

Titel

**Familieambulatorie-guideline;
Håndtering af gravide med risikoforbrug af potentielt vanedannende medicin, alkohol eller andre rusmidler.**

Forfattere:

Navn:	Stilling:	Arbejdssted:
Anja Kirstein	Afdelingslæge	Gyn/obs afdeling, Aalborg Universitetshospital.
Astrid Knudsen	Biolog	Kræftens Bekæmpelse, Kbh.
Birthe B. Mortensen	Overlæge	Famb. RMidt (Herning)
Bjarke Sørensen	Afdelingslæge	Obstetrisk afd., OUH
Carina Zakhary	Afdelingslæge	Gyn/obs afdeling, Sygehus Vendsyssel
Eleonora Cvetanovska	Afdelingslæge	Obstetrisk afd., Herlev
Hector Lopez	Overlæge	Famb. RSyd (OUH)
Inge Olga Ibsen	Overlæge	Famb, RSyd (OUH)
Kirsten Marie Schiøtt	Afdelingslæge	Famb. RMidt (AUH Skejby)
Kristian Reinholdt	Reservelæge	Famb, H:S (Hvidovre)
Margrethe Møller	Overlæge	Famb, RNord (Ålborg)
Merete Hein	Afdelingslæge	Famb. RMidt (AUH Skejby)
Nini Møller	Overlæge	Obstetrisk afd., Hillerød
Vibeke Vestermark	Overlæge	Famb. RSjælland (Næstved)

Korrespondance:

Margrethe Møller margr@dadlnet.dk

Status

Første udkast diskuteret på obstetrisk guidelinemøde:	23.01.2014
Korrigeret udkast dato:	
Endelig guideline dato:	25.03.2015
Guideline skal revideres seneste dato:	

Indholdsfortegnelse:

Resumé af kliniske rekommandationer	s. 3
Forkortelser	s. 8
Indledning	s. 9
Inklusionskriterier	s. 9
Visitation	s. 10
Definitioner;	s. 10
Psykisk afhængighed	s. 10
Fysisk afhængighed	s. 10
Toleransudvikling	s. 10
Afhængighed	s. 11
Misbrug	s. 11
Afhængighedsskabende lægemidler	s. 11
Hvilken betydning intrauterin eksponering og opvækst i rusmiddelmiljø?	s. 12
Familieambulatoriets interventionsmodel	s. 13
Samfundsøkonomiske konsekvenser	s. 14
Udbredelse og udvikling af rusmiddelforbruget i DK	s. 14
Kodning	s. 15
Emneinddelt gennemgang	s. 17
1. Alkohol	s. 17
2. Benzodiazepiner	s. 17
3. Cannabis	s. 25
4. CNS-stimulerende stoffer	s. 30
5. Tobak & Nikotin	s. 35
6. Illegale opioide (Heroin)	s. 46
7. Behandling af kroniske smerter	s. 53
8. Urinscreening for rusmidler	s. 54
Monitorering	s. 57
Adresser	s. 57

Resumé af kliniske Rekommandationer:

1 – Alkohol:

Afventer nye anbefalinger fra Sundhedsstyrelsen i 2015. Kommer i Familieambulatoriernes Guideline 2016.

2 – Benzoediazepiner:

Det anbefales i videst muligt omfang at **undgå benzodiazepiner under graviditet**, da

- anvendelse tæt på fødsel kan bevirke seponeringssymptomer eller sløvhed hos det nyfødte barn.
- resultaterne på de foreliggende data er modstridende vedr. risikoen for misdannelser, væksthæmning, præterm fødsel, og børnenes neuropsykologiske udvikling på længere sigt.

Ved forbrug af BZO ud over 1 uge i graviditeten, tilknyttes den gravide Familieambulatoriet.

Ved akut behov for hypnoticum, kan Zolpidem eller Zopiclon anvendes i en kortere periode (henvises ved behov > 1 uge).

Udtrapning:

Er graviditet opstået under langvarigt forbrug af benzodiazepin, anbefales udtrapning heraf.

- ved forbrug der har stået på i 4-6 uger: aftrapning over få dage.
- ved forbrug i længere tid: langsom nedtrapning med benzodiazepin med lang halveringstid, f.eks chlordiazepoxid (Risolid®, Klopoxid®).

Udtrapning skal foregå i tæt samarbejde med Familieambulatoriet, og der tages stilling til evt. involvering af relevant misbrugsbehandling.

Amning:

Risiko for sløvhed ved barnet. Hvis uundgåeligt, da anbefales oxazepam som førstevalg. Lorazepam, zolpidem og zopiclone kan anvendes i kortere tid. Diazepam frarådes.

Observation af nyfødte:

Vurderingen af, hvorvidt barnet skal observeres på neonatalafdeling eller på barselsafdeling, foretages af familieambulatoriets pædiater.

3 – Cannabis:

Al cannabisindtagelse frarådes under graviditet, idet cannabisindtag under graviditeten er associeret med fødsel af børn med lavere fødselsvægt, mindre hovedomfang og hyppigere indlæggelser på neonatalafdeling – og muligvis også neuropsykologiske påvirkninger af børnene på længere sigt. Cannabis er ikke i sig selv fundet at være teratogent eller at øge risiko for spontan abort.

I graviditeten anbefales tilvækstskanninger afhængigt af forbrugets størrelse, sideforbrug og associerede forhold.

Amning:

Frarådes generelt ved cannabisforbrug, da THC opkoncentreres i ammelmælk, og cannabis nedsætter både mængde og kvalitet af brystmælken, og der er observeret sløvhed hos ammede børn.

Amning bør dog ikke nødvendigvis frarådes ved ganske lille 'rekreationelt' forbrug – må bero på en individuel vurdering.

Observation af nyfødte:

Efter vurdering af forbrugets størrelse tages stilling til indlæggelse af mor og barn på neonatalafdeling for at vurdere evt. abstinenser. Cannabisabstinenser hos nyfødte behandles symptomatisk med Fenobarbital (Fenemal®).

4 – CNS-stimulantia:**Illegale CNS-stimulantia (Kokain, Amfetamin og –derivater):**

Alle gravide med anamnese med forbrug af CNS-stimulantia følges i Famb., da CNS-stimulantia er yderst risikable for fosteret, pga karkonstriktion i placentære kar, med risiko for fosterdød, asfyksi, FGR, abruptio placentae mv.

Amning:

Bør ikke kombineres med forbrug af CNS-stimulantia.

Observation af nyfødte:

Nyfødte, der har været eksponeret for CNS-stimulantia intrauterint, er i risiko for en lang række neonatale symptomer og komplikationer. Indikation for observation på neonatalafdeling foretages af familieambulatoriets pædiater, ud fra en individuel vurdering af eksponeringens størrelse, tidspunkt i graviditeten og øvrige risikofaktorer.

For de indregistrerede CNS-stimulantia henvises til:

[Anvendelse af psykofarmaka ved graviditet og amning \(DPS, DSOG, DSKF 2014\)](#)

5 – Nikotin:

Al tobaks- og nikotinformbrug frarådes under graviditeten, pga risiko for væksthæmning, præterm fødsel, fosterdød, teratogenicitet, manglende lungemodning og, neonatal død - selv ved minimalt tobaks- eller andet nikotinformbrug. (B)

Der bør spørges om rygestatus, aktiv såvel som passiv, ved hver klinisk kontakt. (C)

Rygestop-tilbud: (C)

Der bør tilbydes hjælp til rygestop;

- helst i form af tilbud specifikt rettet mod gravide,
- eller Stoplinjen, tlf. **80 31 31 31**.
- alternativt er kommunens generelle tilbud, der dog ikke henvender sig specifikt til gravide.

Nikotinsubstitution frarådes. Dels er der ikke dokumentation for, at det er effektivt til rygeafvænnning, dels er nikotin ansvarlig for en stor del af tobaks skadelige virkninger. Nikotinsubstitution kan forbeholdes tilfælde, hvor rygestop uden medicinsk hjælp er forsøgt, uden held men da i lavest mulig dosis, og kortest mulig tid. (B)

Bupropion (=Zyban®) er kontraindiceret under graviditet pga teratogen effekt (C)

Vareniclin (=Champix®) er kontraindiceret pga utilstrækkelige data. (C)

Amning:

Rygning frarådes også under amning. Rygere der ammer anbefales at have så lang abstinensperiode som muligt inden hver amning og at al rygning foregår udendørs og i afstand fra barnet. (C)

Observation af nyfødte:

Ingen rekommendationer herom – om end det ser ud til, at børnene kan have en form for seponeringssymptomer ved fødslen, og der er evidens for/tegn på? at intrauterin eksponering for tobaksrygning potenserer de abstinenser, der ses efter intrauterin eksponering for opioider.

6 – Illegale opioider:

Illegalt forbrug af opioider **erstattes af lægeordineret substitutionspræparat** (Metadon eller Buprenorphin) (B), mhp. at:

- opnå bedre obstetrisk outcome (gnsn. fødselsvægt 500 g højere, gnsn. gestationlængde længere) (2a), hvilket formentlig er en effekt af at
- undgå abstinensepisoder (2a)
- hjælpe den gravide ud af den risikofyldte livsstil, som følger med opioidafhængighed (2a)
- opnå bedre compliance for at følge svangreprofylaktiske undersøgelser og anbefalinger (2a)

Valg af substitutionsbehandling:

Hvis substitutionsbehandlingen skal **opstartes under graviditeten: Metadon 1.-valg.**

Hvis den gravide **allerede er i substitutionsbehandling** ved graviditetens indtræden, er Metadon og Buprenorphin **ligeværdige**, og den gravide fortsætter blot sin igangværende behandling (2a, B)

Kombinationspræparater indeholdende Naltrexon (Suboxone®) frarådes under graviditet (manglende erfaring)

Påbegyndelse af substitutionsbehandling under graviditeten skal foregå under tæt observation, enten via misbrugscenter (døgnbehandlingsinstitution), eller under indlæggelse på obstetrisk afdeling.

Dosering og administration af Buprenorphin og Metadon:

Se teksten.

Vedligeholdelsesbehandling med substitutionspræparat gennem hele graviditeten medfører bedre outcome for mor og barn, end hvis substitutionsbehandlingen forsøges ned-/udtrappet (1a, A).

Hvis der er et stort ønske om nedtrapning, anbefales det forbeholdt 2. trimester, og meget langsomt – i samarbejde med

misbrugscenter.

Akutte smerter, hos kvinder i opioidsubstitutionsbehandling, behandles fuldstændigt svarende til gravide i Metadon- eller Buprenorphinbehandling for kroniske smerter;

- Regional analgesi anvendes på vid indikation.
- Paracetamol og NSAID ordineres helt som vanligt.
- P.n.-doser morfin skal justeres under hensyntagen til døgndosis af opioid, og toleransudvikling;
- Anvend så vidt muligt peroral administration
- 1 p.n.-dosis morfin p.o. = 1/6 af ækvianalgetisk døgndosis
- **beregning af ækvianalgetisk døgndosis for Buprenorfinsubstituerede:**
Peroralt buprenorfin: 1 mg buprenorfin p.o. ~ 75 mg morfin p.o.
transdermalt buprenorfin: 1 mcg/t buprenorfin transdermalt buprenorfin ~ 1.5 mg/døgn morfin p.o.
- **Beregning af ækvianalgetisk døgndosis for Metadonbehandlede:**
En meget konservativ/forsigtig tilgang: 1 mg metadon ~ 3 mg morfin hos en højgravid. (D)
- **1 p.n.-dosis af morfin ~ ½ døgndosis metadon (D)**
- **Bemærk, at denne beregning af p.n.-dosis er** meget konservativ, hvis ingen effekt efter ½ time, må dosis gentages, og efterfølgende p.n.-dosis justeres op med 50%. (D)

Dosisregulering post partum:

Ikke indikation for dosisreduktion af substitutionsbehandlingen umiddelbart efter fødslen, selvom dosis evt. er øget ila. graviditeten. Ansvaret for den videre substitutionsbehandling overlades til kommunal misbrugsbehandler.

Amning:

Kan tillades efter individuel vurdering.

Observation af nyfødte:

Børn af kvinder i substitutionsbehandling indlægges til observation for og behandling af abstinenser, optimalt på en neonatalafdeling med Familieambulatorie-tilknytning.

7 – Behandling af kroniske smerter:

Følger i Familieambulatorie Guideline 2016.

8 – Urinscreening for rusmidler:

Urins-screening for rusmidler forudsætter patientens samtykke.

Urins-screening for rusmidler er relevant at tilbyde alle gravide med kendt anamnese med risikoforbrug, eller gravide der fremtræder rusmiddelpåvirkede, mhp. at:

- vurdere fosterets eksponering
- bevise den gravides afholdenhed
- motivere til fortsat afholdenhed

Familieambulatorierne bør som et minimum råder over en multistix sv.t. NanoSticka® P10, og en stix med flere cut-off-værdier for THC/cannabis, til påvisning af aftagende stofkoncentration.

Det kan tillige anbefales, at alle obstetriske afdelinger råder over en multistix sv.t. NanoSticka® P10, til brug i tilfælde af mistanke om stofindtag hos gravid eller barslende.

Recommendations for women using potentially addictive medicine or illicit drugs during pregnancy & labor.

Benzodiazepines (BZO):

Use of benzodiazepines during pregnancy should be avoided during pregnancy, because

- BZO-consumption shortly (within weeks) before delivery may cause withdrawal symptoms, “floppy child syndrome” or lethargy to the newborn
- Evidence is inconsistent, as to whether BZO causes fetal malformations, growth retardation, preterm delivery, or impaired neuropsychological development in childhood.

In acute need for hypnotic medicine, Zolpidem or Zopiclon should be preferred.

BZO and maternity care:

Women using BZO on a daily basis for more than one week during pregnancy are recommended to follow a specialized maternity care program.

Tapering of BZO-dose:

Women, who become pregnant during a long-lasting daily use of BZO, are recommended to discontinue their use;

- Duration of use <4-6 weeks: rapid reduction, discontinue within few days
- Longer duration of use: slowly tapering of BZO-dose, using a BZO with a long half-life, for instance Chlordiazepoxid (Risolid®), Klopoxid®). Treatment should be supervised by specialist in treating addiction.

BZO & breastfeeding:

Risk of lethargy in the breast-fed baby.

If necessary, Oxazepam should be first choice. Lorazepam, Zolpidem and Zopiclon can be used for a short period. Use of Diazepam is dissuaded.

BZO & observation of the newborn:

Babies who were exposed to BZO during pregnancy may develop neonatal abstinence syndrome with delayed onset, weeks after delivery is described. The newborn should be observed for NAS – duration of observation should be recommended by pediatrician with special competence in treating drug-exposed babies.

Cannabis (marijuana, hashish, cannabino):

Any consumption of cannabis during pregnancy should be avoided, because

- Cannabis consumption during pregnancy is associated with SGA, smaller head circumference in offspring, more frequent hospital admission of the children, and probably impaired neuropsychological development in childhood.
- Cannabis exposure during pregnancy may cause withdrawal symptoms in the newborn.

Cannabis use & maternity care:

The severity of cannabis abuse should be evaluated; only infrequent, recreational use of small amounts, or daily, heavy use?

Need for social support should be considered.

If cannabis abuse is continued during pregnancy, ultrasound examinations for monitoring fetal weight-gain are recommended.

Cannabis use and breast-feeding:

In general, breastfeeding is dissuaded if the mother uses cannabis.

- THC (the active metabolite in cannabis) is concentrated in breast milk
- Cannabis reduces the amount and quality of the milk
- Cannabis may cause lethargy of the breast-fed baby

Counseling should be individualized; there is no evidence, that a small intake of cannabis is harmful regarding breastfeeding – however, any use of cannabis may affect the mothers attention to her baby, and should be avoided during breast-feeding.

Cannabis exposure and observation of the newborn:

Newborn babies exposed to cannabis during pregnancy may rarely develop withdrawal symptoms. Observation of the newborn may be relevant, regarding the severity of exposure. Duration of observation should be recommended by pediatrician with special competence in treating drug-exposed babies.

Use of CNS-stimulants:

Any illicit use of CNS stimulants (Cocaine, Amphetamine and –derivatives), should be avoided during pregnancy, because

- CNS-stimulants are potent vaso-constrictors, also affecting placental vessels, causing increased risk of fetal demise, growth retardation, abruption of the placenta and asphyxia neonatorum.

CNS-stimulants and breast-feeding:

Any illicit use of CNS-stimulants should be avoided during breastfeeding.

Controlled use of CNS-stimulants, like Methylphenidate for ADHD, can be continued during breast-feeding, since the relative weight-adjusted dose is low.

Exposure to CNS-stimulants and observation of the newborn:

Newborn who were exposed to CNS-stimulants in uterus are in increased risk of – mainly neurological – symptoms, including convulsions.

Duration of observation should be recommended by pediatrician with special competence in treating drug-exposed babies.

Nicotine and tobacco:

Use of tobacco and nicotine should be avoided during pregnancy because of the complications it may cause: preterm labor, intrauterine fetal death, RDS, crib death.

The advice is to ask the pregnant woman about tobacco use at every visit to the midwife, general practitioner and obstetrician.

Offer help to stop smoking.

Nicotine replacement therapy is not recommended unless the woman is unable to stop smoking.

When necessary nicotine replacement therapy should be used in the smallest possible dose and for a short time. Data do not support its use.

Medical treatment:

Buprinon has teratogen effect.

Vareniclin is contraindicated because of lack of data.

Breastfeeding:

Smoking should be avoided.

Lactating smokers should have a long time interval between smoking and lactation.

The advice is to smoke outside.

Illicit opioids:

Opioid abuse is treated with metadon or buprenorfin

In case of opioidabuse maintenance therapy with metadon or buprenofin is recommended

With maintenance therapy the obstetric outcome is better: higher birthweight and length, less preeclampsia, third trimester bleeding and asphyxia.

The explanation might be:

Fewer abstinence periods for the woman and fetus.

Easier for the pregnant woman to give up risky lifestyle which follows drug dependence.

Better compliance which makes it easier to attend the maternity care program.

Urine screening for drug abuse.

It is necessary to have informed consent to urine screening.

In case of anamnesis of drug use/abuse it is relevant to offer the pregnant woman urine screening. The same is the case if the pregnant woman has clinical signs of abuse in order to

1. Evaluate the effect on the fetus.
2. Prove that the pregnant woman don't take drugs
3. Motivate the woman to stay free of drugs.

Forkortelser:

THC:	Tetrahydrocannabinol (cannabis - hash, pot, marijuana)
OPI:	Opioider
AMP:	Amphetamin
BUP:	Buprenorfin
BZO:	Benzoediazepin
COC:	Kokain

EMCDDA:	European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction
MET:	Methamphetamin
MTD:	Methadon
OXY:	Oxycodon
TRA:	Tramadol
pH/KREA/OXI:	pH-værdi, creatinin, oxidanter - mhp. at sikre at afsløre snyd med urinprøven
SSI:	Statens Serum Institut
LMR:	Lægemiddelregistret
GABA:	Gamma-aminobutansyre
IRF:	Institut for Rationel Farmakoterapi
RVD:	Relativ Vægtjusteret Dosis

Indledning:

Denne guideline beskriver anbefalinger for arbejdet med gravide, der har et med risikoforbrug af potentielt vanedannende medicin, alkohol eller andre rusmidler, på baggrund af den eksisterende evidens.

Gruppen omfatter således gravide, som i henhold til SSTs Anbefalinger for Svangreomsorgen fra 2009 og 2013, tilhører niveau 4, som skal tilbydes udvidet svangreomsorg i et af de Regionale Familieambulatorier.

