

Effet des systèmes électroniques de distribution de nicotine sur l'abstinence de cigarettes chez les fumeurs qui n'ont pas l'intention d'arrêter de fumer : Analyse exploratoire d'un essai randomisé contrôlé par placebo

Jonathan Foulds, Caroline O. Cobb, Miao Shan Yen, Susan Veldheer, Phoebe Brosnan, Jessica Yingst, Shari Hrabovsky, Alexa A Lopez, Sophia I. Allen, Christopher Bullen, Xi Wang, Chris Sciamanna, Erin Hammett, Breianna L. Hummer, Courtney Lester, John P. Richie Jr., Nadia Chowdhury, Jacob T. Graham, Le Kang, Shumei Sun, Thomas Eissenberg

RÉSUMÉ

Introduction

La mesure dans laquelle l'utilisation de systèmes électroniques d'administration de nicotine (ENDS) pour réduire le tabagisme conduit à l'abstinence de cigarettes chez les fumeurs qui n'ont pas l'intention d'arrêter de fumer n'est pas claire. Cette analyse exploratoire a examiné les effets des ENDS délivrant différentes quantités de nicotine sur l'abstinence de cigarettes jusqu'à 24 semaines de suivi, en comparaison avec un placebo ou un substitut comportemental.

Méthodes

Ce test à quatre volets en groupes parallèles, randomisé et contrôlé par placebo, s'est déroulé dans deux centres médicaux universitaires aux États-Unis (Penn State Hershey et Virginia Commonwealth University). Les participants étaient des fumeurs adultes actuels (N=520) désireux de réduire leur consommation de tabac mais ne prévoyant pas d'arrêter. Ils ont reçu de brefs conseils et ont été répartis au hasard dans l'une des quatre conditions de 24 semaines, recevant soit un ENDS de type eGo associé à un liquide à base de nicotine de 0, 8 ou 36 mg/ml (double aveugle), soit un tube en forme de cigarette, comme substitut de cigarette (CS). La consommation quotidienne de cigarettes autodéclarée et le monoxyde de carbone (CO) expiré ont été mesurés à toutes les visites de l'étude. Les résultats comprenaient l'abstinence de cigarettes pendant 7 jours en intention de traiter, confirmée biochimiquement par le CO expiré 24 semaines après la randomisation.

Résultats

Après 24 semaines, un nombre significativement plus élevé de participants dans la condition 36 mg/ml (14/130, 10,8%) que dans la condition 0 mg/ml (1/130, 0,8%) et la condition CS (4/130, 3,1%) étaient abstinentes (risque relatif = 14 [IC 95%=1,9-104,9] et 3,5 [IC 95%=1,2-10,4], respectivement). Le taux d'abstinence dans la condition 8 mg/ml était de 4,6 % (6/130).

Conclusions

Lorsque les fumeurs cherchant à réduire leur consommation de tabac ont essayé les ENDS, peu ont arrêté de fumer à court terme. Cependant, si les fumeurs continuaient à utiliser un ENDS avec une délivrance de nicotine semblable à celle d'une cigarette, une plus grande proportion d'entre eux passait complètement aux ENDS, par rapport au placebo ou à un substitut de cigarette.

IMPLICATIONS

La mesure dans laquelle l'utilisation de systèmes électroniques d'administration de nicotine (ENDS) pour réduire le tabagisme conduit à l'abstinence de cigarettes chez les fumeurs qui n'ont pas l'intention d'arrêter de fumer n'était pas claire. Cet essai randomisé a révélé que les systèmes électroniques d'administration de nicotine dont la délivrance de nicotine est proche de celle d'une cigarette sont plus efficaces pour aider les fumeurs ambivalents à arrêter de fumer.

Introduction

De nombreux fumeurs qui essaient les systèmes électroniques de distribution de nicotine (ENDS) le font dans l'intention de réduire ou d'arrêter de fumer^{1,2} et certains continuent à pratiquer un "double usage". La mesure, dans laquelle l'utilisation des ENDS pour réduire le tabagisme conduit à une augmentation de l'arrêt du tabac chez les fumeurs qui n'ont pas l'intention initiale d'arrêter de fumer, n'est pas claire.

