



# Roken tijdens zwangerschap: vitamine C beperkt de schade?

### Referentie

McEvoy CT, Shorey-Kendrick LE, Milner K, BA, et al. Effect of vitamin C supplementation for pregnant smokers on offspring airway function and wheeze at age 5 years follow-up of a randomized clinical trial. *JAMA Pediatr* 2023;177:16-24. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2022.4401

### Duiding

Gert Laekeman, em. Klinische Farmacologie en Farmacotherapie, KU Leuven  
Geen belangenvermenging met het onderwerp.

### Klinische vraag

Wat is het effect van vitamine C-suppletie bij rokende zwangere vrouwen in vergelijking met placebo op longfunctie en wheezing bij hun kinderen op de leeftijd van 5 jaar?

### Achtergrond

Minerva besprak in 2013 een RCT waarin niet kon aangetoond worden dat nicotinepleisters, samen met een gedragsinterventie, werkzaam en veilig zijn om vrouwen in de 12<sup>o</sup> tot 24<sup>o</sup> week van hun zwangerschap te laten stoppen met roken tot aan de bevalling. De therapietrouw was echter zeer laag waardoor het op basis van deze studie niet mogelijk was om definitieve conclusies te trekken (1,2). In een systematische review, besproken in 2018, zag men dat nicotinesubstitutie de kans op rookstop net voor de bevalling met 30% (RR 1,32 met 95% BI van 1,04 tot 1,69) deed toenemen, maar deze winst was na de bevalling niet langer statistisch significant. Er werd weliswaar geen toename van ongewenste effecten vastgesteld (3,4). Ondanks deze hulpmiddelen blijven toch nog veel vrouwen verder roken tijdens de zwangerschap (>10% in de Verenigde Staten) (5). Het is daarom belangrijk om te zoeken naar maatregelen die de foetus van rokende zwangere vrouwen kunnen beschermen. Een gerandomiseerde placebogecontroleerde studie toonde aan dat suppletie met vitamine C (500 mg/dag) bij rokende zwangere vrouwen de kans op wheezing met de helft verminderde op 12 maanden zonder verandering van longfunctie (6). In een andere RCT met gelijkaardig opzet verbeterde de longfunctie na 12 maanden en 3 jaar zonder vermindering van wheezing op 12 maanden (7,8). Het effect van vitamine C bij rokende zwangere vrouwen op de longfunctie en wheezing bij schoolgaande kinderen is nog onduidelijk.

### Samenvatting

#### Bestudeerde populatie

- rekrutering van 251 zwangere vrouwen in drie studiecentra in de Verenigde Staten
- inclusiecriteria: vrouwen van minstens 15 jaar oud, met eenlingzwangerschap tussen 13 en 22 weken, bevestigd met echografie, die meer dan 1 sigaret in de voorbije week rookten, Engelssprekend waren, prenatale zorg kregen in een zorgcentrum dicht bij het studiecentrum
- uiteindelijke inclusie van 213 patiënten met een gemiddelde leeftijd van 26,5 (SD 6) jaar, gemiddeld 18 (SD 3) weken zwanger, 30% met een voorgeschiedenis van astma, die mediaan 8 (IQR 4 tot 10) sigaretten per dag rookten.

#### Onderzoeksopzet

Dubbelblinde gecontroleerde gerandomiseerde studie

- na een inlooperperiode met placebo werden vrouwen met voldoende therapietrouw gerandomiseerd in een groep die dagelijks 500 mg vitamine C (n=106) versus placebo (n=107) kreeg
- prenataal werd tijdens elk bezoek rookgedrag en therapietrouw opgevolgd, alsook rookstopcounseling verleend
- follow-up van bevallings- en geboortegegevens
- postnatale follow-up van longfunctie na 5 jaar en van wheezing met een driemaandelijks in te vullen vragenlijst door de ouders (aanwezigheid van wheezing?) en/of de huisarts (aanwezigheid van wheezing of astma?, gebruik van bronchodilatator of corticosteroid?).