Vedrørende generelle problemstillinger som underretning, mor-barn observation, børnefaglig undersøgelse, forældrekompetenceundersøgelse, prævention henvises til guideline fra 2014 "sårbare gravide".

Inklusionskriterier (politisk besluttet):

1. Ethvert forbrug i graviditeten af illegale rusmidler
2. aktuelt forbrug af afhængighedsskabende medicin eller forbrug af afhængighedsskabende medicin i mere end 7 dage i træk i løbet af graviditeten.
3. ≥ 4 genstande alkohol pr. uge, eller ≥ 2 gange bingedrinking (defineret som >5 genstande ved én lejlighed) under graviditeten.
4. gravide, som indenfor de sidste 2 år haft et forbrug af afhængighedsskabende medicin, alkohol eller andre rusmidler, som har haft konsekvenser for kvinden eller familien fysisk, psykisk eller socialt.
5. gravide, hvis partner har et aktuelt afhængighedsforbrug af alkohol eller rusmidler, som kan have konsekvenser for svangerskabet eller barnets udvikling efter fødslen

Familieambulatoriernes formål er forebyggelse af medfødte skader, fejludvikling, omsorgssvigt og overgreb, inklusive seksuelle overgreb. Man tilstræber en tidlig indsats samt et hurtigt og effektivt tværfagligt og tværsektorielt samarbejde.

Det er politisk besluttet, at Familieambulatorierne skal varetage svangreomsorgen for gravide, som har et aktuelt eller tidligere forbrug af potentielt afhængighedsskabende medicin, alkohol eller andre rusmidler, eller hvor barnefader/ partner har et forbrug af samme. Endvidere omfatter Familieambulatorieinterventionen opfølgning af de børn, som i fostertilstanden har været eksponeret for afhængighedsskabende medicin, alkohol eller andre rusmidler, ved psykolog og pædiater, indtil skolealderen, med henblik på hurtig erkendelse af eventuelle skader, eller særlige behov. Optimalt tilknyttes de Familieambulatoriet efter at moderen har været fulgt i graviditeten, men erkendes den intrauterine rusmiddeleksponering først postnatalt, skal børnene naturligvis også henvises.

Hos gravide med psykiatrisk sygdom eller svære psykiske belastninger, skal man være meget opmærksom på et eventuelt forbrug af afhængighedsskabende medicin, alkohol eller andre rusmidler. Et sådan forbrug betyder en forværring af risikofaktorer for såvel den gravide som for fosteret. Den gravide skal derfor henvises til Familieambulatoriet.

Det er vigtigt at pointere, at Familieambulatoriets tilbud gælder alle gravide med forbrug uanset eventuelle diagnoser og deres sociale status. Det er således også et tilbud for veletablerede og veluddannede gravide med forbrug.

Visitation:

Visitationsproceduren skal sikre en så tidlig kontakt med den gravide som muligt.

Derfor er visitationen åben, dvs. lægehenvielse er mulig, men er ikke nødvendig.

Svangrejournalen giver mulighed for direkte henvielse til Familieambulatoriet, ved afkrydsning i kategori 4. Gravide kan henvende sig direkte fra gaden, alle kan henvise, og det er tillige muligt at henvende sig akut og anonymt. På matrikler, hvor Familieambulatoriet ikke er dagligt til stede kontaktes vagthavende obstetriker, Fødegangen eller vagthavende pædiater. Det tilstræbes, at der ikke er ventetid til 1. konsultation hos læge i Familieambulatoriet.

Definitioner:

Psykisk afhængighed:

Stærk trang (stofhunger, ”craving”) til at indtage et rusmiddel for at opnå tilfredsstillelse/lystfølelse og/eller undgå ubehag.

Fysisk afhængighed:

En forudsigelig farmakologisk virkning som udtryk for adaptation til stoffet. Fysisk afhængighed er karakteriseret ved abstinenssymptomer i forbindelse med behandlingsophør eller dosisreduktion. Som ledsagefænomen til fysisk afhængighed ses varierende grader af toleransudvikling.

Toleransudvikling:

Tolerans betyder evnen til at tåle mere og mere af et stof, efter tilvænning til stoffet. Graden af toleransudvikling varierer meget forskellig fra rusmiddel til rusmiddel. Den er beskeden, når det gælder alkohol, meget udtalt når det gælder f.eks heroin. Der er ingen sammenhæng mellem toleransudvikling og symptomernes sværhedsgrad. Ved krydstolerans forstås, at der også er tolerans for beslægtede rusmidler.

Ifølge WHO ICD-10 sygdomsklassifikation og diagnostiske kriterier defineres begreberne afhængighed og misbrug som følger:

Afhængighed er et syndrom bestående af en række adfærdsmæssige, kognitive og fysiologiske fænomener, som udvikler sig, hos nogle individer, ved gentagen brug af et eller flere afhængighedsskabende lægemidler, alkohol og andre rusmidler.

Afhængighed karakteriseres af et vedvarende eller periodisk behov for stof, manifesterende sig ved en tvangsmæssig adfærd, hvor fremskaffelse og brug af stoffet er dominerende i personens tilværelse.

Diagnosen kræver, at mindst tre af følgende symptomer er til stede i mindst en måned eller gentagne gange inden for 1 år:

- Trang
- Svækket evne til at styre indtagelsen, standse eller nedsætte brugen
- Abstinenssymptomer eller stofindtagelse for at ophæve eller undgå disse
- Toleransudvikling
- Dominerende rolle med hensyn til prioritering
- Vedblivende brug trods erkendt skadevirkning

Misbrug defineres ifølge WHO ICD10 som skadeligt forbrug. For at diagnosen kan stilles, kræves følgende kriterier opfyldt:

- Fysisk og/eller psykisk skade (herunder skadet dømmekraft og adfærd)
- Skaden klart påviselig
- Varighed mindst 1 måned eller gentagne gange inden for et år.

I misbrugsbegrebet indgår, at der er tale om et skadevoldende forbrug af det pågældende rusmiddel, der medfører sociale, fysiske og/eller psykiske skader. Misbrug kan således ses som en form for social og psykisk afvigelse præget af en destruktiv adfærd, der først og fremmest er selvdestruktiv, men også omgivelserne (familie, venner) og samfundet kan skades.

Misbrug kan forekomme uden fysisk og psykisk afhængighed(f.eks ved sniffing af opløsningsmidler), men ofte vil de misbrugende være både psykisk og fysisk afhængig.

Ved **afhængighedsskabende lægemidler** forstås de lægemidler, som kan medføre udvikling af afhængighedssyndrom:

- Morfin og morfinlignende midler, der virker på **opiatreceptorerne**

- Benzodiazepiner og stoffer, der virker på **benzodiazepinreceptorerne**
- Lægemidler med centralstimulerende virkning og snævert anvendelsesområde.

[Vejledning om ordination af afhængighedsskabende lægemidler](#)

[Vejledning om den lægelige behandling af stofmisbrugere i substitutionsbehandling, SST 2008](#)

I misbrugsbegrebet indgår, at der er tale om et skadevoldende forbrug af det pågældende rusmiddel eller medikament.

Ethvert forbrug er potentielt skadeligt for fosteret, og derfor er Familieambulatoriet også for gravide, som har et forbrug, som de måske ikke selv opfatter som et misbrug.

Hvilken betydning har intrauterin eksponering for rusmidler, og opvækst i rusmiddel miljø?

Børn født af mødre med forbrug af afhængighedsskabende medicin, alkohol eller andre rusmidler under graviditeten udgør en obstetrisk, pædiatrisk, psykologisk såvel som social højrisikogruppe. Familieambulatoriets målgruppe har hyppigere et forbrug af tobak/ nikotin, som er med til at forværre såvel den obstetriske tilstand som den samlede situation for det ventede barn. Børnene er således fra den allertidligste fosterudvikling og i alle udviklingsfaser udsat for en mængde forskellige faktorer af både kemisk, biologisk og psykosocial karakter, som kan føre til alvorlig skade på deres udvikling. De har øget risiko for

- fosterdød / dødfødsel,
- medfødte misdannelser
- væksthæmning
- præterm fødsel
- hjerneskade
- iltmangel
- infektioner
- behandlingskrævende abstinenser eller andre sygdomme i nyfødthedsperioden (2)
- understimulation og omsorgssvigt, som kan forstærke de medfødte skaders konsekvenser for børnenes videre udvikling (3).

Opvækst i et hjem, hvor der er forbrug af afhængighedsskabende medicin, alkohol eller andre rusmidler kan i sig selv føre til alvorlig fejludvikling og omsorgssvigt. Børn, som vokser op under disse forhold, har øget risiko for

- helbredsproblemer generelt
- psykiske og adfærdsmæssige problemer
- skoleproblemer
- kommer ud for flere ulykker end andre børn (4).
- seksuelle overgreb (5).

Voksne, som er vokset op i et miljø med rusmiddelproblemer, klarer sig betydeligt dårligere end voksne med anden opvækstbaggrund. De har øget forekomst af

- helbredsproblemer,
- psykiatriske lidelser og psykiatriske indlæggelser
- rusmiddelproblemer
- kriminalitet.
- dårligere skolebaggrund og uddannelsesforløb
- sociale problemer,

sammenlignet med andre voksne (6).

Børn, som har en medfødt skade eller sårbarhed, er langt mere udsatte for understimulation og omsorgssvigt end børn, som fra fødslen er fysisk sunde og normale, og vi ved, at de sårbare, sansesarte børn, som er langt mere følsomme over for utrygge og ustabile forhold i det allerførste leveår. Et godt opvækstmiljø i første leveår kan således i nogen grad kompensere for en medfødt skades videre konsekvenser.

Det anbefales derfor, som led i alle graviditetskontroller, at spørge systematisk ind til brug af rusmidler ved anvendelse af valideret spørgeteknik, eksempelvis "CRAFFT" som kan bruges på alle;

- | | |
|--|--------------------------|
| C - har du nogensinde kørt i bil hvor føreren var påvirket af alkohol eller stoffer? | <i>(Car)</i> |
| R - bruger du alkohol eller stimulanser til at slappe af, føle dig bedre tilpas eller passe ind? | <i>(Relax)</i> |
| A - bruger du alkohol eller stimulanser, når du er alene? | <i>(Alcohol)</i> |
| F - Glemmer du nogensinde det, du gjorde mens du brugte alkohol eller stimulanser? | <i>(Forget)</i> |
| F - Fortæller din familie ell dine venner dig nogensinde, at du skulle skære ned i dit forbrug? | <i>(Family, Friends)</i> |
| T - har du nogensinde være i problemer, mens du brugte alkohol eller stimulanser? | <i>(Trouble)</i> |

Familieambulatoriernes Interventionsmodel (2010):

De regionale Familieambulatoriers arbejde bygger på Familieambulatoriets interventionsmodel - Omsorg for gravide og småbørnsfamilier med rusmiddelproblemer (SST 2010), beskrevet af May Olofsson, som selv havde arbejdet ud fra modellens principper siden 1992, hvor det første Familieambulatorium blev etableret på Hvidovre Hospital.

Grundpillen i interventionsmodellen er en **tværfaglig indsats** i graviditeten og børnenes første leveår, med deltagelse af fødsels- og børnelæger, psykologer, socialrådgivere, jordemødre, og et **tæt tværsektorielt samarbejde**, med specielt kommunens socialforvaltning, erudover diverse andre aktører, der måtte være relevante for den enkelte familie; eksempelvis sundhedsplejersker, praktiserende læger, sagsbehandlere, behandlingsinstitutioner, psykiatrien, kriminalforsorgen.

Særlige fokuspunkter er

- tidlig opsporing
- eventuelt abortrådgivning
- rådgivning og planlægning vedr. det aktuelle medicin- eller rusmiddelforbrug – seponering, substitution, eller fortsættelse under tæt kontrol, evt. involvering af smerteklinik eller misbrugscenter

- kortlægning af fosterets intrauterine eksponering
- vurdering af andre risikofaktorer – fysiske, psykiske og sociale
- trivselskontroller i løbet af graviditeten
- antikonceptionsrådgivning
- plan for fødsel og barselsperiode
- plan for barselsperioden for barnet – evt. abstinens-observation og –behandling
- plan for amning
- opfølgende kontroller af barnets trivsel.

Familieambulatoriets ansatte har tilsammen ekspertviden om graviditet, tidlig tilknytning, misbrug af rusmidler og medicin og behandling af dette, neonatalperiode og børns udvikling.

Familieambulatoriets interventionsmodel anføres tillige at være meget anvendelig i forhold til den tungeste gruppe af andre sårbare gravide end Familieambulatoriets primære målgruppe – de svært psykisk syge, udviklingshæmmede eller sværest socialt udsatte.

Tvangsbehandling og umyndiggørelse: I DK bestemmer kvinden selv over sin krop og sine handlinger, indtil barnet er født. I Norge kan kvinden tvangsbehandles (interneres), mhp. at beskytte det ufødte barn mod potentielt fosterskadelig adfærd fra moderen..

Samfundsøkonomiske konsekvenser:

At børn skades af rusmidler, er samfundsøkonomisk en stor belastning ud over de menneskelige omkostninger, som altid følger med et skadet barn. Det er umuligt at angive størrelsesordenen af problemet, men det er formentlig betydeligt større end de tal, der kan ses af de offentlige statistikker. Mange af børnene vil være at finde i de (mange) grupper af børn med udviklingskader som for eksempel medfødt hjertefejl og andre medfødte misdannelser, lav fødselsvægt, for tidlig fødsel, hjerneskade, spastisk lammelse med mere. Tillige vil børnene være at finde blandt mange andre diagnoser, så som dårlig trivsel, væksthæmning, forsinket udvikling, opmærksomhedsforstyrrelser, koncentrationsbesvær, forsinket sproglig udvikling, perceptionsforstyrrelser, adfærdsproblemer, indlæringsproblemer i skolen m.m. Dertil kommer omsorgssvigt, understimulation, seksuelle overgreb og andre fysiske overgreb. Mange af børnene får imidlertid aldrig en diagnose, som relaterer til en rusmiddelproblematik, idet sammenhængen ikke erkendes.

Udbredelse og udvikling af rusmiddelforbruget i Danmark (Narkotikasituationen i Danmark, SST 2013)

Udbredelsen af illegale CNS-stimulerende stoffer såsom amfetamin, kokain og ecstasy er faldet fra 4-2% i perioden 2000-2013.

Hash-forbruget er derimod i stigning; antallet af unge under 25 der har brugt hash indenfor det sidste år er steget fra 20-24% i perioden 2000- 2013, og hash er det mest udbredte illegale rusmiddel.

Antallet af stofmisbrugere er steget fra 27.000 til 33.000 i perioden 2006-2013 (begge tal er skønnede)

Antallet af hashmisbrugere er steget fra 7.000 til 11.000 i perioden 2006-2010.

Knap 16.200 var i stofmisbrugsbehandling i 2011, hvilket er det højeste antal registrerede stofmisbrugere i behandling nogensinde.

Stofmisbrugende kvinder får lige så mange børn som den øvrige befolkning, nemlig 1,6-1,7 barn pr. kvinde, men ca. 2,5 gange flere provokerede aborter. Blandt de levendefødte børn er dødelighedsrate tredobbelt blandt misbrugernes børn i forhold til baggrundsbefolkningen, og det er mest udtalt i de første 2 leveår (Graviditeter og fødsler blandt stofmisbrugere i Danmark 1990-2001, Embedslægeinstitutionen for Københavns og Frederiksbergs Kommuner, 2004).

I 1992 blev der årligt født 1.500-2.000 børn af mødre med et afhængighedsforbrug af rusmidler og/eller afhængighedsskabende medicin, og ca. 100 børn med føtal alkoholsyndrom (Børn i familier med alkohol- og stofproblemer, SST 1992, Børn i familier med alkohol- og stofproblemer, Forebyggelse og hygiejne, nr.18)

Familieambulatorierne er oprettet regionsvist, med udgangspunkt i den omsorg, som tidligere var i regionerne for sårbare gravide. Derfor er de 5 regionale enheder ikke helt ens, hvad angår organisering, personalesammensætning og økonomi. Man tilstræber dog fælles tilgang og faglighed i forhold til behandlingen og omsorgen for målgruppen. Der er således nu oprettet en fælles og landsdækkende kvalitetsdatabase og nye, rusmiddelrelaterede diagnose – og ydelseskoder: Familieambulatoriernes Database.

Referencer;

- (1). Finnegan LP, Kandall, SR (1992). *Maternal and Neonatal effects of Alcohol and Drugs*. I: Lowinson JH, Ruiz P, Millman RB (red.). Substance Abuse: A Comprehensive Textbook. Baltimore, Maryland: Williams and Wilkins, 628.
- (2). Finnegan LP, Kron RE, Connaughton JF, Emich JP (1975). *A scoring system for evaluation and treatment of the neonatal abstinence system: A new clinical and research tool*. I: Morcelli PL, Garattini S, Sereni F (red.). Basic and Therapeutic Aspects of Perinatal Pharmacology. New York: Raven Press, 139-155.
- (3). Olofsson M, Buckley W, Andersen GE, Friis-Hansen B. (1983 b) *Efterundersøgelse af 89 børn født af stofmisbrugende mødre*. Ugeskrift for Læger, vol. 145 (8): 567-570.
- (4). Christoffersen MN (2002). *The longterm consequences of parental alcohol abuse. A cohort study of children in Denmark*. Working paper. The Danish Institute of Social Research.
- Hansen FA (red.) (1994a). *Barn som lever med foreldres rusmisbrug*. Oslo: Ad Notam Gyldendal.
- (5) Luthar S, Cushing P, McMahon J (1997). *Interdisciplinary interface: Developmental principles brought to substance abuse research*. I: Luthar S, Burack JA, Cicchetti D, Weisz JR (red.). Developmental psychopathology. Cambridge: Cambridge University
- (6) Christoffersen MN (2002). *The longterm consequences of parental alcohol abuse. A cohort study of children in Denmark*. Working paper. The Danish Institute of Social Research.