Un comité d'experts des National Academies of Science Engineering and Medicine³ a conclu qu'il existe des preuves limitées que les ENDS peuvent être des aides efficaces au sevrage tabagique, et des preuves modérées provenant d'essais contrôlés randomisés (ECR) que les ENDS avec nicotine sont plus efficaces que les ENDS sans nicotine. Depuis ce rapport, d'autres essais contrôlés randomisés ont montré que les ENDS augmentaient les taux d'arrêt du tabac^{4,5,6} mais d'autres non^{7,8}. À ce jour, la plupart des ECR sur les ENDS pour le sevrage tabagique ont utilisé des ENDS dont la teneur en nicotine est inconnue ou très faible, et de nombreux ENDS délivrent très peu de nicotine par rapport à une cigarette^{9,10}.

Ce rapport est basé sur des analyses exploratoires d'un essai randomisé contrôlé contre placebo qui était principalement conçu pour examiner les effets de l'utilisation des ENDS sur l'exposition aux substances toxiques chez les fumeurs. Les méthodes et les résultats concernant le principal résultat toxique (4-(méthylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanol, NNAL) ont été rapportés ailleurs^{11,12}. L'article sur le résultat primaire a indiqué que les participants assignés aux ENDS à 36 mg/ml de nicotine ont réduit le NNAL, le monoxyde de carbone (CO) expiré et la consommation de cigarettes¹². Nous présentons ici des analyses exploratoires qui ont été planifiées avant la levée de l'aveugle sur l'ensemble des données, et qui ont été conçues pour examiner les effets des ENDS avec différents profils de délivrance de nicotine¹³ sur l'abstinence de cigarettes chez les fumeurs actuels qui n'ont pas l'intention d'arrêter. Nous avons émis l'hypothèse d'une "réduction de la consommation de cigarettes combustibles liée à la concentration en nicotine des ECIG" (SAP, p5), c'est-à-dire que les ENDS à 36 mg/ml de concentration en nicotine entraîneraient une plus grande abstinence de cigarettes.

Méthodes

Participants

Les participants étaient 520 fumeurs adultes de ≥ 10 cigarettes par jour (CPJ) qui souhaitaient réduire leur consommation de cigarettes de cinquante pour cent mais qui n'avaient pas l'intention d'arrêter de fumer dans les six prochains mois. Pour être inclus, les volontaires devaient être âgés de 21 à 65 ans, souffler un CO expiré de > 9 parties par million (ppm) lors de l'évaluation et ne pas avoir fait de tentative d'arrêt ou utilisé un médicament de sevrage tabagique au cours du mois précédent. Les participants pouvaient avoir utilisé un produit ENDS auparavant, mais pas pendant plus de 5 jours sur les 28 jours précédents. Les exclusions comprenaient tout trouble médical ou médicament signalé susceptible d'affecter la sécurité des participants ou les données sur les biomarqueurs (par exemple, grossesse, conditions médicales ou psychiatriques graves et instables, ou consommation hebdomadaire ou plus importante de drogues illégales). Les critères d'inclusion/exclusion complets ont été publiés^{11,12} et sont disponibles dans le supplément 1.

Le recrutement a eu lieu entre le 22 juillet 2015 et le 16 novembre 2017, et les suivis se sont terminés en juin 2018, au Penn State Medical Center à Hershey, Pennsylvanie, (n=300), et à la Virginia Commonwealth University à Richmond, Virginie, (n=220), tous deux aux États-Unis.

Design

Il s'agissait d'un essai randomisé à quatre volets et groupes parallèles, contrôlé par placebo, les trois conditions ENDS étant administrées en double-aveugle^{11,12}. Les participants ont été répartis au hasard dans l'une des quatre conditions de 24 semaines et ont reçu soit un ENDS de type eGo couplé à un liquide nicotinique de 0, 8 ou 36 mg/ml, avec un arôme de tabac ou de menthol (les participants ont choisi l'arôme), soit un tube en plastique en forme de cigarette sans électronique ni aérosol, à utiliser comme substitut de cigarette (CS). Les produits de l'étude ont été fournis gratuitement pendant une durée maximale de 24 semaines. Dans des études de laboratoire antérieures, après 10 bouffées sur 5 minutes sur le même dispositif ENDS utilisé dans cet essai, les liquides de 8 mg/ml et 36 mg/ml ont donné une augmentation des concentrations de nicotine dans le sang de 6 ng/ml et 13 ng/ml¹³. Le liquide nicotinique de 36 mg/ml utilisé avec ce dispositif délivre donc une augmentation de la nicotine proche de celle résultant de la consommation d'une cigarette (environ 15 ng/ml)¹³.

