

Tobacco and pregnancy

A national guideline from the Danish Society of Obstetrics and Gynaecology

Aims

- To describe the risks of adverse fetal outcomes if a pregnant woman uses tobacco products.
- To describe the risks of adverse outcomes among newborn children whose mothers use tobacco products during lactation.
- To suggest a strategy for screening pregnant women for use of tobacco products.
- To suggest a strategy for handling women who use tobacco products during pregnancy and lactation.

This guideline does not deal with social aspects related to the use of tobacco products by pregnant women or their partners, and it does not deal with tobacco products as markers of use of other drugs.

Recommendations	Evidence level
Active and passive smoking, e-cigarettes and smokeless tobacco is discouraged during pregnancy.	A/B
All pregnant women should be asked about smoking status, exposure to passive smoking, use of e-cigarettes and smokeless tobacco at their first contact with the health care system.	C
Very Brief Advice (VBA) is recommended as a screening tool in general practice and in hospitals.	D
Pregnant women who smoke, who use e-cigarettes or smokeless tobacco, or are exposed to passive smoking, should routinely be asked about such exposure at every contact with the health care system.	C
Pregnant women who have stopped smoking with 12 months before pregnancy should routinely be asked about smoking status at every contact with the health care system due to the risk of relapse.	C
Pregnant women should be offered help to quit smoking, use of e-cigarettes or smokeless tobacco. They should also be advised how to avoid passive smoking.	D
Use of nicotine preparations is discouraged during lactation.	A-C
Lactation is recommended even if the woman is a smoker, uses e-cigarettes, smokeless tobacco or nicotine preparations, or is exposed to passive smoking, as the advantages of lactation outweigh the disadvantages of no lactation.	D
Lactation should take place as long after the use of nicotine as possible.	D

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.schjoeler.kesmodel@regionh.dk

Status:

Første udkast: 24.12.2016

Diskuteret af Sandbjerg dato: 20.1.2017 & 19.1.2019

Korrigtert udkast dato: 19/1 2019

Endelig guideline dato: 19/1 2019

Guideline skal revideres seneste dato: 2022

Eksternt review:

Eksterne 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 plenar-gennemgang på guidelinemødet 20.01.2017.

Indholdsfortegnelse

Resume af rekommendationer.....	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 nikotinsubstition.....	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 utsat 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 utsat 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 utsat 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 lejlighedsvis.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 utsat for passiv rygning. Undersøgelser viser, at 15 % af de 15-39-årige kvinder er utsat 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 utsat 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-væske 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 damp 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, paediatere, 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 utsat 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 tidlige og aktuel rygestatus samt udsættelse for passiv rygning

Screening

Screening er en systematisk undersøgelse af asymptotiske 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 lejlighedsvis. 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.

Nuvaerende 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 screeningsredsskab “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 screeningsspørgsmål, hvor der uover 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 arbejdspladsen.¹² Dette kan motivere til partners rygestop, at hjemmet gøres røgfrit indendørs eller for den gravide en omplacering/fraværsmelding 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 rygestoprådgivning, 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 incitamenter 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, vandpipe, 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: <p>Gravide kvinder bør informeres om, at de ikke bør udsættes for passiv rygning på arbejdspladsen, i hjemmet eller andre steder</p>	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 rygeinhhalator påvirker fosteret mindst muligt. Undgå plastre. ○ Ordination af NRT kræver information om mulige risici og en efterfølgende tæt opfølgning og plan for udtrapning af NRT. 	A/B
Rygestoppræparater: <p>Promedicin angiver, at rygestoppræparatet Bupropion ikke må anvendes til gravide, samt at Vareniclin ikke bør anvendes til gravide.</p>	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
- Føltale 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 selvrapporteret, 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

Henvisning 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 uføde barn end fortsat rygning.^{13,30}

WHO kan hverken anbefale eller fraråde brug af NRT til rygestop i graviditeten.¹² WHOs 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 rygeafvænning^{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 potentiel sundhedsskadelige stoffer.³² Samtidig er der stor usikkerhed om det faktiske rygemønster, nikotinindhold og nikotinoptag fra e-cigaretter. Derfor risikerer den gravide og fosteret nikotineksponering 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 præeklampsia	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, præeklampsia, abruptio placentae, sectio, diabetes, sphincterruptur, postpartum blødning eller infektion.

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

O = Spontan abort, præeklampsi, 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 tobaksekspónering

C = Ikke-tobaksekspónerede 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 estimator (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 præeklampsi, men et canadisk studie har vist, at hvis man både har præeklampsi og ryger, er risikoen for abruptio placentae markant øget sammenlignet med ikke-rygere uden præeklampsi: 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, fravært 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. selvrapporteret 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 cohortestudier, 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-responsammenhæng 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.

Præeklampsi

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

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

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

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

Litteraturen er inkonklusiv vedrørende en dosis-respons-sammenhæng.

Præterm fødsel

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

En metaanalyse viste en pool 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)). Tidlige 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 cohortestudier, 3 case-kontrolstudier, 1 RCT (rygeafvænnning), 1 tværnsnitstudie (evidensniveau 2a-3b samt for rygeafvænnning 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) maternelle 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 estimeret (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 utsat 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, præeklampsia, 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, præeklampsia, 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 estimator (fx OR/RR) ledsaget af 95% sikkerhedsintervaller.

Abruptio placentae

Studietyper: 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 cohortestudier (evidensniveau: 2a-2b).

Alle 5 cohortestudier⁹² 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 cohortestudie 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.

Præeklampsia

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

Et case-kontrol-studie med data fra det svenske fødselsregister viste en signifikant øget risiko for præeklampsia 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 præeklampsia (OR 1,11 (0,97 to 1,28).⁹⁷

Præterm fødsel

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

Tre cohortestudier^{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 risikoratioen baseret på de 5 cohortestudier 1,45 (1,34-1,57).

Spontan abort

Studietyper: 1 cohortestudie (evidensniveau 2b).

Et enkelt historisk cohortestudie 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 cohorte- 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, præeklampsi, 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

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 ryge inhalator påvirker fosteret mindst muligt. Undgå plastre. Ordination af NRT kræver information om mulige risici og en efterfølgende tæt opfølging og plan for udtrapning af NRT.	A-E
--	-----

PICO

Øger nikotinsubstitution i graviditeten risikoen for 1) komplikationer (misdannelser og spontan abort) i første trimester 2) føtale og neonatale komplikationer 3) maternelle 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 estimatorer (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 cohortestudie (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 modernmælken.¹¹¹ Nikotin overføres til modernmælken, hvor det ophobes pga. modernmælkens lave pH.^{111,112} Nikotin koncentrationen i modernmælk 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 sutterefleks.¹¹²

Neonatale udfald ved rygning under amning

Et enkelt studie har vist, at eksponering for nikotin via modernmælken kan påvirke barnets hjertefrekvens, øge risikoen for kolik med mere end 50 % og opnæve 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 modernmælk 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 modernmælken sv.t. forbrug af 17 cigaretter dagligt.¹¹³ Modernmælkens 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 modernmælk 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 rygeafvænnings 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. Varencklin.
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. Tikkannen 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. Kyrlund-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. Bergsjo P, Bakkeiteig 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, Tangy 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.

APPENDIKS 1: Evidenstabeller

Kritiske udfald ved rygning

* Ved reviews og metaanalyser står det land forfatterne kommer fra

Evidenstabel 1.1.: Rygning og abruptio placentae						
Forfatter, år, land	Studiedesign	Intervention/ eksponering	Reference	Udfald	Bias	Risiko-estimat
Tikkanen et al., 2006 Finland	Case-kontrol studie N=46.742 kvinder der fødte mellem 1997-2001 Der var n=198 med abruptio placentae og n=396 kontrol	Maternal rygning Paternoel rygning	Ingen rygning blandt forældre	Abruptio placentae		Maternal rygning, aOR 1,8 (1,1-2,9) Paternoel rygning aOR 2,2 (1,3-3,6) Begge rygere: aOR 4,8 (2,2-10,0)
Tikkanen et al., 2010 Finland	Case-kontrol studie n=175 kvinder med abruptio placentae; n=370 kontroller	1) Rygning (selvrapporteret) 2) Cotinin i plasma	1) Ikke rygning (selvrapporteret) 2) Cotinin i plasma	Abruptio placentae	Recall bias	Rygning øger signifikant risikoen for abruptio placentae ift. ikke-rygning med OR 1,5-2,5. Median cotinin-niveau i casegruppen

						229,5ng/ml (169,8-418,1 vs. kontrolgruppen: 153,5 (56,6-241,4); p=0,002)
Tikkanen et al., 2013 Finland	Populationsbaseret registerstudie 1987 – 2005 N=618.735 kvinder, n=4.336 med abruptio	Maternel rygning	Ikke rygning og tidligere rygning.	Abruptio placentae		OR 1,56 (1,22-1,98)
Aliyu et al., 2011 USA	Populationsbaseret retrospektiv cohorte Missouri 1989-2005 N=1.224.133	Rygning	Ikke rygning	Abruptio placentae (0,8 %)		Alle rygere: aOR 1,67 (1,59-1,74) 1-9 cig/dag: aOR 1,54 (1,43-1,65) 10-19 cig/dag: aOR 1,63 (1,53-1,73) 20+ cig/dag: aOR 1,87 (1,74-2,00) Dosis-respons-sammenhæng også høj risiko for rygning <10

Matsuda et al., 2011 Japan	Case-kohorte studie N=242.715 fødsler i 125 centre i Japan fra 2001 – 2005	Rygning	Ikke rygning	Abruption placentae (1 %)		RR 1,37 (1,26-2,00)
Pollack et al., 2000 USA	Register case-kontrol studie Alle fødsler for amerikanske borgere i 1995 singletons og tvillinger N=3.899.589	Maternal rygning (13,1 %)	Ikke rygning	Abruption placentae	For tvillinger var 21% ekskluderet pga. uoplyst rygerstatus	Singletons 1-10 cig/dag: aOR: 1,65 (1,44-1,91) >10 cig/dag.: aOR: 1,73 (1,45-2,01) Tvillinger: 1-10 cig/dag: 1,45 (1,06-1,97) >10 cig/dag.: 1,24 (0,88-1,77)
Patrick et al., 1997 Australien	Registerstudie Alle fødsler i 1994 N=86.738	Rygning (22,1 %)	Ikke rygning	Abruption placentae		OR 1,71 (1,32-2,23)
Arnold et al., 2009 USA	Case-kontrol studie	Rygning n=145	Ikke rygning n=1.719	Abruption placentae		OR 2,40 (1,19-3,52)

Ananth et al., 1996 Canada	Prospektiv kohortestudie N=87.184 graviditeter	Rygning (33 %)	Ikke rygning	Abruptio placentae (0,99 %)		1-5 cig/dag RR 1,79 (1,27-2,52)
						6-10 cig/dag RR 1,94 (1,50-2,50)
						11-15 cig/dag RR 2,20 (1,75-2,75)
						16-20 cig/dag RR 2,07 (1,49-2,88)
						21+ cig/dag RR 2,18 (1,81-2,69)
Anand 2001 USA	Registerstudie Alle fødsler i USA 1995 – 1996 N=7.465.858 singleton fødsler og 193.266 tvillinger	Rygning	Ikke rygning	Abruptio placentae		Singletons aOR 1,97 (1,92-2,02) Tvillinger aOR 1,69 (1,50-1,89)
Kyrklund-Blomberg et al., 2001 Sverige	Registerstudie Det svenska födselsregister fra 1987-1993 N=795.459	Rygning	Ikke rygning	Abruptio placentae		1-9 cig/dag aOR 1,9 (1,8-2,1) 10+ cig/dag.: aOR 2,2 (2,0-2,5)

	singletons					
Mortensen et al., 2001 Danmark	Registerstudie N= 46.313 fødsler fra det danske fødselsregister	Rygning	Ikke rygning	Abruption placentae		Abruption placentae ved rygning: Drengefostre: aOR 1,63 (0,75-3,51) Pigefostre: aOR 4,82 (1,69-13,75)
Miller et al., 2010 Canada	Registerstudie N=359.747 fødsler (2004 – 2006)	Rygning og præeklampsi	Ikke rygning og ikke præeklampsi	Placentaløsning		Fandt at hvis man både har præeklampsi og ryger, er risikoen for abruptio placentae markant øget sammenlignet med ikke-rygere uden præeklampsi: aOR 6,16 (3,05-11,01)

