

Tobak og graviditet

Forfattere:

Linn Håkonsen Arendt	Reservelæge	Aarhus
Diana Bach	Overlæge	Hvidovre
Alice Bjørnlund-Larsen	Cand. soc. i Sundhedsfremme	Herlev
Marcella Broccia	Ph.d.-studerende, Yngre Pædiatere	Aalborg
Sedrah Arif Butt	Introduktionslæge	RH
Anne S. Ersbøll	Reservelæge	Hillerød
Merete Hein	Overlæge, Familieambulatoriet	Aarhus
Mette Høltzemann	Hoveduddannelseslæge	Aalborg
Inge Olga Ibsen	Overlæge, Familieambulatoriet	Odense
Sarah Jeppesen	Introduktionslæge	Næstved
Ulrik Schiøler Kesmodel	Professor, overlæge	Herlev (tovholder 2017-19)
Astrid Knudsen	Biolog	Kræftens Bekæmpelse
Julie Lyngsø	Ph.d.-studerende, læge	Aarhus
Lene Nygaard	Ph.d.-studerende, jordemoder	Odense
Ellen Aagaard Nøhr	Professor, jordemoder	Odense
Nete Rausgaard	Ph.d.-studerende, læge	Odense
Bjarke Lund Sørensen	Overlæge	Roskilde (tovholder 2016-17)

COI for arbejdsgruppens medlemmer: Se appendiks 1

Korrepondence:

Ulrik Schiøler Kesmodel. E-mail: ulrik.schioeler.kesmodel@regionh.dk

Status:

Første udkast: 24.12.2016

Diskuteret af Sandbjerg dato: 20.1.2017 & 19.1.2019

Korrigeret udkast dato: 19/1 2019

Endelig guideline dato: 19/1 2019

Guideline skal revideres seneste dato: 2022

Eksternt review:

Ekstern reviewer: Professor Charlotta Pisinger, Center for Klinisk Forskning og Forebyggelse, Bispebjerg og Frederiksberg Hospital.

Guideline gennemgået af Louise Pagh Winther og Louise Stentebjerg Jensen forud for plenargennemgang på guidelinemødet 20.01.2017.

Indholdsfortegnelse

Resume af rekommandationer	side 2
Forkortelser	side 2
Indledning	side 3
Litteratursøgningsmetode	side 6
Evidensgradering	side 6
Screening	side 6
Interventioner	side 9
Risici ved rygning	side 13

Risici ved passiv rygning.....	side 17
Risici ved røgfri tobak.....	side 20
Risici ved nikotinsubstitution.....	side 22
Amning.....	side 24
Referenceliste.....	side 26

Appendices

Appendiks 1: Evidenstabeller.....	side 32
Appendiks 2: Søgeprofiler.....	side 112
Appendiks 3: Screeningsmetoden Very Brief Advice.....	side 116
Appendiks 4: De 5 A'er.....	side 118
Appendiks 5: COI for guidelinegruppens medlemmer.....	side 119

Resume af kliniske rekommandationer

Anbefaling	Evidens-niveau
Aktiv og passiv rygning, e-cigaretter og røgfri tobak frarådes under graviditeten.	A/B
Alle gravide bør spørges om rygestatus, udsættelse for passiv rygning, brug af e-cigaretter og røgfri tobak ved deres første kontakt til sundhedsvæsenet.	C
Very Brief Advice (VBA) anbefales som screeningsredskab i almen praksis og på sygehuse.	D
Gravide kvinder, som ryger, som anvender e-cigaretter eller røgfri tobak, eller som er udsat for passiv rygning, bør rutinemæssigt spørges til dette ved enhver kontakt til sundhedsvæsenet.	C
Gravide kvinder som er stoppet med at ryge indenfor et år før graviditeten, bør rutinemæssigt spørges til rygestatus ved enhver kontakt til sundhedsvæsenet på grund af risikoen for tilbagefald.	C
Gravide skal tilbydes hjælp til rygestop eller ophør med forbrug af e-cigaretter/røgfri tobak. De skal rådgives om, hvordan de undgår passiv rygning.	D
Brug af nikotinpræparater frarådes under ammeperioden.	A-C
Amning anbefales også selvom kvinden ryger, bruger e-cigaretter, røgfri tobak, anvender nikotinpræparater eller er udsat for passiv rygning, da fordelene overgår ulemper.	D
Amning bør finde sted, længst mulige tidsinterval, efter indtag af nikotin.	D

Forkortelser

ACOG	American College of Obstetricians and Gynecologists
aOR	Adjusted odds ratio
CI	Confidence interval (sikkerhedsinterval)
GA	Gestationsalder
GBS	Gruppe B-streptokokker
IVF	In-vitro-fertilisering
LBW	Low birth weight (lav fødselsvægt)

MFR	Det Medicinske Fødselsregister
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NRT	Nicotine replacement therapy (nikotinsubstitution)
OR	Odds ratio
RCT	Randomiseret klinisk forsøg
RR	Relativ risiko
PRR	Prævalens rate ratio
SIDS	Sudden infant death syndrome (vuggedød)
SGA	Small for gestational age (lille i forhold til gestationsalder)
sRR	Summary relative risk
T1D	Type 1 diabetes
T2D	Type 2 diabetes
uOR	Ujusteret odds ratio
VBA	Very Brief Advice
VLBW	Very low birth weight
WHO	Verdenssundhedsorganisation

Indledning

Baggrund

Verdenssundhedsorganisationen (WHO) har i 2013 udgivet en guideline om tobak og graviditet, der fremhæver:

- At det er en basal ret, at alle gravide informeres om de skadelige virkninger af tobak i alle dens former, også passiv rygning.
- At enhver gravid har retten til røgfrie omgivelser, både hjemme, på arbejdet og i det offentlige rum.
- At alle interventioner, der retter sig mod at mindske gravides udsættelse for tobak, bør være “ikke-dømmende” og “ikke-stigmatiserende”.

Andelen af gravide, der ryger eller er udsat for tobaksrøg

I Danmark, bliver gravide spurgt, om de ryger ved første graviditetskontakt hos egen læge. Rygestatus registreres efterfølgende af jordemoderen i Det Medicinske Fødselsregister (MFR).

Andelen af gravide, der oplyser, at de ryger, er faldet fra 17 % i 2005 til ca. 6 % i 2016.¹ Hertil kommer ca. 3 %, der oplyser, at de er holdt op med at ryge i graviditeten, samt ca. 4 % hvis rygestatus er uoplyst, ifølge data fra MFR.¹ Den reelle andel af gravide kvinder, der ryger, er formentlig højere. Undersøgelser har vist en tendens til underrapportering, når gravides selvoplyste rygestatus valideres med relevante biomarkører² eller når oplysninger fra vandrejournalen sammenlignes med selvoplyst rygestatus.³

Det må formodes, at der er langt flere gravide, som ryger, blandt kortuddannede og de lavere socialgrupper, ligesom det er tilfældet i den øvrige del af befolkningen.⁴

Blandt kvinder i aldersgruppen 16-44 år ryger 22,4 % dagligt eller lejlighedsvist.⁴ For aldersgruppen 16-24 år er andelen 26,5 %.⁴ Der er ikke danske data for, hvor mange gravide, der bruger nikotin i form af snus, e-cigaretter eller medicinsk nikotinerstatning, eller hvor mange gravide, som er udsat for passiv rygning. Undersøgelser viser, at 15 % af de 15-39-årige kvinder er udsat for tobaksrøg indendørs på arbejdet.⁵ I nogle erhverv er andelen langt højere, f.eks. oplyste 70% af Fag og Arbejde (FOA) fagforbundets medlemmer i socialpsykiatrien, at de var udsat for tobaksrøg i arbejdsmiljøet.⁶

Rygestopinterventioner i en dansk kontekst

I Danmark lå ansvaret for rygestopindsatsen for gravide frem til 2007 hos amterne, og tilbud rettet specifikt mod gravide var som regel varetaget af specialuddannede jordemødre. I 2003 havde samtlige fødesteder specialuddannede jordemødre, og ca. halvdelen af alle fødesteder havde egne tilbud om rygestophjælp til gravide.⁷ Efter kommunalreformen i 2007 overgik ansvaret for den forebyggende sundhedsindsats og hermed tilbud og rygestop til kommunerne, hvilket generelt ser ud til at have medført et kraftigt fald i andelen af rygestoptilbud målrettet gravide i hospitals/jordemoderregi. Der er ikke nyere undersøgelser af rygestopindsatsen til gravide på fødestederne og i kommunerne. De gravide henvises f.eks. til at deltage i rygestopkurser udbudt til den generelle population af rygere i kommunerne eller på apotekerne. En anden mulighed er at gravide kan henvises til Stoplinjen (www.stoplinjen.dk tlf. 80 31 31 31), hvor de og deres partner har mulighed for at få hjælp til rygeophør og fastholde deres rygestop af personale uddannet i motiverende samtale. En nyere undersøgelse tyder på, at gravide, der deltager i rygestopkurser, har lige så stor chance for at blive røgfri som de ikke-gravide deltagere.⁸ Erfaringsmæssigt er det dog ifølge jordemødre en væsentlig udfordring at få de gravide til at melde sig til og deltage i disse tilbud. Overordnet må man konkludere, at den manglende monitorering og evaluering af rygestopinterventioner for gravide er problematisk, da der mangler et evidensbaseret beslutningsgrundlag for hvilke rygestopinterventioner, der er effektive og bør tilbydes gravide i Danmark.

Definitioner

E-cigaretter (Elektroniske cigaretter)

E-cigaretter findes i mange forskellige udformninger og består af 1) et batteri, 2) en brænder (atomizer), der opvarmer væsken og omdanner den til en aerosol, og 3) en beholder med e-væsken. E-væsker indeholder bl.a. nikotin, smags- og aromastoffer samt propylenglykol (PG) og/eller glycerol/glycerin (VG), der skaber dampen. E-væsken findes i utallige smagsvarianter med forskellige nikotinkoncentrationer.

Nikotin

Nikotin er et alkaloid, der er stærkt afhængighedsskabende. Det kan optages igennem slimhinder, lunger og hud. Nikotin findes i tobak, røgfri tobak, e-cigaretter og nikotinsubstitution. Nikotin passerer placentabarrieren, og påvirker fosterets nikotinacetylcholinreceptorer, der opstår og udvikles i andet trimester.

Nikotinsubstitution (NRT)

Nicotine replacement therapy (NRT) bruges ved ønske om rygeophør til at mindske abstinenssymptomer. Det findes som plaster, tyggegummi, inhalator, mundspray, næsespray, sugetablet og mikrotablet. Det benyttes også til at reducere tobaksforbruget eller som supplement til rygning, de steder hvor man ikke må ryge.

Passiv rygning

Passiv rygning er indånding af tobaksrøg fra omgivelserne. En passiv ryger indånder både hovedstrømsrøg, som rygerne ånder ud, og sidestrømsrøg (den røg rygeren ikke inhalerer og som indeholder flere skadelige stoffer end hovedstrømsrøgen og er farligere at indånde) direkte fra tobakken. Det er ikke muligt at fjerne røg ved udluftning eller ventilation og skadelige tobakspartikler bliver liggende på overflader.

Røgfri tobak (snus mv.)

Røgfri tobak findes i forskellige former; snus, tobakspastiller, tyggetobak (chewing bags), pulvertobak (snuff) mm. Røgfri tobak anbringes typisk i mund eller næse.

