

Tabaksontmoediging en perinatale gezondheid*



Myrthe J. Peelen, Aziz Sheikh, Marjolein Kok, Petra Hajenius, Luc J. Zimmermann, Boris W. Kramer, Chantal W. Hukkelhoven, Irwin K. Reiss, Ben W. Mol en Jasper V. Been

- DOEL** Het bestuderen van de relatie tussen de invoering van het tabaksontmoedigingsbeleid in Nederland en veranderingen in perinatale uitkomsten.
- OPZET** Nationaal quasi-experimenteel onderzoek.
- METHODE** Wij gebruikten landelijke gegevens van de 'Perinatale registratie Nederland' (nu Perined) voor de periode 2000-2011 en onderzochten of het invoeren van rookvrije werkplekken in combinatie met een accijnsverhoging en mediacampagne in januari 2004 en uitbreiding van de wetgeving naar rookvrije horeca met opnieuw een accijnsverhoging en mediacampagne in juli 2008 gerelateerd was aan veranderingen in perinatale uitkomsten. Wij bestudeerden alle eenlingzwangerschappen met een duur van 24+0-42+6 weken. Primaire uitkomstmaten waren perinatale mortaliteit, vroeggeboorte en dysmaturiteit. We onderzochten de relatie met de invoering van tabaksontmoedigingsbeleid in logistische regressieanalyses met een 'interrupted time series'-opzet (ClinicalTrials.gov: NCT02189265).
- RESULTATEN** Onder de 2.069.695 eenlingen werden 13.027 (0,6%) perinatale sterftes, 116.043 (5,6%) vroeggeboortes en 187.966 (9,1%) dysmature levendgeborenen gezien. De maatregelen die in januari 2004 waren ingevoerd, gingen niet gepaard met significante veranderingen in een van de primaire uitkomstmaten. Na uitbreiding van de wetgeving over rookvrije omgevingen naar de horeca en de accijnsverhoging en mediacampagne in juli 2008 zagen we een significante daling van dysmaturiteit van -4,4% (95%-BI: -6,4- -2,4; $p < 0,001$). Dit kwam overeen met een geschatte jaarlijkse preventie van ruim 500 dysmature baby's.
- CONCLUSIE** Na uitbreiding van wet naar de horeca en een accijnsverhoging en mediacampagne in 2008 in Nederland was er een significante daling van het aantal dysmature levendgeborenen baby's, maar niet van het aantal vroeggeboortes of perinatale sterftes.

*Dit onderzoek werd eerder gepubliceerd in *Scientific Reports* (2016;6:23907) met als titel 'Tobacco control policies and perinatal health: a national quasi-experimental study'. Afgedrukt met toestemming.

AMC, afd. Verloskunde en Gynaecologie, Amsterdam.

Drs. M.J. Peelen, arts-onderzoeker; dr. M. Kok en dr. P. Hajenius, gynaecologen. University of Edinburgh, Usher Institute of Population Health Sciences and Informatics, Centre for Medical Informatics, Edinburgh, Verenigd Koninkrijk; en MUMC+, School for Public Health and Primary Care (CAPHRI), Maastricht.

Prof.dr. A. Sheikh, huisarts; dr. J.V. Been, kinderarts-fellow neonatologie en epidemioloog (tevens: Erasmus MC-Sophia Kinderziekenhuis, Divisie Neonatologie en afd. Verloskunde en Gynaecologie). MUMC+, afd. Kindergeneeskunde, Maastricht. Prof.dr. L.J. Zimmermann en prof.dr B.W. Kramer, kinderartsen-neonatalogen. Perined, Utrecht.

Dr. C.W. Hukkelhoven, epidemioloog. Erasmus MC-Sophia Kinderziekenhuis, Divisie Neonatologie, Rotterdam.

Prof.dr. I.K. Reiss, kinderarts-neonataloge. University of Adelaide, Robinson Institute, School of Paediatrics and Reproductive Health, Adelaide, Australië.

Prof.dr. B.W. Mol, gynaecoloog en epidemioloog.

Contactpersoon: dr. J.V. Been (j.been@erasmusmc.nl).