Evidenstabell 1.2.: Rygning og asfyksi under fødsel/Apgar score

Forfatter, år, land	Studiedesign	Intervention/ eksposering	Reference	Udfald	Bias	Risiko-estimat
Herman et al., 2016 Israel	Kohorte studie N= 1.203 singleton fødsler, GA > 37	Rygning ved fødsel (selvrapporteret)	Ikke-rygere	Føtal hjertefrekvens Apgar <7/5 min. (1,9 %) Navlesnors-pH < 7,1 (7,6 %)	Ingen oplysninger om passiv rygning i kontrolgruppen Ikke kompensert for komorbiditet	Fødsel blandt rygere blev kendtegnet ved højere frekvens af unormale føtale hjertefrekvens under fødslen sammenlignet med ikke rygere (P= 0,01); Apgar <7/5 min: P= 0,49; Navlesnors-pH: P= 0,12.
Mei-Dan et al., 2015 Canada	Historisk kohorte studie (2001-2007) N=19.292	Rygning i graviditeten (selvrapporteret) n=1.646	Ikke-rygere	Mean Apgar 5 min. Navlesnors-pH (7,26-7,3) (arteriel)	Ingen angivelse af evt. passiv rygning i kontrolgruppe Apgar efter > 7/5 min. var normal for alle grupper	Dosis-respons- sammenhæng fundet: <5 cig/dag (Apgar 5 min. 8,8 ± 1,8); 5-10 cig/dag (Apgar 5 min 8,9 ± 1,4); >10 cig/dag (Apgar 5 min 9,0 ± 1,3) P < 0,05 = 0,1

						= 0,3
Raisanen et al., 2014 Finland	Historisk populationsbaseret cohorte N=1.164.953, alle singleton fødsler (1991-2000)	Rygning i graviditet (selvrapporteret): 1) Rygeophør under 1. trimester (2,6 %) 2) Aktive rygere (12,5 %) 3) Uoplyst (2,7 %)	Ikke-rygere (82,3 %)	Neonatal indlæggelse pga. Asfyksi (ICD-10 = P21)	Justeret for SES, alder, paritet, køn. Ekskluderet flerfold. Termin iht. SM (+ul)	Rygning efter 1. trimester af graviditeten var forbundet med øget forekomst af indlæggelse i neonatal intensiv afdeling P= ≤0,001
Fenercioglu et al., 2009 Tyrkiet	Historisk cohorte N=281 kvinder	Rygning i graviditeten (selvrapporteret)	Ikke-rygere	Føtal distress (ej defineret) Apgar 5 min. (Mean 9±1)	Outcome mean, Apgar 5 min., er indenfor normalområdet	NS NS
Habek et al., 2002 Kroatien	Prospektiv cohortestudie (1997–1999) N=87 singleton i hovedpræsentation	Rygning i graviditeten (selvrapporteret)	Ikke-rygere	Apgar score 5 min. (mean 7,8) Navlesnors-pH (mean 7,24)	Meget lav power, få oplysninger om korrektion af confounders Outcome mean er indenfor normalområde	Dosis-respons-sammenhæng fundet hhv. < , > 20 cig/dag. Signifikante forskelle på ikke-rygere og rygere < 20 cig/dag og rygere > 20 cig/dag

Milsom et al., 2002 Sverige	Historisk case-kontrol studie på nyfødte til termin (1985 – 1991) N=227	Rygning hos mødre (selvrapporteret)	Ikke-rygere	Apgar < 7	Statistisk beregning ikke præsenteret i publikationen	NS
Thorngren-Jerneck et al., 2001 Sverige	Historisk cohorte studie (1988 – 1997) N=1.028.705 børn født til termin (GA \geq 37)	Rygning hos mødre (selvrapporteret)	Ikke-rygere	Apgar < 7 (4-6) (alle =0,76 %)	< 10 cig/dag OR 1,11 (1,03-1,19) \geq 10 cig/dag OR 1,17 (1,07-1,28)	OR 1,16 (1,10-1,24)
Zisovska et al., 2010 Makedonien	Historisk cohorte studie fra Obst. /gyn. klinik i Skopje Multipara N=900	Rygning hos mødre > 20 cig/dag (n=300)	Ikke-rygere	Apgar < 6/5 min. Navlesnors-pH (mean $7,20 \pm 0,2$)	Ikke korrigert for confounder Outcome mean for navlesnors-pH er indenfor normalområde	P < 0,01 P < 0,05

Evidenstabell 1.3.: Rygning og foetus mortuus samt intrapartum/perinatal og tidlig neonatal død

Forfatter, år, land	Studiedesign	Intervention/ eksponering	Reference	Udfald	Bias	Risiko-estimat
Bjørnholt et al., 2016 Danmark	Populationsbaseret kohortstudie 1997 – 2010 N=841.228 singleton fødsler	Rygning i graviditetsuge 13-15 (selvrapporteret) n=156.964 (18,7 %)	Ikke rygere n= 684.264 (81,3%)	Intrauterin forsterdød GA <22 (28**) -45 FV 500-7000 g Antepartum dødfødsel Intrapartum dødfødsel **Ændring lovgivning og definition af dødfødsel pr. 01.04.2004	Justeret for potentielle confounder, men ikke korrigert for SES, co-morbiditet og evt. passiv rygning	Rygning under graviditeten øger risikoen for dødsfald, samlet set OR 1,42 (1,30-1,55) og for antepartum OR 1,38 (1,25-1,53) og intrapartum OR 1,52 (1,18-1,96) dødfødsler. Kvinder, der holdt op med at ryge i begyndelsen af 2. trimester havde ingen øget risiko for dødfødsler OR 1,03 (0,80-1,32). Tydelig dosis- respons-sammenhæng tiltagende risiko ved stort tobaksforbrug

Pineles et al., 2016 USA*	Systematisk review og metaanalyse. 200 studier inkl. i review. 142 inkl. i metaanalyse (6 pro- og 70 Historisk kohortestudie, case-kontrol), publiceret 1948-2011 26 % af studier udgår fra USA, de øvrige fra 28 andre lande, overvejende I-lande.	Rygning (selvrapporteret)	Ikke-rygere	<u>Dødfødsel</u> GA 20-42, FV 400-1000 g. (57 studier) <u>Tidlig neonatal død</u> Indenfor 6-8 dage (28 studier) <u>Perinatal død</u> FV > 1000 g. (46 studier)	Omfattende udvalgte studier til metaanalysen, grundige analyser Risikoen for bias var ikke signifikant til at påvirke sRR for ethvert udfald. De fleste studier justeret for potentielle confounders: maternel alder, race og SES Heterogenitet højst blandt studier for foetus mortuus: $I^2 = 67\%$; Perinatal død: $I^2 = 60\%$; neonatal død $I^2 = 39\%$	<u>Dødfødsel</u> - “Any smoking”: sRR 1,46 1,38-1,54 (n=57 studier) - “Tidligere rygere”: sRR 1,12 (0,91-1,37) (n=6 studier) <u>Tidlig neonatal død</u> - “Any smoking”: sRR 1,22 (1,14-1,30) (n=28 studier) - “Tidligere rygere”: sRR 0,98 (0,81-1,18) (n=4 studier) <u>Perinatal død</u> (FV > 1000g): - “Any smoking”: sRR 1,33 (1,25-1,41) (n=46 studier) “Tidligere rygere”: sRR 1,02 (0,88-1,19) (n=6 studier) Dosis-respons sammenhæng fundet ved op til ca. 15 cig/dag (11-20) for dødfødsel og perinatal død
--	--	---------------------------	-------------	--	---	---

Marufu et al., 2015 England*	Systematisk review og metaanalyse 34 studier i review (N= 202-7,8 mio) 25 studier i metaanalyse; 15 kohorte, 8 case-kontrol, 2 tværsnitsstudier.	Rygning, før og efter graviditet (selvrapporteret)	Ikke-rygtere	Dødfødsel (GA \geq 22, FV \geq 500 g)	Ingen oplysninger om termins (diskuteres) grundlag Residual confounding De fleste studier har kontrolleret for vigtigste confounders SES, maternel alder og vægt men ikke alle Moderat samlet heterogenitet, størst for kohorte-studierne ($I^2 = 84\%$) Nogle studier inkluderer flerfold graviditeter og misdannelser	Dødfødsel: OR 1,47 (1,37-1,57) Dødfødsel \geq 22 GA: OR 1,43 (1,32- 1,54) Dødfødsel \geq 24 GA: OR 1,58 (1,21-2,06) Dødfødsel \geq 28 GA: OR 1,33 (1,18-1,49)
Raisanen et al., 2014 Finland	Historisk populationsbaseret kohorte studie N=1.1.64.953 singleton fødsler (1991 – 2010) Data på alle singleton fødsler fra	Antenatal rygning (selvrapporteret)	Ikke-rygtere	Dødfødsel (GA \geq 22; FV \geq 500 g)	Justeret for SES, alder, paritet, køn. Ekskluderet flerfold. Termin iht. SM (+ul) Ingen angivelse af finske prævalens af dødfødsler (0,4-1,1)	Fortsat rygning efter 1.trimester øger risikoen for dødfødsel: aOR 1,13 (1,06-1,20). Rygeophør efter 1. trimester reducerede risikoen for

	det finske medicinske fødselsregister					dødfødsel
Varner et al., 2014 USA	Populationsbaseret case–kontrol studie 5 forskellige geografiske regioner Fødsler mellem marts 2006 – september 2008	Rygning (selvrapporтерet), kontrolleret ved fødsel med serum cotinin	Ikke-rygere Negativ serum cotinin	Dødfødsel	Mulig confounding af cannabis (blandings-) forbrug Eksklusion af provokerede senaborter.	<u>Dødfødsel:</u> 1-9 cig/dag: OR 1,77 (1,13–2,80) ≥ 10 cig/dag: OR 2,17 (1,25–3,78) Serum cotinin ≤ 50th percentile: OR 2,04 (1,39–3,01) >50th percentile: OR 2,39 (1,62–3,52) Dose-respons-sammenhæng mellem rygning og fosterdød
Hyland et al., 2015 USA	Tværsnitsstudie Analyse af historisk data fra Women's Health Initiative Kvinder 50-79 år fra	Aktiv rygning (selvrapporтерet) n=77.805	Ikke-rygere	Selvrapporтерet dødfødsel	Recall bias Lav kvalitet	Kvinder der havde røget i deres reproduktive år havde signifikant øget risiko for 1 eller flere dødfødsler: OR 1,43 (1,10-1,86)

	40 klinikker					
Shah et al., 2000 Indien	Case-kontrol studie N=10.715 fra 43 centre	Rygning in graviditeten	Ikke-rygtere	Perinatal død	Stor heterogenitet	OR 1,51 (1,33-1,71)

Evidenstabel 1.4: Rygning og misdannelser

Forfatter, år, land	Studiedesign	Intervention/ eksponering	Reference	Udfald	Bias	Risiko-estimat
Zhang et al., 2016 USA & Kina*	Systematisk review og metaanalyse 43 observationsstudier, publiceret fra 1958 – 2014, med i alt 74.366 cases.	Aktiv rygning under graviditeten	Ikke-rygere	Hjertemisdannelser	Risiko for publikations bias. I alt var 38 af de inkluderede studier case-kontrol studier, hvori risiko for recall bias er tilstede. Heterogenitet: $I^2=69,0\%$	Statistik signifikant sammenhæng: Pooled RR 1,11 (1,04-1,18) Dosis-respons analyse ($n=9$ studier) viste en ikke statistisk signifikant sammenhæng for hjertemisdannelser samlet: RR 1,01 (0,97-1,04). Fandt sammenhæng mellem højere niveauer af maternel rygning og risiko for septum defekter (ASD og VSD).
Tripathee et al., 2016 Kina*	Systematisk review og metaanalyse 3 case-kontrol studier, publiceret	Aktiv rygning under graviditeten	Ikke-rygere	Mikrooti	Få og små studier på området. De inkluderede studier var alle case-	Fandt ikke en sammenhæng mellem maternel rygning og mikrooti, OR: 1,05 (0,63-

	fra 2009 - 2013				kontrol studier, hvori risiko for recall bias er tilstede. Risiko for publikations bias.	1,77).
Zhang et al., 2015 Kina*	Systematisk review & metaanalyse 28 observationsstudier, publiceret fra 1984 – 2013, med i alt 11.900 cases. 25 studier inkl. i metaanalysen.	Aktiv rygning under graviditeten	Ikke-rygere	Kryptorkisme	De fleste studier på området er små. De vurderede at publikationsbias ikke var væsentligt tilstede. Heterogenitet $I^2 = 28,30\%$	Fandt en sammenhæng mellem maternel rygning og kryptorkisme; OR 1,17 (1,11-1,23).
Tzani et al., 2014 Grækenland*	Konference abstract af et systematisk review af 37 observationsstudier	Aktiv rygning under graviditeten	Ikke-rygere	Hjertemisdannelser	Abstract fra konference er eneste materiale på dette studie, hvorfor mulig bias er vanskeligt at vurdere.	Maternel rygning under graviditeten er associeret med højere risiko for hjertemisdannelser, særligt septum defekter. OR 2,06 (1,20-3,54)
Håkonsen et al., 2014	Systematisk review 20	Aktiv rygning under graviditeten	Ikke-rygere	Kryptorkisme Hypospadi	Inkluderede studier peger i flere retninger og flere	Maternel rygning under graviditeten er associeret med