Procédures

Les participants ont été recrutés par le biais de publicités pour l'étude, notamment par voie imprimée, radio et en ligne. Ils ont assisté à une visite de dépistage et, lors de la visite de randomisation suivante (semaine 0), il leur a été demandé d'utiliser le produit qui leur avait été attribué pour les aider à réduire leur consommation de cigarettes de 50 % jusqu'à la semaine 2, puis de 75 % ou plus par la suite (par rapport à la situation de départ). Les instructions destinées aux participants ont été conçues pour être relativement simples et génériques après qu'ils aient été informés de la manière d'utiliser le produit de l'étude. Par exemple, lors de la visite de randomisation, on a dit à tous les participants : *"Comme vous l'avez appris pendant la procédure de consentement, on vous demande de réduire votre consommation de cigarettes traditionnelles tout au long de cette étude. Demain, vous réduirez de moitié le nombre de cigarettes que vous fumez par jour. Cela signifie que si vous fumez 20 cigarettes par jour, vous ne fumerez désormais pas plus de 10 cigarettes par jour. Vous vous souvenez du*

produit d'étude dont nous venons de parler ? Vous devriez utiliser ce produit d'étude pour remplacer les cigarettes que vous fumez normalement."

Lors de la visite 4 (14e jour), les participants ont été informés de ce qui suit : "Au cours des 14 prochains jours, il vous sera demandé de réduire un peu plus votre consommation de cigarettes. Auparavant, nous vous avons demandé de réduire votre consommation de cigarettes de moitié. Maintenant, nous allons vous demander de réduire votre consommation de cigarettes de 75 % par rapport à votre niveau de base. Cela signifie que si vous fumiez 20 cigarettes par jour au début de cette étude, vous allez maintenant essayer de ne fumer que 5 cigarettes par jour."

Lors de la visite 6 (jour 56), les participants ont été informés de ce qui suit : "Au cours des 28 prochains jours, nous voulons que vous vous assuriez que vous continuez à essayer d'atteindre ou de maintenir votre réduction de 75 % de votre consommation de cigarettes. Nous voulons également vous encourager à continuer à utiliser le produit de l'étude pour remplacer les cigarettes que vous avez supprimées."

Les participants ont reçu des cartes-cadeaux d'une valeur approximative de 20 à 40 dollars pour chaque visite effectuée, jusqu'à un total de 400 dollars pour ceux qui ont effectué toutes les procédures de l'étude. Ces paiements étaient destinés à couvrir les frais de temps et de déplacement et n'étaient pas subordonnés à la réduction du tabagisme. La consommation quotidienne de cigarettes autodéclarée et l'utilisation de produits enregistrés dans un journal quotidien sur papier ont été utilisés pour effectuer un suivi chronologique de 7 jours à chacune des 8 visites (aux semaines 1, 2, 4, 8, 12, 16, 20 et 24) pendant la période d'intervention. Le monoxyde de carbone (CO) expiré a été mesuré à chaque visite, permettant de valider l'abstinence de cigarettes déclarée.