Røgfri tobak indeholder nikotin i varierende mængde og en lang række stoffer, hvoraf nogle er toksiske og andre er kræftfremkaldende, f.eks. tobaksspecifikke nitrosaminer, benzopyren, formaldehyd, acetaldehyd samt en række tungmetaller,^{9,10} svensk snus dog i lavere niveau.

Storryger

Person der ryger ≥ 15 cigaretter dagligt.

Tobak

Tobaksrøg er en kompleks kemisk blanding af partikler, gasser og dampe med ca. 7.000 forskellige stoffer, heraf ca. 70 er kræftfremkaldende.¹¹ Alle former for tobaksprodukter er skadelige og afhængighedsskabende, uanset om der er tale om fabriksfremstillede eller hjemmerullede cigaretter, cigarillos, cigarer, pibetobak og vandpibe.¹¹ Cigaretter er langt mere udbredt end andre former for tobak, og derfor den mest udbredte eksponering i de fleste studier af rygning og graviditet. Men da alle former for tobak er skadelige for gravide og fostre¹², er denne guidelines anbefalinger om tobak gældende for alle typer af tobaksprodukter, også de nye produkter som opvarmet tobak (heat-not-burn).

Afgrænsning af emnet

Målgruppen for denne landsdækkende vejledning er obstetrikere, jordemødre, samt i et vist omfang praktiserende læger, pædiatere, sundhedsplejersker og andre, der arbejder med gravide og ammende.

Formålet er at:

- Beskrive risikoen for fosterskade, hvis den gravide anvender tobaksprodukter.
- Beskrive risikoen for skade på barnet via amning, hvis moderen anvender tobaksprodukter.
- Foreslå strategi til screening af gravide for anvendelse af tobaksprodukter.

- Foreslå strategi for håndtering af gravide og ammende, der anvender tobaksprodukter.

Denne guideline behandler således ikke på de sociale aspekter af hverken kvindens eller partnerens anvendelse af tobaksprodukter, og den fokuserer ikke på anvendelse af tobaksprodukter som markør for anvendelse af andre rusmidler.

Litteratursøgningsmetode

Se appendiks 2.

Evidensgradering

Oxford

Screening

Resume af evidens

Kvinder, der er holdt op med at ryge lige op til graviditeten eller i den tidlige graviditet, er i risiko for tilbagefald både under graviditeten og postpartum	2b
Ifølge Sundhedsstyrelsens anbefalinger for svangreomsorgen skal lægen motivere og visitere rygere til tidlig intervention	4
Very Brief Advice (VBA) metoden er en enkel screenings- og henvisningsmetode, som tager under et minut.	4

Anbefalinger

Alle gravide bør spørges om aktiv og passiv rygestatus ved deres første kontakt til sundhedsvæsenet.	C
Very Brief Advice anbefales som screeningsredskab i almen praksis og på sygehuse.	D
Gravide kvinder, som ryger, som anvender e-cigaretter eller røgfri tobak, eller som er udsat for passiv rygning, bør rutinemæssigt spørges til dette ved enhver kontakt til sundhedsvæsenet.	C
Gravide kvinder som er stoppet med at ryge indenfor et år før graviditeten, bør rutinemæssigt spørges til dette ved enhver kontakt til sundhedsvæsenet.	C

PIRO

Hvordan screenes gravide kvinder bedst for rygning og udsættelse for passiv rygning?

P = Gravide kvinder

I = Screeningsmetode til vurdering af gravides aktive rygning og udsættelse for passiv rygning

R = Anden screeningsmetode til vurdering af gravide kvinders rygestatus

O = Identifikation af tidligere og aktuel rygestatus samt udsættelse for passiv rygning

Screening

Screening er en systematisk undersøgelse af asymptomatiske befolkningsgrupper for en eller flere sygdomme eller tilstande med henblik på at vurdere, om det er sandsynligt at, de har sygdommen. Screening for aktiv eller passiv rygning blandt gravide og kvinder i den fertile alder kan danne grundlag for at identificere og vurdere kvinders og deres fostres mulige risiko.

Ifølge Sundhedsstyrelsens *Anbefalinger for svangreomsorgen, 3. udgave, 2018* gælder, at ”alle kvinder, der møder til første graviditetsundersøgelse, bør spørges om deres rygevaner og udsættelse for passiv rygning. Der er behov for uddybende rådgivning ved aktiv eller passiv rygning samt vejledning om de eksisterende muligheder for hjælp og støtte til at undgå rygning under graviditet”.¹³

På denne baggrund er det nødvendigt, at der til alle gravide som minimum stilles spørgsmål, hvor svarene giver oplysning om aktiv rygning og udsættelse for passiv rygning. Der findes flere screeningsmetoder fra hhv. U.S. Department of Health & Human Services¹⁴, American College of Gynecologists (ACOG)¹⁵, WHO¹⁶ og National Institute for Health and Care Excellence (NICE)¹⁷, som generelt er valideret på hele befolkningen. Der findes ingen guld-standard eller valideret metode specielt til gravide kvinder.

WHO¹² fremhæver, at sundhedsprofessionelle undgår at spørge til gravide kvinders rygning af frygt for at påvirke relationen til den gravide kvinde negativt, men også at gravide kvinder underrapporterer deres tobaksforbrug på grund af stigmatisering. For at sikre bedst mulig opsporing, anbefaler WHO, at man i samtalen er opmærksom på, at rygning er et følsomt emne at spørge ind til hos gravide kvinder. Her kan spørgsmål om kvindens udsættelse for passiv rygning måske åbne op for en snak om tobaksrøg, uden at kvinden stigmatiseres.

Kvinder, der er holdt op med at ryge lige op til graviditeten eller i den tidlige graviditet, er i risiko for tilbagefald både under graviditeten og postpartum.¹² Der bør derfor løbende screenes for rygestatus gennem hele graviditeten samt efter fødslen. Et rygestop har altid fordele, også ved ophør sent i graviditeten.¹⁸ Eftersom selv et lille tobaksforbrug kan være skadeligt, anbefales det at afdække al tobaksforbrug, også selvom kvinden angiver, at hun kun ryger meget få cigaretter eller ryger lejlighedsvist. Der er en flydende overgang fra screening til psykosocial intervention (se afsnit Interventioner). At spørge til rygestatus kan i sig selv virke intervenerende og øge chancen for rygestop.

Nuværende praksis

Ifølge Sundhedsstyrelsens anbefalinger for svangreomsorgen skal lægen motivere og visitere rygere til tidlig intervention.¹³ Den gravide møder typisk en sundhedsprofessionel for første gang i almen praksis i graviditetsuge 6-10. Her skal den alment praktiserende læge screene for ”aktiv rygning” i forbindelse med udfyldelse af svangrepapirerne, hvor der også skal spørges om den gravide ønsker tilbud om rygestop. I svangrepapirerne kan lægen afkrydse *ryger* eller *ikke-ryger*, *antal cigaretter*

dagligt og evt. en dato for rygestop. Der spørges således ikke til brug af f.eks. e-cigaretter, snus røgfri tobak eller udsættelse for passiv rygning. Svangrepapirerne er aktuelt ved at overgå til elektronisk format.

Den første jordemoderkonsultation finder typisk sted i graviditetsuge 13-15. Sundhedsstyrelsen angiver, at gravide rygere med fordel kan ses tidligere mhp. hurtig rådgivning og evt. henvisning.¹³ På flere sygehuse i landet har man indført - eller er ved at gøre det - elektroniske spørgeskemaer, hvor kvinderne inden deres første kontakt med jordemoder bl.a. oplyser om rygevaner samt udsættelse for passiv rygning. Dette giver et bredere billede af rygevaner og åbner op for hurtig hjælp til rygestop.

Very Brief Advice-metoden

Very Brief Advice (VBA) metoden er en enkel screenings- og henvisningsmetode, som tager under et minut. VBA-metodens fokus er at tilbyde hjælp til rygestop. VBA-metoden består af tre trin:¹⁹

1. Spørg om rygestatus
 - a. *"Har du røget op til din graviditet, eller mens du var gravid?"*
2. Rådgiv om den bedste måde til at opnå rygestop
 - a. *"Det kan også være svært at stoppe med at ryge og holde fast i det. Den bedste måde at stoppe på er med rådgivning."*
 - b. *"Vi har to gratis tilbud. Det ene er personlig rådgivning her på XXX / i kommunen. Det andet er telefonrådgivning hos Stoplinjen."*
3. Henvis til eksisterende rygestoptilbud
 - a. Hvis kvinden ryger nu:
 - i. *"Skal jeg melde dig til et af dem med det samme?"*
 - b. Hvis kvinden har røget op til graviditeten eller i graviditeten:
 - i. *"Så får du lige foldere/kortet (XXX), hvis det bliver svært at holde fast i rygestoppet. Jeg spørger lige til det, næste gang vi ses igen."*

VBA-metoden er ikke en motiverende samtale, og der spørges ikke ind til et ønske om rygestop. I en gennemgang af evidensen bag VBA-metoden og danske og udenlandske erfaringer, konkluderer Syddansk Universitet, at der mangler videnskabelige studier, før det kan konkluderes, at der er en effekt af metoden, men at nogle delelementer af metoden kan betragtes som evidensbaserede. Det bemærkes også, at de foreløbige erfaringer med metoden i Danmark viser tegn på, at flere tager imod rygestoptilbud ved brug af VBA-metoden end ellers, samt at metoden er let at implementere bredt og ikke kræver særlig viden om tobaksskader.¹⁹

Selv om VBA-metoden ikke er valideret på gravide kvinder, anbefales den som screeningsmetode, da den er det bedste bud på en systematisk henvisningsmetode, der er realistisk gennemførlig i en dansk klinisk hverdag. Endvidere er der evidens for, at rådgivning om rygestop, som indebærer et samtidigt tilbud om støtte er mere effektivt end rådgivning uden støttetilbud.²⁰ I Danmark anbefaler Sundhedsstyrelsen VBA-metoden på sygehuse og i almen praksis²¹. Dansk Selskab for Almen Medicin anbefaler metoden²⁰ og Lægeforeningen har et VBA-træningsmodul: vbametoden.dk. Se appendiks 3 for eksempel på VBA-metoden.

Andre screeningsmetoder

- U.S. Department of Health & Human Services har udviklet et screeningsredskab “De 5 A’er”: “Ask, Advise, Assess, Assist, and Arrange”.¹⁴ ACOG har målrettet dette redskab til gravide kvinder og anbefaler det til screening. Her spørges der til rygning, tilrådes rygestop, informeres om risici, vurderes motivation, gives rygestop-pjecer, henvises til rygestopvejledning og arrangeres yderligere konsultationer (appendiks 4).¹⁵
- WHO har udarbejdet et omfattende spørgeskema med screenings spørgsmål, hvor der udover rygning spørges til indtag af alkohol og brug af andre rusmidler, The Alcohol, Smoking and Substance Involvement Screening Test (ASSIST).¹⁶
- NICE har målrettet deres anbefalede screeningsmetoder afhængigt af, hvilke faggrupper og hvor den gravide mødes.¹⁷ Deres screeningsmetode omfatter en interventionsdel, der f.eks. kan inkludere kulitemålinger hos den gravide samt spørgsmål til den gravides udsættelse for tobaksrøg i hjemmet.
- Desuden findes ABC-metoden, som er velegnet til ganske kort rådgivning, en længere opfølgende rygestopsrådgivning med 5R-metoden til ikke-motiverede rygere og metoder til vurdering af nikotinafhængigheden: Fagerström og Heaviness of Smoking Index HSI. Disse er ikke målrettede gravide.²²

DSOGs forslag til, hvornår der screenes for gravides rygestatus

Gravide kvinder bør screenes ved den første konsultation ved læge eller jordemoder, og der bør følges op på dette ved efterfølgende konsultationer. Det er vigtigt ved første screening både at afdække eventuel rygning og brug af e-cigaretter eller snus aktuelt, men også den gravides tidligere rygning op til graviditeten i forhold til at opspore risiko for tilbagefald. Både gravide, der tidligere har røget i perioden op til graviditeten og gravide der stadig ryger, skal ved hver kontakt i svangreomsorgen spørges til rygestatus.