Danmark*	observationsstudier om kryptorkisme, publiceret fra 1984-2011. 14 observationsstudier om hypospadi, publiceret fra 1990-2010.				studier mangler styrke.	højere risiko for kryptorkisme og en lavere risiko for hypospadi sammenlignet med ikke-rygere.
Nicoletti et al., 2014 Brasilien*	Systematisk review og metaanalyse 188 observationsstudier, publiceret fra 1950-april 2010, med i alt 192.655 cases.	Aktiv rygning under graviditeten	Ikke-rygere	Alle større misdannelser	Risiko for publikations bias. Signifikant heterogenitet blandt studier = $I^2 > 75\%$	Meta-analysen viste en øget risiko for misdannelser blandt børn utsat for rygning i livmoderen; OR 1,18 (1,14-1,22). Andre statistisk signifikante OR blev fundet for bl.a. følgende misdannelser: - Hjertemisdannelser; OR 1,11 (1,03-1,19) - Gastrointestinale misdannelser; OR: 1,18 (1,07-1,30) - Muskeloskeletale misdannelser; OR: 1,27 (1,16-1,39)

						<ul style="list-style-type: none"> - Misdannelser i ansigt og nakke; OR: 1,28 (1,19-1,37) <p>I dosis-respons analyse (med i alt 103.107 cases) fandt de en sammenhæng. Børn af mødre der røg ≥ 20 cig/dag havde den højeste risiko for misdannelser; OR: 1,41 (1,30-1,52)</p>
Lassi et al., 2014 Pakistan*	Systematisk review og metaanalyse 5 observationsstudier, publiceret til og med 2011.	Aktiv rygning under graviditeten	Ikke-rygere	Hjertemisdannelser Læbe-ganespalte Oesopagus atresi Medfødt diaphragma hernie	Inkluderer kun meget få studier på området, hvormed der er stor usikkerhed i deres risiko estimerater.	<p>Fandt en sammenhæng mellem maternel rygning og hjertemisdannelser: OR: 2,80 (1,76-4,47) ($n=1$ studie).</p> <p>Fandt ingen statistisk signifikant sammenhæng med læbe-gane spalte; OR: 1,17 (0,89-1,52) ($n=3$ studier); Oesophagus atresi (RR: 0,95 (0,76-1,19) ($n=1$ studie); eller medfødt diaphragm hernie;</p>

						OR: 1,10, (0,91-1,33) (n=1 studie)
Lee et al., 2013 USA*	Systematisk review og metaanalyse. 33 observationsstudier inkl. i review, publiceret fra 1971 – 2011. 19 observationsstudier inkl. i metaanalyse	Aktiv rygning under graviditeten	Ikke-rygere	Hjertemisdannelser - medfødte hjertesygdomme	Funnel plots tydede ikke på publikationsbias.	Maternel rygning var associeret med øget risiko for hjertemisdannelser; OR 1,11 (1,02-1,21), (n=18.282 cases). Positiv association mellem maternel rygning og 12 ud af i alt 17 subtyper af hjertemisdannelser (OR rangerede fra 1,02 (0,72- 1,46) for double-outlet right ventricle (DORV) til 1,44 (1,16- 1,79) for septum defekter samlet set). Dosis-respons sammenhæng fundet.
Hackshaw et al., 2011 England*	Systematisk review og metaanalyse 172 observationsstudier inkl. i metaanalyse, publiceret fra 1959-2010 med i alt	Aktiv rygning under graviditeten	Ikke-rygere	Ikke kromosomale medfødte misdannelser, inddelt i alle misdannelser samlet og i undergrupper af større misdannelser	Funnel plots tydede ikke på publikationsbias. Mange af de inkluderede studier er case-kontrol studier hvori der er	Fandt ikke en statistisk signifikant øget risiko for misdannelser samlet: OR 1,01 (0,96-1,07) (n= 38 studier).

	173.687 cases.				risiko for recall bias. Fandt en statistisk signifikant sammenhæng for flere misdannelses: <ul style="list-style-type: none">- Hjertemisdannelse r: OR 1,09 (1,02-1,17) (n= 25 studier)- Muskeloskeletale misdannelser: OR 1,16 (1,05-1,27) (n= 25 studier)- Limb reduction defects: OR 1,26 (1,15-1,39) (n= 8 studier)- Klumpfod: OR 1,28 (1,10 -1,47) (n= 12 studier)- Ansigtsmisdannelser: OR 1,19 (1,06-1,35) (n= 12 studier)- Læbe-gane spalte: OR 1,28 (1,20-1,36) (n= 38 studier)- Gastrointestinale misdannelser: OR 1,27 (1,18-1,36)
--	----------------	--	--	--	--

						(n= 35 studier) - Gastroschisis; OR 1,50 (1,28-1,76) (n= 12 studier) - Anal atresi; OR 1,20 (1,06-1,36) (n=7 studier) - Kryptorkisme: OR 1,13 (1,02-1,25) (n= 18 studier) Dosis-respons-sammenhæng fundet i flere studier
Zwink et al., 2011 Tyskland*	Systematisk review og metaanalyse 6 observationsstudier, publiceret fra 1981-2010.	Aktiv rygning under graviditeten	Ikke-rygere	Anorektale misdannelser	Analyse tydede ikke på publikationsbias. Heterogenitet blandt studier $I^2 = 42,6\%$	Fandt ikke en statistisk signifikant sammenhæng mellem maternel rygning og anorektale misdannelser: OR 1,03 (0,83-1,29).
Gianicolo et al., 2010 Italien*	Review 6 studier, publiceret fra 1996-2008.	Aktiv rygning under graviditeten	Ikke-rygere	Hjertemisdannelser	Inkluderer kun få studier på området.	Konkluderede at maternel rygning er associeret med højere risiko for hjertemisdannelser

Kučienė et al., 2008	Review	Aktiv rygning under graviditeten	Ikke-rygere	Hjertemisdannelser	Review kun baseret på få studier.	Viser ingen risikoestimater
Litauen*	6 studier, publiceret fra 1995-2007.					
Little et al., 2004	Systematisk review og metaanalyse	Aktiv rygning under graviditeten	Ikke-rygere	Læbe-gane spalte	Funnel plots tydede ikke på publikationsbias.	Fandt sammenhæng mellem maternel rygning og læbe-ganespalte RR: 1,34, (1,25-1,44) and ganespalte RR: 1,22 (1,10-1,35). Moderat dosis-respons-sammenhæng fundet
Skotland*	24 studier, publiceret fra 1966-2002.					
Wyszynski et al., 1997	Metaanalyse	Aktiv cigaret-rygning under graviditeten	Ikke-rygere	Læbe-gane spalte	Risiko for publikationsbias.	Fandt en sammenhæng mellem maternel rygning og læbe-ganespalte; OR: 1,29 (1,18-1,42) og ganespalte; OR: 1,32 (1,10-1,62).
USA*	11 studier, publiceret fra 1966 – 1996.					Der blev fundet en dosis-respons-sammenhæng

Evidenstabel 1.5: Rygning og præeklampsji

Forfatter, år, land	Studiedesign	Intervention/ eksponering	Reference	Udfald	Bias	Risiko-estimat
England og Zhang, 2007 USA	Systematisk review 48 epidemiologiske studier, publiceret til og med marts 2006	Rygning i graviditeten	Ikke-rygere	Præeklampsji		Rygning nedsætter signifikant risikoen for præeklampsji med en risikoreduktion på op mod 40-50 %. Den beskyttende virkning ses både hos første og flergangsfødende, singleton og flerfoldsgravide, og ved let og svær præeklampsji. Om rygestop i graviditeten ændrer sammenhængen er usikkert.
Jun Wei et al., 2015	Metaanalyse	Rygere	Ikke-rygere	Præeklampsji Præterm fødsel	Der er sat spørgsmålstegn ved Oncotargets troværdighed	Invers association fundet mellem rygning under graviditet og præeklampsji,

Kina og USA*						RR=0,67 (0,60-0,75) Dosis-respons-sammenhæng fundet mellem varighed af rygning og præeklamps i enkelte studier
Agustin Conde-Agudelo 1999 Columbia*	Review 28 kohortestudier og 7 case-kontrol studier N=833.714 kvinder	Rygere	Ikke-rygere	Præeklampsia		Kohortestudier: OR 0,68 (0,67-0,69) Case-kontrol studier: OR 0,68 (0,57-0,81). Nogle studier viser invers dosis-respons-sammenhæng
Cnattingius et al., 1997 Sverige	Populationsstudie, (1987 – 1993) N=317.652 singleton gravide kvinder, 15-34 år	Rygning af 1-9 cig/dag Rygning af 10+ cig/dag	Ikke rygere	Mild præeklampsia Svær præeklampsia		Mild præeklampsia aRR 0,6 (0,5-0,6) Svær præeklampsia aRR 0,5 (0,5-0,6) Ved svær præeklampsia og rygning af >10 cig./dag var der en markant forøget risiko for perinatal

						død fra 24 til 36 per 1.000; abruptio fra 31 til 67 per 1.000 og SGA fra 28 til 68 %
Aliyu, 2011 USA	Populationsbaseret Historisk kohortestudie Missouri 1989-2005 N=1.224.133 singleton fødsler	Rygning	Ikke rygning	Præeklampsia		Alle rygere: aOR: 0,73 (0,71-0,75) 1-9 cig/dag: aOR 0,78 (0,75-0,81) 10-19 cig/dag: aOR 0,70 (0,67-0,74) 20+ cig/dag: aOR 0,70 (0,67-0,74) Dosis-respons sammenhæng - nedsat risiko for præeklampsia også ved lavt antal cigaretter
Stone et al., 2007 USA	Populationsbaseret kohortestudie Alle kvinder der fødte singleton børn fra 2000-2001, data fra fødselsregistre.	Rygning	Ikke-rygere	Præeklampsia	Underrapportering i registrene	RR 0,78 (0,73–0,83)

	N=129.674					
Jeyabalan et al., 2008 USA	Case-kontrol undersøgelse N=183 kvinder	Rygning	Ikke-rygere	Tidlig fødsel Lav fødselsvægt (dog både hos rygere, og ikke- rygere med præeklampsia)		Vaskulære faktorer blev målt som indirekte indikator for præeklampsia.