Roken wordt verantwoordelijk gehouden voor wereldwijd 6 miljoen sterftes per jaar en is hiermee de belangrijkste oorzaak van voorkombare sterfte.¹ Ook wordt geschat dat blootstelling van anderen aan tabaksrook ('meeroken') ruim 600.000 sterftes per jaar veroorzaakt.² De Wereldgezondheidsorganisatie adviseert landen wereldwijd om met nationale wetgeving publieke omgevingen te creëren die 100% rookvrij zijn.¹ Toch werd slechts 18% van de wereldbevolking in 2014 beschermd door uitgebreide wetgeving over rookvrije omgevingen.¹

Er is overtuigend bewijs voor een causaal verband tussen blootstelling aan tabaksrook en negatieve gezondheidseffecten voor volwassenen, maar ook voor pasgeborenen en kinderen.² Zelf roken en meeroken tijdens de zwangerschap gaan gepaard met een verhoogd risico op intra-uteriene vruchtdood (IUVD),³ vroeggeboorte,^{4,5} en intra-uteriene groeivertraging of dysmaturiteit.⁵

Tabaksontmoedigingsbeleid kan helpen om maternaal roken en blootstelling aan tabaksrook te verminderen en daardoor perinatale uitkomsten te verbeteren. Onderzoeken naar perinatale en nationale wetgeving over rookvrije omgevingen laten aanzienlijke dalingen zien van het aantal doodgeborenen kinderen,⁶ neonatale sterftes,⁶ vroeggeboortes,⁷⁻⁹ pasgeborenen met een laag geboorte-

gewicht,^{6,8} en dysmature pasgeborenen.⁸ Een meta-analyse van studies bij volwassenen toont een dosis-responsrelatie tussen de uitgebreidheid van deze wetgeving en de gezondheidsverbetering.¹⁰ Het is echter onduidelijk of ditzelfde geldt voor perinatale uitkomsten.¹¹

In Nederland zijn op 2 momenten verschillende tabaksontmoedigingsmaatregelen tegelijkertijd ingevoerd. Op 1 januari 2004 werd de wetgeving over rookvrije werkplekken van kracht, werd de tabaksaccijns verhoogd en was er een mediacampagne. Op 1 juli 2008 werd de wet uitgebreid naar de horeca, met opnieuw een accijnsverhoging en een mediacampagne.

In dit onderzoek onderzochten we de relatie tussen het invoeren van dit tabaksontmoedigingsbeleid en de perinatale uitkomsten die samenhangen met maternaal roken of meerroken.

METHODE

Wij verrichtten een nationaal quasi-experimenteel onderzoek waarvoor we gebruikmaakten van gegevens uit de 'Perinatale registratie Nederland' (PRN, nu Perined). Het studieprotocol was geregistreerd bij ClinicalTrials.gov (NCT02189265).

De Perined-database bevat prospectief verzamelde gegevens over de zwangerschap, geboorte en geleverde zorg aan pasgeborenen van ongeveer 96% van de geboortes in Nederland.¹¹ Perined gaf toestemming voor het gebruik van de gegevens (toestemmingsnummer 12.25). Omdat we geanonimiseerde gegevens gebruikten, was formele ethische toetsing niet geïndiceerd.

De studiepopulatie bestond uit alle geregistreerde eelingen die waren geboren bij een zwangerschapsduur van 24+0 tot en met 42+6 weken in de periode 1 januari 2000-31 december 2011. Onze primaire uitkomstmaten waren: perinatale sterfte (IUVd en vroeg-neonatale sterfte – dat wil zeggen: sterfte binnen 7 dagen na geboorte), vroeggeboorte (levendgeboren bij een zwangerschapsduur < 37+0 weken), en dysmaturiteit (levendgeboren met een geboortegewicht < P₁₀). De secundaire uitkomstmaten waren: IUVd, vroeg-neonatale sterfte, ernstige vroeggeboorte (levendgeboren bij een zwangerschapsduur < 32+0 weken), laag geboortegewicht (< 2500 g), zeer laag geboortegewicht (< 1500 g), extreme dysmaturiteit (geboortegewicht: < P_{2,3}), en congenitale afwijkingen.

STATISTISCHE ANALYSE

We onderzochten de relatie tussen de invoering van het tabaksontmoedigingsbeleid en de primaire en secundaire uitkomstmaten in logistische regressieanalyses met een 'interrupted time series'-opzet, waarbij we corrigeerden voor mogelijke confounders. We namen de volgende demografische variabelen op in het model:

maternale leeftijd, pariteit, stedelijkheid, etniciteit, sociaaleconomische status, pre-eclampsie, wijze van bevalen en geslacht. Seizoensvariatie werd gemodelleerd met een categorische variabele voor de maand van het jaar, onderliggende tijdstrends met B-'splines', en de tabaksontmoedigingsmaatregelen met dummy-variabelen. We rapporteren de oddsratio met 95%-BI als percentage van de verandering in de odds in de periode na invoering van de tabaksontmoedigingsmaatregelen vergeleken met de voorafgaande periode.