Ved den første kontakt med læge eller jordemoder i svangreomsorgen skal der endvidere spørges til den gravides eksponering for tobaksrøg i hjemmet og på arbejdsplads.¹² Dette kan motivere til partners rygestop, at hjemmet gøres røgfrit indendørs eller for den gravide en omplacering/fraværsmedling fra arbejdspladsen. Er den gravide eksponeret hjemme eller på arbejdspladsen, bør der spørges igen til dette ved følgende konsultationer.¹²

Interventioner

Resume af evidens

Psykosociale interventioner, herunder rygestopsrådgivning, øger chancen for at den gravide holder op med at ryge i løbet af graviditeten.	1b
Interventioner med høj intensitet er mere effektive til at opnå rygestop end interventioner med lav intensitet.	1b
Økonomiske incitament er effektive rygestopinterventioner	1b

Psykosociale interventioner reducerer andelen af spædbørn med lav fødselsvægt	1b
Anbefalinger	
Gravide skal tilbydes hjælp til rygestop eller ophør med forbrug af e-cigaretter/røgfri tobak. De skal rådgives om, hvordan de undgår passiv rygning.	C
Tobaks-/nikotin-præparater og dosis: <ul style="list-style-type: none"> ○ Gravide bør opfordres til ikke at bruge tobak, herunder cigaretter, vandpibe, snus, anden røgfri tobak eller e-cigaretter. ○ Kvinder, der er gravide eller forsøger at blive det, bør oplyses om, at selv få cigaretter er skadelige for graviditeten og for barnets udvikling. 	D
Passiv rygning: Gravide kvinder bør informeres om, at de ikke bør udsættes for passiv rygning på arbejdspladsen, i hjemmet eller andre steder	D
Nikotinsubstitution (NRT): <ul style="list-style-type: none"> ○ Gravide bør så vidt muligt ikke anvende NRT til rygestop. ○ Er et rygestop ikke muligt, trods rådgivning, kan NRT overvejes i samråd med læge. ○ Intermitterende doser med tyggegummi, tabletter og rygeinhalator påvirker fosteret mindst muligt. Undgå plastre. ○ Ordination af NRT kræver information om mulige risici og en efterfølgende tæt opfølgning og plan for udtrækning af NRT. 	A/B
Rygestoppræparater: Promedicin angiver, at rygestoppræparatet Bupropion ikke må anvendes til gravide, samt at Vareniclin ikke bør anvendes til gravide.	B

Rygestoprådgivning, herunder psykosociale interventioner

PICO

Er psykosociale interventioner effektive til rygestop hos gravide kvinder?

P = Gravide kvinder, der ryger

I = Psykosociale interventioner inklusive rådgivning, sundhedsinformation, brug af incitamenter, og gruppe- eller social støtte

C = standardbehandling

O =

- Rygestop i graviditeten
- Fastholdelse af rygestop/afholdenhed postpartum
- Rygereduktion fra første graviditetskontakt til sen graviditet
- Føtale udfald: Lav fødselsvægt, LBW (andel under 2500 gram), VLBW (andel under 1500 gram)
- Perinatal morbiditet

WHO anbefaler

Alle gravide kvinder, der ryger eller nyligt er holdt op med at ryge, skal så tidligt som muligt i graviditeten tilbydes hjælp til rygestop i form af rådgivning og psykosociale interventioner.¹²

Sundhedsstyrelsen anbefaler

Samme som denne guideline (Sundhedsstyrelsen 2018: Anbefalinger om svangreomsorgen)¹³

Baggrund

Psykosociale interventioner omfatter rådgivning, undervisning, feedback, incitamenter og social støtte fra grupper eller ”peers”.¹²

Data fra 63 studier viste, at psykosociale interventioner øgede chancen for at være røgfri sent i graviditeten med 36% (RR 1,36, 95% CI 1,22-1,52), sammenlignet med standardbehandling, der typisk bestod af information om skadevirkninger og anbefaling om rygestop.¹² I nogle studier var rygestop selvrapporeret, i andre biokemisk valideret. Psykosociale interventioner i den sene del af graviditeten var også effektive (RR 1,43, 95% CI 1,13-1,80, 17 studier). Det var ikke muligt at konkludere, i hvilket omfang interventioner, der støtter kvinder, som spontant er holdt op med at ryge tidligt i graviditeten, kan reducere tilbagefald senere i graviditeten. Psykosociale interventioner øgede kvindernes chance for at være røgfri postpartum inden for de første 5 måneder (RR 1,33, 95% CI 1,07-1,66), men ikke i samme grad på længere sigt (RR 1,10, 95% CI 0,83-0,44).^{12, 23} Høj-intensive interventioner var mere effektive end de mindre intensive.²³

Udenlandske studier har vist, at de mest effektive interventioner er, at de gravide ved start og undervejs i rygestoppet får belønninger, f.eks. i form af gavekort til dagligvarer eller babyudstyr kombineret med rygestoprådgivning.¹² Et Cochrane review fra 2015 om belønninger som intervention viste OR på 3,79 for rygestop i slutningen af graviditeten (95% CI 2,74-5,25; 8 studier, 1297 kvinder) sammenlignet med referencegruppen.²⁴

Psykosociale interventioner reducerer andelen af spædbørn med lav fødselsvægt (<2500 gram) med RR 0,83 (95% CI 0,71-0,97) og præterm fødsel (<37 uger) med RR 0,85 (95% CI 0,72-0,99), konkluderer WHO på baggrund af 14 studier.¹² Det var ikke muligt at konkludere, om rygestopinterventionerne reducerede andelen af spædbørn med meget lav fødselsvægt (<1500 gram), neonatal død, neonatale intensive indlæggelser eller total perinatal mortalitet.¹²

Overordnet konkluderer WHO, at rygestopinterventionerne er kost-effektive, også som selvhjælps-materialer.¹²

Henvielse til rygestop

Som kliniker kan man typisk henvise den gravide til rygestoprådgivning, hvor psykosocial støtte indgår som naturlig del:

- 1) På hospitalet (målrettet gravide eller generel individuel- eller gruppebaseret rådgivning)
- 2) I kommunen (målrettet gravide eller generelt tilbud til borgerne, individuelt eller i grupper, evt. varetaget af apoteket)

3) Henvisning til Stoplinjen, tlf. 80 31 31 31

Farmakologiske interventioner

PICO

Er farmakologiske interventioner gavnlige til rygestop hos gravide kvinder?

P = Gravide kvinder, alle trimestre, der er afhængige af tobak

I = Nikotinsubstitution (NRT) i form af sugetablet, tyggegummi, inhalator og plaster; Bupropion; Vareniclin

C = Standardbehandling

O =

- Compliance/adhærens
- Effektivitet: rygestoprater, fastholdelse af rygestop postpartum
- Sikkerhed: Maternelle udfald (præterm fødsel, sectio hyppighed) samt føtale udfald (spontan abort, fosterdød, misdannelser, væksthæmning, neonatale indlæggelser)

Baggrund

Til ikke-gravide betragtes NRT og de farmakologiske rygestoplægemidler, bupropion samt vareniclin, som sikre og effektive ved et rygestop.¹² Til gravide er der sparsom viden om brugen af NRT^{12, 25}, og NRT er således ikke vist effektivt eller sikkert blandt gravide.^{12,13,25,28} Pro.medicin.dk angiver, at der ikke er påvist tegn på overhyppighed af uønsket fosterpåvirkning.²⁵ Sundhedsstyrelsen skønner, at NRT udgør en mindre risiko for graviditets- og fødselskomplikationer samt skader på det ufødte barn end fortsat rygning.^{13,30}

WHO kan hverken anbefale eller fraråde brug af NRT til rygestop i graviditeten.¹² WHO's anbefalinger baseres på fem referencer, herunder Cochrane og andre systematiske reviews. Set i lyset af de kendte skader, tobak kan medføre i graviditeten, og de kendte fordele ved NRT blandt ikke-gravide, anerkender WHO imidlertid, at nogle lande (f.eks. Canada og UK) anbefaler NRT i graviditeten under medicinsk supervision.¹²

Sundhedsstyrelsen vurderer ligeledes, at gravide ikke bør anvende NRT uden at have drøftet det med en læge, og kun hvis den gravide ikke er i stand til at holde op med at ryge ved hjælp af rådgivning.^{13,28} Pro.medicin.dk anbefaler, at NRT kan overvejes blandt gravide, som fortsat ryger 10-15 cigaretter eller mere dagligt efter tre måneders graviditet.²⁵

Hvis NRT ordineres, anbefaler Promedicin, at der primært bør anvendes intermitterende dosering med tyggegummi, resoribletter eller ryge-inhalator for at få mindst mulig nikotinpåvirkning af fosteret. Hvis kvinden ikke tåler peroral dosering, fx på grund af kvalme, kan der i stedet anvendes plastre 0,9 mg/pr. time i maks. 16 timer/døgn. Styrken af præparater vælges efter vanlige retningslinjer til ikke-gravide.²⁵

NICE anbefaler, at NRT kun ordineres, hvis den gravide er stoppet med at ryge og i første omgang kun to uger frem. NRT bør efter de to uger kun fortsættes hos gravide, der fortsat ikke er begyndt at

ryge igen.¹⁷ ACOG supplerer, at brugen af NRT kræver tæt opfølgning og diskussion med den gravide kvinde om de kendte risici ved fortsat rygning og mulige risici ved NRT.²⁹

WHO og Promedicin anbefaler ikke bupropion eller vareniclin til rygestop i graviditeten, da der ikke findes nogen evidens på området.^{12,26,27} Pro.medicin.dk angiver, at bupropion ikke **MÅ** anvendes til gravide, og at vareniclin ikke **BØR** anvendes.^{26,27}

Om e-cigaretter til rygestop blandt gravide

E-cigaretter med nikotin er ikke godkendt som lægemiddel i Danmark, og det er ikke tilladt at anprise e-cigaretter som hjælp til rygestop. I ikke-gravide populationer er der ikke evidens for, at e-cigaretter er effektive eller sikre til brug ved rygeafvænnings^{24,31}, og en række studier tyder på, at brugen af e-cigaretter kan gøre det sværere at stoppe med at ryge tobak. E-cigaretter indeholder nikotin, som er fosterskadeligt. I aerosoler fra e-cigaretter er der desuden fundet ultrafine partikler, tungmetaller, og en række andre potentielt sundhedsskadelige stoffer.³² Samtidig er der stor usikkerhed om det faktiske rygemønster, nikotinindhold og nikotinoptag fra e-cigaretter. Derfor risikerer den gravide og fosteret nikotinesponering af ukendt størrelsesorden, hvis der ryges e-cigaretter. Dertil kommer eksponering for en række andre stoffer med ukendte helbredseffekter og potentiel fosterpåvirkning. U.S. Preventive Task Force konkluderer, at der ikke er tilstrækkelig evidens til at kunne anbefale e-cigaretter til rygestop, herunder ikke til gravide, og anbefaler at klinikere henviser til rygestopmetoder med etableret effektivitet og sikkerhed.³³ Sundhedsstyrelsen anbefaler ikke brugen af e-cigaretter, og dette gælder særligt for gravide og børn.³⁴

Risici ved rygning

Resume af evidens

Rygning i graviditeten øger risikoen for spontan abort, abruptio placentae	2a-3b
Rygning i graviditeten nedsætter risikoen for præeklamsi	2a
Rygning i graviditeten øger risikoen for fosterdød, vuggedød, misdannelser, præterm fødsel, SGA/lav fødselsvægt, asfyksi	2a-3b

Anbefalinger

Aktiv og passiv rygning, e-cigaretter og røgfri tobak frarådes under graviditeten.	A/B
--	-----

PICO – Maternelle udfald

Øger rygning i graviditeten risikoen for spontan abort, præeklamsi, abruptio placentae, sectio, diabetes, sphincterruptur, postpartum blødning eller infektion.