Evidenstabell 1.6.: Rygning og præterm fødsel

Forfatter, år, land	Studiedesign	Intervention/ eksposering	Reference	Udfald	Bias	Risiko-estimat
Shah et al., 2000 USA*	Systematisk review og metaanalyse 20 studier (1966 – 1997)	Rygning	Ikke rygning	Præterm fødsel ud fra gestationsalder.	Publikationsbias Forskellige måder at estimere GA	Alle rygere: OR 1,27 (1,21-1,33) 0-10 cig/dag: OR 1,25 (1,12-1,38) 11-20 cig/dag: OR 1,38 (1,23-1,55) Mulig dosis-respons sammenhæng med signifikant øget risiko ved ethvert dagligt forbrug men størst ved >20 cig/dag: OR 1,31 (1,19-1,45)
Kyrklund- Blomberg og Cnattingius, 1998 Sverige	Populationsbaseret registerstudie N=311.977 levendefødte singletons	Rygning under graviditeten	Ikke rygning	Præterm fødsel før GA 32 (1 %) og GA 33-36 (4,2 %)		Signifikant øget risiko for præterm fødsel bøde før og efters GA 32: <u><32 uger</u> 1-9 cig/dag

(1991 – 1993)					aOR 1,3 (1,2-1,5) 10+ cig/dag aOR 1,6 (1,4-1,8) <u>33-36 uger</u> 1-9 cig/dag aOR 1,1 (1,1-1,2) 10+ cig/dag aOR 1,4 (1,3-1,4) Dosis-respons-sammenhæng fundet med øget risiko ved rygning af 10 cig/dag og mere
---------------	--	--	--	--	---

Evidenstabel 1.7: Rygning og spontan abort

Forfatter, år land	Studiedesign	Intervention/ eksponering	Reference	Udfald	Bias	Risiko-estimat
Pineles et al., 2014 USA*	Systematisk review og metaanalyse 112 artikler publiceret fra 1956 - August 31, 2011 50 observationsstudier indgår i metaanalyse	Aktiv rygning blandt gravide kvinder	Ikke-rygere	Spontan abort	Stratificerer ikke på justeringsstatus i den summariske metaanalyse, men viser ingen signifikant forskel ml. crude og justerede studier. Funnel plots acceptabelt symmetriske, publikationsbias ikke væsentligt tilstede. Heterogenitet blandt de summariske studier var signifikant: $I^2=60\%$.	Summariske RR for spontan abort ved gravide der ryger ift. gravide der ikke ryger: RR 1,23 (1,16-1,30) (n=50 studier) Signifikant dosis- respons- sammenhæng fundet: relativ risiko for spontan abort øges med 1% for hver cigaret der ryges dagligt: RR 1,01 (1,01-1,02) (n=31 studier) Tidligere rygere havde ikke større risiko for spontan abort ift. gravide der aldrig havde røget: RRR 0,90 (0,69- 1,16) (n=7 studier)

					og udfald	
Waylen et al., 2009 England*	Systematisk review og metaanalyse 28 artikler inkl. i review, publiceret indtil maj 2007 7 studier inkluderet i metaanalysen omkring SAB	ART-kvinder der aktivt ryger cigaretter (n=211)	ART-kvinder der ikke ryger (matchede kontroller n=1.688)	Spontan abort, GA <20	Moderat heterogenitet, $I^2=45,4\%$ Publikationsbias kan ikke udelukkes.	Statistisk signifikant øget odds for spontan abort blandt ART-kvinder der ryger: uOR 2,65 (1,33-5,30) Men risikoen blev ikke-signifikant, når der blev taget højde for alder OR 1,88 (0,55-6,37)
Hyland et al., 2015 USA	Tværsnitsstudie N=77.805 kvinder, der deltog i Women's Health Initiative Observational Study Kvinder 50-79 år fra 40 klinikker	Rygning i deres reproduktive år (selvrapporteret)	Kvinder der aldrig havde røget	Spontan abort, GA <20 (selvrapporteret)	Kan ikke drage konklusioner om kausalitet da der ikke foreligger en tidsmæssig adskillelse mel. indsamling af data om eksponering og udfald- risiko for recall-bias	Statistisk signifikant øget odds for spontan abort blandt kvinder der røg i deres reproduktive år OR 1,16 (1,08-1,26)

Evidenstabel 1.8: Rygning og vuggedød

Forfatter, år, land	Studiedesign	Intervention / eksponering	Reference	Udfald	Bias	Risiko-estimat
Royal College of Physicians, 2010 England*	Metaanalyse 73 studier	Maternal rygning	Ikke-rygning under graviditeten	Vuggedød	Information er meget sparsom- hensvises til tidligere metaanalyse fra 2005 (Mitchell og Milerad) som denne er en opdatering af.	OR 2,94 (2,58-3,36)
Royal College of Physicians, 2010 England*	Metanalyse 16 studier Har også set på 8 studier hvor mødre ikke ryger, og der kun er paternel rygning eller rygning af anden medlem af husstanden	Maternel rygning	Ikke rygning	Vuggedød		Maternal rygning: 3,15 (2,58-3,85) Kun paternel rygning/andet medlem i husstanden ryger; 1,45 (1,07- 1,96)
Zhang & Wang	Metaanalyse	Rygning før og efter	Fremgår ikke klart		Fremgår ikke om data er selvrapporteret,	Prænatal rygning:

2013		graviditet			hvilke typer studier, der er tale om, eller hvordan der skelnes mellem maternal post- og prænatal rygning	OR 2,25 (2,03–2,50) Postnatal: OR 1,97 (1,77-2,19)
Kina*						

Evidenstabel 1.9: Rygning og væksthæmning

Forfatter, år, land	Studiedesign	Intervention/ eksponering	Reference	Udfald	Bias	Risiko-estimat
Delpisheh et al., 2006 England*	Review	Rygning	Ikke rygning	Fødselsvægt		Dosis-respons-sammenhæng fundet mellem tobaksforbrug og reduktion i fødselsvægt Reduktion i fødselsvægt: 174 (132-220) g.
Juárez & Merlo 2013 Sverige	Kohortestudie N=62.941 søskende fra 28.768 mødre med forskellige rygevaner Data fra svenske fødselsregistre (2001 – 2010)	Rygning (selvrapporteret)	Ikke rygning	Fødselsvægt i gram	Mulig bias ved selvrapporteret rygning under graviditet Ikke justeret for confounder	1-9 cig. /dag reducerede fødselsvægten med 162 g Storrigere havde reduceret fødselsvægten med 226 g.
England et al., 2001 USA	Prospektiv randomiseret studie Smoking Cessation in Pregnancy Project	Rygning (selvrapporteret) og urin-cotinin n=3.395 rygere med	Ikke rygning	Fødselsvægt		Faldende fødselsvægt med stigende selv-rapporteret tobaksforbrug, med

	(1987 – 1991)	børn født til termin				størst reduktion ved de lave tobaksforbrug.
Lieberman et al., 1994 USA	Kohortestudie N=11.177 singleton graviditeter til termin.	Rygning hele graviditeten Rygestop før 3. trimester	Ikke rygning	Lille i forhold til gestationsalder (SGA)	Ja, risikoen for SGA steg med cigaretforbruget størrelse i 3 trimester.	Ved rygestop før 3. trimester var der ikke øget risiko for SGA sammenlignet med ikke-rygere. Ved rygning i hele graviditeten var der en øget risiko for SGA: OR 2,20 (1,90- 2,54).
Spinillo et al., 1994 Italien	Case-kontrol studie af prospektiv data n=347 IUGR n=694 kontroller	Rygning	Ikke rygning	Intrauterin væksthæmning (IUGR)		IUGR hos rygere var OR 2,87 (2,17- 3,80)
Royal College of Obstetricians and Gynaecologists (RCOG), 2010 England*	Systematisk review 22 studier, baseret på data fra 347.553 gravide	Aktiv rygning	Ikke rygning	SGA Fødselsvægt Lav fødselsvægt (<2500 g)		Aktivt rygende gravide sammenlignet med ikke-rygere: SGA RR 1,5-2,5 Fødselsvægt gennemsnitlig reduktion

						på 250 g. Lav fødselsvægt: RR 1,82 (1,67-1,97)
Aagaard-Tillery et al., 2008 USA	Populationsbaseret retrospektiv analyse Singleton graviditeter til termin i perioden 1991 – 2001	Rygning	Ikke rygning	SGA		OR 3,53 (2,61-4,79)
Mehaffey et al., 2010 Canada	Tværsnitsstudie N=918 fødsler	Rygning i 1. trimester	Ikke-rygning	Fødselsvægt		Lav fødselsvægt: OR 6,7 (2,3-19,6) SGA OR 3,7 (1,6-8,8). For rygere (>10 cig/dag i 1.trimester) blev der fundet en reduktion i gnst. fødselsvægt ved termin fra 3681 g til 3310 g;
Kalinka et al., 1996 Polen	Case-kontrol studie n=92 cases	Rygning n=438 kontroller	Ikke-rygere n=438 kontroller	IUGR		Ved 6-10 cig/dag. og >10 cig/dag. var risikoen for IUGR

						øget hhv. x4 og x7 i forhold til hos ikke-rygere
Jacobsen et al., 1997 Norge* (Skandinavien)	Prospektiv multicenter studie N=1.552 skandinaviske gravide kvinder	Rygning	Ikke-rygere	SGA		Rygning omkring konceptionstidspunktet var en signifikant prædiktor for SGA.
Savitz et al., 2001 USA	Prospektiv cohorte. N=2.418	Rygning i graviditeten	Ikke-rygere	IUGR		Klar association og dosis-respons sammenhæng fundet mellem rygning og risiko for IUGR for 20+ cig/dag: RR 2,4 (1,4-4,0).
McCowan et al., 2010 New Zealand, Australien, England og Irland	Prospektiv multicenter cohorte studie N= 3513 nullipara Deltagende centre for- Screening for Pregnancy Endpoints (SCOPE)	Rygeophør i tidlig graviditet (før GA 15)	Ikke-rygere	SGA 376 SGA i GA 20		En uafhængig risikofaktor for SGA var rygning
McCowan et al.,	Prospektiv	Rygeophør i tidlig	Ikke rygere og	SGA		Ingen forskel i SGA

2009 New Zealand, Australien og England	kohortestudie N= 2.504 nullipara	graviditet 10 % med rygestop i tidlig graviditet.	fortsat rygere 10 % aktive rygere			hyppighed blandt ikke-rygere og rygestop i tidlig graviditet (begge 10%. 1,06 (0,67-1,68). Aktive rygere havde øget SGA risiko (17 %. OR 1,76 (1,03-3,02) end tidl. rygere.
Reeves Sog Bernstein, 2008 USA*	Review	Rygning i graviditeten	Ikke-rygere	Fødselsvægt og føtal vækst		Rygning medfører reduktion i fødselsvægt via påvirkning af specifikke antropometriske mål og den nyfødtes kropsbygning. Dosis-respons sammenhæng fundet mellem maternel rygning og fødselsvægt, specielt ved 3. trimester
Zarén et al., 2000 Sverige	Case-kontrol studie	Rygning i graviditet n=242 let-rygere n=308 storrygtere	Ikke-rygere n=306	Fødselsvægt og føtal vækst		Rygningens effekt på fødselsvægten var mest udtalt blandt drengebørn, således var vægtreduktionen

						hos drenge af storrygere 8,2 % (4,8 % for piger). Desuden signifikant mindre HO og BPD hos drenge men ikke hos piger, med tiltagende påvirkning ved stigende GA.
Bergsjø et al., 2007 Norge og Sverige	Multicenter populationsbaseret studie N=547 kvinder i 2. eller 3. graviditet Data fra ‘Successive Small-for-Gestational Age Births Study’ – prospective longitudinal study	Maternal rygning (31,9 % af 547)	Ikke rygere	Føtal vækst	Upålidelige menstruationsdatoer er en confounder i undersøgelser relateret til føtal størrelse til forsteralder.	Ingen statistisk 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 cig/dag;>10 cig/dag)