Voor de primaire uitkomstmaten voerden we vooraf 3 gespecificeerde sets van sensitiviteitsanalyses uit om de robuustheid van de resultaten te toetsen. Voor verdere details verwijzen wij naar het originele artikel.¹²

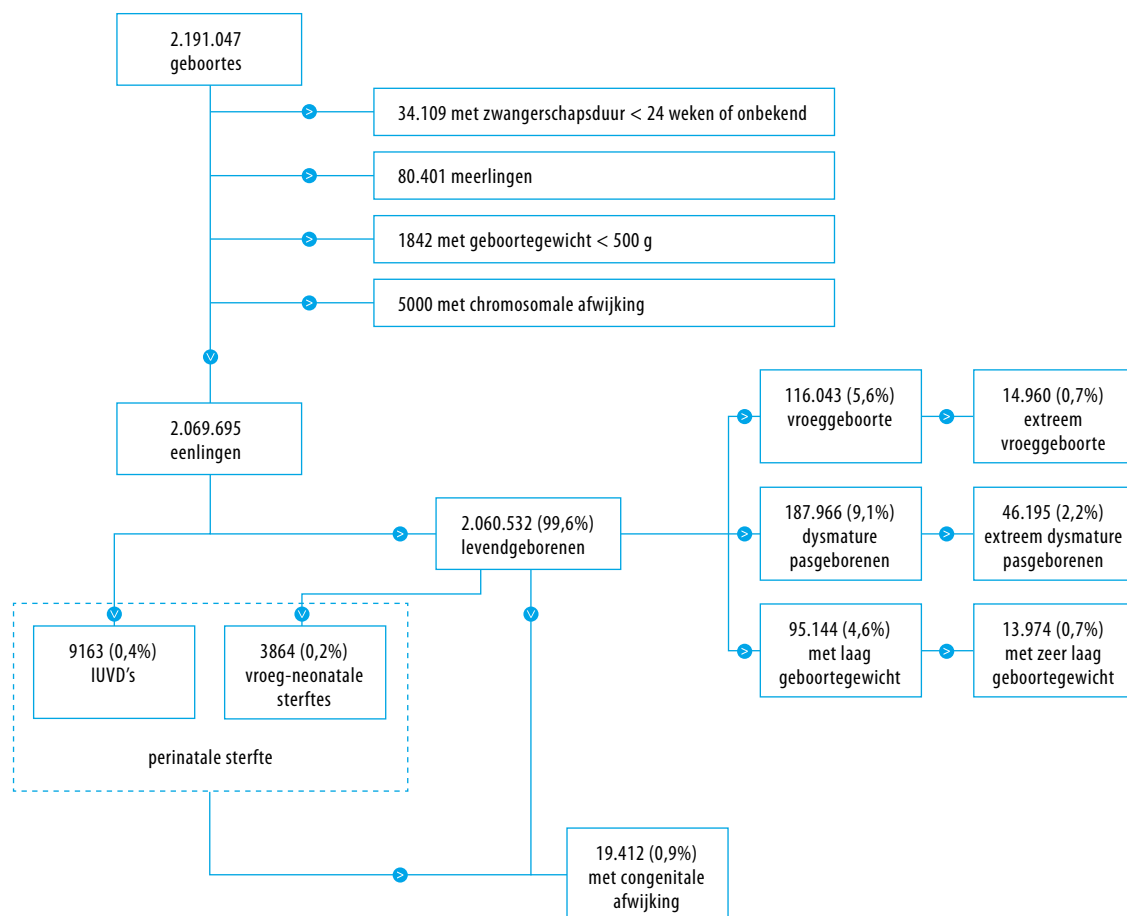
Om te toetsen of de resultaten gevoelig waren voor ontbrekende gegevens, herhaalden we de analyses van de primaire uitkomstmaten na multiële imputatie. A priori was een subgroepanalyse gepland naar rookstatus van moeder, maar omdat er een duidelijke onderrapportage van maternaal roken was in Perined zagen we hiervan af. Om een inschatting te maken van het aantal voorkómen negatieve zwangerschapsuitkomsten sinds de invoering van het tabaksontmoedigingsbeleid stelden we 'counterfactual scenarios' op. Hierbij werd de daadwerkelijke incidentie afgetrokken van de incidentie zoals geschat door het model waarbij de invloed van de beleidswijzigingen werd weggelaten.