### **Uitkomstmeting**

- primaire uitkomstmaat: verschil in **FEF<sub>25-75</sub>** tussen kinderen op de leeftijd van 5 jaar waarvan de rokende moeder tijdens de zwangerschap vitamine C versus placebo kreeg
- secundaire uitkomstmaten: verschil in **FEF<sub>50</sub>**, **FEF<sub>75</sub>**, **FEV<sub>1</sub>**, incidentie van wheezing op de leeftijd van 5 jaar
- intention-to-treat-analyse
- in de analyse hield men rekening met studiecentrum, zwangerschapsduur bij randomisatie ( $\leq 18$  versus  $> 18$  weken), geslacht en lichaamslengte kind, ras en etniciteit moeder.

### **Resultaten**

- gekend voor 106 geboren kinderen van rokende zwangere vrouwen die vitamine C gebruikten en voor 107 geboren kinderen van rokende zwangere vrouwen die placebo kregen
- tussen beide groepen waren er geen verschillen in geboortecijfers (gemiddelde zwangerschapsduur 38,5 (SD 2) weken en gemiddeld geboortegewicht 3,1 (SD 0,5) kg) en evenmin in risicofactoren voor luchtwegproblemen op kinderleeftijd; moeders bleven mediaan 10 (IQR 6 tot 10) sigaretten per dag roken 12 maanden na de bevalling
- primaire uitkomstmaat: FEF<sub>25-75</sub> was 17% hoger bij kinderen van moeders die vitamine C hadden in genomen: 1,45 (SD 0,04) l/s versus 1,24 (SD 0,04) l/s in de placebogroep (gecorrigeerd gemiddeld verschil van 0,21 (95% BI van 0,13 tot 0,30;  $p < 0,001$ ) l/s
- secundaire uitkomstmaten:
  - FEF<sub>50</sub> was 14% hoger ( $p < 0,001$ ), FEF<sub>75</sub> was 25,9% hoger ( $p < 0,001$ ) en FEV<sub>1</sub> was 4,4% hoger ( $p = 0,02$ ) hoger bij kinderen van moeders die vitamine C hadden ingenomen
  - minder wheezing bij kinderen in de vitamine C-groep versus de placebogroep op de leeftijd van 5 jaar: 28,3% versus 47,2% met OR 0,41 (95% BI van 0,23 tot 0,74;  $p = 0,003$ ).

### **Besluit van de auteurs**

In deze vervolgstudie van kinderen waarvan de moeders rookten tijdens hun zwangerschap en gerandomiseerd werden voor een behandeling met vitamine C of placebo, resulteerde vitamine C-suppletie tijdens zwangerschap in een significante verbetering van de longfunctie op de leeftijd van 5 jaar en een significante daling van het voorkomen van wheezing. Deze bevindingen suggereren dat vitamine C-suppletie bij rokende vrouwen tijdens de zwangerschap de effecten van roken tijdens de zwangerschap op de longfunctie en de respiratoire gezondheid bij kinderen mogelijk vermindert.

### **Financiering van de studie**

Deze studie werd mogelijk gemaakt door onderzoeksgeld van diverse organisaties waaronder het *National Heart, Lung, and Blood Institute*, het *Environmental Influences on Child Health Outcomes Program* (NIH) en het *Oregon Clinical and Translational Research Institute*.

### **Belangenconflicten van de auteurs**

De auteurs ontvangen geregeld onderzoeksgeld van officiële instellingen; één auteur bezit aandelen van Pfizer.