Mindre kritiske udfald ved rygning

Evidenstabell 1.10: Rygning og abstinenser

Forfatter, år, land	Studiedesign	Intervention/ eksponering	Reference	Udfald	Bias	Risiko estimat
Godding et al., 2004 Belgien	Prospektivt studie	Børn af storrygere n=17)	Børn af ikke-rygere n=16)	Abstinenser	10 ud af de 17 storrygere ammede, derfor kan cotinin koncentrationen i deres nyfødte være påvirket af nikotinen tilstede i moderens brystmælk	Abstinenser var højere hos nyfødte af rygere end hos kontrol børn på dag 1,2 og 4: -Dag 1:(4,5 +/- 1,1 versus 3,2 +/- 1,4; p=0,05); -Dag 2 (4,7 +/- 1,7 versus 3,1 +/- 1,1; p=0,002), - Dag 4 (4,7 +/- 2,1 versus 2,9 +/- 1,4; p=0,007).
Law et al., 2003 USA	Prospektivt studie	Rygning i graviditeten (selvrapporteret) Cotinin niveau i spyt n=27 nyfødte eksponeret for maternel rygning	Ikke-rygere n=29 nyfødte ikke eksponeret for røg	Abstinenser og nyfødte neuroadfaerd Brug af NICU Network Neurobehavioral Scale (NNNS)		Højere cotinin værdier var relateret til en højere total stress/abstinen-score ($r = 0,530$ $P < ,05$); mere CNS stress ($r = 0,532$; $P < ,05$); mere visuel stress ($r = 0,688$; $P < 0,05$), og højere score på 'excitability summary scale' ($r = 0,617$; $P < 0,05$). Et større antal

						cig/dag var relateret til en højere stress/abstinensscore ($r = 0,582$; $P < 0,05$), og mere CNS stress ($r = 0,561$; $P < 0,05$).
Garcia-Algar et al., 2001 Spanien	Pilotundersøgelse N=33 nyfødte	Rygning i graviditeten	Ikke rygere	Neonatal abstinens syndrom (NAS) hos nyfødte		Median-koncentrationen af cotinin i urinen var 195,4 ng/ml. Kun 6 nyfødte af mødre der røg mindre end 3 cig/dag havde lave niveauer af cotinin i urinen (<50 ng/ml).
Espy et al., 2011 USA	Prospektivt kohortestudie N=304	Rygning (selvrapporteret)	Ikke-rygere	Neonatal opmærksomheds-evne og stress niveau		Spædbørn eksponerede for tobak viste signifikant dårligere opmærksomheds færdigheder efter fødsel.
Pichini et al., 2000 Spanien	Prospektivt studie AMICS study N=429 mødre og	Rygning i graviditeten (selvrapporteret) Cotinin niveau	Nej	Biomarkører af føtal eksponering for cigarettrøg i slutningen af graviditeten	Inklusionskriteriet inkluderet kun enkelte fødsler og en tilstrækkelig mængde (> 1 ml) af de tre indsamlede	Urin-cotinin niveauet højere end 50 ng/mL blev fundet i 14% af selvrapporteret ikke eksponeret, ikke-rygere og i 28% af

	nyfødte	Ud af 429 gravide kvinder røg 34% i deres sidste trimester			biologiske prøver, hvilket førte til indsamling og analyse af 404 (70,5%) prøver fra navlesnoren, 226 (39,4%) maternel urinprøve og 164 (29%) nyfødte urinprøve	selvrapporteret eksponerer ikke-rygere.
Mansi et al., 2007 Italien	Kohortestudie Gravide kvinder 21-40 år	Maternal rygning af min. 5 cig/dag under hele graviditet Urin cotinin n=25	Ikke-rygere n=25	Neonatal adfærd ud fra Brazelton Neonatal Behavioral Assessment Scale (BNBAS)	Kvinders rygning under hele graviditeten er forbundet med irritabilitet hos det nyfødte barn	Neonatal cotinin niveauet i urinen var signifikant forbundet med moders daglig nikotinindtag ($r=0,618$, $p <0,005$)
Choo et al., 2004 USA	Prospektivt studie N= 29 gravide og deres nyfødte	Rygning - kvinder der fik metadon under graviditet (selvrapporteret) n=16 røg 10 cig/dag eller mindre n=13 røg 20 cig/dag eller mere		Neonatalt abstinens syndrom (NAS) i nyfødte født af mødre der røg	Justeret for maternel alder, etnicitet, maternel stofmisbrug	Nyfødte af mødre der røg >20 cig/dag havde signifikant højere NAS score på 9,8 vs. 4,8 og tog længere tid til at 'peak' (113,0 timer vs. 37,8 timer) end dem der røg <10 cig/dag

Evidenstabell 1. 11.: Rygning og risiko for diabetes som barn

Forfatter, år, land	Studiedesign	Intervention/ eksposering	Reference	Udfald	Bias	Risiko-estimat
Behl et al., 2013 USA*	Review 83 humane studier fundet, 13 om T1D	Maternal rygning under graviditeten	Ingen rygning under graviditeten	T1D og T2D	Workshop sponsoreret af National Institute of Environmental Health Sciences / National Toxicology	Intet polet risikoestimat da der ikke er lavet metaanalyse. Konkluderer ingen

	og 5 om T2D.				Program, U.S. Environmental Protection Agency og Food and Drug Administration National Center for Toxicological Research (FDA/NCTR). Ikke homogene studier.	sammenhæng ml. maternel rygning og risiko for udvikling af T1D i barnealderen. Inkonklusive resultater ift. sammenhæng mellem tobaksforbrug hos forældre under graviditeten og T2D i barndommen
Haynes et al., 2014 Australien	Prospektivt kohortestudie N=226,233 singleton fødsler (1998 – 2008)	Maternal rygning under graviditet	Igen rygning under graviditeter	T1D hos børn under 15 år n=287	Ingen kvantitativ information omkring mødrenes rygning, ej heller information om de røg hele graviditeten, eller kun i dele af graviditeten. Mulighed for residual confounding	Risiko for T1D i barnealderen unadjusted HR 0,76 (0,54-1,08)
Mattson et al., 2015 Sverige	Prospektivt case-kontrol studie Børn fra Skåne født ml. 1999 – 2005, som udviklede T1D	Maternal rygning under graviditeten. n= 319 cases	Ingen rygning under graviditeten. n= 956 kontroller	T1D	Selektionsbias: 3,1% ekskluderet pga. manglende info. om rygning under graviditet. Inkonsistens med	Maternel rygning i tidlig graviditet var associeret med øget risiko for udvikling af T1D som barn: 1-9 cig/dag: OR 2,83 (1,67-4,80)

	inden 01.05.2013.				andre lignende studier. Misclassification bias af rygning i database. Andre genetiske dispositioner ud over HLA.	>9 cig/dag: OR 3,91 (1,22-12,51) Denne sammenhæng forblev ved korrektion for genetisk disposition i form af HLA haplotype.
--	-------------------	--	--	--	--	--

Evidenstabel 1.12.: Rygning og risiko for GBS-infektion

Forfatter, år, land	Studiedesign	Intervention/eksponering	Reference	Udfald	Bias	Risiko-estimat
Terry et al., 1999 USA	Historisk review n=608 kvinder	Rygere	Ikke-rygere	gruppe B-streptococcal (GBS) kolonisering under graviditet		GBS for rygere var 33,1% mod 16,4% for ikke-rygere (P=0,012)

Regan et al., 1991 USA	Multicenter studie Vaginal infections and Prematurity study N=7742 kvinder	Rygere	Ikke-rygere	GBS kolonisering		P<0,001 Kvinder som aldrig havde røget havde lidt højere risiko for kolonisering i forhold til rygere.
Zusman et al., 2006 Brasilien	Prospektivt surveillance studie N=598	Rygere	Ikke-rygere	Maternal GBS kolonisering		Værdien af vækstfaktorer ved rygning i GBS kolonisering populationen var ikke helt tydelig

Evidenstabell 1.13.: Rygning og postpartum blødning

Forfatter, år, land	Studiedesign	Intervention/eksposering	Reference	Udfald	Bias	Risiko-estimat
Marchant et al., 2006	Case-kontrol studie N=243	Rygere	Ikke rygere	PPH eller Puerperal endometritis	Ikke målt blødning. Blandet udfald, både	OR 2,7 (1,8-3,9)

England	Kvinder med postpartum blødning (PPH) eller puerperal endometritis i op til 3 måneder fra fødsel.				PPH og endometritis Selvrapporteret rygning.	
Holm et al., 2012 Danmark	Historisk cohortestudie Alle kvinder der fødte i Danmark fra 2001 – 2008 N=382.266	Nuværende rygning	Tidligere rygning Aldrig røget	Blodtransfusion efter fødsel	Der er ikke justeret for confounders og der er ikke angivet konfidensintervaller.	Transfusion rate: Aktiv rygere: 1,92% Tidligere rygere: 2,20% Aldrig røget: 1,66

Evidenstabell 1.14.:Rygning og sphincterruptur

Forfatter, år, land	Studiedesign	Intervention/ eksponering	Reference	Udfald	Bias	Risiko-estimat
------------------------	--------------	------------------------------	-----------	--------	------	----------------

McPherson et al., 2014 England	Case-kontrol studie N= 16.920 Alle vaginale fødsler over 5 år på et fødested	Rygere	Ikke-rygere	Obstetrisk anal sphincterruptur (OASIS) (3,9 %)		OR 0,31 (0,21-0,46)
Räisänen et al., 2012 Finland	Historisk populationsbaseret register studie N=213.059 førstegangsfødende.	Rygere	Ikke-rygere (81,1%).	OASIS	Rygere: 0,7 %, ikke-rygere: 1,1 % Risiko reduktion 28% (6–38 %) justeret for baggrunds variable	
Stock et al., 2013 USA	Retrospektivt studie N=1.629 kvinder	Rygere	Ikke-rygere	Såarkomplikationer (infektion, sårruptur, sekundær operation)	.	OR 4,04 (1,4-12,2) Forekomst: 66 (7,3%)

Kritiske udfald ved passiv rygning

Evidenstabel 2.1.: Passiv rygning og abruptio placentae						
Forfatter, år, land	Studiedesign	Intervention/ eksposering	Reference	Udfald	Bias	Risiko-estimat
Tikkanen et al. 2006 Finland	Case-kontrol studie N=46.742 kvinder der fødte mellem 1997 – 2001, der var n=198 med abruptio placentae og n=396 kontrol	Paternoel rygning Maternal rygning	Ingen rygning blandt forældre	Placentaløsning		Paternoel rygning aOR 2,2 (1,3-3,6) Maternal rygning, aOR 1,8 (1,1-2,9) Begge rygere: aOR 4,8 (2,2-10,0)

Evidenstabell 2.2.: Passiv rygning og asfyksi under fødsel/Apgar score

Forfatter, år, land	studiedesign	Intervention/ eksponering	Reference:	Udfald	Bias	Risiko estimat
Zisovska et al., 2010 Makedonien	Historisk kohortestudie fra Obst. /gyn. klinik i Skopje. N=900 multipara, som indkom i fødsel	Nyfødte af mødre utsat for tæt passiv rygning i graviditeten, selv rapporteret (n=300)	Nyfødte af mødre ikke utsat for passiv rygning	Apgar < 6/5 min Umbilical pH (mean 7,17 + 0,25)	Ikke korrigert for confounders	P=< 0,01 P =< 0,05
Crane et al., 2011 Canada	Historisk kohortestudie N=11.852 2001 – 2009	Passiv rygning hos ikke-rygende gravide (selvrapporert) n=1.202 (11,1 %)	Gravide ikke utsat for passiv rygning n=10.650 (89,9 %)	Apgar < 7/5 min Neonatal genoplivning med trakeal intubation neonatale metaboliske abnormaliteter (ikke defineret)	Ikke korrigert for socioøkonomisk klasse. Risiko for recall bias	P=0,23 P=0,10

Evidenstabel 2.3.: Passiv rygning og foetus mortuus samt samt intrapartum/perinatal og tidlig neonatal død

Forfatter, år, land	Studiedesign	Intervention/eksponering	Reference:	Udfald	Bias	Risiko-estimat
Pineles et al., 2016 USA*	Systematisk Review og metaanalyse 200 studier i review 142 studier (6 pro- og 70 historiske kohortestudier, case-kontrol) i metaanalyse 10 studier undersøgte passiv rygning 26 % af studier udgår fra US, de øvrige fra 28 andre lande, overvejende I-lande	Selvrapporteret passiv rygning Nogle studier har vurderet ekspositionen vha. serum cotinin	Ikke utsat for passiv rygning	Dødfødsel GA 20-42 FV 400-1000 g. (7 studier) Tidlig neonatal død (indenfor 6-8 dage)	Omfattende udvalgte studier til metaanalysen, grundige analyser I pooling af resultater fra de heterogene studier. Dog skønnes risiko for publikation bias stor	Øget risiko for dødfødsel ved eksponering af passiv rygning: sRR 1,40 (1,06-1,85) Tidlig neonatal død: sRR 1,53 (1,15-2,04) Perinatal død_sRR 1,42 (1,10-1,85)
Varner et al., 2014 USA	Populations-baseret case–kontrol studie 5 forhåndsudvalgte, geografisk	Selvrapporteret ikke-ryger med serum cotinin > 0, < 3 ng/mL ved fødsel (= proxy for passiv		Dødfødsel (0,6 %) (\geq GA 20)	Korrigert for mange væsentlige confounders Eksklusion af	OR 2,06 (1,24-3,41) Dosis respons sammenhæng fundet

	forskellige, regioner. Indrulleret ved fødsel mellem marts 2006 – september 2008.	eksponering blandt ikke rygere)			provokerede senaborter.	
Leonardi-Bee et al., 2011 England*	Systematisk review og metaanalyse Artikler publiceret indtil marts 2009 19 artikler indgår i review 7 observationsstudier indgår i metaanalysen	Gravide kvinder udsat for passiv rygning - selvrapporteret el biokemisk bestemt	Gravide kvinder uden eksponering for passiv rygning	Dødfødsel Perinatal død	Primært selvrapporteret eksponeringsdata Pooler crude og justerede data i en samlet metaanalyse Ingen statistisk signifikant heterogenitet $I^2=3\%$ Risiko for recall-bias	Dødfødsel OR: 1,23 (1,09-1,38); 4 studier) Passiv rygning havde ingen signifikant effekt på perinatal og neonatal død
Crane et al., 2011 Canada	Historisk kohortestudie N=11.852 2001 – 2009	Passiv rygning hos ikke-rygende gravide (selvrapporteret) n=1.202 (11,1 %)	Gravide ikke udsat for passiv rygning n=10.650 (89,9 %)	Dødfødsel	Justeret for maternel alder, paritet, partnerstatus, arbejdsstatus, uddannelsesniveau, BMI, alkohol- og narkotikaforbrug, og svangerskabs alder. Ikke korrigert for socioøkonomisk klasse. 19% ekskluderet pga. mgl. oplysning om	Fosterdød OR 3,35 (1,16-9,72) P=0,026

					rygestatus Recall og sandsynlig detention bias	
Hyland et al., 2015 USA	Tværsnitsstudie, retrospektivt Historisk data fra Women's Health Initiative Observational Study baseret på spørgeskema for 50- 79 årige, på 40 center i USA mellem 1993 – 1998 N=77.805	Passiv-rygning (selvrapporteret)		Dødfødsel (selvrapporteret)	Recall bias Ved højeste mængde passiv rygning > 10 timer dag, findes øget risiko for dødfødsel OR 1,55 (1,2-1,97) Tendens til dosis- respons- sammenhæng	