Kodning:

DZ358M	Graviditet med rusmiddelproblematik
DZ358M1	Rusmiddelforbrug i aktuel graviditet
DZ358M10	Alkoholforbrug i aktuel graviditet
DZ358M11	Opioidforbrug i aktuel graviditet
DZ358M11B	Buprenorfinforbrug i aktuel graviditet
DZ358M11H	Heroinforbrug i aktuel graviditet
DZ358M11M	Metadonforbrug i aktuel graviditet
DZ358M11P	Andet opioidforbrug i aktuel graviditet
DZ358M12	Cannabisforbrug i aktuel graviditet
DZ358M13	Benzoediazepinforbrug i aktuel graviditet
DZ358M14	Barbituratforbrug i aktuel graivditet
DZ358M15	Kokainforbrug i aktuel graviditet
DZ358M16	Amfetaminforbrug i aktuel graviditet
DZ358M17	Forbrug af andet CNS-stimulerende stof, eller andet psykoaktivt stof i aktuel graviditet
DZ358M18	Tobaksforbrug i aktuel graviditet
DZ358M2	Graviditet med tidligere forbrug af rusmiddel
DZ358M20	Graviditet med tidligere forbrug af alkohol
DZ358M21	Graviditet med tidligere forbrug af opioid
DZ358M21B	Graviditet med tidligere forbrug af buprenorfin
DZ358M21H	Graviditet med tidligere forbrug af heroin
DZ358M21M	Graviditet med tidligere forbrug af metadon
DZ358M21P	Graviditet med tidligere forbrug af andet opioid
DZ358M22	Graviditet med tidligere forbrug af cannabis
DZ358M23	Graviditet med tidligere forbrug af benzoediazepin
DZ358M24	Graviditet med tidligere forbrug af barbiturat
DZ358M25	Graviditet med tidligere forbrug af kokain
DZ358M26	Graviditet med tidligere forbrug af amfetamin
DZ358M27	Graviditet med tidligere forbrug af andet centralstimulerende stof
SKS koder	
DUT00	Moder ryger ikke

DUT10	Moder ophørt med rygning i 1. trimester
DUT11	Moder ophørt med rygning efter 1. trimester
DUT20	Moder ryger op til 5 cigaretter dagligt
DUT21	Moder ryger fra 6-10 cigaretter dagligt
DUT22	Moder ryger fra 11-20 cigaretter dagligt
DUT23	Moder ryger over 20 cigaretter dagligt
DUT29	Moder ryger, mængde ikke oplyst
DUT99	Moders rygerstatus uoplyst
DZ358M18	Tobaksforbrug i aktuel graviditet
DZ318	Undersøgelse af gravid med tobaksforbrug
BRHT	Behandling med midler mod nikotinafhængighed
BVDT0	Vejledning i brug af hjælpemidler til rygeafhængighed
BUDT	Pædagogiske handlinger vedrørende rygeafhængighed
DZ587	Udsættelse for tobaksrygning
DZ2587A	Udsættelse for passiv rygning
DF171	Skadeligt brug af tobak
DT652	Forgiftning med tobak eller nikotin
DZ39318	Postpartum undersøgelse ved forbrug af tobak i graviditeten
DP042	Tobaksforbrug hos moder med følge for nyfødt
DZ071B8	Prænatal eksposition for nikotin
EUYQ7	Diverse tillægskoder for specifikation af tobaksforbrug

Emneopdelt gennemgang

1 – Alkohol:

Der kommer nye anbefalinger fra SST i løbet af 2015. Tilføjes på obstetrisk guidelinemøde 2016.

2 – Benzoediazepiner:

Anvendelse af benzodiazepiner og benzodiazepinlignende (cyclopyrroloner) medikamenter i graviditeten – i det efterfølgende betegnet som BZO.

Baggrund, Benzoediazepiner:

I 2013 var der ifølge SSI baseret på dataindberetning fra LMR 28 kvinder per 1000 indbyggere eller godt 20.000 kvinder i alderen 15-39 år med et personhenførbart køb af BZO. Der ses en klar stigning i forbruget med alderen. Det er uvist hvor mange personer, der har et illegalt eller ikke-lægeordineret forbrug af BZO.

I 2008 viste opgørelser fra almen praksis, at omtrent 100.000 personer var afhængige af BZO i Danmark (Jorgensen 947-55).

Det seneste studie vedrørende gravide med registreret BZO-forbrug stammer fra 1993. Her udgjorde brug af BZO 0,7 % af alle graviditeter (Marchetti et al. 495-501).

På trods af at benzodiazepiner har en næsten identisk virkning og bivirkningsprofil, kræver eksponering i graviditeten en klar sondring mellem de forskellige subgrupper på baggrund af forskellige indholdsstyrker og koncentrationer.

I Danmark er der markedsført ved generisk navn i alt 11 benzodiazepin-subgrupper og 3 benzodiazepinlignende subgrupper af cyclopyrroloner.

Behandlingsindikationer for BZO:

- angst (anxiolytika)
- søvnløshed (hypnotika/sedativa)
- kramper (antikonvulsiva).

Kontinuerlig brug af benzodiazepiner fører til udvikling af tolerans, fysisk og psykisk afhængighed.

I nogle situationer giver benzodiazepiner en paradoks virkning, især de midler, der har en hurtigt indsættende virkning som de fluorerede benzodiazepiner. Her kan der optræde et sus efterfulgt af eufori med hyperaktiv adfærd, rastløshed og i nogle tilfælde hallucinationer.

Andre reagerer med aggresivitet og vrede. Endelig kan nogle blive bragt over i en psykisk tilstand, hvor de er vågne samtidig med at de foretager sig mærkelige ting.

Benzodiazepiner forstærker virkningen af opioider.

Personer med et overforbrug af centralstimulerende stoffer har indimellem brug for sovemidler, så de kan falde til ro.

Mange misbrugere har psykiatriske/psykiske problemstillinger, som benzodiazepinernes angstdæmpende effekt kan lindre. (Rusmidlernes biologi / Henrik Rindom, SST1999)

Dyreeksperimentelle studier:

har kunnet påvise både direkte fosterskadende effekter med hjernemodulerende forandringer på cellulært niveau, men også udviklingsmæssige forsinkelser hos rottekuld, der har været eksponeret for benzodiazepiner i fosterstadiet (Frieder, Epstein, and Grimm

51-55;Gai and Grimm 225-29;Picard et al. 44-49). Ifølge Briggs et al foreligger der to dyrestudier vedr. Alprazolam, hvor man i det ene forsøg påviste thoracovertebrale anormaliteter og føtal død ved højeste dosis (50 mg/kg) og det andet studie observerede vedvarende motorisk ubalance med ukoordinerede bevægelser hos mus. I sidstnævnte forsøg mistænkte man cerebellare defekter på baggrund af alprazolam eksponering ved termin (Briggs GG, Freeman RK, and Yaffe SJ 44-46).

Farmakodynamik:

Benzodiazepiner binder til GABA-A receptorer i hjernen med øget aktivitet af chloridkanaler. Der sker en generaliseret depression af aktiviteten i centralnervesystemet med sedative følgevirkninger, der minder om ethanols og barbituraters virkningsmekanisme (Ciraulo DA and Knapp C 217-23).

I dyreeksperimentelle studier har man isoleret perifere GABA-erge receptorer i uterine og placentale celler i rotter (Akinci and Schofield 145-53;Bar-Ami et al. 472-78;Fujii and Mellon 1770-77;Luo et al. 59-69), men benzodiazepiners direkte virkning på receptorniveau i uteroplacentalt væv er ukendt.

Farmakokinetik:

Det er stor variation mellem de forskellige typer af BZO, i forhold til deres farmakokinetik, med plasmahalveringstider ($T_{1/2}$) der varierer fra 1-2 timer til 3 døgn (nedenstående sorteret efter stigende virkningsvarighed):

$T_{1/2}$, Zaleplon: 1-2 timer

$T_{1/2}$, Zolpidem: 2 timer

$T_{1/2}$, Triazolam: 3 timer

$T_{1/2}$, Zopiclon: 5 timer

$T_{1/2}$, Lormetazepam: 10 timer

$T_{1/2}$, Oxazepam: 10 timer

$T_{1/2}$, Alprazolam: 12 timer

$T_{1/2}$, Lorazepam: 12 timer

$T_{1/2}$, Bromazepam: 15 timer

$T_{1/2}$, Nitrazepam: 24 timer

$T_{1/2}$, Clobazam: 40 timer

$T_{1/2}$, Clonazepam: 40 timer

$T_{1/2}$, Chlordiazepoxid: 72 timer

$T_{1/2}$, Diazepam: 72 timer

Resumé af evidens:

Teratogenicitet:

Fraset for nitrazepam i toksiske doser, foreligger der ikke sikker evidens for teratogenicitet af BZO.

Obstetriske komplikationer:

lav fødselsvægt, præterm fødsel

Neonatale komplikationer: sløvhed
Amning: kan forårsage sløvhed af det diende barn.

Dårligt obstetrisk udkomme:

I en undersøgelse med tal fra det svenske fødselsregister fandt man 1979 børn, som havde været eksponeret for benzodiazepiner under graviditet. Man konkluderede, at brugen af benzodiazepiner under graviditet kan øge risiko for lav fødselsvægt eller præterm fødsel samt give sløvhed hos barnet efter fødslen. Man fandt ikke øget risiko for misdannelser hos fosteret, heller ikke læbe-ganespalte.

Det samme finder en amerikansk kohorteundersøgelse af 2793 kvinder (Wikner et al, 2007, Calderon-Margalit et al 2009).

En metaanalyse med 1051376 kvinder, hvoraf 4342 var eksponerede for benzodiazepiner i 1. trimester undersøgte risikoen for misdannelser generelt. Her fandtes heller ikke øget forekomst af misdannelser. (Enat et al 2011)

I en nyere undersøgelse af Bellantuono et al fra 2013 har man undersøgt de forskellige præparater i stofgruppen, men på grund af sparsomme data kunne man ikke komme med klare konklusioner.

En undersøgelse af Iqbal et al fra 2013 har rejst mistanke om øget risiko for specielt læbe-ganespalte ved eksponering for enkelte benzodiazepinpræparater i 1. trimester. Czeizel et al fandt i 2004 i en undersøgelse af 201 kvinder association til øget forekomst af hjertemisdannelser ved brug af chlordiazepoxid.

Ovenstående resultat blev ikke genfundet i et mindre studie af Bellantuono fra 2013. 88 kvinder, som havde indtaget chlordiazepoxid i suicidalt øjemed, indgik. Anvendelse af chlordiazepoxid bruges bl.a. ved afrusning efter alkoholmisbrug. Derved er der en høj risiko for confounding by indication, når fosterets risiko vurderes.

Undersøgelser over anvendelsen af diazepam er tvetydige, da nogle studier viser øget risiko for misdannelser af arme og ben, rektal-anal stenose/atresi, hjertemisdannelser og andre medfødte misdannelser (Bellantuono et al 2013). Ved subanalyse af data, hvor kun kvinder, der havde fået udstedt recept på diazepam, indgik, fandt man ikke øget risiko for misdannelser. Man udelukkede i den sidste del af analysen de kvinder, som selv rapporterede om brug heraf. En af årsagerne til den beskrevne forøgede risiko kunne være recall-bias.

Anvendelse af nitrazepam er beskrevet for 100 kvinder, som tog en overdosis heraf (Gidai 2010), og der er fundet en øget risiko for misdannelser samt en væsentlig øget risiko for spontan abort.

Anvendelse af lorazepam og bromazepam er associeret med øget risiko for anal atresi (OR 6,19) og andre malformationer i tarmsystemet (OR 6,15) sammenlignet med andre benzodiazepiner (Bellantuono 2013), men den absolutte risiko ved eksponering er dog fortsat meget lav.

Et britisk studie fra 2014 af over 375000 levendefødte fandt at risikoen for større malformationer generelt var 2,7%, mens risikoen ved forskellige benzodiazepiner ikke øgede den generelle risiko herfor (Ban et al 2014).

De misdannelser, der er beskrevet, har ikke tydet på et specifikt mønster af misdannelser for de enkelte præparater. Betydningen af confounding by indication og recall bias er uafklaret for de fleste af de beskrevne studier, da data oftest er baseret på indberetninger af bivirkninger og misdannelser.

Såfremt der findes indikation for anvendelse af benzodiazepiner i 1. trimester vurderes anvendelse af diazepam mest sikker (Bellantuono 2013). Ved anvendelse af benzodiazepiner senere i graviditeten skal risikoen for sløvhed og overdosering af den nyfødte tages med i

overvejelserne med særligt focus på den forlængede halveringstid for tidligt fødte (Buckley, 2004). Ved anvendelse af høje doser benzodiazepiner er der fundet en øget risiko for abort for aprezolam, diazepam, chlordiazepoxid og nitrazepam ved undersøgelse af patienter, der har forsøgt suicidium med ovennævnte præparater.

Generelt set har benzodiazepiner været associeret med lav FV og præterm fødsel (Calderon-Margalit et al. 579-8; Laegreid, Hagberg, and Lundberg 18-23; Wikner et al. 1203-10).

Benzodiazepiner har været associeret med udviklingen af medfødte misdannelser såsom læbe-gane-spalte, umbilicalhernie og gastroschisis, men uden signifikant evidens (Barry and St Clair 1436-37; Bracken and Holford 336-44; Dolovich et al. 839-43; Bergman et al. 694-96; Gidai et al. 53-60; St Clair and Schirmer 843-46))

Hjerneudvikling og følelsesmæssig udvikling:

Anvendelse af benzodiazepiner og betydningen herfor er ikke velundersøgt.

Hypnotika:

Et abstract fra 2011 (Vial) er beskrevet en øget hyppighed af spontan abort og for tidlig fødsel.

Der foreligger data for mere end 1000 eksponerede børn, som ikke viser øget hyppighed af misdannelser.

Principper for behandling med benzodiazepiner (gældende for alle, der er ikke taget specielt stilling til gravide)

Det er ikke ualmindeligt, at patienter, der er i behandling for opioidmisbrug, også har et lægeordineret forbrug af benzodiazepiner. Hertil kommer, at benzodiazepiner er et ofte benyttet misbrugsstof. Det skønnes, at over halvdelen alle stofmisbrugere har et årelangt forbrug af benzodiazepiner, som enten er ordineret legalt eller erhvervet på det illegale marked. Sædvanligvis indtages benzodiazepiner i meget større doser end normalt rekommanderet.

Misbrug af store doser benzodiazepin sammen med opioider er dels forbundet med høj risiko for utilsigtede hændelser, evt. fatale ulykker, men også med alvorlige forgiftninger, f.eks. fatale overdoser, på grund af sedation og respirationshæmning. Forekommer også hos personer i substitutionsbehandling med opioider, som ellers har udviklet tolerance for opioidernes respirationsdæmpende effekt.

Ordination af benzodiazepiner bør principielt ikke finde sted hos stofmisbrugere på grund af afhængighedspotentialet og den negative påvirkning af kognitive funktioner, som svækker udbyttet af den psykosociale behandling. Er det alligevel indiceret, skal fordele og ulemper overvejes. Iværksættelse af behandling med benzodiazepiner bør sædvanligvis kun ske ved personlig konsultation.

Det mest hensigtsmæssige benzodiazepin til behandling af stofmisbrugere er karakteriseret ved langsom absorption, lav lipofilitet, lang halveringstid og uden ophobning af farmakologisk aktive metabolitter. Disse kriterier opfylder clonazepam (Rivotril®), hvorfor det vælges, hvis behandling med benzodiazepiner er nødvendig. Ordinationen skal være tidsbegrænset til max 4 uger.

Langtidsbehandling (mere end få uger) med benzodiazepiner bør ikke finde sted hos stofmisbrugere. De anbefalede doser for korttidsbehandling bør ikke overskrides væsentligt.

Generaliseret angst, panikangst og angsttilstande relateret til posttraumatisk stress-syndrom (PTSD) bør primært behandles med antidepressiva.

Benzodiazepiner bør helt undgås til behandling af søvnproblemer hos stofmisbrugere. Alternativt kan anvendes højdosis antipsykoticum til natten, evt hypnotica benzodiazepin-analog af cyclopyrrolongruppen (zolpidem, zopiclon eller zaleplon) i 1-2 uger.

[\(Vejledning om den lægelige behandling af stofmisbrugere i substitutionsbehandling, SST 2008, Anvendelse af psykofarmaka ved graviditet og amning \(DPS, DSOG, DSKF 2014\)\)](#)

Nedtrapning & abstinensbehandling ved benzodiazepinafhængighed:

Sundhedsstyrelsen, vejledning vedr. den lægelige behandling af stofmisbrugere i substitutionsbehandling 2008.

Hos personer, der kun har indtaget benzodiazepiner i 4-6 uger, kan seponering foregå over få dage.

Personer, der har udviklet fysisk afhængighed efter længere tids forbrug af benzodiazepiner, bør tilbydes nedtrapning med et benzodiazepinpræparat med lang halveringstid, f.eks chlordiazepoxid (Risolid®, Klopoxid®). Døgndosis reduceres med 10-20% med 1-2 ugers interval. Det er individuelt, hvor langsomt nedtrapningen bør foregå, men ofte hensigtsmæssigt at trække nedtrapningen over flere måneder. Det afgørende er, at nedtrapningen går fremad. Kommer patienten til et vanskeligt punkt, kan samme dosis vedligeholdes i et par uger, men man bør så vidt muligt undgå at øge dosis.

Hvis der i abstinensperioden opstår søvnproblemer bør der ikke medicineres med nogen form for benzodiazepin eller cyclopyrrolon.

Behandling af benzodiazepin-abstinenssymptomer hos gravide er principielt den samme som hos ikke-gravide. Princippet er gradvis, langsom nedtrapning af benzodiazepindosis. Nedtrapning af benzodiazepin er mest sikkert i 2.trimester for at undgå risiko for spontan abort eller for tidlig fødsel.

Behandling af benzodiazepinabstinenssymptomer hos gravide skal foregå i samarbejde med obstetrisk afdeling, fortrinsvis under indlæggelse.

WHO's anbefalinger vedr. BZO-forbrug & graviditet:

Gravide med afhængighed af benzodiazepiner bør gennemgå en gradvis dosisreduktion ved brug af langtidsvirkende benzodiazepiner.

Langtidsvirkende benzodiazepiner skal bruges i kortest mulig tid.

Der skal tilbydes psykosocial intervention (=henvisning til misbrugscenter, red.) til gravide med afhængighed af benzodiazepiner.

Indlæggelse skal overvejes. (Guidelines for the identification and management of substance abuse and substance disorders in pregnancy, WHO 2013)

Abstinenser ved benzodiazepinnedtrapning:

Fysisk afhængighed kan opstå efter få ugers til måneders behandling med terapeutiske doser (...) I lettere tilfælde er der abstinenssymptomer som søvnløshed, rastløshed, rysten, hovedpine, appetitløshed og overfølsomhed for lyd, lys, lugt og berøring. I svære tilfælde ses hypotension, temperaturstigning, konfusion, psykose og/eller kramper. Undertiden kan det være vanskeligt at skelne mellem abstinenssymptomer og primære angstsymptomer. Abstinenssymptomer optræder imidlertid ofte lidt før recidivsymptomer, almindeligvis fra 2. til 14. seponeringsdag, hvorefter de svinder, mens de primære angstsymptomer sætter mere langsomt og varigt ind. Den sansemæssige overfølsomhed som nævnt ovenfor, og en influenzalignende fornemmelse er endvidere karakteristisk for abstinensstilstanden. (medicin.dk)

Præparatvalg til nedtrapning:

Præparatvalg. (Generelle anbefalinger, gravide ikke nævnt)

Patienter i behandling med langtidsvirkende benzodiazepiner kan nedtrappe med samme lægemiddel. Både chlordiazepoxid og flunitrazepam nedbrydes til diazepam, og den langsomme nedbrydning af diazepam giver et gradvist fald i koncentrationen.

Det er derimod knap så hensigtsmæssigt at trappe ned med de korttidsvirkende benzodiazepiner. Ved behandling med disse lægemidler fluktuerer blodkoncentrationen så meget, at der kan optræde abstinenssymptomer i dosisintervallerne. Desuden findes de ikke i en tilpas lav tablettstyrke, som er egnet til nedtrapning. For at sikre en stabil og jævn blodkoncentration kan patienter på korttidsvirkende benzodiazepiner skifte til et benzodiazepin med lang halveringstid. Skiftet bør ske gradvis og under hensyn til lægemidlets potens. (IRF, Benzodiazepiner i almen praksis, 2004).

Forgiftning med benzodiazepiner.

Toksisk dosis er variabel afhængig af præparat.

Klinik: Bevidsthedssvækkelse stigende til koma, sjældent af længere varighed. Respirationspåvirkning, nedsatte reflekser.

Blodtryk, puls og respirationsfrekvens lavere end normalt. Temperatur uændret eller lav. Pupilstørrelse dilaterede eller små.