## Bespreking

### Beoordeling van de methodologie

Het gaat hier om een vervolgstudie (9) waarvan het oorspronkelijke studieprotocol in een vorige publicatie beschreven werd (7). De beschrijving van de patiënten is voldoende duidelijk en gedetailleerd. Ook de informatie over het tijdstip en de duur van de interventie is volledig. Met een dagelijks toegediende dosis van 500 mg vitamine C wordt de behoefte van 60 tot 80 mg per dag ruimschoots gedekt zonder noemenswaardige ongewenste effecten (10). Blindering van onderzoekers en deelnemers voor de toegewezen behandeling werd tijdens de vervolgstudie gegarandeerd door het coördinatiecentrum. Het feit dat er tijdens de opvolging van 5 jaar tussen beide onderzoeksgroepen geen statistisch significante verschillen optraden in geboortecijfers en risicofactoren voor luchtwegproblemen bij kinderen zou kunnen doorgaan als bewijs voor deze volgehouden blindering. Biochemisch werd de therapietrouw voor vitamine C tijdens de zwangerschap bevestigd. Men koos voor objectieve en gevalideerde parameters om de longfunctie op te volgen. De steekproefgrootte was oorspronkelijk berekend om een verschil van 15% in **FEF<sub>75</sub>** 3 maanden na de bevalling aan te tonen (7). Hiervoor was een steekproef van 218 kinderen noodzakelijk (7). Waarschijnlijk koos men in de vervolgstudie als primaire uitkomstmaat voor **FEF<sub>25-75</sub>** omdat in tegenstelling tot **FEF<sub>75</sub>** de **FEF<sub>25-75</sub>** wel statistisch significant was toegenomen 3 maanden na de bevalling (7). Met 213 kinderen die na 5 jaar konden opgevolgd worden is het absoluut niet zeker of deze studie nog wel voldoende power had om een verschil in de ‘aangepaste’ primaire uitkomstmaat aan te tonen. Niettemin vond men voor alle longfunctieparameters een verbetering. De studie-uitval was gelukkig zeer klein en er waren geen verschillen in demografische criteria van kinderen en moeders bij de bepaling van de longfunctie na 3 en 12 maanden versus na 5 jaar. Een technisch correcte longfunctiemeting kon echter maar bij 93 en 99 patiëntjes in rekening gebracht worden voor respectievelijk de vitamine C- en de placebogroep. Voor de opvolging van wheezing kon men rekenen op veel medewerking maar er was wel veel variatie in de volledigheid van deze opvolging.

### Beoordeling van de resultaten

De resultaten van de hier besproken studie bevestigen de verbetering in longfunctie, die men ook na 3 maanden (behalve **FEF<sub>75</sub>**) (7) en na 12 maanden (8) vaststelde. Om de klinische relevantie te bepalen ware het interessant om de bekomen functionele respiratoire parameters te vergelijken met die van kinderen van niet-rokende moeders. Ook het vastleggen van een klinisch relevante drempel in verbetering van longfunctie zou nuttig geweest zijn in de vervolgstudie. In tegenstelling tot de follow-up na 12 maanden (8) zag men na 5 jaar wel een afname in wheezing bij kinderen waarvan de rokende moeder vitamine C had ingenomen tijdens de zwangerschap. Voor deze secundaire uitkomst mogen we stellen dat er met vitamine C ongeveer 60% minder kans bestaat op wheezing. Er moeten minstens 5 rokende zwangere vrouwen met vitamine C behandeld worden vanaf de 18<sup>de</sup> week om wheezing te vermijden bij één kind op de leeftijd van 5 jaar. Het gaat weliswaar over een secundaire uitkomst, maar deze NNT is voldoende overtuigend om een behandeling in te stellen, gezien de geringe risico's en kosten. In een niet geselecteerde populatie had 22% van de kinderen last van wheezing (11). Kinderen van moeders die prenataal rookten hebben 1,52 keer meer kans op wheezing op een leeftijd van 5 jaar (12). Vermelden we ten slotte dat de bestudeerde populatie niet tot de categorie ‘intensieve rokers’ behoorde en er desondanks toch een duidelijk effect was van vitamine C.