- P** = Gravide kvinder
I = Rygning under graviditeten
C = Gravide, der ikke ryger

O = Spontan abort, præeklamsi, abruptio placentae, sectio, diabetes, sphincterruptur, postpartum blødning, infektion.

PICO – Føtale udfald

Øger rygning i graviditeten risikoen for fosterdød, vuggedød, misdannelser, præterm fødsel, SGA/lav fødselsvægt, asfyksi, neonatale abstinenser, gruppe B-streptokokker infektion (GBS-infektion).

P = Fostre af gravide rygere

I = Prænatal tobakseksposering

C = Ikke-tobakseksposerede fostre

O = Fosterdød, vuggedød, misdannelser, præterm fødsel, SGA/lav fødselsvægt, asfyksi, neonatale abstinenser, GBS-infektion

Kritiske udfald ved rygning

Hvor intet andet er anført, er estimater (fx OR/RR) ledsaget af 95% sikkerhedsintervaller.

Abruptio placentae

Studietyper: 1 review og 12 observationsstudier (evidensniveau 2a-3b)

Rygning øger signifikant risikoen for abruptio placentae ift. ikke-rygning med OR 1,5-2,5.³⁵ Der er ikke vist dosis-respons-sammenhæng; også ved rygning under fem cigaretter dagligt er risikoen betydeligt øget. Et studie viste en større risiko for abruptio placentae ved rygning og pigefostre, aOR 4,82 (1,69–13,75) ift. drengefostre, aOR 1,63 (0,75–3,51).³⁶ Rygning nedsætter risikoen for præeklamsi, men et canadisk studie har vist, at hvis man både har præeklamsi og ryger, er risikoen for abruptio placentae markant øget sammenlignet med ikke-rygere uden præeklamsi: aOR 6,16 (3,05–11,01).³⁷

Asfyksi/Apgar score

Studietyper: 8 observationsstudier (evidensniveau 2b-3b)

Kun ét studie har undersøgt udfaldet ”asfyksi”.³⁸ Apgar < 7/5 min. er i de øvrige studier anvendt som surrogatmål for asfyksi.

Tre studier viste signifikante forskelle på udfaldene: Apgar score ved 5 min., navlesnors-pH samt for dosis-respons-forskelle.^{39,40,41} Udfaldsværdierne ligger alle inden for normalområdet, fraset et studie³⁹, som viste signifikant flere nyfødte med Apgar score < 6/5 min. blandt stor-rygende gravide. Ligeledes viste et svensk studie en 1,16 (1,10 – 1,24) gange øget risiko (ukorrigeret) for Apgar score < 7/5 min. blandt rygere og tydelig dosis-respons-sammenhæng.⁴²

Konklusivt vurderes der at være en mulig sammenhæng mellem maternel rygning og asfyksi/lav Apgar score ved 5 min. hos nyfødte.

Fosterdød

Studietyper: 2 systematiske reviews og 5 observationsstudier (evidensniveau 2a-3b).

Et amerikansk review og metaanalyse viste, at rygning øger risikoen signifikant for dødfødsel (sRR 1,46 (1,38-1,54) baseret på 54 studier); tidlig neonatal død (sRR 1,22 (1,14-1,30) baseret på 28 studier); og perinatal død (sRR 1,33 (1,25-1,41) baseret på 46 studier).⁴³ Et dansk studie viste en 1,42 (1,30-1,55) gange øget risiko for dødfødsel, uden signifikant forskel på risikoen for antenatal og intrapartal fosterdød.⁴³

Et case-kontrol studie har vist, at rygning i graviditeten medfører signifikant øget risiko for dødfødsel uanset om der anvendes hhv. selvrapporert rygning (OR 1,77-2,17) eller serum-cotinin (OR 2,04-2,39).⁴⁵

Det vurderes konklusivt, at rygning under graviditeten øger risikoen for dødfødsel. Ligeledes vurderes, at der er betydelige dosis-respons-sammenhænge^{43,44,45} samt at rygeophør i 1.-2. trimester reducerer risikoen for dødfødsel til niveauet for ikke-rygere^{38,43,44}.

Misdannelser

Studietyper: Flere systematiske reviews og metaanalyser. Alle studier på området var observationsstudier, herunder enkelte kohortestudier, men primært case-kontrol-studier (evidensniveau 2a-3b).

En stor metaanalyse (188 studier) viste en let øget risiko for alle misdannelser; (OR 1,18 (1,14-1,22)).⁴⁶ Studiet viste en signifikant sammenhæng for flere misdannelsesundergrupper, herunder; hjertemisdannelser, muskeloskeletale misdannelser, limb reduction defects, manglende/ekstra fingre, klumpfod, craniosynostosis, ansigtsmisdannelser, øjendefekter, læbe-gane spalte, gastrointestinale misdannelser, gastroschisis, analatresi, hernier samt kryptorkisme. Metaanalysen viste tydelig dosis-responssammenhæng med signifikant øget risiko ved ethvert dagligt forbrug men størst ved forbrug >20 cigaretter/dag (OR 1,41 (1,30-1,52)).⁴⁶

To metaanalyser viste endvidere øget risiko for læbe-ganespalte.^{47,48} Endeligt har enkelte mindre, systematiske reviews eller metaanalyser rapporteret en let øget risiko for anorektale misdannelser⁴⁹ kryptorkisme^{50,51} samt mikrooti⁵².

Det vurderes konklusivt, at maternel rygning øger risikoen for misdannelser.

Præeklamsi

Studietyper: 1 metanalyse, 1 review, 3 kohortestudier, 1 case-kontrol-studie (evidensniveau 2a-3b).

Rygning nedsætter signifikant risikoen for præeklamsi med en risikoreduktion på 40-50 %.⁵³

Den beskyttende virkning ses både hos første og flergangsfødende, singleton og flerfoldsgravide, og ved let og svær præeklamsi.⁵³ Om rygestop i graviditeten ændrer sammenhængen er usikkert.

Et populationsstudie fra Sverige viste en halveret risiko for ”svær præeklamsi” ved rygning.⁵⁴

Litteraturen er inkonklusiv vedrørende en dosis-respons-sammenhæng.

Præterm fødsel

Studietyper: 1 metaanalyse og 1 kohortestudie (evidensniveau 2a-3b).

En metaanalyse viste en pooled OR på 1,27 (1,21-1,33) for præterm fødsel ved rygning under graviditeten.⁵⁵ Metaanalysen viste en mulig dosis-respons-sammenhæng med signifikant øget risiko ved ethvert dagligt forbrug men størst ved forbrug >20 cigaretter/dag (OR 1,31 (1,20-1,42)).⁵⁵ Et populationsbaseret svensk registerstudie viste en signifikant øget risiko for præterm fødsel både før og efter GA 32.⁵⁶ Risikoen for spontan præterm fødsel er signifikant øget ved et forbrug på 10 cigaretter eller flere dagligt.⁵⁶

Spontan abort

Studietyper: 2 metaanalyser (evidensniveau 2a)

En metaanalyse viste en signifikant øget risiko for spontan abort blandt gravide, der ryger, ift. gravide, der ikke ryger (RR 1,23 (1,16-1,30)).⁵⁷ Metaanalysen viste også en signifikant dosis-respons-sammenhæng sv.t., at den relative risiko for spontan abort øges med 1 % for hver cigaret, der ryges dagligt (RR 1,01(1,01-1,02)). Tidligere rygere havde samme risiko for spontan abort som gravide, der aldrig havde røget (RR 0,90; (0,69-1,16)).⁵⁷

En anden metaanalyse viste øget risiko for spontan abort efter IVF-behandling, før GA 20, blandt kvinder, der røg ift. kvinder, der ikke røg (uOR 2,65; (1,33-5,30)), men risikoen blev ikke-signifikant, når der blev taget højde for alder (1,88 (0,55-6,37) baseret på 37 rygere og 93 ikke-rygere).⁵⁸

Det vurderes konklusivt, at maternel rygning øger risikoen for spontan abort med en mulig dosis-respons-sammenhæng.

Vuggedød

Studietyper: 2 systematiske reviews og 5 observationsstudier (evidensniveau 2a-3b).

Rygning under graviditeten er en risikofaktor for vuggedød (OR ca. 2-3).^{59,60} Risikoen øges med antallet af cigaretter.^{59,60,61}

Væksthæmning

Studietyper: 3 systematiske reviews, 8 kohortestudier, 3 case-kontrolstudier, 1 RCT (rygeafvænning), 1 tværsnitstudie (evidensniveau 2a-3b samt for rygeafvænning 1b).

Børn af gravide rygere vejer i gennemsnit 150-327 g mindre ved fødslen end børn af ikke-rygere,^{62,63,64,65} og har dobbelt så stor risiko for lav fødselsvægt (<2500 gram) eller SGA (OR 1,5-2,5).⁶²

Et enkelt studie blandt 3.395 selvrapporterede rygere har vist, at det er de første cigaretter, der ryges, som har størst betydning for reduktion i fødselsvægt.⁶⁶

Dosis-respons-sammenhæng

Risikoen for lav fødselsvægt er øget 1,5-2,5 gange ift. ikke-rygere; bl.a. er der i et systematisk review fundet øget risiko for lav fødselsvægt sammenlignet med ikke-rygere (RR 1,82 (1,67-1,97)).^{59,62}

Risikoen for SGA er øget omkring 2-4 gange (OR 2,2)^{62,67}; (OR 2,87)⁶⁸; (OR 3,53)⁶⁹; (OR 3,7)⁷⁰, med en klar dosis-respons-sammenhæng^{71,72,73}.

Gestationsalder på eksponeringstidspunktet

Rygning på konceptionstidspunktet var en signifikant risikofaktor for SGA blandt 1.552 gravide.⁷⁴ Et studie viste ingen signifikante forskelle i estimeret fostervægt blandt fostre af ikke-rygere sammenlignet med fostre hos gravide med forskellige niveauer af tobaksforbrug i første trimester (0-9 cigaretter dagligt; >10 cigaretter dagligt).⁷⁵ I tråd hermed har flere observationsstudier vist, at rygestop i 1. trimester kan reducere andelen af børn født med SGA til samme niveau som blandt ikke-rygere.^{67,76} Et kohortestudie har vist, at aktive rygere i 3. trimester havde signifikant større risiko for SGA end eks-rygere (17 % vs. 10 %; OR 1,76 (1,03-3,02)).⁷⁶

Mindre kritiske udfald

Abstinenser, diabetes, GBS-infektion, postpartum blødning, sectio, sphincterruptur.