Bevidsthedstab forekommer efter indtagelse af ca. 10 gange terapeutisk døgndosis (f.eks 100 mg eller mere for diazepam). Denne tilstand er ofte ret kortvarig og sjældent ledsaget af alvorlige komplikationer. I meget sjældne tilfælde er dødsfald efter peroral indtagelse af stor overdosis af benzodiazepiner alene forekommet (f.eks. 100 tabletter). Risiko for letalt forløb af forgiftningen afhænger antagelig i højere grad af den forgiftedes tilstand i øvrigt end af indtagelsen af den indtagne overdosis. Således indtræffer nogle af de sjældent forekommende dødsfald efter at den maksimale CNS-hæmning er overstået.

Behandling af forgiftning:

- symptomatisk (ventilation, pressorstøtte).
- Antidoten Flumazenil – bør, i henhold til Medicin.dk ikke anvendes under graviditet, pga. mgl. data. Imidlertid skriver svenske Janusinfo: selvom erfaringerne er begrænsede vedr. brug under graviditet, kan det antages at behandlingen er relativt risikofri, og ophævelse af forgiftningen må have højere prioritet end hensynet til en hypotetisk risiko for fosterskade.
- Ved tvivlsspørgsmål: Ring til Giftlinjen, tlf. 35315555.

Vær opmærksom på, at der kan være blandingsmisbrug.

Samarbejdspartnere:

Nedtrapning af gravide benzodiazepinbrugere kan ved behov foregå i samarbejde med misbrugscentrene.

Er der tale om misbrug, kan døgnbehandling i misbrugsbehandlingsregi være relevant, under fortsat tæt samarbejde med Familieambulatoriet.

BZO-abstinenssymptomer hos nyfødte børn:

Symptomerne kan være mangeartede - sitren, irritabilitet, hypertonicitet, diarre, gylpen/opkastning.

”Floppy Infant Syndrome”, som omfatter hypotoni, hypotermi, respiratory distress, sløvhed og dieproblemer. Benzoedizepiner med lang halveringstid kan forårsage debut abstinenser flere uger efter fødslen.

Amning:

Det anbefales at undgå benzodiazepiner under amning på grund af risiko for sløvhed af barnet.

(Anvendelse af psykofarmaka ved graviditet og amning. Kliniske retningslinjer. Dansk Psykiatrisk Selskab, Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologi, Dansk Pædiatrisk Selskab, Dansk Selskab for Klinisk Farmakologi. 27-10-2014).

IRF har udfærdiget de danske rekommendationer vedrørende amning under benzodiazepinindtag.

Generelt set anbefales oxazepam som førstevalg. Lorazepam, zolpidem og zopiclon kan anvendes i kortere tid (<1 uge).

Diazepam må ikke anvendes.

Referenceliste, Benzoediazepiner:

Transfer of drugs and other chemicals into human milk. *Pediatrics* 108.3 (2001): 776-89.

Akinci, M. K. and P. R. Schofield. "Widespread expression of GABA(A) receptor subunits in peripheral tissues." *Neurosci.Res.* 35.2 (1999): 145-53.

Bar-Ami, S., et al. "The effects of prostaglandin F2alpha treatment on peripheral-type benzodiazepine receptors in the ovary and uterus during pseudopregnancy of rats." *Biochem.Pharmacol.* 71.4 (2006): 472-78.

Barry, W. S. and S. M. St Clair. "Exposure to benzodiazepines in utero." *Lancet* 1.8547 (1987): 1436-37.

Bergman, U., et al. "Effects of exposure to benzodiazepine during fetal life." *Lancet* 340.8821 (1992): 694-96.

Bracken, M. B. and T. R. Holford. "Exposure to prescribed drugs in pregnancy and association with congenital malformations." *Obstet.Gynecol.* 58.3 (1981): 336-44.

Briggs GG, Freeman RK, and Yaffe SJ. *Drugs in Pregnancy and Lactation.* Alprazolam. 9, 44-46. 2011.

Ref Type: Generic

Calderon-Margalit, R., et al. "Risk of preterm delivery and other adverse perinatal outcomes in relation to maternal use of psychotropic medications during pregnancy." *Am.J.Obstet.Gynecol.* 201.6 (2009): 579-8.

Ciraulo DA and Knapp C. *Encyclopedia of Drugs, Alcohol & Addictive Behavior.* Kranzler HR and Korsmeyer. Benzodiazepines. 1, 217-23. 2009.

Ref Type: Generic

Dolovich, L. R., et al. "Benzodiazepine use in pregnancy and major malformations or oral cleft: meta-analysis of cohort and case-control studies." *BMJ* 317.7162 (1998): 839-43.

Frieder, B., S. Epstein, and V. E. Grimm. "The effects of exposure to diazepam during various stages of gestation or during lactation on the development and behavior of rat pups." *Psychopharmacology (Berl)* 83.1 (1984): 51-55.

- Fujii, E. and S. H. Mellon. "Regulation of uterine gamma-aminobutyric acid(A) receptor subunit expression throughout pregnancy." *Endocrinology* 142.5 (2001): 1770-77.
- Gai, N. and V. E. Grimm. "The effect of prenatal exposure to diazepam on aspects of postnatal development and behavior in rats." *Psychopharmacology (Berl)* 78.3 (1982): 225-29.
- Gidai, J., et al. "An evaluation of data for 10 children born to mothers who attempted suicide by taking large doses of alprazolam during pregnancy." *Toxicol.Ind.Health* 24.1-2 (2008): 53-60.
- Jorgensen, V. R. "An approach to reduce benzodiazepine and cyclopyrrolone use in general practice : a study based on a Danish population." *CNS.Drugs* 21.11 (2007): 947-55.
- Laegreid, L., G. Hagberg, and A. Lundberg. "The effect of benzodiazepines on the fetus and the newborn." *Neuropediatrics* 23.1 (1992): 18-23.
- Luo, W., et al. "Gamma-amino butyric acid and the A-type receptor suppress decidualization of mouse uterine stromal cells by down-regulating cyclin D3." *Mol.Reprod.Dev.* 80.1 (2013): 59-69.
- Marchetti, F., et al. "Use of psychotropic drugs during pregnancy. A report of the international co-operative drug use in pregnancy (DUP) study. Collaborative Group on Drug Use in Pregnancy (CGDUP)." *Eur.J.Clin.Pharmacol.* 45.6 (1993): 495-501.
- Oo, C. Y., et al. "Pharmacokinetics in lactating women: prediction of alprazolam transfer into milk." *Br.J.Clin.Pharmacol.* 40.3 (1995): 231-36.
- Picard, N., et al. "Prenatal diazepam exposure alters respiratory control system and GABAA and adenosine receptor gene expression in newborn rats." *Pediatr.Res.* 64.1 (2008): 44-49.
- St Clair, S. M. and R. G. Schirmer. "First-trimester exposure to alprazolam." *Obstet.Gynecol.* 80.5 (1992): 843-46.
- . "First-trimester exposure to alprazolam." *Obstet.Gynecol.* 80.5 (1992): 843-46.
- Wikner, B. N., et al. "Use of benzodiazepines and benzodiazepine receptor agonists during pregnancy: neonatal outcome and congenital malformations." *Pharmacoepidemiol.Drug Saf* 16.11 (2007): 1203-10.

3 – Cannabis

Baggrund:

Cannabis (hash, marihuana) er et illegalt rusmiddel i Danmark.

24% af unge mellem 16 og 24 år har brugt cannabis inden for det sidste år (Narkotikasituationen i DK, SST 2013) og forbruget er aktuelt stigende som det eneste blandt illegale stoffer (1).

Cannabis passerer moderkagen og opkoncentreres i fosteret på grund af en lang halveringstid i organismen, det passerer blodhjernebarrieren, og det udskilles og koncentrerer op til x 8 i modermælk.

Det psykoaktive stof i cannabisplanten er delta-9-tetrahydrocannabinol (THC). Planten indeholder mindst 85 forskellige cannabinoider, heraf er THC og cannabidiol (CBD) de vigtigste, og planterne kategoriseres efter ratioen THC/CBD. Cannabis kan indtages som hash(olie), hashish (resin) og marihuana (tørrede blomster og blade). Det blandes ofte med tobak, og af samme grund er skadelige virkninger svære at skelne fra tobaks skadelige virkninger (Jaques).

Cannabisdyrkning og -indtagelse er ulovligt i mange lande, men er legaliseret i få, heraf senest to stater i USA 2014. I DK er THC og alle derivater deraf på listen over narkotiske stoffer, og det er fortsat kriminelt at dyrke og/ell sælge cannabis, ligesom det principielt er ulovligt at indtage det. At have cannabis på sig til eget forbrug vil oftest resultere i bøde.

Syntetisk fremstillede produkter (dronabinol og nabiolone) anvendes mod cancerrelateret kvalme og neuropatisk smerte (under kontrollerede forhold i USA, Holland og Canada). THC (Marinol) anvendes i meget begrænset omfang i palliativt øjemed i onkologien.

Farmakodynamik:

Endocannabinoider er naturligt forekommende metabolitter af arachidonsyre og er essentielle for regulation af bevægelse, hukommelse, appetit, kropstemperaturregulering, smerte og immunforsvar. Endocannabinoider og plantederiverede phytocannabinoider virker via receptorer i det endocannabinoid system. (Jaques).

Cannabis er lipofilt og et lille molekyle, som går over placentabarrieren og blodhjernebarrieren, og det går i mælken. Det opkoncentreres op til ca. 8 gange øget indhold i modermælk i fht. plasma, mens studier på navlesnorsblod har vist en koncentration på 1/6 til 1/3 af koncentrationen i mors plasma. (Jaques)

Aktualitet:

Stigende forbrug rapporteres fra bla Canada (2011: 21,6% mellem 15-24år havde røget inden for det sidste år mod 6,7% af dem, der var >24år, i 2013 fandtes 28% af en gruppe på 11-15år at have brugt cannabis mindst x 1 det sidste år. I USA er Cannabis legaliseret i to stater i 2014 (Colorado og Washington). (Calvigioni)

Forbruget i Danmark er højest blandt unge og associeret med rygning, alkohol og dårlig mental sundhed. 14% af pigerne og 17% af drengene i 9. klasse har prøvet hash, 42% i aldersgruppen 16-24 år har prøvet hash, og 24% af de 16-24 årige har brugt hash inden for det seneste år. (Forebyggelsespakke – stoffer. Sundhedsstyrelsen 2013)

Forbruget blandt gravide er undersøgt i Syddanmark ved urinscreening i forbindelse med nakkefoldscanning, hvor 3,6% var positive for ”stof”=rusmiddel af typen opiatier, cannabis, benzodiazepiner, kokain, methadon, amfetamin og methamfetamin, og heraf flest for cannabis (Rausgaard)

Håndtering af kvinden i graviditeten

kvinderne bør være screenet for cannabisforbrug fra praksis eller sekundært screenet ved første jordemoderkonsultation. Det bør styrkes at spørge korrekt ind og også udlevere skema til selvudfyldelse, jvf forekomsten af cannabisindtagelse under graviditet (Rausgaard). I tilfælde af påvisning af regelmæssigt forbrug, bør kvinden henvises til Familieambulatoriet.

Skadelige virkninger i graviditeten

Gravide, der anvender cannabis, findes ofte at have misbrug af andre stoffer samt at ryge og det er derfor svært at præcisere effekten af cannabis for fosterudviklingen (ved misbrug tidligt i graviditeten eller prækonceptionelt) samt at definere præcis risiko for graviditetskomplikationer.

Der er ikke fundet øget risiko for misdannelser sammenlignet m baggrundsbefolkningen. Men virkningerne af prænatal cannabis er studeret i tre større prospektive longitudinelle studier med follow up data ud over den tidlige neonatale periode, alle refereret samlet i et review fra 2014 (Calvigioni).

1. The Ottawa Prenatal Prospective Study (OPPS) fra 1970'erne
2. The Maternal Health Practices and Child Development Study (MHPCD) startet I 1982
3. The Generation R study startet I 2001.

Generation R studiet viste lavere fødselsvægt hos børn født af mødre m cannabisforbrug sammenlignet med hhv mødre uden forbrug og mødre med tobaksforbrug. Der kunne også påvises øget pulsatility index, dvs øget karmodstand i placenta og i føtale kar, indikativt for en grad af placentainsufficiens. Adfærdsmønstre variede meget, men der fandtes evidens for føtal irritabilitet, sitren, og ændret søvnmønster. MHPCD studiet viste langsommere udvikling det første år. Både OPPS og Generation R studiet viste forbigående adfærdsmæssige ændringer hos småpiger i form af aggression og manglende opmærksomhed. Senere i barnealderen findes prænatal udsættelse for cannabis associeret med nedsat opmærksomhed, planlægningsevne og koncentration, og dette kan fortsætte ind i voksenlivet. Dyrestudier på gnavere har vist sammenhæng mellem prænatal cannabis og ændret hjernefunktion(nedsat metabolisme i cortex præfrontalis og temporalis samt forstyrret neurotransmitterregulation), der understøtter fundene fra de kliniske studier. (Calvigioni)

Samlet er der indikation for at anbefale ophør m Cannabis under graviditet og henviser til Familieambulatoriet, da såvel forbrug hos kvinden som hos barnefaderen giver øget risiko for barnet. Imidlertid fremgår det af de amerikanske og canadiske studier, og også af sundhedsstyrelsens forebyggelsespakke, at man som behandler ikke altid skal gå efter fuldkomment ophør, hvis kvinden modsætter sig det, men acceptere en nedsættelse (Jaques, Turner, Forebyggelsespakke – stoffer)

Ifølge den aktuelle evidens er der ingen kendt øget risiko for medfødte defekter ved anvendelse i 1 trimester (Keegan)

Præ-/postterm fødsel:

Der er ikke entydig evidens for påvirkning af graviditetslængden. Nogle undersøgelser viser tendens til længere graviditeter, andre til kortere graviditeter; evidensen har ikke været konsistent. Der er heller ikke sikker evidens for, at cannabis skulle kunne føre til manglende fremgang under fødslen eller andre fødselskomplikationer. Mange undersøgelser har påvist at gravide, der anvender cannabis, typisk har andet misbrug og ryger, og dette kan være stærkt associeret med risiko for nedsat placentart flow og FGR, intrauterin fosterdød samt præterm fødsel (Keegan). Tidligere undersøgelser kunne ikke påvise sikker sammenhæng mellem cannabis under graviditet og risiko for lav fødselsvægt; blandt andet på grund af blandingsmisbrug, samt rygning. Nyere undersøgelser tyder på øget risiko for IUGR og præterm fødsel, efter korrektion for potentielle konfounders, som rygning, alkohol og andre stoffer (Hayatbakhsh)

Ved blandingsmisbrug er det yderst relevant at planlægge graviditets kontroller samt observation under fødslen på grund af øget risiko for komplikationer.

Beslutning om eventuel igangsættelse af fødslen må bero på en individuel vurdering af fosterets udsættelse for fortsat misbrug samt aktuelle fund af f.eks. placentainsufficiens over for risici ved at blive født for tidligt.

Efter fødslen

Cannabiseksponerede nyfødte har kun uspecifikke tegn på abstinens (hyperrefleksi, søvnforstyrrelser og skinger gråd, og samlet set mildere symptomer end efter eksponering for andre rusmidler), og der er endnu ingen farmakologiske behandlingsmuligheder.

Familieambulatoriets læge bør efter en individuel vurdering lægge plan for observation af mor og barn efter fødslen. Ved kronisk forbrug bør barnet indlægges på neonatalafdelingen til observation for evt. abstinenser. Der er dog ikke nogen specifik behandling mod cannabisrelateret abstinens hos den nyfødte. Risiko for Sudden Infant Death syndrome er signifikant øget hos cannabiseksponerede børn, også i hjem hvor kun barnefaderen bruger cannabis.

Amning:

Cannabis er lipofilt og opkoncentreres op til x 8 i modermælk, og det har lang halveringstid. Større, kronisk cannabisforbrug må derfor forventes at kunne give anledning til kumulative doser hos barnet. Amning skal derfor tages op med den enkelte kvinde, som må informeres om, at barnet kan blive mere påvirket end hun selv bliver af stoffet, og at der er risiko for langtidspåvirkning (forsinket og fejlagtig udvikling af barnets centralnervesystem). **Kvinden skal anbefales at reducere sit forbrug, helst ophøre helt.** (Jaques) Ved større kronisk forbrug skal amning frarådes, Den generelle anbefaling om ikke at amme, hvis kvinden ikke har været stoffri 30 dage op til fødslen, bør dog for cannabis opvejes mod forbrugets størrelse og kvindens vilje til at ophøre/reducere sit forbrug, når hun er bekendt med risici. Iøvrigt skal hun informeres om, at THC inhiberer de overordnede hormoner (gonadotropin, prolactin, væksthormon og thyreoideastimulerende hormon) og stimulerer stresshormonet corticotropin, hvilket reducerer mælken både kvantitativt og kvalitativt.

Sundhedsstyrelsen, narkotikasituationen i Danmark. 2013.

http://www.stofinfo.sst.dk/Foraelde/Fakta_stof/Hash.aspx

ACOG Committee Opinion No. 524: Opioid abuse, dependence, and addiction in pregnancy. Committee on Health Care for Underserved Women: American Society of Addiction Medicine, number 524;2012

Calvigioni D et al. Neuronal substrates and functional consequences of prenatal cannabis exposure. Eur Child Adolesc Psychiatry(2014)23;931-941.

Davitian C et al. Maternal cannabis use and intra-uterine growth restriction. Gynecol Obstet Fertil. 2006;34(7-8):632-7

Fergusson D et al. Maternal use of cannabis and pregnancy outcome. BJOG.2002;109:21-27

Forebyggelsespakke – stoffer. Sundhedsstyrelsen 2013

Goodbar NH. What Are the Effects of Cannabis Use During Pregnancy? Medscape. Sep 12,2014.

Hayatbakhsh MR et al. Birth outcomes associated with cannabis use before and during pregnancy. Pediatr Res. 2012 Feb;71(2):215-9

Huizink AC. Prenatal cannabis exposure and infant outcomes: overview of studies. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2014;35:45-52

Jaques SC et al. Cannabis, the Pregnant Woman and Her Child. J. Perintol.2014;34(6):417-424.

Keegan J et al. Addiction in pregnancy. Journal of addictive diseases. 2010;29:175-191

Klonoff-Cohen H et al. Maternal and paternal recreational drug use and sudden infant death syndrome. Arch Pediatr Adolesc Med. 2001 Jul;155(7):765-70.

Knight et al. Validity of the CRAFFT substance abuse screening test among adolescent clinic patients. Arch Pediatr Adolesc Med 200;156(6):607-14.

Rausgaard Prevalence of substance abuse in pregnancy among Danish women. Acta Gyn et Ob Scand. 2014 Oct 18. doi: 10.1111/aogs.12528. [Epub ahead of print]

Rooke S et al. Effectiveness of a Self-Guided Web-Based Cannabis Treatment Program: Randomized Controlled Trial (<http://www.jmir.org>) 15.02.2013.

Schaub MP et al. Can reduce – the effects of chat-counseling and web-based self-help, web-based self-help alone and a waiting list control program on cannabis use in problematic cannabis users: a randomized controlled trial. BMC Psychiatry, 2013;13:305.

SOGC clinical practice guideline. Substance use in pregnancy. J Obstet Gynaecol Can. 2011;33(4):367-384

Turner SD et al. Approach to cannabis use disorder in primary care Canadian Family Physician VOL 60; Septembre 2014 801-8.