Alle analyses werden uitgevoerd met Stata SE 12.0 en SAS versie 9.3.

RESULTATEN

In de periode 2000-2011 werden 2.191.047 geboortes geregistreerd (figuur 1). Na exclusie van kinderen die waren geboren bij een onbekende zwangerschapsduur of bij een zwangerschapsduur < 24 weken (n = 34.109; 1,6%), uit meerlingzwangerschappen (n = 80.401; 3,7%), met een geboortegewicht < 500 g (n = 1842; 0,1%) en met een bekende chromosomale afwijking (n = 5000; 0,2%), bestond de studiepopulatie uit 2.069.695 pasgeborenen. In deze groep traden 13.027 (0,6%) perinatale sterftes op: 9163 (0,4%) IUVd's en 3864 (0,2%) vroeg-neonatale sterftes. Van de 2.060.532 levendgeborenen werden 116.043 (5,6%) kinderen te vroeg en 187.966 (9,1%) dysmatur geboren. Verder waren er 14.960 (0,7%) extreme vroeggeboortes, 46.195 (2,2%) extreem dysmature pasgeborenen, en 19.412 (0,9%) pasgeborenen met een congenitale afwijking.

Alle uitkomstmaten waren gerelateerd aan een lage (< 20 jaar) en hoge maternale leeftijd (> 40 jaar), niet-Europese etniciteit, lage sociaaleconomische status en pre-eclampsie van de moeder. Het leven in een stadsomgeving ging gepaard met een hoger risico op perinatale sterfte en dysmaturiteit. Nullipariteit was gerelateerd aan een



FIGUUR 1 Stroomdiagram van de studiepopulatie en de primaire en secundaire uitkomstmaten. IUVD = intra-uteriene vruchtdood.

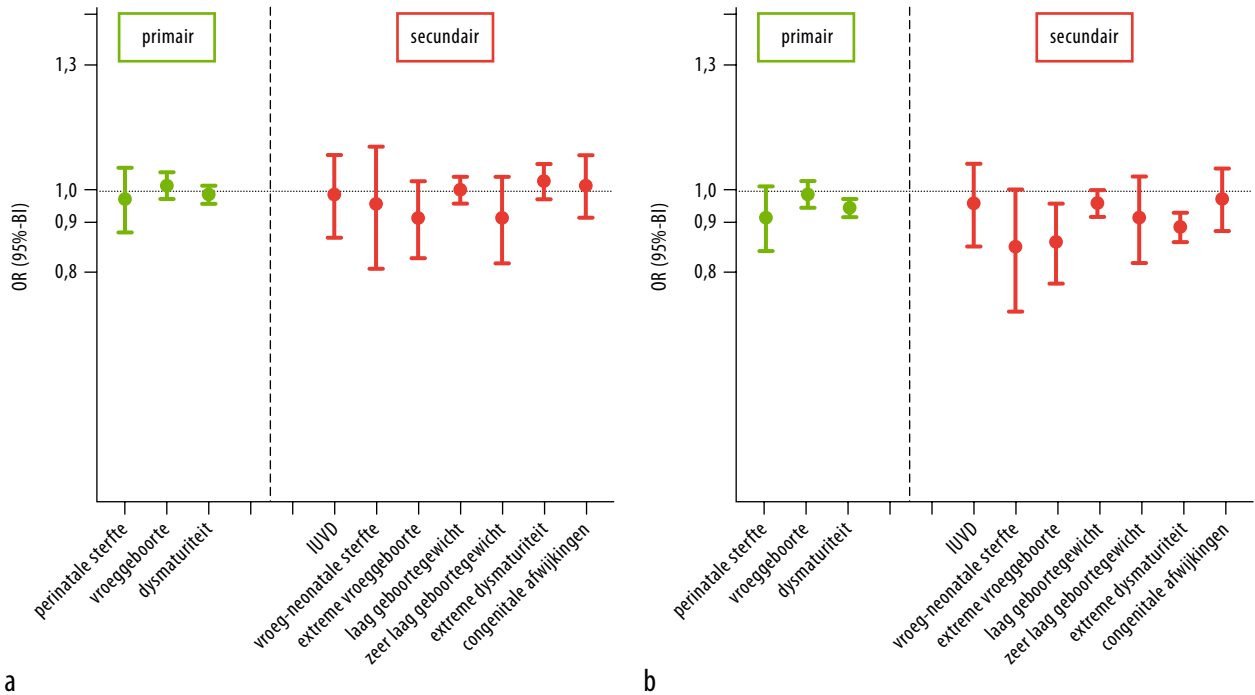
hoger risico op perinatale sterfte en vroeggeboorte. Verder was perinatale sterfte gerelateerd aan een kortere zwangerschapsduur en een lager geboortegewicht. Invoering van wetgeving over rookvrije werkplekken gecombineerd met de accijnsverhoging en mediacampagne in 2004 ging niet gepaard met een statistisch significante verandering in de odds van de primaire of secundaire uitkomstmaten (figuur 2a). De gezamenlijke invoering van wetgeving over rookvrije horeca, accijnsverhoging en mediacampagne in juli 2008 daarentegen was gerelateerd aan een statistisch significante daling van de odds van dysmaturiteit (-4,4%; 95%-BI: -6,4- -2,4; $p < 0,001$) (figuur 2b). Verder zagen wij een statistisch significante daling van de odds van extreme vroeggeboorte (-11,0%; 95%-BI: -18,6- -2,7; $p = 0,01$) en extreme dysmaturiteit (-7,7%; 95%-BI: -11,5- -3,8; $p < 0,001$) (zie figuur 2b). De resultaten waren niet gevoelig voor ontbrekende gegevens.