Litteraturen er inkonklusiv vedr. eventuel sammenhæng mellem prænatal tobakseksposering og neonatale abstinenser, idet de tilgængelige studier er behæftet med betydelig bias.

Et review, der inkluderede 13 studier om type 1-diabetes (T1D) og 5 studier om type 2-diabetes (T2D) viste ingen sammenhæng mellem tobaksforbrug hos forældre under graviditeten og T1D i barndommen (evidensniveau 2a).⁷⁶ Resultaterne angående en sammenhæng mellem tobaksforbrug hos forældre under graviditeten og T2D i barndommen er inkonklusive.⁷⁷

For GBS er evidensen meget svag, og sammenhængen mellem rygning og GBS er usikker.

Sammenhængen mellem rygning og postpartum blødning er inkonklusiv.^{78,79}

Der er ikke fundet sammenhæng mellem rygning og forekomsten af sectio.

Der er i få studier vist en beskyttende effekt af rygning i forhold til sphincterruptur.

Risici ved passiv rygning

Resume af evidens

Passiv rygning i graviditeten er associeret med øget risiko for abruptio placentae, foetus mortuus/fosterdød, væksthæmning, misdannelser. Der er ikke konsensus om, hvorvidt alle associationer er kausale.	2a-3b
Passiv rygning i graviditeten ser ikke ud til at være associeret med præterm fødsel	2a
Evidensen er inkonklusiv vedr. sammenhængen mellem passiv rygning i graviditeten og spontan abort og asfyksi hos barnet	2a-3b

Anbefalinger

Aktiv og passiv rygning, e-cigaretter og røgfri tobak frarådes under graviditeten.	A/B
--	-----

PICO

Øger passiv rygning i graviditeten risikoen for 1) komplikationer (spontan abort og misdannelser) i første trimester 2) føtale og neonatale komplikationer 3) materielle obstetriske komplikationer?

P =	Gravide kvinder
I =	Passiv rygning
C =	Gravide, der ikke er eksponeret for passiv rygning
O =	Spontan abort, fosterdød, abruptio placentae, asfyksi, misdannelser, præterm fødsel, væksthæmning

Kritiske udfald ved passiv rygning

Hvor intet andet er anført, er estimater (fx OR/RR) ledsaget af 95% sikkerhedsintervaller.

Abruptio placentae

Studietyper: 1 case-kontrol studie (evidensniveau 3b)

Et studie har vist, at paternel rygning øger risikoen for abruptio placentae i samme grad som maternel rygning, aOR 2,2 (1,3- 3,6).⁸⁰ Hvis begge forældre ryger, ses en kumulativt øget risiko, aOR 4,8 (2,2 – 10,0).⁸⁰

Asfyksi

Studietyper: 2 observationsstudier (evidensniveau 2b)

Ingen af studierne har udfaldet ”asfyksi”, hvorfor Apgar score < 7/5 min er valgt som surrogatmål. Et studie viste signifikant flere børn med lav Apgar score ved 5 min af mødre udsat for passiv rygning.⁴¹ Et andet studie fandt derimod ikke signifikante forskelle.⁸¹

Litteraturen er inkonklusiv vedrørende risikoen for neonatal asfyksi ved passiv rygning (lav Apgar score ved 5 min).

Fosterdød

Studietyper: 1 systematisk review og 3 observationsstudier (evidensniveau 2a-4)

Et amerikansk review og metaanalyse viste en signifikant øget risiko for dødfødsel ved eksponering for passiv rygning (sRR 1,40 (1,06-1,85)), tidlig neonatal død (RR 1,53 (1,15-2,04)) og perinatal død (sRR 1,42 (1,10-1,85)).⁴³ Et enkelt studie i metaanalysen viste en dosis-respons-sammenhæng for neonatal død.⁴³

Tre studier viste tilsvarende, at passiv rygning under graviditeten øger risikoen for dødfødsel signifikant, OR 1,55–3,35.^{45,81,82} To af disse studier viste hhv. en signifikant dosis-respons sammenhæng⁴⁵ og ingen øget risiko for perinatal død.⁸²

Det vurderes, at passiv rygning under graviditeten er associeret med øget risiko for foetus mortuus og muligvis perinatal død. Ligeledes vurderes, at der sandsynligvis er en dosis-respons-sammenhæng. Der er ikke konsensus om, hvorvidt denne association er kausal.

Misdannelser

Studietyper: 4 metaanalyser, 1 case-kontrol-studie, 1 retrospektivt kohortestudie (evidensniveau 2b-4)

To metaanalyser har vist, at passiv rygning er associeret med en let øget risiko for medfødte misdannelser (OR hhv. 1,17 (1,03-1,34) og 1,13 (1,01-1,26)).^{83,84} En tredje metaanalyse viste, at maternel passiv rygning var associeret med signifikant øget risiko for læbe-ganespalte (OR: 2,11 (1,54-2,89))⁸⁵, mens en fjerde metaanalyse viste en signifikant øget risiko for neuralrørsdefekter (OR: 1,82 (1,46-2,27))⁸⁶.

Et case-kontrol-studie viste øget risiko for neuralrørsdefekter, læbe-ganespalter, nyreagenesi, amniotic band syndrome samt atrium-septum-defekter.⁸⁷ Et historisk kohortestudie fandt, at 13,06 % af de passivt eksponerede og 11,49 % af de ikke-passivt eksponerede havde medfødte misdannelser.⁸¹

Konklusivt vurderes det, at passiv rygning under graviditeten er associeret med øget risiko for medfødte misdannelser. Der er ikke konsensus om, hvorvidt denne association er kausal.

Præterm fødsel

Studietyper: 1 systematisk review (evidensniveau 2a)

Et systematisk review af 18 studier viste ingen signifikant øget risiko for præterm fødsel.⁸³

Spontan abort

Studietyper: 2 metaanalyser, 1 tværsnitsstudie. (evidensniveau 2c-3a)

To metaanalyser med hhv. 17 og 6 observationsstudier viste samlet set ingen signifikant øget risiko for spontan abort blandt gravide udsatte for passiv rygning ift. ikke eksponerede gravide (RR 1,11 (0,95-1,31) og RR 1,17(0,88-1,54)).^{57,84}

Et tværsnitsstudie blandt 77.805 kvinder viste, at kvinder der aldrig havde røget, men blev udsat for passiv rygning over en årrække, havde en statistisk signifikant øget risiko for spontan abort før GA 20 sammenlignet med kvinder, der aldrig havde røget eller været udsat for passiv rygning (OR 1,17 (1,05-1,30)).⁸²

Litteraturen er inkonklusiv vedrørende risikoen for spontan abort ved passiv rygning.

Væksthæmning

Studietyper: 1 metaanalyse og 1 retrospektivt studie (evidensniveau 2a-3b)

En metaanalyse med 26 studier viste, at passiv rygning medførte signifikant reduktion i fødselsvægt på gennemsnitligt 33 g (15,7-51,2) i prospektive studier, mens der i retrospektive studier fandtes en signifikant reduktion på 40 g (25,8-54,4).⁸⁸ Passiv rygning fandtes også associeret til signifikant øget risiko for lav fødselsvægt, mens associationen til SGA kun var signifikant i de retrospektive studier (OR 1,21 (1,06-1,37)).⁸⁸

Et historisk studie med 992 kvinder viste ingen sammenhæng mellem lav fødselsvægt og eksponering for passiv rygning, men viste en justeret, ikke-signifikant øget risiko for lav fødselsvægt og SGA til termin (hhv. OR 1,8 (0,6-4,8) og OR 1,4 (0,8-2,5)).⁸⁹

Konklusivt er der fundet en let nedsat fødselsvægt blandt børn af gravide, som udsættes for passiv rygning, i forhold til de gravide, som ikke eksponeres.⁹⁰

Risici ved røgfri tobak

Resume af evidens

Brug af røgfri tobak i graviditeten er associeret med øget risiko for fosterdød, præeklampsi, præterm fødsel, spontan abort, væksthæmning	2a-3b
Brug af røgfri tobak i graviditeten er ikke associeret med abruptio placentae	3b

Anbefalinger

Aktiv og passiv rygning, e-cigaretter og røgfri tobak frarådes under graviditeten.	A/B
--	-----

PICO

Øger røgfri tobak i graviditeten risikoen for 1) komplikationer (misdannelser og spontan abort) i første trimester 2) obstetriske maternelle komplikationer?

- P** = Gravide kvinder
I = brug af røgfri tobak under graviditeten
C = Gravide, der ikke anvender røgfri tobak
O = Spontan abort, fosterdød, abruptio placentae, præeklampsi, præterm fødsel, væksthæmning, misdannelser

Baggrund om røgfri tobak

Litteraturen om sammenhængen mellem røgfri tobak og graviditet er sparsom. Røgfri tobak (snus) findes som en række vidt forskellige produkter, med varierende indholdsstoffer. Der er f.eks. stor forskel på svensk snus (som er den form for røgfri tobak, der primært anvendes i Danmark) og snus fra andre dele af verden. Der er dermed også meget stor heterogenitet i eksponering, indtag og dosis. Snus er nikotinholdigt, men uden de stoffer fra forbrændingen som findes i cigaretter og anden røgtobak. I Danmark er snus ikke lovligt at sælge, men der sælges tyggetobak til oralt brug, som kan anvendes helt som snus. Svensk snus er angiveligt også nemt tilgængeligt i Danmark. Snus og andre former for røgfri tobak opfattes og markedsføres ofte som mindre skadeligt end cigaretter.

Kritiske udfald

Hvor intet andet er anført, er estimater (fx OR/RR) ledsaget af 95% sikkerhedsintervaller.

Abruptio placentae

Studietype: 1 case-kontrol studie (evidensniveau: 3b).

Et case-kontrol studie har ikke fundet sammenhæng mellem brugen af tyggetobak og abruptio placentae.⁹¹

Fosterdød

Studietyper: 1 review, 5 kohortestudier (evidensniveau: 2a-2b).

Alle 5 kohortestudier⁹² viste 1,60 – 4,57 gange signifikant øget risiko for dødfødsel med lavest risiko i de to største (begge svenske) studier hhv. OR 1,60 (1,15-2,21 og OR 2,1 (1,3- 3,4)^{93,94} og højest risiko (OR 4,57 (1,13- 18,43) i det mindste.⁹⁵

Et historisk kohortestudie fra det svenske fødselsregister viste, at brugen af svensk snus medførte øget risiko for fosterdød efter GA-uge 28 med OR 1,43 (1,02-1,99)⁹⁵, i overensstemmelse med et tidligere studie fra det svenske fødselsregister.⁹⁶

Misdannelser

Ved litteraturgennemgangen fandtes ingen studier, som belyser sammenhængen mellem røgfri tobak og misdannelser.

Præeklamsi

Studietyper: 1 kohortestudie, 1 case-kontrolstudie (evidensniveau 2b-3b).