Varnet et al. Association Between Stillbirth and Illicit Drug Use and Smoking During Pregnancy. *Obstetrics & Gynecology*. 123(1):113-125, January 2014.

http://www.who.int/substance_abuse/facts/cannabis/en/

4 - CNS-stimulantia:

Baggrund:

Centralstimulantia omfatter dels **illegale rusmidler:**

- Kokain
- amfetamin
- metamfetamin
- methylenedioxyethylamfetamin (MDMA)
- derivater heraf....
- Meskalin
- Kath

dels **indregistrerede lægemidler:**

- methylphenidat (ADHD, narkolepsi)
- lisdexamfetamin (ADHD)
- atomoxetin (ADHD)
- modafinil (narkolepsi)
- bupropion (tobaksafvænning)

- der finder et betydeligt illegalt forbrug af de lægeordinerede præparater sted.

Brugen af illegale stoffer foruden cannabis har frem til år 2000 blandt de 16-44-årige været støt stigende, hvorefter forbruget er stagneret frem til 2013 (kilde: SUSY).

Det fremgår, at det aktuelle brug af kokain i undersøgte befolkning har været stabilt, imens at brugen af amfetamin og ecstasy er faldet i perioden 2000-2013 (SUSY).

I 2013 var udbredelsen af kokain, amfetamin og ecstasy blandt de 16-44-årige kvinder, der inden for det sidste år havde indtaget ét af de nævnte rusmidler hhv. 1,3 %, 0,8 % og 0,3 % (SUSY).

Generelt om CNS-stimulantia:

De vigtigste centralstimulerende stoffer er kokain og amfetaminer. Gruppen omfatter mange stoffer med forskellig kemisk struktur.

Ecstasy (MDMA) ligner kemisk både amfetamin og meskalin. Fælles for centralstimulerende stoffer er, at de øger mængden af monoaminer i den synaptiske spalte. Kokain er et naturligt derivat, der udvindes fra cocatræet. Amfetaminer, ecstasy og methylphenidat er syntetisk fremstillede. Khat er blade fra cathaedelulis. De aktive stoffer i khat er cathinon og cathin, som er mindre potente end amfetamin.

Indtagelse: Alle centralstimulerende stoffer kan sniffes, injiceres, eller indtages per os. Kokain findes i form af hydroklorid (hvidt pulver), der indtages ved snifning eller intravenøst, og kokain forekommer i basisk form som klumper eller flager (crack og freebase), der ryges.

Amfetamin indtages ved snifning, rygning, injektion eller per os som tabletter. Ecstasy indtages oftes per os som tabletter. Methylphenidat (Ritalin®) indtages per os i stor dosis eller ved snifning eller intravenøst. Khat tygges eller spises.

Neurobiologi: Kokain hæmmer tilbagersorptionen af monoaminer (dopamin, serotonin og noradrenalin). Amfetamin har samme virkning, men med en anden virkningsmekanisme end kokains. Amfetamin stimulerer også frigørelsen af monoaminer og hæmmer deres optagelse i de intracellulære vesikler. Methylphenidat har en virkningsmekanisme som kokains (blokering af især dopamintransporter). Den forstærkende virkning er knyttet til centralstimulerende stoffers dopaminerge effekt, medens andre psykiske virkninger er forbundet med deres serotonerge effekt. De somatiske bivirkninger skyldes overvejende deres noradrenerge virkninger centralt og perifert. Endvidere hæmmer ecstasy serotonin syntesen.

Rusvirkning: Centralstimulerende stoffer indtages for at opnå eufori, afslappelse, bortfald af angst, øget selvværdsfølelse, frigørelse af sociale hæmninger, øget energi og optimisme. Ecstasy indtages for at opleve intens og varm samhørighed med andre (empatogen effekt) og opnå øget selvværd og energi. Eufori opleves især ved højere doser af ecstasy, og den hallucinogene effekt opstår først ved indtagelse af store doser. Kokains virkning indsætter hurtigt, og den euforiske effekt er intens, men varer kort. Efter rusen opleves stoftrang og ubehag. Afhængighed af kokain opstår efter kort tid.

Designerdrugs (amfetaminderivater, fentanylanaloger)

Gruppen omfatter en række stoffer med varierende kemisk sammensætning. De centralstimulerende af slagsen hører oftest til gruppen af amfetaminpræparater som f.eks. Ice og Ecstasy.

Ice er krystalliseret metamfetamin, som indtages ved rygning. Det er stærkt afhængighedsskabende, og kan give alvorlige lunge- og nyreskader (86). For indvirkning på foster og graviditetsforløb henvises til afsnittet om amfetamin.

Ecstasy er et amfetaminpræparat med centralstimulerende og hallucinogene egenskaber. Det kan give uregelmæssig hjerteaktion, hjertebanken, højt blodtryk, blødninger og nyresvigt. Præparatet kan forårsage alvorlige forstyrrelser i hjernens serotoninssystem og kan udløse depressioner, psykoser, kramper og varige skader på hjernen. Det påvirker tillige hjernens centre for regulering af sult, tørst og legemstemperatur og kan føre til akut dødsfald på grund af hypertermi. Stoffet kan føre til afhængighed og udvikling af tolerans og er en nervegift, som kan medføre meget alvorlige skader (86). Viden om stoffets indvirkning på fosterudvikling og graviditetsforløb er mangelfuld, men de ovenfor nævnte reaktioner og skader på den voksne bruger, og dermed den gravide, gør at der må

forventes stor risiko for fosterskader og graviditetskomplikationer (der henvises tillige til afsnittet om amfetamin).

De enkelte stoffers virkningsmekanisme og obstetriske effekter:

Kokain (synonymer: Coke, Sne, Cola, Crack):

Kokain er fremstillet af bladene fra kokaplanten. Crack er kokain forarbejdet på en særlig måde.

Farmakodynamik: øger koncentrationen af flere neurotransmittere, heriblandt dopamin, serotonin og noradrenalin, ved inhibering af genoptag i de præsynaptiske spalter (Fischman MW and Moeller FG 326-31). Kokain kan føre til kraftig nedsættelse af blodgennemstrømningen gennem navlestreng og moderkage og dermed kraftig hæmning af tilførslen til fosteret af ilt og næringsstoffer.

Farmakokinetik: plasmahalveringstid 1-2 timer (Jufer et al. 467-77).

Dyreeksperimentelle studier: der er påvist både kortvarige og permanente forandringer ved kokaineksponering in utero i dyrestudier, der relaterer sig til kognitive og adfærdsmæssige deficits (Harvey 751-64).

Teratogen effekt: Urogenitale malformationer (kryptorkisme, hypospadi, hydronefroser), hjertemisdannelser. Associeret med GI-malformationer (tarmatresi).

Obstetriske komplikationer: væksthæmning, nedsat hovedomfang, hjerneblødning, iltmangel hos fosteret med risiko for fosterdød eller hjerneskade, abruptio placentae, præterm fødsel (76) Muligvis associeret med PROM

Neonatale komplikationer: Neurologiske symptomer, som irritabilitet, motorisk uro, sitren, øget muskelspænding og kramper. Forstyrrelser i hjertefunktionen, infektioner, 50% har abnormt EEG, som dog normaliseres indenfor de første levemåneder. (77). Symptomerne kan dæmpes af Fenemal. Øget risiko for pludselig, uventet spædbarnsdød (78).

Amning: Kokain passerer over i modermælken og kan forstærke de neurologiske symptomer hos barnet, såfremt moderen ammer (77).

Amfetamin (synonymer: Speed, Amf, Feta, Fattigmandskokain):

Amfetamin er et syntetisk fremstillet stof med centralstimulerende effekt af samme karakter som kokain, men med længere virkning.

Mange nye designerdrugs, som f.eks. ecstasy og metamfetamin, er fremstillet ud fra amfetamin. Amfetamin og kokain har samme effekt på hjerne og nervesystem, og effekten på fosterudvikling og graviditetsforløb er ligeledes meget ens. Begge stoffer har udtalt blodkarsammentrækkende effekt og blodtryksforhøjende virkning, som kan føre til akut eller kronisk svær hæmning af blodgennemstrømningen gennem moderkagen og navlestrengen og dermed hæmning af tilførsel af ilt og næringsstoffer til fosteret. **Der ses derfor for amfetaminderivaternes vedkommende meget lignende effekter som af kokain.**

Farmakodynamik: koncentrationen af neurotransmitterne, dopamin og norepinephrin, i de neuronalesynapsen både ved inhibering af genoptaget, men også ved en øget frigivelse (Rasmussen N 150-51). Endvidere har det en udtalt blodkarsammentrækkende effekt og blodtryksforhøjende virkning, som kan føre til akut eller kronisk svær hæmning af blodgennemstrømningen gennem moderkagen og navlestrengen og dermed hæmning af tilførsel af ilt og næringsstoffer til fosteret.

Farmakokinetik: plasmahalveringstid 10 timer (Rasmussen N 150-51).

Dyreksperimentelle studier:**Teratogen effekt:** ja (79, 80)**Obstetriske komplikationer:** øget forekomst af abort, lav fødselsvægt, præterm fødsel, abruption placenta. (80)**Neonatale komplikationer:** neurologiske symptomer, incl. kramper, spædbarnsdød. (79, 80), søvnforstyrrelser, dårlig spiseevne, sitren, hyperaktive reflekser, unormal gråd og dårlig tilstandskontrol hos amfetamineksponerede børn (81) (om spædbørns tilstandsniveauer henvises til Gretty Mirdal: Det ufødte barn, det nyfødte barn (82).**Amning:****Metamfetamin** (synonym: Ice, Crystal Meth, Crank)

Beskeden viden, forventes at ligne amfetamin (se omtale ovenfor under designerdrugs)

MDMA (synonymer: Ecstasy, E, Adam):

Farmakodynamik: 3,4-methylenedioxyamfetamin MDMA er et syntetisk fremstillet amfetamin analog, der hæmmer reabsorptionen og dermed øger monoaminerne, navnlig serotonin, i den synaptiske spalte (Boot, McGregor, and Hall 1818-21).

Dyreksperimentelle studier: Det er veldokumenteret, at virkningen af MDMA både påvirker det serotonerge niveau i hjernen ved forbigående effekter, men ved regelmæssig brug efterlader områder med permanente neurodegenerative skader (Boot, McGregor, and Hall 1818-21; Monks et al. 132-36; St Omer et al. 13-20; Green et al. 463-508).

Teratogen effekt: forventes at ligne amfetamin**Obstetriske komplikationer:** forventes at ligne amfetamin**Neonatale komplikationer:** forventes at ligne amfetamin**Amning:** forventes at ligne amfetaminFor anbefalinger vedr. de **indregistrerede CNS-stimulantia** henvises til:[Anvendelse af psykofarmaka ved graviditet og amning \(DPS,DSOG, DSKF 2014\)](#)

76. Chasnoff IJ (1989). Cocaine, pregnancy and the neonate. *Women and health*, 15 (3), 23-35.

77. Mitchell JL (1993). Pregnant, Substance-Using Women. Treatment Improvement Protocol (TIP) Series. U.S. Department of Health and Human Services, Rockville, 46.

78. Kandall SR, Gaines J, Davidson G, Jessop D (1993). Relationship of maternal substance abuse to subsequent sudden infant death syndrome in offspring. *Journal of Pediatrics*, 123, 120-126.

79. Eriksson M, Larsson G, Winblacth J, Zetterström R (1978). The influence of

amphetamine addiction on pregnancy and the newborn infant. *Acta Paediatr Scand*, 67, 95-99.

80. Larsson G, Eriksson, M, Zetterström R (1979). Amphetamine addiction on pregnancy: psycho-social and medical aspects. *Acta Psychiatr Scand*, 60, 334-345.

81. Little BB, Snell LM, Gilstrap LC (1988). Methamphetamine abuse during pregnancy: Outcome and fetal effects. *Obstetrics and Gynecology*, 72, 541-544.

82. Mirdal GM(1976). *Det ufødte barn, det nyfødte barn*, København, Munksgaard.

83. Balle J, Olofsson M, Hilden J (1999). Cannabis og graviditet. *Ugeskrift for læger*, 16/36, 5024-5028.

84. Briggs G, Freeman RK, Sumner JY (1994). *Drugs in Pregnancy and lactation*. Baltimore: Williams & Wilkins, 267-273 og 519-530.

85. Dahl RE, Secher MS, Williason DE, Robles N, Day N (1995). A longitudinal study of prenatal marijuana use. Effects on sleep and arousal at 3 years. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 149, 145-150.

86. Nordegren T, Tunving K (1999). *Gads Rusmiddelleksikon*. København: Gads Forlag. Kokain nedsætter blodgennemstrømning i uterus og inducerer uterine kontraktioner.

Referenceliste, CNS-stimulantia:

Reference List

Boot, B. P., I. S. McGregor, and W. Hall. "MDMA (Ecstasy) neurotoxicity: assessing and communicating the risks." *Lancet* 355.9217 (2000): 1818-21.

Fischman MW and Moeller FG. "Cocaine." *Encyclopedia of Drugs, Alcohol & Addictive Behavior*. Ed. kranzler HR and korsmeyer P. third ed. 2009. 326-31.

Green, A. R., et al. "The pharmacology and clinical pharmacology of 3,4-methylenedioxymethamphetamine (MDMA, "ecstasy")." *Pharmacol.Rev.* 55.3 (2003): 463-508.

Harvey, J. A. "Cocaine effects on the developing brain: current status." *Neurosci.Biobehav.Rev.* 27.8 (2004): 751-64.

Jufer, R. A., et al. "Elimination of cocaine and metabolites in plasma, saliva, and urine following repeated oral administration to human volunteers." *J.Anal.Toxicol.* 24.7 (2000): 467-77.

Monks, T. J., et al. "The role of metabolism in 3,4-(+)-methylenedioxyamphetamine and 3,4-(+)-methylenedioxyamphetamine (ecstasy) toxicity." *Ther.Drug Monit.* 26.2 (2004): 132-36.

Pottegard, A., et al. "First-trimester exposure to methylphenidate: a population-based cohort study." *J.Clin.Psychiatry* 75.1 (2014): e88-e93.

Rasmussen N. "Amphetamine." Encyclopedia of Drugs, Alcohol & Addictive Behavior. Ed. kranzler HR and korsmeyer P. third ed. 2009. 150-51.

St Omer, V. E., et al. "Behavioral and neurochemical effects of prenatal methylenedioxymethamphetamine (MDMA) exposure in rats." Neurotoxicol.Teratol. 13.1 (1991): 13-20.

5 – Tobaks & nikotin

Resumé af evidens:

Tobaks / nikotins negative effekt på graviditet, foster og nyfødte:

Teratogen effekt: OR 1.3 for læbeganespalte, ved rygning i 1. trimester (Evidensgrad 2a)

Nedsat fertilitet hos intrauterint tobaks- / nikotineksponerede. (Evidensgrad 2b)

Præterm fødsel: OR 1.3, også for kvinder der røg ≤ 10 cigaretter dgl. og for nikotinformbrugende ikke-rygere. (evidensgrad 2b)

Fødselsvægt: Børn af tobaksrygende mødre har gennemsnitligt 300 g lavere fødselsvægt end børn af ikke-tobaksrygende mødre. Det største fald ses ved de små forbrug.

Passiv rygning påvirker også fødselsvægten.

Mindre overbevisende effekt på fødselsvægten ved brug af NRT.

Vuggedød: OR 2.9 ved intrauterin tobakseksponering, 3.1 ved postnatal tobakseksponering. (Evidensgrad 2b)

Nikotinsubstitution (= Nicotine Replacement Therapy, NRT):

NRT er ikke vist mere sikkert end fortsat brug af tobak.

NRT er ikke dokumenteret effektivt til rygestop.

Anden medicinsk understøttelse af rygestop:

Bupropion (Zyban®): teratogen, må ikke anvendes.

Vareniclin (Champix®): manglende data, bør ikke anvendes.

Rygestopkurser specielt målrettet gravide øger sandsynligheden for at rygestop lykkes.

Indledning:

Rygning og anden form for nikotinformbrug under og efter graviditet har betydelige sundhedskonsekvenser for graviditet, foster og nyfødt bl.a. ved øget forekomst af for tidlig fødsel, væksthæmning, perinatal mortalitet og misdannelser. Undersøgelser tyder på, at risikoen for flere af disse komplikationer også er forhøjet for gravide med et lille tobaksforbrug og for gravide, der indtager nikotin i form af snus. Den gravides udsættelse for tobaksrøg i omgivelserne (passiv rygning) er også en betydende risikofaktor for graviditet og fosterudvikling. Nikotin er teratogen, øger risikoen for præterm fødsel og intrauterin død, og der er sammenhæng mellem nikotineksponering og

vuggedød, misdannelser i form af f.eks. læbeganespalte og negativ påvirkning af lungernes udvikling. Det er derfor betænkeligt med nikotinsubstitution (NRT) og e-cigaretter til gravide. Der er behov for skærpet opmærksomhed omkring disse konsekvenser.

- Der er ikke evidens for at nikotinsubstitution er effektivt eller sikkert som hjælp til rygestop for gravide kvinder. Derfor bør NRT kun anbefales efter lægefaglig vurdering til gravide, der forgæves har prøvet at holde op med at ryge på anden vis, og der bør være en plan for hurtig udtræning, som der løbende følges op på.

Behov for styrket indsats i svangreomsorgen

De seneste år er rygestopindsatsen blevet betydeligt svækket i svangreomsorgen.

- Der er behov for at myndighederne foretager en valideret registrering og publicering af, hvor mange gravide, der ryger under graviditeten og ved fødselstidspunktet.
- Der er behov for en landsdækkende kortlægning af rygestopindsatsen for gravide, herunder i hvilket omfang fødesteder og kommuner tilbyder hjælp til rygestop, der er specifikt målrettet til gravide.
- Der er behov for sikring af, at alle rygende gravide får tilbud om hjælp til rygestop, som er målrettet gravide.
- Tobak, herunder nikotin, er et rusmiddel med store negative konsekvenser for graviditet og fosterudvikling, når det benyttes af gravide. Men tobaksforbrugende gravide er ikke en del af Familieambulatoriets målgruppe, med mindre de også benytter andre rusmidler eller afhængighedsskabende medicin. Kunne de inkluderes? Evt. på et specifikt tobaksambulatorium, som målrettet arbejder med gravide, der ryger. Dette med henblik på observation for truende for tidlig fødsel, væksthæmning og intrauterin fosterdød samt hjælp til rygeophør på grund af de mange risici for såvel mor som barn.

Definitioner

Storryger er ofte defineret som rygning over 15 cigaretter dagligt, men i mange sammenhænge er denne definition irrelevant, idet selv et mindre tobaksforbrug har skadelige konsekvenser for graviditet og fosterudvikling. Derudover er det dokumenteret, at selvoplyst tobaksforbrug ofte er underrapporteret. Det taler for at give alle gravide, som ryger, samme bevågenhed uanset det oplyste tobaksforbrug.

En valid objektiv markør for optag af nikotin er kotinin (eng: cotinine), et nedbrydningsprodukt af nikotin, der kan måles i f.eks. urin, spyt og plasma. Der findes stix til vurdering af urin-kotinin.

Begrænsninger

Dette er ikke en systematisk gennemgang af al foreliggende viden relevant for denne guideline. Det drejer sig om en meget kompleks problemstilling med mange forskellige underemner. Mængden af litteratur inden for området er særdeles omfattende; derfor har vi valgt den beskrevne søgestrategi. Vi mener, at der er behov for på nuværende tidspunkt at fremlægge de fundne hovedkonklusioner til diskussion, men arbejder videre på en mere fyldestgørende og uddybende guideline til fremlæggelse på Sandbjerg-mødet 2016, herunder med konkrete anvisninger på hvordan man effektivt og kort kan spørge til rygestatus i klinikken.