Conclusions et analyse statistique

La donnée primaire initiale de ce test était le biomarqueur cancérogène, NNAL, et les résultats sur cette mesure ont été rapportés précédemment¹². L'essai a également recueilli un certain nombre de mesures supplémentaires et les plans pour mener des analyses exploratoires sur celles-ci ont été énoncés dans le plan d'analyse statistique (voir PAS du 3 août 2018 dans l'annexe supplémentaire 2, p16) avant que les analyses de données en aveugle ne soient lancées. Conformément à ce PAS avant que les analyses en aveugle ne soient entreprises, les résultats liés à l'abstinence de cigarettes sont (a) prévalence ponctuelle d'abstinence de cigarettes sur 7 jours (PPA) en intention de traiter, auto-déclarée, confirmée biochimiquement par un CO expiré < 10ppm (PPA sur 7 jours) pour chaque visite jusqu'à 24 semaines après la randomisation (dernière visite de la phase randomisée de l'essai), les personnes ne se présentant pas aux visites étant comptées comme fumeuses. Les autres résultats comprenaient (b) l'abstinence de cigarettes déclarée par les participants eux-mêmes pendant 28 jours ou plus à la semaine 24 (validée biochimiquement par la présence de CO < 10ppm dans l'air expiré aux semaines 20 et 24) (c) le nombre (%) de participants dans chaque groupe qui ont déclaré avoir passé au moins un jour complet sans fumer de cigarette (sans vérification biochimique), de la semaine 1 à la semaine 24, et (d) le nombre total de jours pendant lesquels les participants ont déclaré être abstinent de cigarettes de la semaine 1 à la semaine 24. L'étude mère avait à l'origine la puissance nécessaire pour détecter les effets sur l'exposition aux substances toxiques (NNAL)¹², plutôt que sur l'abstinence de cigarettes, mais avec 130 participants/groupe, il y avait une puissance de 75 % pour détecter comme significative ($p < 0,05$, bilatéral) une différence de 9 % (par exemple 3 % contre 12 %) entre 2 groupes, en utilisant le test exact de Fisher (calcul de puissance post-hoc). Les tests exacts de Fisher ont été utilisés pour comparer les proportions d'abstinents entre les groupes. Le test de la somme des rangs de Wilcoxon a été utilisé pour comparer le nombre de jours d'abstinence. Les intervalles de confiance à 95 % des différences ont été calculés.

L'étude a été approuvée par les comités d'examen institutionnels des deux institutions. Le protocole original de l'étude est publié¹¹ et le plan d'analyse statistique avant l'analyse sans insu est disponible dans le supplément 2. Cette étude a suivi la directive CONSORT (Consolidated Standards for Reporting Trials) pour les essais cliniques randomisés.

Résultats

Les principales caractéristiques de base des quatre groupes randomisés sont présentées dans le tableau 1, montrant qu'ils étaient bien appariés. Le diagramme CONSORT (figure 1) montre que, dans l'ensemble, 332 participants (63,8 %) ont poursuivi leur participation jusqu'à 24 semaines, sans différence significative entre les groupes en ce qui concerne les taux d'abandon¹².

Characteristic	ENDS conditions				Overall (N=520)
	CS (N=130)	0 mg/ml (N=130)	8 mg/ml (N=130)	36 mg/ml (N=130)	
Age in years	46.1±12.4	45.7±11.4	45.6±11.7	47.4±11.1	46.2±11.6
Male sex, % (N)	39.2 (51)	38.5 (50)	38.5 (50)	48.5 (63)	41.2 (214)
Race and Ethnicity, % (N)					
Caucasian/White NH	63.9 (83)	70.8 (92)	66.9 (87)	67.7 (88)	67.3 (350)
African American/Black NH	30.0 (39)	25.4 (33)	28.5 (37)	27.7 (36)	27.9 (145)
Other	6.2 (8)	3.9 (5)	4.6 (6)	4.6 (6)	4.8 (25)
Some college or higher, % (N)	58.5 (76)	55.4 (72)	63.9 (83)	60.8 (79)	59.6 (310)
Income >\$39,999, % (N) ^a	39.8 (51)	37.0 (47)	40.8 (51)	46.2 (60)	41.0 (209)
Cigarettes smoked per day (7-day average) ^b	18.4±7.1	18.8±8.3	19.4±8.7	17.8±6.5	18.6±7.7
Exhaled carbon monoxide in parts per million	23.6±12.5	23.4±12.2	21.8±9.8	21.9±10.5	22.7±11.3
Penn State Cigarette Dependence Index score (14)	13.4±3.0	13.7±2.7	13.2±3.0	13.2±3.2	13.4±3.0
Menthol cigarette smoking, % (N)	66.9 (87)	67.7 (88)	62.3 (81)	59.2 (77)	64.0 (333)

Note: CS, cigarette substitute; ENDS, electronic nicotine delivery system; NH, non-Hispanic; IQR, interquartile range; CI, confidence interval. Plus-minus values are mean±SD. Demographic characteristics were assessed by self-report at the in-person screening visit (week -1). Cigarettes smoked per day, exhaled carbon monoxide, Penn State Cigarette Dependence Index score, menthol cigarette smoking status, were assessed at the baseline visit (week 0; at randomization). There were no significant differences in baseline characteristics between conditions (P>0.05).