Et case-kontrol-studie med data fra det svenske fødselsregister viste en signifikant øget risiko for præeklamsi ved brug af snus under graviditeten⁹³, mens et senere og mere omfattende studie, der også tog udgangspunkt i det svenske fødselsregister kun fandt tendens til let øget risiko for præeklamsi (OR 1,11 (0,97 to 1,28)).⁹⁷

Præterm fødsel

Studietyper: 1 review, 5 kohorte- og 1 case-kontrolstudie (evidensniveau: 2a-3b).

Tre kohortestudier^{93,98,99} har vist signifikant øget risiko for præterm fødsel, mens de øvrige 3 studier ikke viste sammenhæng.⁹² Baseret på data fra reviewet⁹¹ var risikoforholdet baseret på de 5 kohortestudier 1,45 (1,34-1,57).

Spontan abort

Studietyper: 1 kohortestudie (evidensniveau 2b).

Et enkelt historisk kohortestudie fra Bangladesh viste, at risikoen for spontan abort var 1,9 (1,2-2,9) gange højere blandt kvinder, der angav, at de havde brugt tyggetobak i flere år op til graviditeten.¹⁰⁰ (RR og CI udregnet på baggrund af artiklens data).

Væksthæmning

Studietyper: 1 review, 6 kohorte- og 1 case-kontrolstudie (evidensniveau: 2a-3b).

Alle studier på nær to studier har vist signifikant øget risiko for væksthæmning (SGA).^{92,101} Baseret på data fra reviewet⁹¹ var risiko ratioen baseret på de 5 kohortestudier 1,94 (1,66-2,27).

Mindre kritiske udfald

Abstinenssymptomer

Et kohortestudie (2b) fra Alaska viste, at børn af Iqmik-brugere havde højere max-værdier på Lipsitz neonatal withdrawal score inden for de første 3 levedøgn ($p=0,034$); og højere gennemsnit fra 4 til 36 timer post-partum ($p=0,036$).¹⁰²

E-cigaretter

PICO-spørgsmål

- P** = Gravide kvinder
I = Brug af e-cigaretter under graviditeten
C = Gravide, der ikke anvender e-cigaretter eller andre nikotin- eller tobaksprodukter
O = Spontan abort, fosterdød, abruptio placentae, præeklamsi, præterm fødsel, væksthæmning, misdannelser

Udfald ved brug af e-cigaretter

Ved litteraturgennemgangen fandtes ingen humane studier, som belyser sammenhængen mellem e-cigaretter og påvirkning af graviditet og fosterudvikling.¹⁰³

Risici ved nikotinsubstitution

Resume af evidens

Nikotinsubstitution i graviditeten er muligvis associeret med øget risiko for misdannelser	2a-3b
Nikotinsubstitution i graviditeten er ikke associeret med spontan abort, foetus mortuus	2a-3b
Litteraturen skønnes inkonklusiv vedr. sammenhængen mellem nikotinsubstitution og asfyksi	1a-2a

Anbefalinger

<p>Nikotinsubstitution (NRT):</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Gravide bør så vidt muligt ikke anvende NRT til rygestop. ○ Er et rygestop ikke muligt, trods rådgivning, kan NRT overvejes i samråd med læge. ○ Intermitterende doser med tyggegummi, tabletter og rygeinhalator påvirker fosteret mindst muligt. Undgå plastre. <p>Ordination af NRT kræver information om mulige risici og en efterfølgende tæt opfølgning og plan for udtrækning af NRT.</p>	A-E
--	-----

PICO

Øger nikotinsubstitution i graviditeten risikoen for 1) komplikationer (misdannelser og spontan abort) i første trimester 2) føtale og neonatale komplikationer 3) materielle obstetriske komplikationer?

P =	Gravide kvinder
I =	Nikotinsubstitution under graviditeten
C =	Gravide, der ikke anvender nikotinsubstitution
O =	Spontan abort, fosterdød, asfyksi, misdannelser, diabetes

Kritiske udfald ved nikotinsubstitution

Hvor intet andet er anført, er estimater (fx OR/RR) ledsaget af 95% sikkerhedsintervaller.

Asfyksi

Studietyper: 1 RCT (evidensniveau 1b).

Et stort randomiseret studie sammenlignede brug af nikotinplaster vs. placebo-plaster og fandt ingen signifikante forskelle mellem grupperne på; Apgar < 7/5 min [OR 0,91 (0,45 -1,80)], navlesnors-arterie-pH <7 (OR 0,57 (0,17-1,97)) eller neonatale kramper (OR 1,02 (0,29-3,54)).¹⁰⁴ Litteraturen er for sparsom til at vurdere eventuelle sammenhænge.

Fosterdød

Studietyper: 1 Cochrane review og 1 kohortestudie (evidensniveau 1a-2b).

Et Cochrane review viste ikke sammenhæng mellem nikotinsubstitution og dødfødsel eller neonatale døsfald.²⁸ Et dansk prospektivt studie viste heller ingen sammenhæng mellem nikotinsubstitution og dødfødsel.¹⁰⁵

Det vurderes, at nikotinsubstitution sandsynligvis ikke ændrer risikoen for foetus mortuus.

Misdannelser

Studietyper: 2 metaanalyser og 2 kohortestudier (evidensniveau 2a).

To metaanalyser af RCT viste ingen sammenhæng mellem nikotinsubstitution og misdannelser.^{104,106}

Et dansk kohortestudie, hvor 250 kvinder anvendte NRT (plaster, tyggegummi eller inhalator) i første trimester, viste en signifikant øget risiko for samtlige misdannelser (prævalens rate ratio (PRR) 1,61 (1,01-2,58)), risikoen var ikke signifikant, når der kun blev set på større misdannelser (PRR 1,13 (0,62-2,07)).¹⁰⁷

Et britisk kohortestudie, som inkluderede 192.498 levendefødte børn, viste ingen øget risiko for misdannelser ved NRT-brug (N=2.677) sammenlignet med rygere (N=9.989) eller ikke-rygere. For respiratoriske misdannelser var der dog øget forekomst blandt de NRT-eksponerede, både sammenlignet med rygere og ikke-rygere.¹⁰⁸

Spontan abort

Studietyper: 1 metaanalyse og 1 RCT (evidensniveau 1a-1b)

Der er ikke fundet sammenhæng mellem nikotinsubstitution og spontan abort.^{28,109,110}

Amning

Resume af evidens

Nikotin udskilles i modermælken og nikotinkoncentrationen i modermælk falder med tiden efter indtag	2b
Sammenhængen mellem rygning i ammeperioden og risici for barnet er yderst sparsomt belyst	1a-2b

Anbefalinger

Rygning og brug alle andre tobaks- og nikotinholdige produkter frarådes under ammeperioden.	A-C
Amning anbefales trods aktiv- og passiv rygning samt brug af nikotinpræparater, da fordele overgår ulemper.	D
Amning bør finde sted, efter længst mulige tidsinterval, efter indtag af nikotin.	D

PICO

Er der risici for et barn som eksponeres for nikotin via modermælken?

- P** = Spædbørn som ammes
I = Eksponering for nikotin via modermælk.
C = Spædbørn som ikke eksponeres for nikotin via modermælk eller passiv rygning.
O = Vuggedød, infektion og kognitiv funktion.

Studietyper: 6 systematiske review, 1 kohortestudie (evidensniveau 2a-3b).

Sundhedsstyrelsens anbefalinger

Samme som denne guideline (Sundhedsstyrelsen 2018: Anbefalinger om svangreomsorgen)

Generelt om amning

Den sundeste ernæring for det nyfødte barn er modermælk.¹¹¹ Sundhedsstyrelsen og WHO anbefaler at spædbørn ammes fuldt til 6 måneder. Modermælk beskytter barnet mod en række af tilstande, blandt andet astma, børneleukæmi, vuggedød samt infektionssygdomme.¹¹¹ Modermælk nedsætter dermed spædbarnsdødeligheden.¹¹¹ Amning er blandt andet associeret med længere postpartum amenoré og reduktion i forekomsten af kræft i bryst og æggestokke.¹¹¹ Amning har endvidere positive psykologiske og sociale effekter.¹¹¹

Nikotin i modermælken

Nikotin udskilles i modermælken.¹¹¹ Nikotin overføres til modermælken, hvor det ophobes pga. modermælkenes lave pH.^{111,112} Nikotin koncentrationen i modermælk falder med tiden efter indtag.¹¹²

Enteralt nikotin metaboliseres i barnets lever til cotinin.¹¹² Nikotin- og cotinins eliminationstid er hos nyfødte tre til fire gange længere ift. voksne.¹¹² Urinkoncentrationen af cotinin er fundet stigende med graden af eksponeringen for nikotin.¹¹²

Rygnings effekt på laktationen

Mødre, som ryger, ammer i kortere tid^{108,112} og producerer mindre mælk end mødre, der ikke ryger.^{109,112,113} Det kan skyldes, at nikotin reducerer serum prolaktin, eller at mælkeproduktionen stimuleres mindre, idet børn, som prænatalt har været eksponerede for tobak, kan have en forsinket suttereleks.¹¹²

Neonatale udfald ved rygning under amning

Et enkelt studie har vist, at eksponering for nikotin via modermælken kan påvirke barnets hjertefrekvens, øge risikoen for kolik med mere end 50 % og ophæve amningens beskyttende effekt mod vuggedød, allergi og respiratoriske infektioner forsvinder.¹¹² Et kohortestudie viste ingen sammenhæng mellem maternel rygning under ammeperioden og senere kognitiv funktion hos barnet.¹¹⁴

Amning og nikotinsubstitution

Risikoen ved eksponering for nikotin fra nikotinsubstitution via modermælk er uklar.

Rygestopmedicin: Bupropion kan om nødvendigt anvendes af ammende kvinder^{26,115} Vareniclin bør ikke anvendes pga. utilstrækkelige data.^{27,116}

Nikotinplaster: Plaster bør undgås pga. konstant eksponering. Ved brug af et nikotinplaster på 21 mg overføres nikotin til modermælken sv.t. forbrug af 17 cigaretter dagligt.¹¹³ Modermælken indhold af nikotin falder proportionelt ved brug af lavere styrke nikotinplaster.¹¹³ Den absolutte nikotin- og cotinindose i barnet er vist reduceret med 70 % ved brug af et nikotinplaster på 7 mg ift. en dosis på 21 mg.¹¹⁷

Nikotinpræparat: Promedicin anbefaler at amning bør finde sted mindst 3 timer efter administration af et nikotinpræparat. Der er ikke gjort studier som viser sammenhængen mellem ammende kvinders brug af nikotintyggegummi eller -spray og koncentrationen af nikotin i modermælk eller barn.¹¹³