Søgestrategi

Konklusioner vedr. sammenhænge mellem tobaksrygning, udsættelse for tobaksrøg og påvirkning af graviditet og foster er primært baseret på den amerikanske officielle vidensbank om folkesundhed – Surgeon General – der systematisk og løbende gennemgår den videnskabelige litteratur på området, Den metodiske basis for deres konklusioner om kausalitet er gennemgået i USDHHS2004. Herudover er der søgt på reviews ”Smoking” OR ”Tobacco” OR ”Nicotine” AND ”pregnancy” mellem 2004 og 2014 og referencer fra disses litteraturlister. Derudover nationale guidelines (US, UK, Sundhedsstyrelsen). Herudfra er enkelte artikler udvalgt ved gennemlæsning af reviews, men ikke systematisk.

Baggrund:

Rygning er den enkeltfaktor, der har størst betydning for graviditetsforløbet og fosteret. (Pisinger, 2011). Forbruget af tobak har risici, som knytter sig til inhalation af f.eks. nikotin, tjærestoffer (PAH), partikler, kulmonoxid (CO) og cadmium sammen med tusindvis af andre giftige og teratogene skadelige kemiske forbindelser og tungmetaller i røgudviklingen ved tobaksrygning. Men nikotin indtages også i form af f.eks. e-cigaretter, nikotinsubstitutionsbehandling eller snus. Den gravides udsættelse for tobaksforurenede luft (passiv rygning) er også en betydelig risikofaktor for graviditet og fosterudvikling.

Generelle helbredseffekter af rygning Rygning er den vigtigste risikofaktor for folkesundheden i Danmark (Kjøller et al 2007). Hvert år dør knap 14.000 danskere på grund af rygning eller pga. udsættelse for tobaksrøg. Det svarer til hvert fjerde dødsfald (Juel, 2012). Hver anden ryger dør af sin rygning (Peto et al 2012).

Rygning er årsag til mindst 15 forskellige cancerformer og en række sygdomme og tilstande, herunder: apopleksi, blødning og blodprop i hjernen, blindhed og AMD, hjerte-kar-sygdomme, pneumoni, astma, KOL, tuberkulose og andre respiratoriske lidelser, diabetes, hoftefrakturer, reumatoid arthritis, påvirkning af immunfunktion og generelt forringet helbred (USDHH 2014).

Helbredseffekter ved udsættelse for tobaksrøg i omgivelserne

Udsættelse for tobaksrøg i omgivelserne (passiv rygning) er årsag til bl.a. lungecancer, apopleksi, hjertesygdom, nedsat fødselsvægt og vuggedød (USDHH 2014). Der er ingen nedre grænse, hvor røgen ikke er skadelig (USDHH 2004). Selv små mængder og kort tids udsættelse skader, og kardiovaskulære effekter kan måles efter blot minutters eller få timers udsættelse og kan være i en størrelsesorden, der nærmer sig aktiv rygning (Barnoya & Glantz, 2005) og f.eks. viste en undersøgelse, at blot 20 minutters udsættelse for tobaksrøg påvirkede blodpladernes sensitivitet og tendens til at aggregere hos raske forsøgspersoner (Burghuber et al 1986).

Rygeprævalens

I den danske befolkning ryger 22 procent af kvinderne (DR 2013). Oplysninger omkring tobaksforbrug blandt gravide baserer sig på de gravides egne oplysninger. Der er ikke offentligt tilgængelige officielle tal på området, men der er opgørelser, som indikerer at den selvoplyste rygeprævalens ligger på gennemsnitligt ca. 10 procent (Hedegaard et al 2014, Pisinger 2011) – men der er stor usikkerhed om den faktiske rygeprævalens, og formentlig stor geografisk variation.

Opgørelser over gravide med eget forbrug af tobak indikerer, at forbruget har været faldende over det sidste årti. Men danske erfaringer

viser også, at der er en diskrepans mellem oplysninger fra de gravide selv, og det faktuelle fund af nedbrydningsproduktet af nikotin (kotonin) i urinen hos de gravide, som ikke blot kan forklares af passiv rygning. Denne tendens til underrapportering af rygestatus bekræftes af udenlandske undersøgelser (Dietz et al 2011, Russel et al 2004, Kendrick et al 1995).

Holdningen til gravide med et tobaksforbrug formodes de seneste år at være blevet tiltagende negativ. Man må forvente, at følelser som skamfuldhed gør, at de gravide underrapporterer deres forbrug. Andelen af gravide rygere må desuden formodes at variere betydeligt afhængigt af bl.a. geografi, uddannelsesniveau og socioøkonomisk status. Danske erfaringer og journaloptællinger viser, at der kan være store geografiske forskelle i hvor stor en andel af de gravide, der ryger (f.eks. over 30 procent gravide rygere på nogle fødesteder).

Eksponering for tobaksrøg (passiv rygning) blandt gravide:

Der er ikke danske data for, hvor mange gravide er udsat for tobaksrøg. Blandt danske kvinder angiver 16 procent, at de er udsat for tobaksrøg indendørs på arbejdet, og hos 32 procent bliver der røget indendørs i hjemmet (DUT 2013). **Eksponering for nikotin fra e-cigaretter, snus og NRT**

Nikotin er et teratogen, som også øger risikoen for præterm fødsel og intrauterin død, og der er sammenhæng mellem nikotineksponering og vuggedød, misdannelser som læbeganespalte og negativ påvirkning af lungernes udvikling (USDHHS 2014) Men der er ikke danske tal for andelen af gravide, der er udsat for nikotin fra andre kilder end tobaksrøg, f.eks. fra egen rygning af e-cigaretter (90 procent af de, der ryger e-cigaretter, bruger dem med nikotin), fra udsættelse for passiv damp/røg fra af e-cigaretter, fra brug af snus eller fra brug af NRT.

Teratogenicitet

Rygning i første trimester er en etableret risikofaktor for læbe-ganespalte (USDHHS 2010) med en (OR 1.28 (1.20-1.36)) (Hackshaw et al 2011). Der er en sandsynlig sammenhæng mellem rygning og klumpfod, gastroschise, hjertemisdannelser, craniosynostose og anorektal atresi (Hackshaw et al 2011, USDHHS 2010 og USDHHS 2014).

Moderens rygning i graviditeten kan medføre senere nedsat fertilitet hos både drenge og piger (USDHHS 2010).

Den gravides rygning påvirker fosterets lungevæv og lungernes udvikling og kan medføre nedsat lungefunktion hos børnene (USDHHS 2004).

Man har diskuteret nikotins neuroteratogene skadelige virkning. En række studier har vist en sammenhæng mellem rygning under graviditet og ADHD hos børn. Denne effekt mindskes betydeligt, når der justeres for socio-økonomiske faktorer (USDHHS 2014).

Obstetriske komplikationer

Der er i adskillige studier påvist en sammenhæng mellem nikotinformbrug og præterm fødsel, væksthæmning og perinatal mortalitet. Denne effekt er mest udtalt for rygere, men er også påvist i mindre grad for ikke-rygere med et andet nikotinformbrug. Dette tyder på, at nikotin i sig selv har en negativ påvirkning på graviditeten, der forstærkes i kombination med forbrændingsprodukter som f.eks. kulmonoxid (CO).

Nikotinen fordeles ud i hele kroppen, i lever, nyre, milt, lunger og hjerne. Det ophobes i mavesyre, spyt, modermælk, muskler samt i fosterblod og fostervand (USDHHS 2014). Nikotin passerer placenta og opkoncentreres i fostret til en koncentration, der er højere end i moderens blod (USDHHS 2014, Olofsson 2010).

Præterm fødsel forekommer hyppigere hos rygere. En metaanalyse af 20 prospektive studier fandt en pooled OR på 1.27 (1.21-1.33), også for kvinder, der røg mellem 0 og 10 cigaretter dagligt (Shah & Bracken 2000). Et svensk studie viste en lignende risiko, der både gjorde sig gældende for rygere og kvinder, der benyttede snus (Baba et al. 2012). Moderens udsættelse for tobaksrøg (passiv rygning) øger ligeledes risikoen for præterm fødsel (USDHHS 2014). Foreslåede mekanismer, hvorved rygning kan øge risikoen for præterm fødsel, er øget risiko for infektioner (f.eks. bakteriel vaginose) øget kontraktile sensitivitet af myometriet eller påvirkning af type III collagen-integriteten, hvilket kan øge risikoen for membranruptur (USDHHS 2010).

Fødselsvægt påvirkes mærkbart af rygning. Observationelle studier viser, at børn af rygere gennemsnitligt vejer 200-300 gram mindre ved fødslen end børn af ikke-rygere (USDHHS 2001). Et studie, hvor serum-kotinin blev anvendt som markør for ”aktiv rygning” viste en forskel på 327g (Kharrazi et al. 2004).

Den nedsatte fødselsvægt hos nyfødte, der har været eksponeret for tobaksrøg i graviditeten, er associeret med mindre hovedomkreds, mindre hjernevolumen og mindre organer, men ikke mindre kropsfedt (Ekblad 2010, Pringle 2005) En undersøgelse har vist, at de største fald i fødselsvægt optrådte ved de laveste niveauer af eksponering for tobaksrøg. Dvs. at det kunne se ud som om det er de første (få) cigaretter, der ryges, som har størst betydning for faldet i fødselsvægt (England et al 2001). Studier af ikke-rygere med nikotinforgbrug viser en noget mindre, i flere tilfælde ikke signifikant påvirkning af vægten på 17-93 gram (England et al. 2003; Gupta and Sreevidya 2004; Steyn et al. 2006; Juárez and Merlo 2013). Moderens udsættelse for tobaksrøg (passiv rygning) er også associeret med let nedsat fødselsvægt hos barnet (USDHHS 2006).

Perinatal død er betydeligt øget for rygere. Intrauterin død er 40-60 % hyppigere (Cnattingius et al. 1988; Raymond et al. 1994), perinatal død cirka 20-30 % (DiFranza and Lew 1995). Et stort svensk registerstudie viste en øget risiko for intrauterin død ved nikotinforgbrug hos både rygere og ikke-rygere. Kvinder, der brugte snus havde en OR på 1.6 (1.1–2.3). For rygere var OR 1.4 (1.2–1.7) ved et dagligt cigaretforbrug på 1-9, ved et større forbrug var OR 2.4 (2.0–3.0). (Wikström 2010)

Præeklampsi: Rygning reducerer forekomsten af præeklampsi (Conde-Agudelo et al. 1999). Denne effekt ses ikke hos ikke-rygere med andet nikotinforgbrug (Wikström 2010). Hos gravide rygere, der udviklede præeklampsi, fandt man øget risiko for perinatal mortalitet, abruptio og SGA sammenlignet med gravide ikke-rygere med præeklampsi (Cnattingius et al 1997).

Ektopisk graviditet, abruptio, membranruptur, placenta previa og spontan abort

Derudover øger rygning under graviditeten risikoen for ektopisk graviditet (USDHHS 2014), abruptio placentia (USDHHS 2004), præterm præmatur membran ruptur (USDHHS 2004) og placenta previa (USDHHS 2004). Der er en sandsynlig sammenhæng mellem rygning under graviditeten og spontan abort (USDHHS 2014).

Passiv rygning – moderens udsættelse for tobaksrøg Gravides udsættelse for tobaksforurenede luft (passiv rygning) er årsag til reduceret fødselsvægt (USDHHS 2006). Der er en sandsynlig sammenhæng mellem moderens udsættelse for tobaksrøg under graviditeten og præterm fødsel (USDHHS 2004) og mellem præ-/postnatal udsættelse for tobaksrøg og kræft hos børn. Der er en sandsynlig sammenhæng mellem både moderens udsættelse for tobaksrøg og faderens rygning og risikoen for læbe-/ganespalte (USDHHS 2010).

Barselsperioden

Vuggedød: Moderens rygning under graviditeten er en selvstændig risikofaktor for vuggedød (USDHHS 2004, RCP 2010). En metaanalyse viser OR=2,94, (95 % CI 2,58-3,36) og for moderens postnatale rygning OR=3,15 (95 % CI 2.58 to 3.85) (RCP 2012). Der er mistanke om, at nikotin er involveret i at mediere disse effekter (USDHHS 2014).

Amning: Nikotin fra tobaksrygning, NRT og andre kilder ophobes i modermælk, og dermed eksponeres barnet for nikotin, der bl.a. påvirker hjerneudvikling (UHHDS 2014). Hvis den barslende kvinde fortsat ryger eller ikke er trappet ud af NRT, anbefales dog fortsat amning (Sundhedsstyrelsen 2014).

Børn af tobaksrygende mødre har dårligere vækst efter fødslen, hyppig forekomst af kolik og har flere sygdomstilfælde i spædbarns- og småbarnsalder, bl.a. bronkitis, lungebetændelse og allergi end børn af ikke-rygende mødre

Nikotinabstinenser hos nyfødte

Nikotinabstinenser kan ses hos nyfødte børn i form af uro, søvnløshed, opkastning, diarre, øget puls, uregelmæssig vejrtrækning, dårlig sutteevne, apati, flagrende motorik og grålig kulør (Olofsson, 2010). Der er ikke tradition for at behandle disse abstinenser eller overvåge nyfødte med nikotinabstinenser i Danmark, men der er opmærksomhed omkring en øget forekomst af dårlig trivsel.

Flere undersøgelser har vist, at jo flere forskellige rusmidler den gravide har indtaget, jo kraftigere og mere vedvarende bliver barnets abstinenssymptomer (Olofsson 2010), og kombinationen af rygning og metadon forsinkes og forværrer det neonatale abstinenssyndrom (Choo 2004, Winklbaaur 2009 Bakstad 2009).

Rygestop-indsatsen i Danmark

Sundhedsstyrelsen anbefaler at kommunerne som minimum (grundniveau) iværksætter en opsøgende, ”særlig informations- og rådgivningsindsats” målrettet gravide og barslende rygere med fokus på forebyggelse af skader hos fostre og spædbørn. Indsatsen kan

foretages af sundhedsplejersken i samarbejde med praktiserende læge og jordemoder. Indsatsen er et samarbejde mellem kommuner, praktiserende læger og sygehuse – herunder jordemødre, der skal sikre rådgivning af og relevant henvisning til målrettede rygestoptilbud for alle borgere, der enten allerede har eller har en høj risiko for at få en kronisk sygdom samt til gravide (Sundhedsstyrelsen 2012)

Ved kommunalreformen i 2007 overgik ansvaret for den forebyggende sundhedsindsat til kommunerne. Herefter har mange sygehuse og jordemoderkonsultationer ændret/nedjusteret tilbuddet til gravide med en tobaksproblematik. Mange steder henviser man således udelukkende de gravide rygere til de meget forskellige kommunale tilbud. Desværre viser erfaringerne, at det har medført en væsentlig forringelse af rygestopindsatsen for gravide og andre udsatte grupper (Pisinger 2013) og med basis i tal fra Rygestopdatabasen konkluderer Rasmussen et al (2012), at ” *Aktiviteten blev hovedsagelig skåret ned på hospitaler og hos jordemødre, og dermed er det især de aktiviteter, der nåede hospitalspatienter og gravide kvinder, der er blevet skåret væk*”.

Tilbuddene til gravide er nu meget forskellige mellem fødestederne i Danmark. Mange steder er rygestopbehandlingen i form af rygestop ved uddannede jordemødre ikke længere eksisterende, og der henvises f.eks. til, at den gravide selv skal opsøge det kommunale rygestoptilbud eller gå på apoteket for vejledning. Der er sjældent kommunale tilbud, som henvender sig specifikt til gravide.

Rygning og andet nikotinformbrug har så store negative sundhedsmæssige konsekvenser for den gravide og barnet, at det er betænkeligt ud fra såvel et sundhedsfagligt som samfundsmæssigt synspunkt, at indsatsen ofte er overladt til de enkelte kommuners generelle forebyggende indsats, og at der ikke er en konsistent og højt prioriteret national strategi. For at få den maksimale effekt af en rygestopbehandling hos gravide bør den indsættes hurtigt og konsekvent i 1. trimester, så snart graviditeten er konstateret eller optimalt set, så snart der er konstateret ønske om graviditet.

Behandling

Det er dokumenteret, at tidligt rygeophør (i første trimester) betydeligt reducerer de negative konsekvenser af tobaksforbrug på fosteret, men hvad der er effektiv behandling er mindre klart. I Danmark har Sundhedsstyrelsen konkluderet, at intensiv rygestoprådgivning til gravide over flere gange er effektivt, men det bør være tilpasset gravide kvinder (Pisinger 2011).

I Danmark har Stoplinjen i samarbejde med bl.a. OUH, Region Syddanmark etableret et tilbud målrettet gravide rygere. Generelt tilbyder Stoplinjen, at man som sundhedsfagperson eller rygestoprådgiver via et opkald eller sms kan henvise rygere til at modtage et opkald, hvor de enten kan få et telefonisk rygestophjælp eller henvisning til kommunale rygestopaktiviteter.

En metaanalyse af randomiserede kliniske forsøg kunne ikke påvise, at nikotinsubstitution er effektivt eller sikkert som hjælp til rygestop for gravide kvinder (Coleman et al 2012). Det er også vigtigt at være opmærksom på, at nikotin er fosterskadende og afhængighedsskabende med bl.a. væksthæmning og abstinenser hos den nyfødte til følge (Olofsson 2010). De engelske NICE guidelines

(NICE 2010) anbefaler bl.a. følgende i forhold til nikotinsubstitutionsbehandling til gravide:

- Nikotinsubstitutionsbehandling bør kun bruges, hvis rygestop uden medicin er forsøgt, men ikke lykkes. Hvis den gravide udtrykker et klart ønske om NRT, brug da professionel dømmekraft til at vurdere, om det skal ordineres.
- Ordinér kun NRT, hvis den gravide er stoppet med at ryge og to uger frem. Fortsæt kun NRT-behandling til gravide, der fortsat ikke er begyndt at ryge igen.

American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) pointerer bl.a., at alle de kliniske studier af NRT til gravide, der har været foretaget i USA, er blevet stoppet af data- og sikkerhedsinstanser, enten pga. negativ påvirkning af graviditeten eller mangel på demonstration af effekt. De konkluderer derfor, at brugen af NRT til gravide kræver tæt opfølgning og diskussion med patienten om de kendte risici ved fortsat rygning og de mulige risici ved NRT (ACOG 2010).

Zyban (Bupropion) er kontraindiceret til gravide bl.a. pga. øget forekomst af hjertemisdannelser. Vareniclin er ligeledes kontraindiceret til brug hos gravide og ammende (Pisinger 2011).

Referencer:

Agboola S, McNeill A, Coleman T, Leonardi Bee J. A systematic review of the effectiveness of smoking relapse prevention interventions for abstinent smokers. *Addiction*. 2010 Aug;105(8):1362-80. doi: 10.1111/j.1360-0443.2010.02996.x.

ACOG 2010: American College of Obstetricians and Gynecologists: Smoking cessation during pregnancy. Committee Opinion No. 471. *Obstet Gynecol* 2010;116:1241-4.

Bakstad B. Opioid maintenance treatment during pregnancy: occurrence and severity of neonatal abstinence syndrome. A national prospective study. *Eur Addict Res* 2009; 15:128.

Barnoya J, Glantz SA. Cardiovascular effects of secondhand smoke: nearly as large as smoking. *Circulation*. 2005 May 24;111(20):2684-98.

Burghuber OC, Punzengruber C, Sinzinger H, Haber P, Silberbauer K.: Platelet sensitivity to prostacyclin in smokers and non-smokers. *Chest*. 1986 Jul;90(1):34-8.