Evidenstabell 2.4.: Passiv rygning og misdannelser

Forfatter, år, land	Studiedesign	Intervention/ eksponering	Reference	Udfald	Bias	Risiko-estimat
Hoyt et al., 2016 USA	Case-kontrol studie Data fra National Birth Defects Prevention Study, USA. Børn født fra 1997 – 2009	Gravide kvinder utsat for passiv rygning 18.762 cases	Gravide kvinder uden eksponering for passiv rygning 7.747 kontroller	Misdannelser - samlet og opdelt på større misdannelser	Mulighed for recall bias	Neuralrørsdefekter OR 1,66 (1,22-2,25) Læbe-ganespalter OR 1,24 (1,05-1,46) Læbe spalte OR1,41 (1,10-1,81) Nyre agenesi OR 1,99 (1,05-3,75) Amniotic band syndrome OR 1,66 (1,10-2,51) Atrium septum defekter OR 1,37 (1,09-1,72) Spina bifida OR 1,49 (1,20-1,86)
Sabbagh et al., 2015	Systematisk review og metaanalyse	Gravide kvinder utsat for passiv	Gravide kvinder uden eksponering for	Læbe-gane spalte	Risiko for recall-bias da alle studier var case-kontrol studier	Maternal passiv rygning var associeret med øget risiko for læbe-

Saudi-Arabien*	14 artikler; alle case-kontrol studier publiceret fra 1980 – 2013	rygning	passiv rygning		De scorede studierne mht. risiko for bias; heraf havde 11 lav bias score, 3 havde moderat til høj bias score. Funnel plot indikerede ingen publikationsbias.	ganespalte OR 2,11 (1,54- 2,89)
Leonardi-Bee et al., 2011	Systematisk review og metaanalyse	Gravide kvinder utsat for passiv rygning - selvrapporteret el biokemisk bestemt	Gravide kvinder uden eksponering for passiv rygning	Misdannelser- samlet og opdelt på større misdannelser	Primært selvrapporteret eksponeringsdata Pooler crude og justerede data i en samlet metaanalyse Ingen statistisk signifikant heterogenitet $I^2=3\%$ Risiko for recall-bias	Passiv rygning var statistisk signifikant associeret med øget risiko for medfødte misdannelser OR 1,13 (1,01-1,26) Hjertemisdannelser (2 studier): "Conotrunkal hjertemisdannelse" OR 1,30 (0,85-2,10) Kryptorkisme: OR 1,55 (0,95-2,54) CNS (2 forskellige studier): Neuralrørsdefekt: OR 1,20 (0,83-1,73) Ansigt, øjne, ører og nakkedefekter (4 studier):
England*	Artikler publiceret indtil marts 2009 19 artikler indgår i reviewet 7 observationsstudier indgår i metaanalysen					

						Læbe-gane spalte (2 studier): OR 1,09 (0,93-1,27)
Crane et al., 2011 Canada	Historisk kohortestudie N=11.852 2001 – 2009	Passiv rygning hos ikke-rygende gravide (selvrapporteret) n= 1202 (11.1 %)	Gravide ikke utsat for passiv rygning n= 10.650 (89.9 %)	Medfødte misdannelser	Ikke korrigert for socioøkonomisk klasse. Risiko for recall-bias Rapporterer kun univariate resultater for medfødte misdannelser	13,06 % af mødre eksponert for passiv rygning og 11,49 % af mødre ikke eksponert fikk børn med medfødte misdannelser
Salmasi et al., 2010 Canada	Systematisk review og metaanalyse 76 artikler inkluderet: case-kontrol og cohorte studier 12 artikler omkring medfødte misdannelser 10.474 kvinder utsat for passiv rygning og 26.541 kvinder uden eksponering for passiv rygning - publiceret fra	Gravide kvinder utsat for passiv rygning Selvrapporteret el. biokemisk bestemt	Gravide kvinder uden eksponering for passiv rygning	Medfødte misdannelser	Baseret på ikke-justerede estimer Generelt en høj I^2 , som udtryk for betydelig grad af heterogenitet Funnel plots antyder lille grad af publikationsbias Risiko for recall-bias	Maternal passiv rygning var associeret med øget risiko for medfødte misdannelser OR 1,17 (1,03-1,34)

	1966/1980 – 2009					
Wang et al., 2004 Kina*	Metaanalyse 10 studier publiceret fra 1996 – 2012	Gravide kvinder udsat for passiv rygning	Gravide kvinder uden eksponering for passiv rygning	Neuralrørsdefekter	Funnel plot indikerede ikke publikationsbias	Fandt en sammenhæng mellem maternel passiv rygning og risiko for neuralrørsdefekter; OR 1,82 (1,46-2,27).

Evidenstabel 2.5.: Passiv rygning og præterm fødsel

Forfatter, år, land	Studiedesign	Intervention/ eksponering	Reference	Udfald	Bias	Risiko-estimat
---------------------	--------------	------------------------------	-----------	--------	------	----------------

Salmasi et al., 2010	Systematisk review, metaanalyse, 18 studier inkluderet omhandlende præterm fødsel	Gravide kvinder utsat for passiv rygning Selvrapporteret el. biokemisk bestemt	Gravide kvinder uden eksponering for passiv rygning	Præterm fødsel før GA 37	Baseret på ikke-justerede estimater Generelt en høj I^2 , som udtryk for betydelig grad af heterogenitet Funnel plots antyder lille grad af publikationsbias Risiko for recall-bias Heterogen ”eksposition”, nogle baseret på biokemisk analyse andre på spørgeskema.	RR 1,07 (0,93-1,22)
-----------------------------	--	---	---	--------------------------	---	---------------------

Evidenstabell 2.6.: Passiv Rygning og spontan abort

Forfatter, år, land	Studiedesign	Intervention/ eksponering	Reference	Udfald	Bias	Risiko-estimat
Pineles et al., 2014 USA*	Systematisk review og metaanalyse Artikler publiceret fra 1956 – 31. april 2011 112 artikler indgår i reviewet 17 studier indgår i den summariske metaanalyse	Gravide kvinder udsat for passiv rygning	Gravide kvinder uden eksponering for passiv rygning	Spontan abort	Ingen statistisk signifikante publikationsbias Ingen ”conflict of interest declared”	Passiv rygning var ikke statistisk signifikant associeret med øget risiko for spontan abort: RR 1,11(0,95-1,31) (17 studier)
Leonardi-Bee et al., 2011 England* <i>Obs. alle 6 studier indgår i Pineles et al. 2014</i>	Systematisk review og metaanalyse Artikler publiceret indtil marts 2009 19 artikler indgår i reviewet 6 studier indgår i	Gravide kvinder udsat for passiv rygning	Gravide kvinder uden eksponering for passiv rygning	Spontan abort (GA <20 uger)	Selvrapporteret eksponeringsdata for 5 ud af 6 studier Pooler crude og justerede data i en samlet metaanalyse Statistisk signifikant heterogenitet: $I^2=66$	Passiv rygning var ikke statistisk signifikant associeret med øget risiko for spontan abort: OR 1,17 (0,88-1,54)

	metaanalysen				%	
Evidenstabell 2.7: Passiv rygning og vuggedød						
Hyland et al., 2015 USA	Tværsnitsstudie N=77.805 kvinder, der deltog i Women's Health Initiative Observational Study	Kvinder der aldrig havde røget, men utsat for passiv rygning gennem livet -selvrapporeteret	Kvinder der aldrig havde røget og ikke havde været eksponeret for passiv rygning gennem livet - selvrapporeteret	Spontan abort (GA <20 uger) - selvrapporeteret	Kan ikke drage konklusioner om kausalitet da der ikke foreligger en tidsmæssig adskillelse ml. indsamling af data om eksponering og udfald Risiko for recall-bias	Statistisk signifikant øget odds for SAB blandt kvinder med højeste eksponering for passiv rygning: OR 1,17 (1,05-1,30)

Forfatter, år, land	Studiedesign	Intervention/ eksponering	Reference	Udfald	Bias	Risiko-estimat
Royal College of Physicians. RCP, 2010	Metaanalyse 16 studier Har også set på 8 studier, hvor mødre ikke ryger, og der kun er paternel rygning eller rygning af anden medlem af husstanden	Maternal rygning (dvs. postnatal eksponering) el. Paternel rygning	Ikke rygning postnatalt Ingen i husstanden ryger	Vuggedød	.	Maternal rygning: OR 3,15 (2,58-3,85) Kun paternel rygning/andet medlem i husstanden ryger: pooled OR 1,45 (1,07-1,96)

Evidenstabel 2.8.: Passiv rygning og væksthæmning

Forfatter, år, land	Studiedesign	Intervention/ ekspонering	Reference	Udfald	Bias	Risiko-estimat
Leonardi-Bee et al., 2008 England*	Systematisk review og metaanalyse 58 studier (23 prospektive og 30 retrospektive) 26 studier med i metaanalyse med LBW som udfald	Gravide utsat for passiv rygning	Gravide ikke utsat for passiv rygning	Lav fødselsvægt og SGA		Passiv rygning medførte reduktion i fødselsvægt på hhv. 33 g (16-51) og 40 g (26-54) for prospektive og retrospektive studier. Signifikant øget risiko for lav fødselsvægt på hhv. OR 1,32 (1,07-1,63) og OR 1,22 (1,08- 1,37) for prospektive og retrospektive studier. SGA hyppigheden kun signifikant øget blandt de retrospektive studier OR 1,21 (1,06-1,37).
Winham et al., 1999 USA	Historisk studie Ikke-rygere kvinder med singleton fødsler i 1986 – 1987	Gravide ikke rygere utsat for passiv rygning 1 time eller mere (+ paternel rygning)		Lav fødselsvægt og SGA		Passiv rygning gav ikke tendens til øget risiko for lav fødselsvægt, men fandt tendens til øget risiko for lav fødselsvægt og SGA

	N=992					til termin (hhv. OR 1,8. (0,6-4,8) og OR 1,4. (0,8-2,5). Ved data pooling blandt 16 andre studier i litteraturen fandtes en OR for SGA på 1,0-2,2, med et statistisk signifikant vægtet gennemsnit på 1,2 (1,1-1,3).
Misra & Nguyen, 1999 USA*	Review fra Workshop on Environmental Tobacco Smoke Risk Assessment i 1998	Gravide utsat for passiv rygning		LBW og SGA		Passiv rygning øger risikoen for lav fødselsvægt 1,5-4 gange, SGA 2-4 gange og reduktion i fødselsvægt på 25-90 g, efter justering for GA.