Referenceliste

1. Det Medicinske Fødselsregister. Tilgået d. 03.06.18 på: <http://www.esundhed.dk/sundhedsregistre/MFR/Sider/MFR06A.aspx>
2. Shipton D, et al. Reliance on self-reported smoking in pregnancy underestimates smoking prevalence and reduces the reach of specialist cessation services: results from a retrospective, cross-sectional study. *British Medical Journal*. 2009; 339:4347.
3. Kesmodel U: Upublicerede data
4. Sundhedsstyrelsen. Danskernes sundhed, den nationale sundhedsprofil 2017. Sundhedsstyrelsen 2017. Tilgået d. 10.07.18 på: <https://www.sst.dk/~media/EAB50E1A9DD84D1D822308CE397AD19D.ashx>
5. Sundhedsstyrelsen. Danskernes rygevaner. København: Sundhedsstyrelsen 2016. Tilgået d. 10.07.18 på: <https://www.sst.dk/da/sundhed-og-livsstil/tobak/tal-og-fakta/danskernes-rygevaner/~media/4E2B6AA5E7BB4DFAA9341F1ECF1FF353.ashx>
6. FOA: Notat om rygning på arbejdspladserne, 8. november, 2016.
7. Sundhedsstyrelsen. Undersøgelse af tilbud om rygeafvænning til gravide på danske jordemodercentre/fødesteder. Sundhedsstyrelsen 2003.
8. Rasmussen M, Tønnesen H. Pregnant smokers: Potential for improvement of intervention. *Clin Health Promot* 2015; 5:67-73
9. Sundhedsstyrelsen. Røgfri tobak snus mm. Sundhedsstyrelsen, opdateret 25. april 2018. Tilgået d. 24.07.18. på: <https://www.sst.dk/da/sundhed-og-livsstil/tobak/andre-tobaksvarer/roegfri-tobak>
10. International Agency for Research on Cancer. Personal habits and indoor combustions, Volume 100 E: A review of human carcinogens. WHO 2012. Tilgået d. 11.07.18 på: <https://monographs.iarc.fr/wp-content/uploads/2018/06/mono100E.pdf>
11. U.S. Department of Health and Human Services. The Health Consequences of Smoking - 50 Years of Progress: A Report of the Surgeon General. 2014.
12. World Health Organization. WHO Recommendations for the Prevention and Management of Tobacco Use and Second-hand Smoke Exposure in Pregnancy. Geneva, 2013.
13. Sundhedsstyrelsen. Anbefalinger for svangreomsorgen. København: Sundhedsstyrelsen 2018.
14. Agency for Healthcare Research and Quality. Five Major Steps to Intervention (The 5 A's). Rockville, MD. 2012. Tilgået d. 29.09.18. på <http://www.ahrq.gov/professionals/clinicians-providers/guidelines-recommendations/tobacco/5steps.html>
15. American College of Gynecologists (ACOG). Committee Opinion: Smoking Cessation during pregnancy, no. 721. 2017.
16. World Health Organization. The ASSIST screening test version 3.0 and feedback card. 2018. Tilgået d. 29.09.18 på: http://www.who.int/substance_abuse/activities/assist_test/en/
17. National Institute for Health and Care Excellence. Smoking: stopping in pregnancy and after childbirth. Public Health Guideline. 2010. (Review Aug. 2015). Tilgået d. 29.09.18 på: <https://www.nice.org.uk/guidance/PH26/chapter/1-Recommendations#recommendation-1-identifying-pregnant-women-who-smoke-and-referring-them-to-nhs-stop-smoking>
18. Clinical Practice Guideline Treating Tobacco Use and Dependence 2008 Update Panel, Liaisons, and Staff. A clinical practice guideline for treating tobacco use and dependence: 2008 update. A U.S. Public Health Service report. *Am J Prev Med*. 2008;35(2):158-76.

19. Jensen H., et al. Very Brief Advice. Kort rådgivning om rygestop. Statens Institut for Folkesundhed 2017. Tilgået d. 29.09.18 på:
https://www.sdu.dk/da/sif/rapporter/2018/very_brief_advice_kort_raadgivning_om_rygestop
20. Dansk selskab for Almen Medicin. Rygeafvænning i almen praksis. Forslag til rygestopguide. 2017.
21. Sundhedsstyrelsen. Guide til sygdomsforebyggelse på hospitaler og i almen praksis. Fakta om rygning. Sundhedsstyrelsen 2015.
22. Sundhedsstyrelsen. Behandling af tobaksafhængighed – Anbefalinger til en styrket klinisk praksis. Sundhedsstyrelsen 2011.
23. Hartmann-Boyce J, et al. Efficacy of interventions to combat tobacco addiction: Cochrane update of 2013 reviews. 2014 Sep. 109(9):1414-25.
24. Cahill K, et al. Incentives for smoking cessation. Cochrane Database of Systematic Reviews 2015, Issue 5.
25. Pro.medicin.dk. Nikotinsubstitution.
Tilgået d. 30.09.18 på: <http://pro.medicin.dk/Laegemiddelgrupper/Grupper/315353>
26. Pro.medicin.dk. Bupropion.
Tilgået d. 30.09.18 på <http://pro.medicin.dk/Medicin/Praeparater/2704>,
27. Pro.medicin.dk. Vareniclin.
Tilgået d. 30.09.18 på <http://pro.medicin.dk/Medicin/Praeparater/4063>,
28. Coleman T, Chamberlain C, Davey MA, Cooper SE, Leonardi-Bee J. Pharmacological interventions for promoting smoking cessation during pregnancy. Cochrane Database Syst Rev. 2015 Dec 22;12:CD010078.
29. ACOG 2010: American College of Obstetricians and Gynecologists: Smoking cessation during pregnancy. Committee Opinion No. 471. Obstet Gynecol 2010;116:1241–4.
30. Sundhedsstyrelsen, Metoder til rygeafvænning – dokumentation og anbefalinger. Sundhedsstyrelsen og Nationalt center for rygestop,2003.
31. Kalkhoran and Glantz: E-cigarettes and smoking cessation in real world and clinical settings: a systematic review and meta-analysis, Lancet Resp Med 2016, Feb 4(2): 116-128
32. Pisinger C, Døssing M: A systematic review of health effects of electronic cigarettes, Preventive Medicine Volume 69, December 2014, Pages 248-260.
33. US Preventive Services Task Force: Final recommendation statement: Tobacco smoking cessation in adults including pregnant women, september 2017.
34. Sundhedsstyrelsen: E-cigaretter. Opdateret 20 oktober 2017. Tilgået 15. oktober 2018:
<https://www.sst.dk/da/sundhed-og-livsstil/tobak/andre-tobaksvarer/e-cigaretter>
35. Tikkanen M. Etiology, clinical manifestations, and prediction of placental abruption. Acta Obstet Gynecol Scand 2010 June;89(6):732-40.
36. Mortensen JT, Thulstrup AM, Larsen H, Moller M, Sorensen HT. Smoking, sex of the offspring, and risk of placental abruption, placenta previa, and preeclampsia: a population-based cohort study. Acta Obstet Gynecol Scand 2001 October;80(10):894-8.
37. Miller EC, Cao H, Wen SW, Yang Q, Lafleche J, Walker M. The risk of adverse pregnancy outcomes is increased in preeclamptic women who smoke compared with nonpreeclamptic women who do not smoke. Am J Obstet Gynecol 2010 October;203(4):334-8.
38. Raisanen S, Sankilampi U, Gissler M et al. Smoking cessation in the first trimester reduces most obstetric risks, but not the risks of major congenital anomalies and admission to neonatal care: a population-based cohort study of 1,164,953 singleton pregnancies in Finland. J Epidemiol Community Health 2014 February;68(2):159-64.

39. Mei-Dan E, Walfisch A, Weisz B, Hallak M, Brown R, Shrim A. The unborn smoker: association between smoking during pregnancy and adverse perinatal outcomes. *J Perinat Med* 2015 September;43(5):553-8.
40. Habek D, Habek JC, Ivanisevic M, Djelmis J. Fetal tobacco syndrome and perinatal outcome. *Fetal Diagn Ther* 2002 November;17(6):367-71.
41. Zisovska E, Lazarevska L, Pehcevska N, Tavcioska G. Tobacco influence on the neonatal outcome. *Ital J Public Health* 2010; 3: 249-55
42. Thorngren-Jerneck K, Herbst A. Low 5-minute Apgar score: a population-based register study of 1 million term births. *Obstet Gynecol* 2001 July;98(1):65-70.
43. Pineles BL, Hsu S, Park E, Samet JM. Systematic Review and Meta-Analyses of Perinatal Death and Maternal Exposure to Tobacco Smoke During Pregnancy. *Am J Epidemiol* 2016 July 15;184(2):87-97.
44. Bjornholt SM, Leite M, Albieri V, Kjaer SK, Jensen A. Maternal smoking during pregnancy and risk of stillbirth: results from a nationwide Danish register-based cohort study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2016 November;95(11):1305-12.
45. Varner MW, Silver RM, Rowland Hogue CJ et al. Association between stillbirth and illicit drug use and smoking during pregnancy. *Obstet Gynecol* 2014 January;123(1):113-25.
46. Nicoletti D, Appel LD, Siedersberger NP, Guimaraes GW, Zhang L. Maternal smoking during pregnancy and birth defects in children: a systematic review with meta-analysis. *Cad Saude Publica* 2014 December;30(12):2491-529.
47. Wyszynski DF, Duffy DL, Beaty TH. Maternal cigarette smoking and oral clefts: a meta-analysis. *Cleft Palate Craniofac J* 1997 May;34(3):206-10.
48. Little J, Cardy A, Munger RG. Tobacco smoking and oral clefts: a meta-analysis. *Bull World Health Organ* 2004 March;82(3):213-8.
49. Zwink N, Jenetzky E, Brenner H. Parental risk factors and anorectal malformations: systematic review and meta-analysis. *Orphanet J Rare Dis* 2011 May 17;6:25.
50. Hakonsen LB, Ernst A, Ramlau-Hansen CH. Maternal cigarette smoking during pregnancy and reproductive health in children: a review of epidemiological studies. *Asian J Androl* 2014 January;16(1):39-49.
51. Zhang L, Wang XH, Zheng XM et al. Maternal gestational smoking, diabetes, alcohol drinking, pre-pregnancy obesity and the risk of cryptorchidism: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *PLoS One* 2015;10(3):e0119006.
52. Tripathee S, Zhang J, Xiong M. Risk factors of microtia: A systematic review and meta-analysis. *European Journal of Plastic Surgery* 39[5], 335-344. 2016.
53. England L, Zhang J. Smoking and risk of preeclampsia: a systematic review. *Front Biosci* 2007;Jan 1;12:2471-83.
54. 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 July;177(1):156-61.
55. Shah NR, Bracken MB. A systematic review and meta-analysis of prospective studies on the association between maternal cigarette smoking and preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2000 February;182(2):465-72.
56. Kyrklund-Blomberg NB, Cnattingius S. Preterm birth and maternal smoking: risks related to gestational age and onset of delivery. *Am J Obstet Gynecol* 1998 October;179(4):1051-5.