Choo RE. Neonatal abstinence syndrome in methadone-exposed infants is altered by level of prenatal tobacco exposure. *Drug Alcohol Depend* 2004; 75: 253

Cnattingius S, Mills JL, Yuen J, Eriksson O, Salonen H. The paradoxical effect of smoking in preeclamptic pregnancies: smoking reduces

the incidence but increases the rates of perinatal mortality, abruptio placentae, and intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol.* 1997 Jul;177(1):156-61.

Coleman T, Chamberlain C, Davey MA, Cooper SE, Leonardi-Bee J. Pharmacological interventions for promoting smoking cessation during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012 Sep 12;9:CD010078.

Conde-Agudelo A¹, Althabe F, Belizán JM, Kafury-Goeta AC. Cigarette smoking during pregnancy and risk of preeclampsia: a systematic review. *Am J Obstet Gynecol.* 1999 Oct;181(4):1026-35.

DiFranza JR, Lew RA. Effect of maternal cigarette smoking on pregnancy complications and sudden infant death syndrome. *J Fam Pract.* 1995 Apr;40(4):385-94.

Dietz PM, Homa D, England LJ, Burley K, Tong VT, Dube SR, Bernert JT.: Estimates of nondisclosure of cigarette smoking among pregnant and nonpregnant women of reproductive age in the United States. *Am J Epidemiol.* 2011 Feb 1;173(3):355-9. doi: 10.1093/aje/kwq381. Epub 2010 Dec 22.

DR 2013: Monitorering af danskernes rygevaner, 2013. Gallup for Sundhedsstyrelsen, Danmarks Lungeforening, Hjerteforeningen og Kræftens Bekæmpelse.

DUT 2013: Monitorering af danskernes udsættelse for tobaksforurening, 2013. Gallup for Sundhedsstyrelsen, Danmarks Lungeforening, Hjerteforeningen og Kræftens Bekæmpelse.

Ekblad M1, Korkeila J, Parkkola R, Lapinleimu H, Haataja L, Lehtonen L; PIPARI Study Group. Maternal smoking during pregnancy and regional brain volumes in preterm infants. *J Pediatr.* 2010 Feb;156(2):185-90.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2009.07.061. Epub 2009 Oct 9

England LJ, Kendrick JS, Gargiullo PM, Zahniser SC, Hannon WH. Measures of maternal tobacco exposure and infant birth weight at term. *Am J Epidemiol.* 2001 May 15;153(10):954-60.

England LJ, Levine RJ, Mills JL, Klebanoff MA, Yu KF, Cnattingius S. Adverse pregnancy outcomes in snuff users. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2003;189(4):939–43.

Gupta PC, Subramoney S. Smokeless tobacco use, birth weight, and gestational age: population based, prospective cohort study of 1217 women in Mumbai, India. *BMJ.* 2004 Jun 26;328(7455):1538. Epub 2004 Jun 15.

Hackshaw A, Rodeck C, Boniface S. Maternal smoking in pregnancy and birth defects: a systematic review based on 173 687 malformed cases and 11.7 million controls. *Hum Reprod Update.* 2011 Sep-Oct;17(5):589-604. doi: 10.1093/humupd/dmr022. Epub 2011 Jul 11

Hedegaard M, Lidegaard Ø, Skovlund CW, Mørch LS, Hedegaard M. Reduction in stillbirths at term after new birth induction paradigm: results of a national intervention, *BMJ Open.* 2014 Aug 14;4(8):e005785. doi: 10.1136/bmjopen-2014-005785.

Juárez SP, Merlo J. The effect of Swedish snuff (snus) on offspring birthweight: a sibling analysis, *PLoS One.* 2013 Jun 12;8(6):e65611.

doi: 10.1371/journal.pone.0065611. Print 2013.

Juel K i Ugens Tal for Folkesundhed Uge 8, 2012

Kendrick JS, Zahniser SC, Miller N, Salas N, Stine J, Gargiullo PM, Floyd RL, Spierto FW, Sexton M, Metzger RW, et al. Integrating smoking cessation into routine public prenatal care: the Smoking Cessation in Pregnancy project. *Am J Public Health*. 1995 Feb;85(2):217-22.

Kharrazi M, DeLorenze GN, Kaufman FL, Eskenazi B, Bernert JT Jr, Graham S, Pearl M, Pirkle J. Environmental tobacco smoke and pregnancy outcome. *Epidemiology*. 2004 Nov;15(6):660-70.

Kjøller M, Juel K og Kamper-Jørgensen F (red): Folkesundhedsrapporten, Danmark 2007

Statens Institut for Folkesundhed, Syddansk Universitet, 2007.

Malloy MH, Kleinman JC, Land GH, Schramm WF. The association of maternal smoking with age and cause of infant death. *Am J Epidemiol*. 1988 Jul;128(1):46-55.

NICE 2010: Quitting smoking in pregnancy and following childbirth. June 2010. NICE public health guidance 26

Olofsson M: Omsorg for gravide og småbørnsfamilier med rusmiddelproblemer – Familieambulatoriets interventionsmodel, Sundhedsstyrelsen 2010

Peto, Lopez et al. Mortality from smoking in developed countries 1950-2010. CTSU, Medical Sciences Division of Oxford University, tilgået december 2014 på http://www.ctsu.ox.ac.uk/research/mega-studies/mortality-from-smoking-in-developed-countries-1950-2010/index_html

Pisinger C, Robinson KM, Jørgensen T & Glümer C: Variation i det kommunale tilbud om rygeafvænning i Region Hovedstaden, Ugeskr Læger 175/5 28. januar 2013

Pisinger C: Behandling af tobaksafhængighed – Anbefalinger til en styrket klinisk praksis, Sundhedsstyrelsen, 2011

Pringle PJ, Geary MP, Rodeck CH, Kingdom JC, Kayamba-Kay's S, Hindmarsh PC. The influence of cigarette smoking on antenatal growth, birth size, and the insulin-like growth factor axis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005 May;90(5):2556-62. Epub 2005 Feb 15.

Rasmussen M, Ammari ABH, Pedersen B, Tønnesen H. Smoking cessation intervention activities and outcomes before, during and after the national Healthcare Reform in Denmark. *Clin. Health Promot*. 2012;2:26-35.

Royal College of Physicians: Passive smoking and children. A report by the Tobacco Advisory Group. London: RCP, 2010

Russell T, Crawford M, Woodby L. Measurements for active cigarette smoke exposure in prevalence and cessation studies: why simply asking pregnant women isn't enough. *Nicotine Tob Res.* 2004 Apr;6 Suppl 2:S141-51

Shah N, Bracken M. A systematic review and meta-analysis of prospective studies on the association between maternal cigarette smoking and preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol.* 2000 February ; 182(2): 465–472.

Steyn K, de Wet T, Saloojee Y, Nel H, Yach D. The influence of maternal cigarette smoking, snuff use and passive smoking on pregnancy outcomes: the Birth To Ten Study. *Paediatric and Perinatal Epidemiology* 2006;20(2):90–9.

_Sundhedsstyrelsen: Undgå rygning ved graviditet, opdateret juli 2014, tilgået december 2014
<https://sundhedsstyrelsen.dk/da/sundhed/graviditet/anbefalinger-til-gravide/undgaa-rygning>).

Sundhedsstyrelsen: Forebyggelsespakke Tobak, 2012.

USDHHS 2014: U.S. Department of Health and Human Services. The Health Consequences of Smoking—50 Years of Progress: A Report of the Surgeon General. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health, 2014.

USDHHS 2010: U.S. Department of Health and Human Services. How Tobacco Smoke Causes Disease: The biology and Behavioral Basis for Smoking-Attributable Disease: A Report of the Surgeon General. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health, 2010

USDHHS 2006: U.S. Department of Health and Human Services. The Health Consequences of Involuntary Exposure to Tobacco Smoke: A Report of the Surgeon General. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, Coordinating Center for Health Promotion, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health, 2006.

USDHHS 2004: U.S. Department of Health and Human Services. The Health Consequences of Smoking: A Report of the Surgeon General. Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Office on Smoking and Health, 2004

Wikström AK¹, Cnattingius S, Stephansson O. Maternal use of Swedish snuff (snus) and risk of stillbirth. *Epidemiology.* 2010

Winklbaur B. Association between prenatal tobacco exposure and outcome of neonates born to opioid-maintained mothers. Implications for treatment. Eur Addict Res 2009; 15:150.

6 - Opioider

Baggrund, opioider:

Opioidmisbrug omfatter misbrug af heroin (=illegalt fremstillet diacetylmorfin), og misbrug af opioidholdige lægemidler. I nærværende afsnit refereres til misbrug af heroin, og behandling heraf. Misbrug af opioidholdige lægemidler behandles svarende til heroinmisbrug. For effekter af opioidholdige lægemidler i graviditeten, ses afsnittet vedr. smertebehandling.

Heroin: Diacetylmorfin, som i kroppen straks omdannes til morfin + monoacetylmorfin. Monoacetylmorfin er mere fedtopløseligt end morfin, hvilket gør det i stand til hurtigere at passere blod-hjerne-barrieren, og betinger 'suset'. Det er ikke i sig selv skadeligt for kroppen, men er dels ekstremt afhængighedsskabende, dels bevirker det risikoadfærd hos den afhængige (se senere). $T_{1/2}(\text{Morfin})=2-3 \text{ t}$, $T_{1/2}(\text{monoacetylmorfin})=2-4 \text{ t}$. Biotilgængeligheden lav ved peroralt indtag (stor firstpass effect), bedre ved inhalation, bedst ved intravenøst indtag, hvilket også er den mest udbredte misbrugsform i DK. Der skønnes at være ca. 13.000 heroinmisbrugere i DK, halvdelen af disse bosat øst for Storebælt ([Narkotikasituationen i DK 2013 \(SST\)](#))

Effekten af heroinindtag inddeles i 3 faser:

- 'suset' der indtræder sekunder til få minutter efter indtaget, varer ved
- rusen, der holder i timer
- abstinensfasen, der begynder efter 6-7 timer.

Heroinmisbrugere har således behov for mindst 3 doser dagligt for at undgå abstinenser.

Heroin bevirker ikke i sig selv fysiske skader hos misbrugeren, men heroinmisbrug er relateret til en **højrisiko-livsstil** med øget forekomst af bl.a.

- fejlernæring
- sidemisbrug
- tobaksrygning
- alvorlige, blodbårne virale sygdomme (hepatitis, HIV)
- bakterielle infektioner forårsaget af iv-misbrug (abscesser, endocardit)
- seksuelt overførte sygdomme
- prostitution

- kriminalitet
- dårlig tandstatus

Obstetriske risici ved heroinmisbrug:

Gravide heroinmisbrugere har **6 x** forøget risiko for obstetriske komplikationer; lav fødselsvægt, præeklampsi, 3. trimester-blødning, asfyxi, mekoniumaspiration og puerperal sygelighed (Cochrane 2013). De nyfødte er i øget risiko for NAS, trivselsproblemer, mikrocephali, neuropsykologiske udviklingsforstyrrelser, spædbarnsdød, og **74 x** øget forekomst af vuggedød (Cochrane 2013). Heroinabstinenser bevirker karkonstriktion, også i den føto-placentare enhed, og de gentagne vekslinger mellem rus og abstinens tolkes som årsag til vækstretardering og asfyxi. Dertil kommer den misbrugendes livsstil, der bidrager med yderligere risikofaktorer for obstetriske komplikationer. Årsagerne til de obstetriske komplikationer er således en blanding af

- gentagne abstinensepisoder (direkte farmakologisk effekt)
- risikolivsstil som ovenfor beskrevet (afledt effekt)
- dårlig compliance i forhold til svangreprofylaktiske rekommandationer og undersøgelser (afledt effekt)

Behandling af opioidmisbrug i graviditeten:

Hovedhjørnestenen i behandlingen af opioidmisbrug har været den samme siden '60-erne: substitution af det illegale stofindtag med lægeordineret opioid med protraheret effekt, suppleret med en massiv psyko-social indsats, mhp.:

- jævnere serumkoncentration af opioid, dvs. færre abstinens-episoder
- undgå i.v. misbrug, med dertil hørende risiko-adfærd
- bedre compliance – såvel mhp. at holde sig stoffri, som at modtage svangreprofylakse
- bedre mulighed for at udfylde forælderrollen

Denne koordinerede indsats medfører færre præterme fødsler & højere fødselsvægt (WHO 2014).

PICO-spørgsmål: (Population – Intervention – Comparison – Outcome)

Substitutionsbehandling vs. fortsat heroinmisbrug:

Der foreligger talrige case-control-undersøgelser siden starten af '70-erne, der samstemmende viser at gravide opioidmisbrugere, der sættes i substitutionsbehandling, føder børn med højere gestationalder og fødselsvægt end gravide, der fortsætter deres heroinmisbrug.

”Omkostningen” ved metadonsubstitution er mere udtalt og langvarig NAS – men til gengæld bedres kvindernes sociale kår, og de bliver i højere grad egnede til at varetage forælderrollen – helt eller delvist. Og NAS er traktabel, og har ingen langtidseffekter for børnene. (Zelson 1973, Kandall 1976, Randal 1991, Hulse 1997, Kandall 1999, Ward 1999, Binder 2008)

Substitutionsbehandling vs. afvænning

Nedtrapning af substitutionsbehandling anbefales generelt ikke under graviditeten, da det dels øger risikoen for tilbagefald, og dels giver risiko for abstinenser, der kan være fosterskadelige. Hvis patienten fastholder ønske om nedtrapning, da reduceres max 20% ugentligt. (Jones et al 2008)

Valg af substitutionsbehandling (Metadon vs. Buprenorfin):

Der findes aktuelt 2 indregistrerede opioider til substitutionsbehandling af opioid-afhængighed; Metadon og Buprenorfin. Buprenorfin findes også i en formulering, hvor det er tilsat naltrexon (=Suboxone®).

Endvidere kan man forebygge tilbagefald vha. Naltrexon alene, når opioidafvænningen er gennemført (ikke substitutionsbehandling, men ren tilbagefaldsprofylakse, da Naltrexon er en ren langtidsvirkende opioid-antagonist, uden agonistisk effekt).

Metadon er en **ren** opioid-agonist, med effekt på μ -receptorerne (dvs. medierer eufori, analgesi, miosis, respirationsdepression, peristaltik-reduktion, miosis og fysisk afhængighed). $T_{1/2}$ er lang (omkring 24-60 timer hos ikke-gravide), men falder betydeligt i løbet af graviditeten, ned til omkring 8 timer hos den højgravide (Swift RM et al, 1989). Dette betyder at mange gravide har brug for stigende doser, og flere doser dagligt, i løbet af graviditeten. Biotilgængeligheden efter oral indgift er meget varierende fra person til person, fra 40-100 %. Den smertestillende effekt er korterevarende end den abstinenshæmmende effekt – ca. 8 t mod ca. 24 t hos ikke-gravide (ProMedicin). Pga den lange halveringstid, er der kumulativ effekt ved langvarig behandling, og steady-state opnås efter 4-5 x $T_{1/2}$. Metadon kan i høje doser bevirke langt QT-interval, og torsade de pointes. EKG anbefales ved store doser (se ProMedicin)

Buprenorfin er kun en **partiel** μ -opioid-receptor-agonist, hvorfor den har ”ceiling effect” – dvs.

- buprenorfins maximale virkning opnås ved en døgndosis på ca. 8mg, hvilket er ækvianalgetisk med en metadondosis på ca. 40 mg/døgn (hvor metadons max-effekt først opnås ved 120-160 mg/døgn)
- buprenorfin kan udløse abstinenser, hvis den opioidtilvænnede plejer at få > sv.t ca. 40 mg metadon/døgn
- ved maximal døgndosis er μ -receptorerne blokeret for effekt af yderligere opioid – såvel buprenorfin som andet opioid
- dvs. der kan ikke opnås yderligere euforisk effekt – forebygger derved sidemisbrug
- men der kan heller ikke opnås yderligere analgetisk effekt via μ -receptorerne, hvilket betyder at akutte smerter ikke kan behandles med yderligere opioid. Regional analgesi (f.eks. epiduralblokade) kan her være løsningen, idet det delvist beror på effekt på andre receptorer.
- biotilgængelig efter sublingual indgift 30-50%, maximal plasmakoncentration efter ca. 90 min, $T_{1/2}$ 20-36 t.

Ved sammenligning af effekten af substitutionsbehandling med metadon hhv. buprenorfin, findes i systematiske reviews:

- compliance bedst ved metadon-behandling
- NAS mindst udtalt ved buprenorfin-behandling

Ved iværksættelse af substitutionsbehandling hos en gravid, anbefales metadon som 1.- valgspræparat, pga den beskrevne ceiling effect af buprenorfin, og risiko for at præcipitere abstinenser, og pga den bedre compliance. Den gravide opioidmisbruger stabiliseres hurtigst muligt på metadon. Udtrapning anbefales ikke, pga øget risiko for tilbagefald.

Gravide, som var i stabil substitutionsbehandling med buprenorfin, da graviditeten indtrådte, anbefales dog at fortsætte hermed under graviditeten.

Suboxone (resoritabletter indeholdende Buprenorfin + naloxone, sidstnævnte forhindrer i.v. misbrug af produktet) er der ikke tilstrækkelig erfaring med, til at det endnu kan anbefales anvendt til gravide.

(Swift 1989, Lejeune 2006, Brogly 2014, Jones 2012, Minozzi 2013, Lund 2013)

Ansvarlig for substitutionsbehandlingen:

Generelt varetages opioid-substitutionsbehandling i Danmark af kommunalt ansatte misbrugsbehandlere, som i medfør af autorisationslovens § 19 afgiver månedlige indberetninger herom til Sundhedsstyrelsen.

Hos gravide foregår behandlingen dog som et samarbejde mellem obstetriker og kommunal misbrugsbehandler, idet **obstetrikeren er den overordnet ansvarlige for behandlingen under graviditeten**; af [SSTs Vejledning om lægelig behandling af stofmisbrugere i substitutionsbehandling \(2008\)](#) fremgår flg.: *”Behandling af opioidafhængighed hos gravide skal foregå i samarbejde med obstetrisk specialafdeling. Iværksættelse af metadonbehandling til den gravide opioidmisbruger skal altid ske i samråd med den obstetriske specialafdeling.*

Iværksættelse af substitutionsbehandling bør i videst mulig omfang foregå under indlæggelse på obstetrisk specialafdeling, som har ansvaret for substitutionsbehandlingen under graviditeten. Hvis den gravide kvinde i substitutionsbehandling efterfølgende følges ambulant, kan lægen i det kommunale behandlingssystem varetage substitutionsbehandlingen i samarbejde med den obstetriske specialafdeling.

Hvis lægen i det kommunale misbrugsbehandlingssystem finder indikation for iværksættelse af substitutionsbehandling i det kommunale regi, skal det altid ske i samråd med den obstetriske specialafdeling.

Fortsættelse af en før graviditeten iværksat substitutionsbehandling skal ligeledes varetages i samarbejde med specialafdelingen.

Hvis lægen i det kommunale behandlingssystem finder indikation for ændringer i den medikamentelle del af substitutionsbehandlingen (fx ved nedtrapning, udtrapning eller anden dosisændring), skal dette altid konfereres med den obstetriske specialafdeling”

Dosering af Metadon:

Anbefalinger i henhold til UpToDate:

Dagsdosis kan med fordel splittes op i 2 eller 3 doser, pga Metadons kortere $T_{1/2}$ under graviditet (falder fra ca. 24 t hos ikke-gravide til ca. 8 t i løbet af graviditeten).

