til daglig e-sigarettbruk reduserte ikke risikoen for myokardinfarkt signifikant. Forfatterne konkluderte at e-sigarett ikke bør anbefales som et tryggere alternativ til sigaretter og ikke bør anbefales som røykestopp-verktøy for pasienter som har hatt eller er i risiko for å få myokardinfarkt (4).

Artiklene i kategori 3 finner assosiasjon mellom e-sigarettbruk og myokardinfarkt etter justering for konfundere.

Kategori 4 – systematiske litteraturgjennomganger

Skotsimara et al. søkte systematisk etter litteratur om kardiovaskulære effekter av e-sigaretter i PubMed fra januar 2000 til november 2017, som resulterte i 26 utvalgte artikler. En metaanalyse av akutte kardiovaskulære effekter ble utført og viste akutt stigning i hjertefrekvens og systolisk og diastolisk blodtrykk. Tverrsnittstudien av Alzahrani et al. var den eneste publiserte observasjonelle studien da studien ble utført. Forfatterne konkluderer med at litteraturen er bekymringsfull og at inntil videre studier gjennomføres bør e-sigaretter ikke oppfattes som et kardiovaskulært trygt produkt (3).

MacDonald og Middlekauff gjennomgikk litteratur om kardiovaskulære effekter av e-sigaretter. De fant at virkningene på biomarkører kan indikere økt kardiovaskulær risiko, etter funn av akutt økt oksidativt stress, inflammasjon, vaskulær dysfunksjon samt trombogener og sympatogene veier. Forfatterne konkluderer

at funnene trolig er forenlige med nikotins virkninger, men at de kan være mer skadelige enn tidligere antatt. Til tross for dette er e-sigaretter trolig mindre skadelige enn sigaretter (12).

Benowitz og Fraiman presenterer data om hvordan e-sigaretter påvirker det kardiovaskulære system og sammenligner kardiovaskulær toksisitet av sigaretter med kardiovaskulær toksisitet av e-sigaretter. Da studien ble gjennomført, var det ingen tilgjengelige empirisk data om kardiovaskulære hendelser blant e-sigaretterbrukere. Forfatterne konkluderer med at e-sigaretter ser ut til å være et bedre alternativ enn sigaretter, selv om de langsiktige kardiovaskulære virkningene er ukjente (13).

Litteraturgjennomgangene i kategori 4 enes om at e-sigarettbruk er skadelig for kardiovaskulær helse. De enes ikke om hvor skadelige e-sigaretter er i forhold til sigaretter.

Diskusjon

Åtte av ti inkluderte artikler viser assosiasjon mellom e-sigarettbruk og negative kardiovaskulære virkninger (3, 4, 6-8, 11-13). Resultatene bør tolkes med forsiktig på bakgrunn av små studiepopulasjoner og mulighet for konfundere, *recall bias* og revers kausalitet. *Recall bias* vil i denne sammenheng bety at studiedeltagerne som gjennomgår et myokardinfarkt husker mulige årsaker bedre eller annerledes enn dem som ikke gjennomgår et myokardinfarkt. Revers kausalitet i denne sammenhengen vil være hvis de som gjennomgår et myokardinfarkt begynner med e-sigaretter etter myokardinfarkt, så myokardinfarkt leder til e-sigarettbruk og ikke omvendt.

To av de ti artiklene viste ingen assosiasjon mellom e-sigarettbruk og kardiovaskulære hendelser (9, 10). Studiene i kategori 1 er små og av varierende kvalitet. De viser dog entydig at e-sigarettbruk akutt forverret hemodynamikk.

Studiene i kategori 2 var de eneste tilgjengelige relevante kliniske studiene om e-sigaretter og ble inkludert til tross for at de primært ikke undersøker potensielle farer ved e-sigarettbruk. Begrenset studiepopulasjon og oppfølgingstid kan forklare at man ikke fant kardiovaskulære hendelser.