In de 3,5 jaar sinds de beleidswijziging in 2008 werden naar schatting in totaal 1975 dysmature pasgeborenen – inclusief 857 extreem dysmature pasgeborenen – en 459 extreme vroeggeboortes voorkomen.

BESCHOUWING

In dit quasi-experimentele onderzoek zagen wij geen statistisch significante veranderingen in perinatale uitkomsten na invoering van wetgeving over rookvrije werkplekken in combinatie met een accijnsverhoging en mediacampagne. Maar na uitbreiding van de wet naar de horeca en opnieuw een accijnsverhoging en mediacampagne was er wel een significante daling van het risico op dysmaturiteit, zonder significante verschillen in vroeggeboorte of perinatale mortaliteit.

We voerden het onderzoek uit volgens een van tevoren opgesteld en geregistreerd protocol. Met een studiepo-



FIGUUR 2 Relatie tussen invoering van het tabaksontmoedigingsbeleid in (a) 2004 en (b) 2008 en de primaire en secundaire uitkomstmaten. De oddsratio (OR) vertegenwoordigt de odds voor het ontwikkelen van de uitkomst in de periode na invoering van het tabaksontmoedigingsbeleid, vergeleken met de voorafgaande periode. Er werd gecorrigeerd voor al dan niet lineaire onderliggende tijdstrends, seizoensvariatie, maternale leeftijd, etniciteit, sociaaleconomische status, stedelijkheid, pariteit, pre-eclampsie, wijze van bevallen en geslacht. Alleen 'casussen' zonder ontbrekende gegevens (95-96%) werden geïncludeerd.

pulatie van meer dan 2 miljoen geboortes was dit een van de grootste onderzoeken op dit gebied. Wij gebruikten een database waarin 96% van alle geboortes in Nederland zijn geregistreerd, en bekeken de gegevens uit een periode van 12 jaar.¹¹

STUDIEBEPERKINGEN

Onze studie heeft een aantal beperkingen. Landelijke beleidswijzigingen zijn moeilijk te onderzoeken in een gerandomiseerde trial. Een quasi-experimentele benadering wordt gezien als de optimale benadering voor het evalueren van hun impact,¹³ maar hierbij zijn er wel inherente risico's op residuele confounding en beperkingen in de interpretatie van causaliteit. Deze interpretatie kan ondersteund worden door de tussenliggende processen op de veronderstelde causale route van interventie naar uitkomst nader te evalueren (zie paragraaf 'Strikter beleid heeft meer effect'). Mogelijke bronnen van residuele confounding zijn ongemeten variabelen of andere gelijktijdige gezondheidsbevorderende veranderingen die de resultaten kunnen hebben beïnvloed. Dergelijke veranderingen zijn ons echter niet bekend. Omdat het tabaksontmoedigingsbeleid uit meerdere

onderdelen bestond, was het niet mogelijk om de impact van deze onafhankelijke maatregelen verder te differentiëren.