Behovet stiger ofte i 3. trimester, pga dels øget væskefase, dels øget clearance. Dette fordrer hyppige kontroller i løbet af graviditeten, mhp. vurdering af behov for dosisøgning.

Ved opstart under graviditet:

Dag 1:

Rp. tbl. /mixt. Metadon 20 mg

Abstinensscore hver 3. time, ved abstinensscore ≥ 4 : rp. tbl./mixt. Metadon 5 mg p.n.

Følgende dage:

Gårsdagens totaldosis = ny basisdosis, + 5 mg p.n., max hver 3. time (ved abstinensscore > 3).

Vedligeholdelsesdosis er nået, når der ikke længere er behov for p.n.-doser.

Pt. bør forblive i tæt observation mindst 5 døgn efter sidste dosisøgning, pga. metadons langsomme farmakodynamik, og dermed kummulative effekt (steady state opnås først efter 4-5 halveringstider). Vedligeholdelsesdoser under 60 mg / døgn har betydeligt dårligere compliance.

Øget behov i løbet af graviditeten:

Såvel fordelingsvolumen, som metadon-clearance stiger i løbet af graviditeten, hvorfor behovet kan stige.

Fødsel:

Vanlig substitutionsbehandling fortsættes under fødslen.

- Epidural smertelindring kan, med fordel, anvendes under fødsel.

Behandling af akutte smerter hos opioidsubstituerede:

- Der sikres vanlig 'basisbehandling' med Paracetamol og NSAID.

Pga. toleransudvikling kræves større doser morfika end hos opioid-naive patienter. For beregning af p.n.-doser kan anvendes flg. "tommelfingerregler":

- P.n.-doser morfin gives så vidt muligt peroralt.

- 1 p.n. dosis Morfin peroralt = 1/6 ækvianalgetisk døgndosis.

- **beregning af ækvianalgetisk døgndosis for Buprenorfinsubstituerede** er ukompliceret;

Peroralt buprenorfin: 1 mg buprenorfin p.o. ~ 75 mg morfin p.o.

transdermalt buprenorfin: 1 mcg/t buprenorfin transdermalt peroral buprenorfin ~ 1.5 mg/døgn morfin p.o.

- **beregning af ækvianalgetisk døgndosis for metadonbehandlede** er mere kompleks pga. metadons meget uforudsigelige kinetik; metadon givet kortvarigt, små doser: 1 mg methadon ~ 2 mg morfin
metadon givet langvarigt, høje doser: 1 mg metadon ~ op til 20 mg morfin, pga langsom kinetik og akkumulation.
under graviditet er metadonomsætningen dog væsentligt hurtigere, og gravide kvinder akkumulerer næppe så udtalt.
En meget konservativ/forsigtig tilgang vil således være at sige
1 mg metadon ~ 3 mg morfin hos en højgravid.

- **1 p.n.-dosis af morfin ~ 1/2 døgndosis metadon** (1/6 døgndosis morfin, og ækvianalgetisk morfin = metadondosis x 3)

- Bemærk, at denne beregning af p.n.-dosis er meget konservativ, hvis ingen effekt efter 1/2 timer, må dosis gentages, og efterfølgende p.n.-dosis justeres op med 50%.

(Jones 2009, promedicin, og egen logik)

Dosisregulation post partum:

Væskefasen reduceres hurtigt efter fødslen, hvilket kunne betyde behov for akut dosisreduktion på 20-40%. Imidlertid ses der i praksis ikke overdosering, selvom den under graviditeten opnåede vedligeholdelsesbehandling fortsættes efter fødslen (UpToDate), og der er således ikke behov for akut dosisændring.

Fortsat substitutionsbehandling (eller evt. nedtrapning) overlades til kommunale misbrugsbehandlere efter fødslen.

Obstipationsprofylakse under substitutionsbehandling:

Husk obstipationsprofylakse. Vi har ikke kunnet finde rekommendationer vedr. dosering heraf, i forhold til dosis af opioiderne. Må titreres individuelt.

Obstetriske kontroller af substitutionsbehandlede:

I henhold til Familieambulatoriernes Interventionsmodel, anbefales det at gravide kvinder i substitutionsbehandling ses mindst 1 gang ugentligt, mhp. ”obstetrisk kontrol og psykosocial støtte” – herunder:

- revurdering af substitutionsbehandlingen – behov for dosisændring
- fastholdelse i medicinsk og socialfaglig plan
- støtte tilknytningsproces
- screening for obstetriske komplikationer
- tilvækstskanning f.eks. GA 24, 28, 32, 36, hyppigere ved tegn på FGR

Det kan evt. være obstetriker hver 2. gang (D)

Behandling af overdosering:

Primære behandling er **ventilation**, idet den farlige effekt af opioid-overdosering er respirationsdepression.

Antidotet Naloxon kan om nødvendigt (ved respirationsstop) gives, men **anvendes med forsigtighed**, idet det kan udløse svære abstinenser med risiko for akut asfyxi, abruptio, præterm fødsel og fosterdød. Gives i så fald i **små, refrakte doser**, f.eks.

Standard-koncentrationen af Naloxon er 0.4 mg/ml.

1 ml 0,4 mg/ml Naloxon opblandes i 10ml isotonisk saltvand,

1 ml 0.04 mg/ml Naloxon (fortyndet x 10) sc. eller iv. hver 2-5 minut indtil respirationsfrekvensen er over 8 per minut (Promedicin)

Anden anvendelse af naloxone/naltrexon i graviditeten

Naloxone findes i kombinationspræparatet Suboxone (resoritablet indeholdende Buprenorfin + Naloxone), til hvor effekten er at det forhindrer i.v.-brug af Buprenorfinen; naloxon har forsvindende lille biotilgængelighed, når det administreres som sublingual resoritablet.

Hvis stoffet derimod injiceres, er det en ren opioid antagonist, og ophæver effekten af buprenorfinen.

Naltrexon (tabletter) anvendes som tilbagefaldsprofylakse hos opioid- eller alkoholafvænnede. Erfaringerne er for ringe til at det kan anbefales anvendt hos gravide.

Observation af nyfødte:

Nyfødte børn af mødre der har fået substitutionsbehandling under graviditeten, indlægges på neonatalafdeling til observation for udvikling af neonatal abstinens syndrom (NAS). Abstinenserne udvikles efter timer til dage.

Nærmere anvisninger vedr.

- hvor mange timer barnet må afvente indlæggelse på neonatalafdeling
- hyppighed af abstinensscoring
- behandling af abstinenser
- varighed af observationsperiode

skal findes i pædiatrisk guideline.

Opioidsubstitutionsbehandling og amning

Anbefalinger herom henhører under pædiatrisk guideline – men litteraturen støtter, at kvinder i substitutionsbehandling kan amme, og at amning reducerer behandlingsbehovet for NAS. (Rekommendationsgrad C)

(Jansson 2008)

Referenceliste, Opioider:

1. Narkotikasituationen i DK 2013 (SST)
2. SSTs Vejledning om lægelig behandling af stofmisbrugere i substitutionsbehandling (2008)
3. Maintenance agonist treatments for opiate-dependent pregnant women. Minozzi S et al, Cochrane review 2013. Maintenance agonist treatments for opiate-dependent pregnant women (Cochrane Review, 2013) Minozzi S et al
4. Substance use. Guidelines for the identification and management of substance use and substance use disorders ind pregnancy. WHO 2014.
5. Neonatal Narcotic Addiction – Comparative Effects of Maternal Intake of Heroin and methadone. Zelson Carl et al, N Engl J Med 289:1216–1220, 1973
6. Differential Effects of Maternal Heroin and Methadone Use on Birthweight. Stephen R. Kandall, Paediatrics Vol. 58 No. 5 November 1, 1976 pp. 681 -685
7. Intensive prenatal care may deliver healthy babies to pregnant drug abusers. T. Randal, JAMA, 265 (1991), pp. 2773–2774
8. The relationship between maternal use of heroin and methadone and infant birth weight. G.K. Hulse, E. Milne, D.R. English, C.D. Holman. Addiction, 92 (1997), pp. 1571–1579
9. The methadone-maintained pregnancy. S.R. Kandall, T.M. Doberczak, M. Jantunen, J. Stein. Clin. Perinatol., 26 (1999), pp. 173–183.
10. J. Ward, W. Hall, R.P. Mattick. Role of maintenance treatment in opioid dependence. Lancet, 353 (1999), pp. 221–226
11. Binder T, Vavrinkova B. Prospective randomised comparative study of the effect of buprenorphine, methadone and heroin on the

- course of pregnancy, birthweight of newborns, early postpartum adaptation and course of the neonatal abstinence syndrome (NAS) in women followed up in the outpatient department. *Neuro Endocrinol Lett.* 2008 Feb;29(1):80-6
12. Jones HE et al. Methadone maintenance vs. Methadone taper during pregnancy: maternal and neonatal outcomes. *Am J Addict* 2008; 17: 372-86.
 13. Swift RM et al. Altered Methadone pharmacokinetics in pregnancy: implications for dosing. *J Subst Abuse* 1989; 1:453.
 14. Prospective multicenter observational study of 260 infants born to 259 opiate-dependent mothers on methadone or high-dose buprenorphine substitution. Claude Lejeune et al, *J Drug Alc Dep* Volume 82, Issue 3, 20 May 2006, Pages 250–257
 15. Prenatal buprenorphine versus methadone exposure and neonatal outcomes: systematic review and meta-analysis. Brogly SB et al. *Am J Epidemiol.* 2014 Oct 1;180(7):673-86.
 16. Buprenorphine treatment of opioid-dependent pregnant women: a comprehensive review. Jones HE, *Addiction.* 2012 Nov;107 Suppl 1:5-27.
 17. Maintenance agonist treatments for opiate-dependent pregnant women. Minozzi S et al, *Cochrane review 2013. Maintenance agonist treatments for opiate-dependent pregnant women (Cochrane Review, 2013)* Minozzi S et al
 18. Lund IO et al. A Comparison of Buprenorphine + Naloxone to Buprenorphine and Methadone in the Treatment of Opioid Dependence during Pregnancy: Maternal and Neonatal Outcomes. *Subst Abuse* 2013;7:61-74.
 19. Methadone Maintenance therapy during pregnancy. (Seligman & Berghella, UpToDate, senest revideret oktober 2014) Methadone maintenance therapy during pregnancy (UpToDate)
 20. Buprenorphine substitution therapy in pregnancy (Berghella et al, UpToDate, senest revideret oktober 2014). Buprenorphine substitution therapy in pregnancy (UpToDate)
 21. Jones HE et al. Management of acute postpartum pain in patients maintained on methadone or buprenorphine during pregnancy. *AmJ Drug Alcohol Abuse*, 2009;35(3):151-6
 22. Jansson LM et al. Methadone maintenance and breastfeeding in the neonatal period. *Paediatrics* 2008 Jan;121(1):106-14
 23. Opioid abuse, dependence, and addiction in pregnancy. ACOG Committee Opinion No. 524. *Obstet Gynecol* 2012;119:1070–6. Opioid Abuse, Dependence, and Addiction in Pregnancy (ACOG 2012)
 24. Vejledning om ordination af afhængighedsskabende lægemidler og om substitutionsbehandling af personer med opioidafhængighed (SST 2007)
 25. Substance use in Pregnancy; SOGS Clinical practice guidelines – approved by the Executive and Council of the Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada; *J Obstet Gynaecol Can* 2011;33(4):367-384. Substance Use in Pregnancy - SOGC clinical practical guideline 2011
 26. Duration of methadone maintenance treatment during pregnancy and pregnancy outcome parameters in women with opiate addiction. Peles E et al. *J Addict Med* 2012;6:18-23
 27. ProMedicin om substitutionsbehandling af opioidafhængighed

7 - Behandling af kroniske smerter

Desværre ikke kommet indlæg endnu – afventer 2016.

8 - Urinscreening for rusmidler

Baggrund, urinscreening for rusmidler:

Påvisning af rusmiddelindtagelse kan foretages vha. diverse hurtigtests, som kan udføres på urin, spyt eller hår. Mest udbredt er urinscreening, der primært baserer sig på påvisning af metabolitter af rusmidlet, som kan spores i længere tid end selve rusmidlet, og således kan påvise rusmiddelindtagelse, efter at rusen er drevet over.

Urinscreening for rusmidler kan tilbydes alle gravide med kendt anamnese med risikoforbrug, eller gravide der fremtræder rusmiddelpåvirkede, mhp. at:

- vurdere fosterets eksponering, mhp. optimal observation og behandling af den nyfødte
- bevise den gravides afholdenhed overfor myndighederne
- motivere til fortsat afholdenhed

Screening for rusmidler **forudsætter samtykke**. Afviser en kvinde med kendt rusmiddel-anamnese at give samtykke til urinscreening, må dog mistænkes, at hendes urin vil være positiv, og der handles derefter; dvs.

- barnet regnes for eksponeret, abstinensobservation og opfølgning ved børneteamet overvejes
- Socialforvaltningen underrettes.

Hvilken test vælges?

I det følgende eksemplificeres med stix fra Ferle, idet de dækker langt størstedelen af markedet i DK (>98%), og fordi der kan være en idé i, i forskningsmæssige sammenhænge, at afdelingerne i DK anvender de samme stix.

Det anbefales at man råder over mindst 3 typer af narko-tests:

1. En multitest, anvendes ved misbrug udover cannabis. Kan f.eks. omfatte tests for THC, OPI, MET, AMP, MTD, COC, BZO, BUP, OXY, TRA, pH/KREA/OXI. F.eks. NanoSticka® P10.
2. En 'ren' cannabistest med lav detektionsgrænse, f.eks. 50 ng/ml, til brug for kvinder, hvor der ikke mistænkes anden rusmiddeleksponering end cannabis. Vælges i disse situationer, fordi den er betydeligt billigere end en multistix. F.eks.

NanoSticka® THC.

3. En cannabistest med flere forskellige detektionsgrænser (f.eks. 50, 200 og 300 ng/ml). Anvendes ved positiv stix, hvor kvinden hævder at være ophørt med /vil ophøre med at indtage cannabis, mhp. at følge faldet i cannabis-koncentrationen i urinen over tid. F.eks. NanoSticka® P3.

Falsk positive tests: En test kan være falsk positiv pga.

- krydsreaktion (se nedenfor)
- langsom udskillelse, hvor stoffet kan spores trods ophør med indtag (gælder i særdeleshed Cannabis)
- for cannabis' vedkommende er passiv rygning beskrevet som årsag til pos. test – men det understreges, at det forudsætter meget massiv eksponering.

Krydsreaktioner forekommer - for fyldestgørende krydsreaktionsliste, se producentens liste.

Påvisningstider (vejledende) for euforiserende stoffer/medikamenter i urinprøver:

Urinalyse	Stof/medikament	Påvisningstid efter første indtagelse	Påvisningstid efter sidste indtagelse: Op til
Amfetamin	Amfetamin Metamfetamin MDMA/Ecstasy	6-8 timer	3 døgn
Kokain	Kokain Crack	4 timer	4 døgn; dog op til 4 uger ved kronisk misbrug
Benzoediazepin*	Der kan ikke skelnes mellem hvilket benzodiazepin som er indtaget	6-8 timer	5 døgn, dog op til 4 uger ved BZ med lang halveringstid
Metadon	Metadon	6-8 timer	2 døgn; dog op til 1 uge ved høje doser
Opiat**	Heroin (morfin) Kodein	6-8 timer	3 døgn
Ketobemidon	Ketogan, Ketodur	6-8 timer	1 døgn; dog 2-3 døgn ved store doser
Buprenorphin	Subutex/Suboxon	6-8 timer	2 døgn
Cannabis (tetra-hydro-cannabinol, THC)	Hash Marihuana Marinol (medikament)	6-8 timer	3 døgn; dog op til 6 uger hos kroniske misbrugere

*Benzodiazepiner: Normale (små) terapeutiske doser kan ikke påvises.

**Opiat: Ved indtagelse af større mængder birkes (fødemiddel, fx på brød) kan ses positivt udslag for opiater.

(kilde: [Vejledning om den lægelige behandling af stofmisbrugere i substitutionsbehandling](#))

Udskillelsetider, cannabis:

Cannabis opkoncentreres i fedtvævet, og, afhængigt af omfanget at det tidligere forbrug, kan det spores i endog meget lang tid efter ophør. Der er således ikke tale om reelt falsk positiv test, da stoffet rent faktisk fortsat findes i urinen - men pt. kan godt være ophørt med indtaget uger-måneder tidligere.

Udskillelsetider, cannabis, på Ferles NanoSticka® P3:

Grænseværdi	Enkelt indtag	Sporadisk brug	Dagligt indtag
50 ng/ml	op til 4 døgn	op til 10 døgn	op til 8 uger
200 ng/ml	op til 3 døgn	op til 4 døgn	op til 16 døgn
300 ng/ml	op til 2 døgn	op til 3 døgn	op til 9 døgn

Verificerende analyser: Ved diskrepans mellem pt's udsagn og testresultat, kan der foretages verificerende urinanalyse. Er indiceret, i tilfælde, hvor pt. ikke vil vedkende sig at have indtaget rusmiddel, hun testes positiv for, og hvor en positiv test kan få negativ konsekvens for patienten. Ved en verificerende analyse påvises det eksakte stof, samt koncentrationen heraf, i urinen. Kun få laboratorier foretager det, og det kan være ganske bekosteligt. Nogle producenter af stix yder en verificerende analyse pr. X antal solgte stix.

Referenceliste, urinscreening for rusmidler:

1. Sundhedsstyrelsen. vejledning nr. 42 af 1. juli 2008 om den lægelige behandling af stofmisbrugere i substitutionsbehandling. [Vejledning om den lægelige behandling af stofmisbrugere i substitutionsbehandling](#)
2. Castberg I, Sandvik P. Prøvetaking ved rusmiddeltesting i urin. Tidsskr Nor Lægeforen 2005; 125: 293-4.
3. Verstraete AG. Detection times of drugs of abuse in blood, urine, and oral fluid. Ther Drug Monit 2004; 26: 200-5. [PubMed](#)

Monitorering:

Alle gravide og/eller børn, der indskrives i et af de regionale Familieambulatorier, registreres i Familieambulatoriedatabasen.

Adresser:

Familieambulatorierne findes følgende steder;

Familieambulatoriet i Region Hovedstaden (hovedfunktion på Hvidovre Hospital, udefunktion på RH, Herlev og Hillerød Hospital).

Familieambulatoriet

Hvidovre Hospital

Østvej, Pavillon 4

2650 Hvidovre

Telefon:

38 62 26 40

Familieambulatoriet Region Sjælland
Familieambulatoriet
Gynækologisk og Obstetrisk Afdeling
Næstved Sygehus
Ringstedgade 61
4700 Næstved
Hus 9, Stuen
Tlf. 56 51 29 80

Familieambulatoriet i Region Syd (hovedfunktion på OUH, udefunktion i Kolding, Sønderborg og Esbjerg).
Familieambulatoriet / Familieteamet
Odense Universitetshospital
Patienthotellet, 1. etage
Indgang 1/ indgang 2
Sdr. Boulevard 29
5000 Odense C

Familieambulatoriet i Region Midt (hovedfunktion på AUH, Skejby, satellit-funktion i Herning)
Familieambulatoriet Skejby
Olof Palmes Allé 49, plan 3
8200 Aarhus N
HERNING
Regionshospitalet Herning
Gl. Landevej 62, indgang C, plan 2
7400 Herning

Familieambulatoriet I Region Nord
Mail: familieambulatorium@rn.dk
Tlf: 51 29 08 77
Aalborg Universitetshospital, Nord
Ladegårdsgade 5

9000 Aalborg
2. etage