^aMissing income data by condition: CS (N=2), 0 mg/ml (N=3), 8 mg/ml (N=5), 36 mg/ml (none).

^bNumber of cigarettes smoked per day was calculated using self-reported timeline-follow-back for the 7 days prior to the randomization visit (collected in-person at week 0).

Tableau 1

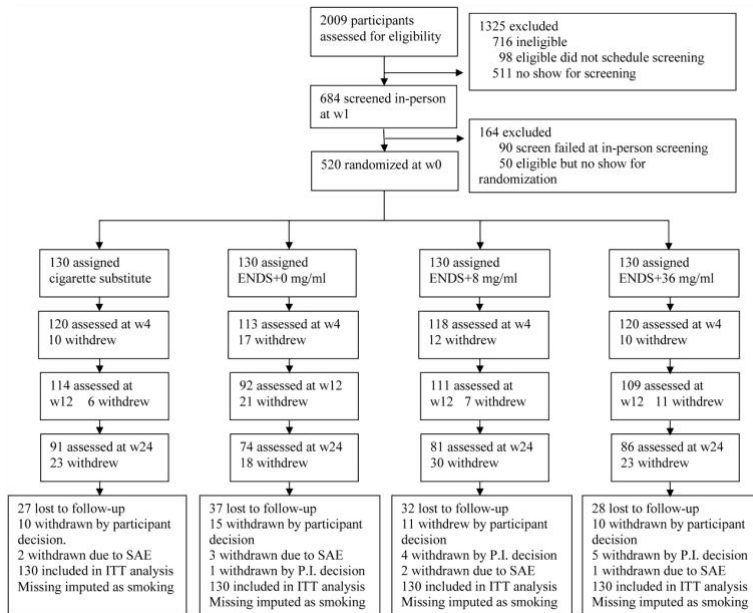


Figure 1

Comme le montre la figure 2, peu de participants, quel que soit le groupe, ont fait état d'une PPA de 7 jours au cours des quatre premières semaines, lorsqu'ils ont essayé de réduire leur consommation de cigarettes de 50 % puis de 75 %. Cependant, au fil du temps, davantage de participants du groupe 36 mg/ml ont réussi à s'abstenir de fumer. 24 semaines après la randomisation, les participants du groupe 36 mg/ml étaient significativement plus nombreux à s'abstenir de fumer que ceux des groupes 0 mg/ml et CS (tableau 2). Le CO expiré moyen parmi les personnes ayant validé l'arrêt du tabac dans chaque groupe était <3ppm, contre 23 ppm au départ. Les participants randomisés dans le groupe 36 mg/ml étaient plus susceptibles de rapporter au moins un ou plusieurs jours d'abstinence de cigarettes tout au long de l'essai, au moins 28 jours d'abstinence à la semaine 24, et plus de jours totaux d'abstinence de cigarettes (Tableau 2).

Outcome		GROUP			
		Cig. Substitute (CS)	0 mg/ml	8 mg/ml	36 mg/ml
(a) 7-day point prevalence (CO<10) abstinence at week 24	% (n)	3.1 (4) [#]	0.8 (1) [*]	4.6 (6)	10.8 (14)
	RR [§] (95% CI)	3.50 [1.2,10.4]	14.00 [1.9,104.9]	2.33 [0.9,5.9]	
(b) 28+ days abstinent with CO<10 at weeks 20 and 24 [*]	% (n)	1.5 (2) [#]	0.8 (1) [*]	3.1 (4)	7.7 (10)
	RR [§] (95% CI)	5.50 [1.2,24.3]	11.0 [1.4,84.0]	2.75 [0.90,8.4]	
(c) ≥1 day abstinent	% (n)	22.3 (29) [*]	26.2 (34) [#]	27.7 (36) [#]	41.5 (54)
	RR [§] (95% CI)	1.88 [1.3,2.7]	1.59 [1.1,2.3]	1.50 [1.1,2.1]	
(d) Mean (SD) days no cigarette smoking	Mean (SD)	5.3 (18.5) [^]	4.7 (17.0) [^]	7.4 (23.1) [^]	15.6 (36.4)
	Difference of mean [¶] (95% CI)	10.29 [3.2,17.4]	10.87 [3.9,17.8]	8.20 [0.8,15.7]	