### Wat zeggen de richtlijnen voor de klinische praktijk?

Het is aanbevolen om de risico's van roken en de mogelijke gevolgen van passief roken voor het ongeboren kind te benadrukken (GRADE1A). De voordelen van stoppen en verminderen in eender welk stadium van de zwangerschap is aanbevolen (GRADE 1A). Tijdens de gehele zwangerschap is het belangrijk om de rookstatus te bevragen, alsook advies en ondersteuning te geven (('good

*practice point*, GPP) (13). Er zijn (nog) geen concrete richtlijnen over de toepassing van vitamine C bij roken tijdens zwangerschap.

## Besluit van Minerva

Deze dubbelblinde gerandomiseerde placebogecontroleerde vervolgstudie toont aan dat suppletie met vitamine C (500 mg/d) vanaf de 18de week van de zwangerschap bij rokende moeders (4 tot 10 sigaretten per dag de week voorafgaand aan de inclusie) de longfunctie positief beïnvloedt en de kans op wheezing reduceert bij kinderen 5 jaar na de geboorte. In tegenstelling tot de vermindering van wheezing is de klinische relevantie van de verbetering in longfunctie minder duidelijk.

### Referenties

1. La rédaction Minerva. Nicotinepleisters voor rookstop tijdens de zwangerschap? Minerva Duiding 28/03/2013.
2. Coleman T, Cooper S, Thornton JG, et al. Smoking, Nicotine, and Pregnancy (SNAP) trial team. A randomized trial of nicotine-replacement therapy patches in pregnancy. *N Engl J Med* 2012;366:808-18. DOI: 10.1056/NEJMoal109582
3. Boudrez H. Hebben nicotinevervangers nog nut bij rookstop? Minerva Duiding 17/12/2018.
4. Hartmann-Boyce J, Chepkin SC, Ye W, et al. Nicotine replacement therapy versus control for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev* 2018, Issue 5. DOI: 10.1002/14651858.CD000146.pub5
5. Nighbor TD, Coleman SRM, Bunn JY, et al. Smoking prevalence among U.S. national samples of pregnant women. *Prev Med* 2020;132:105994. DOI: 10.1016/j.ypmed.2020.105994
6. McEvoy CT, Schilling D, Clay N, et al. Vitamin C supplementation for pregnant smoking women and pulmonary function in their newborn infants: a randomized clinical trial. *JAMA* 2014;311:2074-82. DOI: 10.1001/jama.2014.5217
7. McEvoy CT, Shorey-Kendrick LE, Milner K, et al. Oral vitamin C (500 mg/d) to pregnant smokers improves infant airway function at 3 months (VCSIP): a randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2019;199:1139-47. DOI: 10.1164/rccm.201805-1011OC
8. McEvoy CT, Shorey-Kendrick LE, Milner K, et al. Vitamin C to pregnant smokers persistently improves infant airway function to 12 months of age: a randomised trial. *Eur Respir J* 2020;56:1902208. DOI: 10.1183/13993003.02208-2019
9. McEvoy CT, Shorey-Kendrick LE, Milner K, BA, et al. Effect of vitamin C supplementation for pregnant smokers on offspring airway function and wheeze at age 5 years follow-up of a randomized clinical trial. *JAMA Pediatr* 2023;177:16-24. DOI: 10.1001/jamapediatrics.2022.4401
10. Hoge Gezondheidsraad. Voedselaanbevelingen voor België. Advies 9285, september 2016.
11. Nicolaou NC, Simpson A, Lowe LA, et al. Day-care attendance, position in sibship, and early childhood wheezing: a population-based birth cohort study. *J Allergy Clin Immunol* 2008; 122:500-506.e5. DOI: 10.1016/j.jaci.2008.06.033
12. Burke H, Leonardi-Bee J, Hashim A, et al. Prenatal and passive smoke exposure and incidence of asthma and wheeze: systematic review and meta-analysis. *Pediatrics* 2012;129:735-44. DOI: 10.1542/peds.2011-2196
13. Dekker N, Goemaes R, Neirinckx J, et al. Zwangerschapsbegeleiding. Ebpracticenet. Domus Medica/SSMG bijgewerkt 2016.