57. Pineles BL, Park E, Samet JM. Systematic review and meta-analysis of miscarriage and maternal exposure to tobacco smoke during pregnancy. *Am J Epidemiol* 2014 April 1;179(7):807-23.
58. Waylen AL, Metwally M, Jones GL, Wilkinson AJ, Ledger WL. Effects of cigarette smoking upon clinical outcomes of assisted reproduction: a meta-analysis. *Hum Reprod Update* 2009 January;15(1):31-44.
59. Royal College of Physicians. *Passive smoking and children*. A report by the Tobacco Advisory Group. London: RCP, 2010.
60. Zhang K, Wang X. Maternal smoking and increased risk of sudden infant death syndrome: a meta-analysis. *Leg Med (Tokyo)* 2013 May;15(3):115-21.
61. AAP Task Force on Sudden Infant Death Syndrome. SIDS and other sleep-related infant deaths: Updated 2016 Recommendations for a Safe Infant Sleeping Environment. *Pediatrics*; 2016; 138(5):e20162938
62. Centers for Disease Control and Prevention (US); National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion (US); Office on Smoking and Health (US). *How Tobacco Smoke Causes Disease: The Biology and Behavioral Basis for Smoking-Attributable Disease: A Report of the Surgeon General*. Atlanta (GA): Centers for Disease Control and Prevention (US).; 2010.
63. Juarez SP, Merlo J. Revisiting the effect of maternal smoking during pregnancy on offspring birthweight: a quasi-experimental sibling analysis in Sweden. *PLoS One* 2013;8(4):e61734.
64. Delpisheh A, Brabin L, Brabin BJ. Pregnancy, smoking and birth outcomes. *Womens Health (Lond)* 2006 May;2(3):389-403.
65. Kharrazi M, DeLorenze GN, Kaufman FL et al. Environmental tobacco smoke and pregnancy outcome. *Epidemiology* 2004 November;15(6):660-70.
66. 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.
67. Lieberman E, Gremy I, Lang JM, Cohen AP. Low birthweight at term and the timing of fetal exposure to maternal smoking. *Am J Public Health* 1994 July;84(7):1127-31.
68. Spinillo A, Capuzzo E, Nicola SE, Colonna L, Egbe TO, Zara C. Factors potentiating the smoking-related risk of fetal growth retardation. *Br J Obstet Gynaecol* 1994 November;101(11):954-8.
69. Aagaard-Tillery KM, Porter TF, Lane RH, Varner MW, Lacoursiere DY. In utero tobacco exposure is associated with modified effects of maternal factors on fetal growth. *Am J Obstet Gynecol* 2008 January;198(1):66.
70. Mehaffey K, Higginson A, Cowan J, Osborne GM, Arbour LT. Maternal smoking at first prenatal visit as a marker of risk for adverse pregnancy outcomes in the Qikiqtaaluk (Baffin) Region. *Rural Remote Health* 2010 July;10(3):1484.
71. Kalinka J, Hanke W, Szymczak W. Risk factors of intrauterine growth retardation: a study of an urban population in Poland. *Cent Eur J Public Health* 1996 September;4(3):192-6.
72. Savitz DA, Dole N, Terry JW, Jr., Zhou H, Thorp JM, Jr. Smoking and pregnancy outcome among African-American and white women in central North Carolina. *Epidemiology* 2001 November;12(6):636-42.
73. McCowan LM, Roberts CT, Dekker GA et al. Risk factors for small-for-gestational-age infants by customised birthweight centiles: data from an international prospective cohort study. *BJOG* 2010 December;117(13):1599-607.

74. Jacobsen G, Schei B, Hoffman HJ. Psychosocial factors and small-for-gestational-age infants among parous Scandinavian women. *Acta Obstet Gynecol Scand Suppl* 1997;165:14-8.
75. Bergsjø P, Bakketeig LS, Lindmark G. Maternal smoking does not affect fetal size as measured in the mid-second trimester. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2007;86(2):156-60.
76. McCowan LM, Dekker GA, Chan E et al. Spontaneous preterm birth and small for gestational age infants in women who stop smoking early in pregnancy: prospective cohort study. *BMJ* 2009 March 26;338:b1081.
77. Behl M, Rao D, Aagaard K et al. Evaluation of the association between maternal smoking, childhood obesity, and metabolic disorders: a national toxicology program workshop review. *Environ Health Perspect* 2013 February;121(2):170-80.
78. Marchant S, Alexander J, Thomas P, Garcia J, Brocklehurst P, Keene J. Risk factors for hospital admission related to excessive and/or prolonged postpartum vaginal blood loss after the first 24 h following childbirth. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2006 September;20(5):392-402.
79. Holm C, Langhoff-Roos J, Petersen KB, Norgaard A, Diness BR. Severe postpartum haemorrhage and mode of delivery: a retrospective cohort study. *BJOG* 2012 Apr;119(5):596-604.
80. Tikkanen M, Nuutila M, Hiilesmaa V, Paavonen J, Ylikorkala O. Clinical presentation and risk factors of placental abruption. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2006;85(6):700-5.
81. Crane JM, Keough M, Murphy P, Burrage L, Hutchens D. Effects of environmental tobacco smoke on perinatal outcomes: a retrospective cohort study. *BJOG* 2011 June;118(7):865-71.
82. Hyland A, Piazza KM, Hovey KM et al. Associations of lifetime active and passive smoking with spontaneous abortion, stillbirth and tubal ectopic pregnancy: a cross-sectional analysis of historical data from the Women's Health Initiative. *Tob Control* 2015 July;24(4):328-35.
83. Salmasi G, Grady R, Jones J, McDonald SD. Environmental tobacco smoke exposure and perinatal outcomes: a systematic review and meta-analyses. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2010;89(4):423-41.
84. Leonardi-Bee J, Britton J, Venn A. Secondhand smoke and adverse fetal outcomes in nonsmoking pregnant women: a meta-analysis. *Pediatrics* 2011 April;127(4):734-41.
85. Sabbagh HJ, Hassan MH, Innes NP, Elkodary HM, Little J, Mossey PA. Passive smoking in the etiology of non-syndromic orofacial clefts: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2015;10(3):e0116963.
86. Wang M, Wang ZP, Zhang M, Zhao ZT. Maternal passive smoking during pregnancy and neural tube defects in offspring: a meta-analysis. *Arch Gynecol Obstet* 2014 March;289(3):513-21.
87. Hoyt AT, Canfield MA, Romitti PA et al. Associations between maternal periconceptional exposure to secondhand tobacco smoke and major birth defects. *Am J Obstet Gynecol* 2016 November;215(5):613.
88. Leonardi-Bee J, Smyth A, Britton J, Coleman T. Environmental tobacco smoke and fetal health: systematic review and meta-analysis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2008 September;93(5):F351-F361.
89. Windham GC, Eaton A, Hopkins B. Evidence for an association between environmental tobacco smoke exposure and birthweight: a meta-analysis and new data. *Paediatr Perinat Epidemiol* 1999 January;13(1):35-57.

90. The Health Consequences of Involuntary Exposure to Tobacco Smoke: A Report of the Surgeon General.: 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.
91. England LJ, Kim SY, Shapiro-Mendoza CK, Wilson HG, Kendrick JS, Satten GA, Lewis CA, Tucker MJ, Callaghan WM. Effects of maternal smokeless tobacco use on selected pregnancy outcomes in Alaska Native women: a case-control study. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2013;92:648-655.
92. Inamdar AS, Croucher RE, Chokhandre MK, Mashyakhy MH, Marinho VC. Maternal Smokeless Tobacco Use in Pregnancy and Adverse Health Outcomes in Newborns: A Systematic Review. *Nicotine Tob Res* 2015 September;17(9):1058-66.
93. England LJ, Levine RJ, Mills JL, Klebanoff MA, Yu KF, Cnattingius S. Adverse pregnancy outcomes in snuff users. *Am J Obstet Gynecol* 2003 October;189(4):939-43.
94. Wikström AK, Cnattingius S, Stephansson O. Maternal use of Swedish snuff (snus) and risk of stillbirth. *Epidemiology*. 2010;21(6):772-8.
95. Pratinidhi A Gandham S Shrotri A Patil A Pardeshi S. Use of 'Mishri' a smokeless form of tobacco during pregnancy and its perinatal outcome. *Indian J Community Med* 2010;35:14–18.
96. Baba S Wikström A-K Stephansson O Cnattingius S . Influence of snuff and smoking habits in early pregnancy on risks for stillbirth and early neonatal mortality. *Nicotine Tob Res*. 2014;16:78–83.
97. Wikström AK, Stephansson O, Cnattingius S. Tobacco use during pregnancy and preeclampsia risk: effects of cigarette smoking and snuff. *Hypertension* 2010;55(5):1254-1259.
98. Krishna K. Tobacco Chewing in pregnancy. *BJOG* 1978;85:726-728.
99. Gupta PC Sreevidya S . Smokeless tobacco use, birth weight, and gestational age: population based, prospective cohort study of 1217 women in Mumbai, India. *BMJ* . 2004;328:1538.
100. Hoque M, Rahman E, Dey PR. Pregnancy Outcome of Mothers who Used Smokeless Tobacco for Five Years or More. *BANGLADESH J CHILD HEALTH* 2011; 35(1): 6-10.
101. Baba S Wikström A-K Stephansson O Cnattingius S . Changes in snuff and smoking habits in Swedish pregnant women and risk for small for gestational age births. *BJOG* . 2013;120:456–462.
102. Hurt RD, Renner CC, Patten CA et al. Iqmik--a form of smokeless tobacco used by pregnant Alaska natives: nicotine exposure in their neonates. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2005 April;17(4):281-9.
103. Whittington JR, Simmons PM, Phillips AM, Gammill SK, Cen R, Magann EF, Cardenas VM. The Use of Electronic Cigarettes in Pregnancy: A Review of the Literature. *Obstet Gynecol Surv*. 2018 Sep;73(9):544-549.
104. Coleman T, Cooper S, Thornton JG et al. A randomized trial of nicotine-replacement therapy patches in pregnancy. *N Engl J Med* 2012 March 1;366(9):808-18.
105. Strandberg-Larsen K, Tinggaard M, Nybo Andersen AM, Olsen J, Gronbaek M. Use of nicotine replacement therapy during pregnancy and stillbirth: a cohort study. *BJOG* 2008 October;115(11):1405-10.
106. Berlin I, Grange G, Jacob N, Tanguy ML. Nicotine patches in pregnant smokers: randomised, placebo controlled, multicentre trial of efficacy. *BMJ* 2014 March 11;348:g1622.

107. Morales-Suarez-Varela MM, Bille C, Christensen K, Olsen J. Smoking habits, nicotine use, and congenital malformations. *Obstet Gynecol* 2006 January;107(1):51-7.
108. Dhalwani NN, Szatkowski L, Coleman T, Fiaschi L, Tata LJ. Nicotine replacement therapy in pregnancy and major congenital anomalies in offspring. *Pediatrics* 2015 May;135(5):859-67.
109. Oncken C, Dornelas E, Greene J et al.. Nicotine gum for pregnant smokers: a randomized controlled trial *Obstet Gynecol* 2008 October;112(4):859-67.
110. Pollak KI, Oncken CA, Lipkus IM et al. Nicotine replacement and behavioral therapy for smoking cessation in pregnancy. *Am J Prev Med* 2007 October;33(4):297-305.
111. Sundhedstyrelsen. Amning – en håndbog for sundhedspersonale. Sundhedstyrelsen. 2018
112. Napierala M, Mazela J, Merritt TA, Florek E. Tobacco smoking and breastfeeding: Effect on the lactation process, breast milk composition and infant development. A critical review. *Environ Res* 2016 November;151:321-38
113. Nicotine. *Drugs and Lactation Database (LactMed)* [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); 2006-. Last Revision: May 1, 2018.
114. Gibson L, Porter M. Drinking or smoking while breastfeeding and later cognition in children. *Pediatrics*. 2018 Aug; 142(2).
115. *Drugs and Lactation Database (LactMed)* [Internet]. Bupropion. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); 2006-. Last Revision: November 30, 2017.
116. *Drugs and Lactation Database (LactMed)* [Internet]. Varenicline. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); 2006-. Last Revision: September 5, 2017.
117. Ilett KF, Hale TW, Page-Sharp M et al. Use of nicotine patches in breast-feeding mothers: transfer of nicotine and cotinine into human milk. *Clin Pharmacol Ther*. 2003;74:516-24.

Appendices

Se separat fil.