^{*}p<0.006 as compared to 36 mg/ml, Fisher's exact test.
[#]p<0.03 as compared to 36 mg/ml, Fisher's exact test.
[^]p<0.02 as compared to 36 mg/ml, Wilcoxon rank sum test.
[¶]28+ days in order to account for variability in appointment days since the previous visit. Participants were required to report no cigarette use in 7 days at week 20, no cigarettes from week 20 to 24 visits, (CO<10ppm at both visits), so most were abstinent for around 35 days depending on precise number of days between appointments.
[§] Relative risk between 36 mg/ml group and the group in the corresponding column with 95% CI.
[¶] Difference of mean between 36 mg/ml group and the group in the corresponding column with 95% CI from parametric two-sample t-test.

Tableau 2

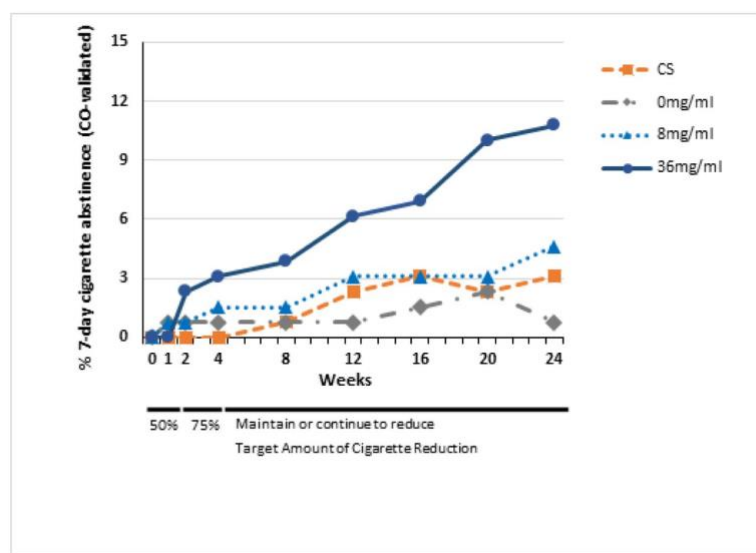


Figure 2

Les 14 participants du groupe 36 mg/ml qui étaient abstinents à 24 semaines utilisaient tous le produit qui leur avait été attribué lorsqu'ils ont atteint l'abstinence pour la première fois (en moyenne 95 jours plus tôt), et 12/14 de ces abstinents (86%) l'utilisaient toujours à la semaine 24.

Les événements indésirables graves survenus au cours de la période d'intervention étaient répartis uniformément entre les conditions (CS, 11 ; 0 mg/ml, 7 ; 8mg/ml, 5 et 36 mg/ml, 8) et aucun n'a été jugé lié à la participation à l'étude¹².

DISCUSSION

À notre connaissance, cette étude est le premier ECR sur les ENDS dans lequel une augmentation significative de l'abstinence de cigarettes par rapport aux ENDS placebo et à un substitut de cigarette sans nicotine, a été observée. Les taux d'abstinence n'étaient pas élevés, ce qui n'est pas surprenant chez les fumeurs quotidiens qui n'ont exprimé aucun projet d'arrêter de fumer au début de l'essai, qui ont été encouragés à réduire leur consommation de tabac et qui n'ont reçu aucune instruction explicite pour arrêter de fumer pendant l'essai. Les taux d'abandon extrêmement faibles dans les groupes placebo et CS (<1% et 3% à la semaine 24) confirment que notre protocole d'étude n'a pas stimulé l'abandon spontané du tabac.

Alors que les dispositifs avec des rendements semblables à ceux d'une cigarette (36 mg/ml) ont entraîné une augmentation marquée de l'abstinence de cigarettes, les dispositifs avec nicotine plus faible n'ont eu aucun effet bénéfique discernable sur l'abstinence de cigarettes. Ce résultat est cohérent avec les effets dose-réponse sur l'arrêt du tabac constatés avec les thérapies de remplacement de la nicotine¹⁴. Il suggère que les politiques qui diminuent la probabilité que les fumeurs puissent identifier et/ou acheter des ENDS qui délivrent de la nicotine aussi efficacement qu'une cigarette combustible

peuvent avoir la conséquence involontaire de réduire le nombre de fumeurs qui réussissent à arrêter de fumer en passant des cigarettes aux ENDS.