Verder zijn een aantal variabelen die mogelijk belangrijk zijn voor ons onderzoek, zoals opleidingsniveau en burgerlijke staat, geen verplichte onderdelen van de Perined-database en daarom konden we deze niet meenemen in de analyses.

STRIKTER BELEID HEEFT MEER EFFECT

Studies bij volwassenen laten zien dat de gezondheidseffecten op populatieniveau groter zijn naarmate de wetgeving over rookvrije omgevingen uitgebreider is.¹⁰ Hierbij wordt in het algemeen, net als in ons onderzoek, de grootste impact gezien wanneer de wet wordt uitgebreid van rookvrije werkplekken naar rookvrije horeca.¹⁰ Mogelijk werd het effect van de rookvrije werkplek verdund, omdat veel werkplekken al rookvrij waren.

Eerder onderzoek toont aan dat effectief tabaksbeleid kan helpen om zowel meer roken als roken tijdens de zwangerschap te verminderen. Minder zwangeren roken wanneer de tabaksprijzen hoger zijn, en ook na invoering van rookvrije publieke ruimtes daalt het aantal rokende

zwangeren en neemt meeroken af. In de Perined-database was er een belangrijke onderrapportage van matернаal roken, wat exploratie van de veronderstelde onderliggende mechanismen van de betere perinatale uitkomsten bemoeilijkte. Op landelijk niveau bleef het aantal moeders dat in de zwangerschap rookte gelijk in de periode 2003-2005, maar daalde met 13% in jaren 2007-2010 toen de wet over rookvrije horeca werd ingevoerd.¹⁴ Ook nam het roken in huis af met 28% in de periode 2008-2009, wat ook zwangeren thuis kan hebben beschermd tegen meeroken.

Onze resultaten zijn consistent met eerder onderzoek waarin een daling werd gezien van dysmaturiteit na het invoeren van tabaksontmoedigingsmaatregelen.⁸ In tegenstelling tot eerder onderzoek zagen wij alleen een afname van extreme vroeggeboortes, maar niet van alle vroeggeboortes.⁷⁻⁹ Ondanks de klinisch relevante daling van het aantal dysmature pasgeborenen waren de verbeteringen in perinatale uitkomsten algeheel minder uitgesproken dan in landen waar een strikter tabaksontmoedigingsbeleid geldt.^{6,8}

De naleving van de wet over rookvrije werkplekken als ook die voor de horeca was beperkt in ons land vergeleken met andere landen. Ook het toelaten van rookruimtes en de hoogte van de tabaksaccijns in Nederland zijn niet in overeenstemming met geldende internationale afspraken. Nederland neemt mede hierdoor een middenmootpositie in als het gaat om het tabaksontmoedigingsbeleid in Europa, en de bewustwording van de gevaren van meeroken onder Nederlandse rokers is relatief beperkt.¹⁵ Hoewel wij ook in Nederland een verbetering zagen in perinatale uitkomsten na invoering van het tabaksontmoedigingsbeleid, is het mogelijk dat dergelijke factoren bijdragen aan de relatief beperkte gezondheidsverbetering ten opzichte van andere landen.

Recente ontwikkelingen in Nederland, waaronder het initiatief voor een rookvrije generatie vanuit de Alliantie Nederland Rookvrij! en de steun hiervoor vanuit de KNMG, kunnen met de juiste politieke steun helpen om meeroken door de kwetsbare populatie van zwangeren en jonge kinderen verder te beperken.