Kritiske udfald ved røgfri tobak

Evidenstabell 3.1.: Røgfri tobak og abruptio placentae

Forfatter, år, land	Studiedesign	Intervention/ ekspонering	Reference	Udfald	Bias	Risiko-estimat
England et al., 2012 USA	Case-kontrol studie, Alaska 1997-2005. Cases 844 fødsler med præterm fødsel, gestationel hypertension eller placentaløsning.	Brug af røgfri tobak; Iqmik eller snus.	Ikke rygning eller forbrug af tobaksprodukter.	Placentaløsning		aOR 1,11 (0,53-2,33)
Hurt et al., 2005 USA	Kohortestudie	Brug af røgfri tobak; Iqmik (selvrapporteret) Cotinin målinger i blod	Ikke rygning eller forbrug af tobaksprodukter.	Lipsitz neonatal withdrawal score (neuro-adfærd)	Selvrapporteret, recall bias Ingen confounder kontrol	Iqmik-brugere havde højere max-værdier inden for de første 3 levedøgn (p=0,034); og højere gennemsnit fra 4 til 36 timer postpartum (p=0,036)

Evidenstabell 3.2.: Røgfri tobak og foetus mortuus og tidlig neonatal død

Forfatter, år, land	Studiedesign	Intervention/ eksponering	Reference	Udfald	Bias	Risiko-estimat
Inamdar et al., 2014 Saudi Arabien & England	Review og metaanalyse 9 studier (7 cohorte, 1 case-kontrol, 1 tværsnitsstudier)	Brug af røgfri tobak (Iqmik, snuff, commercial chew) (selvrapporteret)	Ikke brug af røgfri tobak	Dødfødsel (4 cohortestudier)	Moderat heterogeneity (52%) Fleste studier rapporterede ikke mængde af smokeless tobacco, men frekvens af brug De fleste studier korrigerede for confounders, kun ca. halvdelen for væsentligste (rygning, alder, SES, BMI, co-morbiditet, ingen korrigerede for misbrug) Recall bias, performance bias og detection bias	Estimater for unadjusted OR mellem 1,60 (1,15-2,21) – 4,57 (1,13-18,43).
Baba et al., 2014 Sverige, <i>samme, men større cohorte som</i>	Registerbaseret historisk cohorte 1999 – 2010	Selvrapporteret brug af snus (og rygning) ved GA 15;	Ikke brugere af snus	Dødfødsel (GA \geq 28 (0,3 %)) <u>Tidlig neonatal død</u> (\leq 7dg pp, GA \geq 22)	Korrigert for maternelle karakteristika; alder, paritet, BMI, og SES. Recall bias for Aktive brugere af	<u>Dødfødsel</u> Stopede brug af snus aOR 0,73 (0,50-1,06)

<p><i>“England et al, 2003” i Inamdar reviewet (og “Wikstrøm et al, 2010” I Pineles reviewet)</i></p>	<p>Kvinder født i Sverige, Danmark, Norge, Finland og Island N=948.137</p>			(0,1 %))	<p>information om brug 3 mdr. før graviditet.</p> <p><u>Tidlig neonatal død</u> Stoppede brug af snus aOR 1,06 (0,64-1,78)</p> <p>Aktive brugere af snus aOR 0,75 (0,35-1,58)</p>	<p>snus aOR 1,43 (1,02-1,99)</p>
<p>Gupta & Subramoney, 2006 Indien</p>	<p>Populationsbaseret prospektivt kohorte N=1.217</p>	<p>Maternal brug af røgfri tobak (17 %)</p>		Dødfødsel (GA >20)	<p>Demografiske og maternelle variabler, der var forbundet med enten dødsfald eller tobaksrygning (OR > eller = 1,5), blev inkluderet som potentielle confounder</p>	<p>Røgfri tobaksbrug under graviditeten øger risikoen for dødsfald</p> <p>8,9 % af kvinder der brugte røgfri tobak havde en dødfødsel sammenlignet med 3,1 % blandt ikke brugere</p> <p>OR 2,6 (1,4-4,8)</p>
<p>Pratinidhi et al., 2010 Indien</p>	<p>Kohorte N=705</p>	<p>Maternal brug af Mishri Nn218 (30.9 %)</p>	<p>Gravide der stoppede brugen af Mishri under graviditeten</p>			<p>Antal dødfødsler var betydeligt højere blandt Mishri-brugere</p>

Wikstrom et al., 2010	Populationsbaseret kohorte	Brug af snus n=7.629 "let-rygere" (1-9 cig/dag) n=41.488 "storrygere" (>10 cig/dag) n=17.014	Ikke rygere n=504.531	Dødfødsel og præterm dødfødsel (<37 uger)	Justeret for confounders: moderens alder ved fødslen, BMI ved tidlig graviditet, paritet, uddannelsesniveau, kronisk hypertension, og prægestations-diabetes	Anvendelse af svensk snus under graviditeten var forbundet med en øget risiko for dødfødsel aOR 2,1 (1,3-3,4).
------------------------------	----------------------------	---	--------------------------	---	---	--

Evidenstabell 3.3.: Røgfri tobak og præeklampsi

Forfatter, år,	Studiedesign	Intervention/	Reference	Udfald	Bias	Risiko-estimat
----------------	--------------	---------------	-----------	--------	------	----------------

land		eksponering				
Wikström et al., 2010	Populationsbaseret kohorte	7.555 snus-brugere (ikke rygere)	Ikke tobaksbrugere	Præeklampsi		aOR 1,11 (0,9-1,28)
Sverige	1999 – 2006 N=612.712					
England et al, 2003	Case-kontrol studie Data fra svenske fødselsregister (1999 – 2000)	789 snus-brugere (ikke rygere) 11.240 rygere	11.495 ikke-tobaks brugere	Præeklampsi		aOR 1,58 (1,09-2,27)

Evidenstabel 3.4.: Røgfri tobak og præterm fødsel

Forfatter, år, land	Studiedesign	Intervention/ ekspонering	Reference	Udfald	Bias	Risiko-estimat
Aadil et al., 2014 England*	Review (6 studier)	Brug af røgfri tobak (snus, chew tobacco, iqmk)	Ikke tobaks brugere	Præterm fødsel	Stor heterogenitet	Tre studier viser signifikant øget risiko for præterm fødsel, 3 gør ikke. ORs fra 0,69 (0,16-2,91) til 5,38 (3,24-8,92)
Dahlin et al., 2016 Sverige	Populationsbaseret kohortestudie Alle singleton fødsler i det svenska fødselsregister 1999 – 2012 N=1.301.377	Brug af røgfri tobak n=14.671 brugere af snus n=79.783 1-9 cig/dag n=28.459 storrygere	Ikke brug af røgfri tobak n=1.177.464	Præterm fødsel	Justeret for moders alder, paritet, BMI, familiesituation, uddannelsesniveau, fødselsland	Maternal brug af snus OR 1,58 (1,14-2,21) og rygning (1-9cig/dag) OR 1,61 (1,39-1,87) og storrygere OR 1,91 (1,53-2,39) var forbundet med en øget risiko for ekstrem tidlig fødsel. Ved ophør af tobaksbrug var der ingen øget risiko for præterm fødsel.
Wikstrom et al.,	Populationsbaseret	Brug af snus	Ikke rygere	Præterm dødfødsel	Justeret for confounders:	Snus brugere havde øget risiko for

2010 Sverige	kohorte	n=7.629 ”let-rygere” (1-9 cig/dag) n= 41.488 ”storrygere” (>10 cig/dag) n=17.014	n=504.531	(<37 uger)	moderens alder ved fødslen, BMI ved tidlig graviditet, paritet, uddannelsesniveau, kronisk hypertension, og prægestations-diabetes	dødfødsel OR 1,6 (1,1-2,3) og risikoen var højere for præterm dødfødsel OR 2,1 (1,3-3,4)
England et al., 2003 Sverige	Case-kontrol studie Data fra svenske fødselsregister (1999 – 2000)	789 snus-brugere (ikke rygere) 11.240 rygere	11495 ikke-tobaks brugere	Case-kontrol Data fra svenske fødselsregister (1999-2000)		Snus brugere havde øget risiko for præterm fødsel aOR 1,98 (1,46-2,68)
Steyn et al., 2006 Sydafrika	Kohortestudie N=1.593 kvinder fra Johannesburg og Soweto i 1990	Brug af røgfri tobak (6,1 %) eller rygning (7,5 %)	Ikke brugere af røgfri tobak	GA ved fødsel (præterm <36 uger), LBW og SGA	Justeret for GA, moderens alder, paritet	Kvinder der brugte snus havde en signifikant kortere GA end kvinder der ikke røg
Gupta & Sreevidya, 2004 Indien	Populationsbaseret kohortestudie N=1.217	Brug af tyggetobak under graviditet	Ikke brugere af røgfri tobak	GA ved fødsel og fødselsvægt	Moders alder	Præterm fødsel <37 uger OR 1,4 (1,0-2,1) og <32 uger OR 4,9 (2,1-11,8) og ved <28 uger OR 8,0 (2,6-27,2).
Pratinidhi et al.,	Kohortestudie	Brug af tyggetobak,	Gravide der stoppede brugen af Mishri	Præterm fødsel og		Mishri brugere havde højere risiko for pæterm fødsel

2010 Indien	N=705	'Mishri' n= 218 (30,9 %)	under graviditeten	perinatal udfald		(9,6 %) end ikke brugere (7,1 %)
Baba et al., 2013	Kohortestudie N=851.371 (1999 – 2010)	Brug af snus	Ophør af brug af snus	Præterm fødsel		Snus brugere havde øget risiko for dødfødsel aOR 1,43 (1,02-1,99)

Evidenstabell 3.5.: Røgfri tobak og spontan abort

Forfatter, år, land	Studiedesign	Intervention/ eksponering	Reference	Udfald	Bias	Risiko-estimat
Hoque et al. 2011 Bangladesh	Historisk cohorte N=150	Selvrapporteret brug af røgfri tobak	Ikke brug af røgfri tobak	Spontan abort		Risikoen for spontan abort var 2.3 gange højere blandt kvinder der havde brugt tyggetobak i flere år op til graviditeten

Evidenstabell 3.6.: Røgfri tobak og væksthæmning

Forfatter, år, land	Studiedesign	Intervention/ eksponering	Reference	Udfald	Bias	Risiko estimat
Baba et al., 2013 Sverige	Populationsbaseret kohortestudie Alle fødsler 1999 – 2010	Brug af snus	Ikke brug af tobak	SGA		Snus brugere havde øget risiko for SGA aOR 1,26 (1,09-1,46)

Kritiske udfald ved nikotinsubstitution

Evidenstabel 4.1.:Nikotinsubstitution og asfyksi

Forfatter, år, land	Studiedesign	Intervention/ ekspонering	Reference	Udfald	Bias	Risiko estimat
Coleman et al., 2012 England	Randomiseret kontrolleret dobbelt blindet, placebo N=1.050, 7 hospitaler	Rygning (selvrapporteret) > 5 cig/dag, randomiseret til transdermalt plaster m/u nikotin GA 12- 24. Kontrolleret hhv. 4 uge med spyt cotinin og udåndings CO + 4x understøttende tlf. samtaler undervejs.		(primært=abstinens) Apgar <7/5 min. Navlesnors arterie pH <7 Neonatale kramper	Midlertidige tilbagefald var ikke eksklusionsgrund	0,91 (0,45-1,80) 0,57 (0,17-1,97) 1,02 (0,29-3,54)

Evidenstabell 4.2.: Nikotinsubstitution og foetus mortuus, tidlig neonatal død

Forfatter, år, land	Studiedesign	Intervention/ekspонering	Reference	Udfald	Bias	Risiko-estimat
Strandberg-Larsen et al., 2008 Danmark	Prospektivt kohortestudie (1996 – 2002) N=87.032	Rygning (selvrapporteret) og brug af NRT (tyggegummi, plaster og inhaleret nikotin) ved GA 16-17, singleton (Inkluderet 60 % af populationen)		Dødfødsel (GA \geq 20, 0,6 %)	Uvist om NRT brugere kun midlertidigt anvendte NRT. Uvist om der var NRT brugere blandt ikke-brugere. Eksklusion af cases hvor informationer var mangelfulde. Korrigert for væsentlige potentielle confounders, inkl. Rygestatus hos partner. Dosis-respons-sammenhæng på rygning der henvises til Bjørnholt et al. 2016	<u>NRT/ikke-rygere</u> aHR 0,57 (0,28-1,16) <u>NRT/rygere</u> aHR 0,83 (0,34-2,00)
Coleman et al., 2015	Cochrane review	Brug af nikotinsubstitution (selvrapporteret og	Placebo RCT	Dødfødsel	Mgl blinding i et studie	Dødfødsel 1,24 (0,54-2,84)

England	N=1.777	kontrolleret med cotinin i spyt) Inklusion ca. GA 16, kontrol x 3-6 fra ca. GA 32(3 studier op til 24 mdr. PP)		Neonatal død	2 studier tillod midlertidige tilbagefalds episoder Generel lav ”adhærence” til NRT behandlingen	Neonatal død 0,66 (0,17-2,62)
----------------	---------	---	--	--------------	---	----------------------------------