Les limites de cette étude sont l'utilisation d'un seul dispositif ENDS et l'absence de liquides aromatisés (autres que le tabac et le menthol), l'abandon des participants (36%) et une durée relativement courte d'abstinence de cigarettes à 24 semaines. Les points forts de l'étude sont l'allocation aléatoire en double aveugle à différentes conditions de e-liquide nicotiné, l'utilisation d'un dispositif ENDS avec un profil d'administration de nicotine connu, des groupes de contrôle placebo et non-ENDS, et la validation biochimique de l'abstinence autodéclarée.

Conclusions

Lorsque les fumeurs, qui cherchent à réduire leur consommation de tabac, essaient les ENDS, peu d'entre eux arrêtent de fumer à court terme. Cependant, si les fumeurs continuent à utiliser un ENDS avec une délivrance de nicotine proche de celle d'une cigarette, une plus grande proportion d'entre eux passe complètement aux ENDS, par rapport au placebo ou à un substitut de cigarette. Les ENDS avec une délivrance de nicotine proche de celle d'une cigarette sont plus efficaces pour permettre aux fumeurs de cigarettes ambivalents d'arrêter de fumer.

Références

- 1 Kasza KA, Ambrose BK, Conway KP, et al. Tobacco product use by adults and youths in the United States, 2013 and 2014. *N Engl J Med*. 2017 January 26;376(4):342–353.
- 2 Berry KM, Reynolds LM, Collins JM, 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 Jan;28(1):42–49.
- 3 National Academies of Science Engineering and Medicine. Public health consequences of e-cigarettes. Washington DC. The National Academies Press; 2018.
- 4 Walker, N., Parag, V., Verbiest, M., Laking, G., Laugesen, M., & Bullen, C. Nicotine patches used in combination with e-cigarettes (with and without nicotine) for smoking cessation: a pragmatic, randomized trial. *Lancet Respir Med*. 2020; 8(1), 54–64.
- 5 Hajek, P., Phillips-Waller, A., Przulj, D., et al. A Randomized trial of E-Cigarettes versus nicotine-replacement therapy. *N Engl J Med* 2019; 380(7), 629–637.
- 6 Hatsukami D, Meier E, Lindgren BR, 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): 1524–1532.
- 7 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 Jul-Aug;32(4):567–574.
- 8 Lucchiari C, Masiero M, Mazzocco K, 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*. 2020Apr;103:106222.
- 9 Yingst, J. M., Foulds, J., Veldheer, S., et al. Nicotine absorption during electronic cigarette use among regular users. *PLoS One*. 2019;14(7), e0220300.
- 10 St Helen G, Nardone N, Addo N, et al. Differences in nicotine intake and effects from electronic and combustible cigarettes among dual users. *Addiction*. 2020 Apr;115(4):757–767.
- 11 Lopez AA, Cobb CO, Yingst JM, et al. A transdisciplinary model to inform randomized clinical trial methods for electronic cigarette evaluation. *BMC Public Health*. 2016 Mar 3;16:217.
- 12 Cobb C, Foulds J, Yen, M-S, et al. Effect of an electronic nicotine delivery system with 0, 8, or 36 mg/ml liquid nicotine versus a cigarette substitute on tobacco-related toxicant exposure: a randomized controlled trial. *Lancet Respiratory Medicine*. Available online 12 April 2021.
- 13 Hiler, M., Breland, A., Spindle, T., et al. Electronic cigarette user plasma nicotine concentration, puff topography, heart rate, and subjective effects: Influence of liquid nicotine concentration and user experience. *Exp Clin Psychopharmacol*, 2017;25(5):380–392.
- 14 Lindson, N., Chepkin, S. C., Ye, W., Fanshawe, T. R., Bullen, C., & Hartmann-Boyce, J. Different doses, durations and modes of delivery of nicotine replacement therapy for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019 4(4), CD013308.