Epidemiologiske studier om e-sigaretter er vanskelig å designe og tolke, fordi den kompakte majoritet av e-sigaretterbrukere i alder assosiert med kardiovaskulær sykdom enten er nåværende eller tidligere røykere. Man kan sammenligne tidligere røykere som har gått over til e-sigaretter med tidligere røykere som har sluttet. Røykere som også bruker e-sigaretter, kan sammenlignes med røykere som ikke bruker e-sigaretter. Artiklene i kategori 3 kan ikke brukes til å bestemme kausalitet fordi den tidsmessige sammenhengen ikke er kjent ved en tverrsnittsstudie, og det kan oppstå revers kausalitet. Forfatterne kommenterer at det trolig vil gå flere år før e-sigaretter har gjennomgått nok antall myokardinfarkter til å gjennomføre meningsfulle longitudinelle analyser. Dette er bekymringsfullt fordi mange i mellomtiden bruker e-sigaretter i stor skala, og tror det er et trygt alternativ til sigaretter. Data presentert i studien av Bhatta og Glantz tyder på at e-sigaretter er mer skadelige enn det som presenteres i litteraturgjennomgangene i kategori 4. Dette kan skyldes at studien ikke var publisert da litteraturgjennomgangene ble publisert. Begge artiklene i kategori 3 finner assosiasjon mellom e-sigaretterbruk og økt odds for myokardinfarkt, som styrker evidensen for en sann assosiasjon. Bhatta og Glantz finner at dobbelbruk av sigaretter og e-sigaretter er farligere enn å bruke et av produktene alene, og at å bytte fra sigaretter til e-sigaretter ikke var assosiert med signifikant redusert risiko for myokardinfarkt (4).

Konklusjon

Gjennomgangen av litteraturen indikerer at e-sigaretterbruk er mindre skadelig enn sigarettøyking, men likevel assosiert med kardiovaskulær sykdom. Dessuten viser litteraturen at e-sigaretterbruk er assosiert med signifikant høyere sannsynlighet for myokardinfarkt ($p = 0,01$) (4). Det virker lite sannsynlig at assosiasjonen alene kan forklares av revers kausalitet. Flere longitudinelle studier er nødvendige for å tydeliggjøre virkningene av e-sigaretter på kardiovaskulær sykdom.

Referanser

1. Coleman BN, Rostron B, Johnson SE et al. Electronic cigarette use among US adults in the population assessment of tobacco and health (PATH) study, 2013-2014. *Tob Control* 2017; 26: e117-e26.
2. Glantz SA, Bareham DW. E-cigarettes: Use, effects on smoking, risks, and policy implications. *Annu Rev Public Health* 2018; 39: 215-35.
3. Skotsimara G, Antonopoulos AS, Oikonomou E et al. Cardiovascular effects of electronic cigarettes: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Prev Cardiol* 2019; 26: 1219-28.
4. Bhatta DN, Glantz SA. Electronic cigarette use and myocardial infarction among adults in the US population assessment of tobacco and health. *J Am Heart Assoc* 2019; 8: e012317.
5. Wagener TL, Floyd EL, Stepanov I et al. Have combustible cigarettes met their match? The nicotine delivery profiles and harmful constituent exposures of second-generation and third-generation electronic cigarette users. *Tob Control* 2017; 26: e23-e8.
6. Chaumont M, de Becker B, Zaher W et al. Differential Effects of E-Cigarette on Microvascular Endothelial Function, Arterial Stiffness and Oxidative Stress: A Randomized Crossover Trial. *Sci Rep* 2018; 8: 10378.
7. Franzen KF, Willig J, Cayo Talavera S et al. E-cigarettes and cigarettes worsen peripheral and central hemodynamics as well as arterial stiffness: A randomized, double-blinded pilot study. *Vas Med* 2018; 23: 419-25.
8. Vlachopoulos C, Ioakeimidis N, Abdelrasoul M et al. Electronic cigarette smoking increases aortic stiffness and blood pressure in young smokers. *J Am Coll Cardiol* 2016; 67: 2802-3.
9. Bullen C, Howe C, Laugesen M, et al. Electronic cigarettes for smoking cessation: a randomised controlled trial. *Lancet* 2013; 382:1629-37.
10. Caponnetto P, Campagna D, Cibella F et al. Efficacy and Safety of an eElectronic cigarette (ECLAT) as tobacco cigarette substitute: a prospective 12-month randomized control design study. *PLoS One* 2013; 8: e66317.
11. Alzahrani T, Pena I, Temesgen N et al. Association between electronic cigarette use and myocardial infarction. *Am J Prev Med* 2018; 55: 455-61.
12. MacDonald A, Middlekauff HR. Electronic cigarettes and cardiovascular health: what do we know so far? *Vasc Health Risk Manag* 2019; 15: 159-74.
13. Benowitz NL, Fraiman JB. Cardiovascular effects of electronic cigarettes. *Nat Rev Cardiol* 2017; 14: 447-56.