- **Roken én blootstelling aan tabaksrook ('meeroken') tijdens de zwangerschap gaan gepaard met een verhoogd risico op slechte perinatale uitkomsten.**
- **Tabaksontmoedigingsbeleid is gerelateerd aan een afname van matернаal roken en meeroken.**
- **Na uitbreiding van het tabaksontmoedigingsbeleid naar rookvrije horeca was er een afname van het aantal dysmature levendgeborene baby's in Nederland.**
- **Vergeleken met landen waar het tabaksontmoedigingsbeleid strikter is ingevoerd, zijn de verbeteringen in perinatale uitkomsten in Nederland relatief beperkt.**

CONCLUSIE

Invoering van wetgeving over rookvrije horeca in combinatie met een accijnsverhoging en mediacampagne in Nederland in 2008 ging gepaard met een verbetering van enkele perinatale uitkomsten, met name een daling van het aantal dysmature levendgeborenen. Tegelijkertijd werd in landen met een uitgebreidere dekking en betere handhaving en naleving van het tabaksontmoedigingsbeleid een grotere perinatale gezondheidswinst gezien. Het is belangrijk dat de resultaten van dergelijk onderzoek worden gebruikt door beleidsmakers wereldwijd die zich bezighouden met de invoering en uitbreiding van een tabaksontmoedigingsbeleid om de gezondheid van de bevolking te verbeteren.

In deze serie publiceren wij artikelen over roken. De onderwerpen lopen uiteen van de gezondheidseffecten van roken tot de kosten voor de samenleving en de preventie van roken onder jongeren.

Belangenconflict en financiële ondersteuning voor dit artikel: J.V. Been ontving persoonlijke onderzoeksubsidies van de Thrasher Research Fund, het Erasmus MC en het Longfonds.

Aanvaard op 3 augustus 2016

Citeer als: Ned Tijdschr Geneeskd. 2017;161:D563

> KIJK OOK OP WWW.NTVG.NL/D563

LITERATUUR

- 1 WHO report on the global tobacco epidemic, 2015. Raising taxes on tobacco. World Health Organization. www.who.int/tobacco/global_report/2015/report/en, geraadpleegd op 21 september 2015.
- 2 Oberg M, Jaakkola MS, Woodward A, Peruga A, Prüss-Ustün A. Worldwide burden of disease from exposure to second-hand smoke: a retrospective analysis of data from 192 countries. *Lancet*. 2011;377:139-46.
- 3 Flenady V, Koopmans L, Middleton P, et al. Major risk factors for stillbirth in high-income countries: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2011;377:1331-40.
- 4 Shah NR, Bracken MB. A systematic review and meta-analysis of prospective studies on the association between maternal cigarette smoking and preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol*. 2000;182:465-72.
- 5 Salmasi G, Grady R, Jones J, McDonald SD; Knowledge Synthesis Group. Environmental tobacco smoke exposure and perinatal outcomes: a systematic review and meta-analyses. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2010;89:423-41.
- 6 Been JV, Mackay DF, Millett C, Pell JP, van Schayck OC, Sheikh A. Impact of smoke-free legislation on perinatal and infant mortality: a national quasi-experimental study. *Sci Rep*. 2015;5:13020.
- 7 Cox B, Martens E, Nemery B, Vangronsveld J, Nawrot TS. Impact of a stepwise introduction of smoke-free legislation on the rate of preterm births: analysis of routinely collected birth data. *BMJ*. 2013;346:f441.
- 8 Mackay DF, Nelson SM, Haw SJ, Pell JP. Impact of Scotland's smoke-free legislation on pregnancy complications: retrospective cohort study. *PLOS Med*. 2012;9:e1001175.
- 9 Been JV, Nurmatov UB, Cox B, Nawrot TS, van Schayck CP, Sheikh A. Effect of smoke-free legislation on perinatal and child health: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2014;383:1549-60.
- 10 Tan CE, Glantz SA. Association between smoke-free legislation and hospitalizations for cardiac, cerebrovascular, and respiratory diseases: a meta-analysis. *Circulation*. 2012;126:2177-83.
- 11 10 jaar Perinatale Registratie Nederland, de grote lijnen. Utrecht: Stichting Perinatale Registratie Nederland; 2011.
- 12 Peelen MJ, Sheikh A, Kok M, et al. Tobacco control policies and perinatal health: a national quasi-experimental study. *Sci Rep*. 2016;6:23907.
- 13 Kontopantelis E, Doran T, Springate DA, Buchan I, Reeves D. Regression based quasi-experimental approach when randomisation is not an option: interrupted time series analysis. *BMJ*. 2015;350:h2750.
- 14 Lanting CI, van Wouwe JP, van den Burg I, Segaar D, van der Pal-de Bruin KM. Roken tijdens de zwangerschap. Trends in de periode 2001-2010. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2012;156:A5092.
- 15 ITC Netherlands National Report. Den Haag: STIVORO; 2010.