Evidenstabell 4.3.: Nikotinsubstitution og misdannelser

Forfatter, år, land	Studiedesign	Intervention/ ekspонering	Reference	Udfald	Bias	Risiko-estimat
Berlin et al., 2014 Frankrig	RCT N=402 gravide kvinder som røg >5 cig/dag	Gravide kvinder, som røg ≥ 5 cig/dag – Nikotinplaster mellem 12. og 20. graviditetsuge	Placebo-plaster	Medfødte misdannelser	Først nikotinplaster efter organogenesen	NRT: 4/203 nyfødte: 2 % Placebo: 6/203 nyfødte: 3 % RR 0,66 (0,19-2,30)
Coleman et al., 2012 England	RCT N=1.050 gravide kvinder, som røg >5 cig/dag	Nikotinplaster + ”behavioral cessation support” mellem 12. og 24. graviditetsuge	Placebo-plaster +” behavioral cessation support”.	Medfødte misdannelser	Først nikotinplaster efter organogenesen.	OR 0,70 (0,30-1,66)
Morales-Suarez-Varela et al., 2006 Danmark	Prospektivt kohortestudie N=76.768 gravide	NRT n=250 benyttede NRT men ikke røg	Rygere Ikke-rygere n=20.603, der røg før uge 12.	Medfødte misdannelser, inddelt i alle og større	Risiko for recall bias Ikke skelnet mellem typer NRT, dosis eller varighed. Usikkert hvordan kvinder, der både har angivet rygning og NRT er opgjort. Ikke oplysninger om brug af andre lægemidler.	Alle misdannelser: RPR* 1,61 (1,01-2,58) Større misdannelser: RPR 1,13 (0,62-2,07)

Dhalwani et al., 2015 England	Historisk cohorte N=192.498 levendefødte børn	NRT n=2.677 var NRT-brugere.	Rygere og ikke-rygere n=9.980 var rygere	Større medfødte misdannelser		NRT vs. ikke-rygere, alle større misdannelser: aOR 1,12 (99% CI 0,84-1,48)
						NRT vs. ikke-rygere, respiratoriske misdannelser: aOR 4,65 (99% CI 1,76-12,25)
						NRT vs. rygere, alle misdannelser: aOR 1,07 (99% CI 0,78-1,47)
						NRT vs. rygere, respiratoriske misdannelser: aOR 3,49 (99% CI 1,05-11,62)

Evidenstabell 4.4.: Nikotinsubstitution og spontan abort

Forfatter, år, land	Studiedesign	Intervention/eksponering	Reference	Udfald	Bias	Risiko-estimat
Coleman et al., 2015 England*	Systematisk Cochrane review og metaanalyse 4 RCT studier indgår i metaanalysen 1.782 deltagere i metaanalysen I 3/4 studier røg kvinderne > 5 cig/dag, 1 studie > 1 cig/dag Publikationer til og med juli 2015	NRT i form af nikotinplaster el. tyggegummi el. "lozenge" og evt. samtidig undervisning i rygeophør til gravide kvinder der aktivt røg	Placebo plaster eller tyggegummi samt undervisning i rygeophør i 3 ud af 4 studier Et studie var non-placebo RCT og tilbød kun undervisning i rygeophør til kontrolgruppen	Spontan abort	Randomiseret efter forekomsten af mange tidlige aborter Ingen signifikant heterogenitet $I^2=0,0\%$ Har ikke lavet funnel plots pga. få inkluderede studier. Uvist om der er betydelig publikationsbias Resultater ikke stratificerede på NRT-type Risiko for potentielle bias blev vurderet for alle studier	Der er ikke en statistisk signifikant sammenhæng mellem brug af NRT og risikoen for spontan abort. RR 1,47 (0,45-4,77)
Oncken et al., 2008	Randomiseret kontrol	2 mg nikotingummi til rygestop under	Placebo	Spontan abort		Ingen sammenhæng fundet

USA		graviditeten n= 97	n= 87			
Pollack et al., 2007 USA	Open-label randomized trial N=181	NRT + cognitive behavior therapy (CBT) under graviditet n=100	CBT n=52	Spontan abort		Ingen sammenhæng fundet

Tobak og Amning

Evidenstabel 5.1.: Rygning og amning

Forfatter, år, land	Studiedesign	Intervention/ ekspонering	Reference	Udfald	Bias	Risiko estimat
Napierale et al., 2016 Polen*	Review 16 studier inkluderet	Rygning (ekspонering for nikotin via modermælk)	Ikke rygning	Vuggedød, infektion og kognitiv funktion		
Ilett et al., 2003 Australien	Observationsstudie	Rygning 15 ammende kvinder som røg		nikotin og cotinin koncentration hos spædbørn		Den absolute nikotin- og cotinin- niveau i barnet er vist reduceret med 70 % ved brug af et nikotinplaster på 7 mg ift. en dose på 21 mg
Gibson & Porter 2018 Australien	Kohortestudie Data fra Growing Up in Australia- Longitudinal Study N=5.107	Rygning under graviditet		Kognitiv funktion hos børn		Rygning under amning var ikke forbundet med nogen kognitive udfald hos børn

APPENDIKS 2: Søgeprofiler

Screening

Søgning efter relevante guidelines hos National Guideline Clearinghouse, Guidelines International Network, SBU (Sverige), Socialstyrelsen (Sverige), Svensk Förening för Obestetrik och gynekologi, Helsedirektoratet (Norge), Kundskabscenteret (Norge), SIGN (Skotland), FIGO, med søgetermene Tobacco AND pregnancy eller Smoking AND pregnancy. Kun guidelines, der havde håndtering af tobak i graviditeten som hovedtema, blev inkluderet. Det primære udgangspunkt er WHO's guideline "WHO recommendations for the prevention and management of tobacco use and secondhand smoke-exposure in pregnancy", 2013, scoret via AGREE II. Opdateret med søgning i Cochrane-databasen og PubMed med søgetermene "smoking", "tobacco" and "pregnancy". ((diagnosis"[Subheading] OR "diagnosis"[All Fields] OR "screening"[All Fields] OR "mass screening"[MeSH Terms] OR ("mass"[All Fields] AND "screening"[All Fields]) OR "mass screening"[All Fields] OR "screening"[All Fields] AND ("pregnancy"[MeSH Terms] OR "pregnancy"[All Fields] AND ("tobacco"[MeSH Terms] OR "tobacco"[All Fields] OR "tobacco products"[MeSH Terms] OR ("tobacco"[All Fields] AND "products"[All Fields]) OR "tobacco products"[All Fields])) AND Review[ptyp]).

Desuden er der søgt efter litteratur, erfaringer og praksis ift. screening og rygestopinterventioner i en dansk kontekst, herunder VBA-metoden (kort henvisning til rygestop), som flere danske hospitaler i dag arbejder med at implementere.

Interventioner

Søgning efter relevante guidelines og anbefalinger hos National Guideline Clearinghouse, Guidelines International Network, Sundhedsstyrelsen, SBU (Sverige), Socialstyrelsen (Sverige), Svensk Förening för Obestetrik och gynekologi, Helsedirektoratet (Norge), Kundskabscenteret (Norge), SIGN (Skotland), FIGO med søgetermene som Tobacco AND pregnancy eller Smoking AND pregnancy. Kun guidelines, der havde håndtering af tobak i graviditeten som hovedtema, blev inkluderede. Det primære udgangspunkt er WHO's guideline "WHO recommendations for the prevention and management of tobacco use and secondhand smoke-exposure in pregnancy", 2013, scoret via AGREE II. WHO tager udgangspunkt i Cochrane reviews, og vi har derfor suppleret med søgning efter nyere reviews og metaanalyser i Cochrane-databasen med søgetermene "smoking", "tobacco" and "pregnancy". For afsnittet om farmakologiske interventioner er der uddover anbefalinger fra WHO-guidelinien fra 2013 suppleret med anbefalinger fra pro.medicin.dk og Sundhedsstyrelsen. Desuden er der

søgt efter litteratur, erfaringer og praksis ift. screening og rygestopinterventioner i en dansk kontekst, herunder VBA-metoden (kort henvisning til rygestop), som flere danske hospitaler i dag arbejder med at implementere.

Risici ved rygning, passiv rygning og NRT

Misdannelser og aborter:

Søgestrategi for: Øger maternel rygning, passiv rygning og NRT i graviditeten risikoen for spontan abort?

Litteratursøgning afsluttet dato:

Databaser der er søgt i: Pubmed og Embase samt international guidelines

Søgestreng:

("Abortion, Spontaneous"[Mesh] OR "abortion" OR "miscarriage" OR "missed abortion" OR "complete abortion" OR "incomplete abortion" OR "spontaneous abortion") AND ("Smoking"[Mesh] OR "Tobacco Smoke Pollution"[Mesh] OR "Tobacco Use Cessation Products"[Mesh] OR "Tobacco Use Cessation"[Mesh] OR "active smoking" OR "nicotine substitution therapy" OR "maternal smoking" OR "smoking in pregnancy" OR "smoking during pregnancy")

Filter: Fuld tekst

Artikeltyper: review, systematiske review og metaanalyser

Sprog: Engelsk, dansk, svensk og norsk.

Søgestrategi for: Øger maternel rygning, passiv rygning og NRT i graviditeten risikoen for misdannelser?

Databaser der er søgt i: Pubmed og Embase samt international guidelines

Søgestreng:

("malformation" OR "birth defects" OR "congenital malformation" OR "congenital abnormalities" OR "Congenital Abnormalities"[Mesh]) AND ("Smoking"[Mesh] OR "Tobacco Smoke Pollution"[Mesh] OR "Tobacco Use Cessation Products"[Mesh] OR "Tobacco Use Cessation"[Mesh] OR "active smoking" OR "nicotine substitution therapy" OR "maternal smoking" OR "smoking in pregnancy" OR "smoking during pregnancy")

Filter: Fuld tekst

Artikeltyper: review, systematiske review og metaanalyser

Sprog: Engelsk, dansk, svensk og norsk.

Føtale og neonatale udfald:

Søgestrategi for: Har børn af gravide som ryger øget risiko for at udvikle abstinenser i første leveuge?

Der er søgt på PubMed, og i relevant litteraturs referencelister med søgeord som f.eks.: "neonatal withdrawal syndrome" OR "newborn behavior" OR "prenatal exposure nicotine" OR "postnatal exposure nicotine" OR "neonatal drug exposure" OR "finnigan score" AND "tobacco exposure" "Nicotine exposure" OR "Tobacco" OR "Maternal smoking"

Læst overskrifter, læst abstract og indsats i emneopdelt tabel (= 14)

Udfald i barndommen efter neonatalperioden

Søgestrategi for PICO-spørgsmål vedrørerende diabetes:

Søgedatabase: PubMed.

Søgning afsluttet d. 5.11.16

Søgeord: "Prenatal Exposure Delayed Effects"[Mesh], "prenatal care"[MeSH Terms], "postnatal"[All Fields], "exposure"[All Fields], "smoking"[MeSH Terms], "smoking"[All Fields], "Tobacco Smoke Pollution"[Mesh], "Tobacco Use Cessation Products"[Mesh], "Nicotine"[Mesh], "diabetes mellitus"[MeSH], "diabetes"[All Fields], "diabetes mellitus"[All Fields]

Afgrænsning: Studier publiceret inden for de sidste 10 år, menneskestudier. Reviews, metaanalyser og primærartikler skrevet på Engelsk.

Endvidere er der fundet enkelte artikler fra gennemgang af litteraturlister.

Riscisi ved røgfri tobak

Søgestrategi

Søgning på PubMed, og i relevant litteraturs referencelister med søgeord som f.eks.: "smokeless" "snus" "snuff" "oral tobacco" "chewing tobacco" AND "pregnancy" "infant" "miscarriage", "spontaneous abortion" "abruptio" "placenta*" "preterm", "stillbirth" "small for gestational age" "gestational age" "preterm" "intrauterine growth retardation" etc.

E-cigaretter

Søgestrategi

Søgning i PubMed og relevante referencelister med ord som ”e-cigarettes”, ”electronic cigarettes” electronic nicotine delivery systems” AND ”pregnancy” ”infant” ”miscarriage”, ”spontaneous abortion” ”abruptio” ”placenta*” ”preterm”, ”stillbirth” ”small for gestational age” ”gestational age” ”preterm” ”intrauterine growth retardation” etc.

Amning og tobak

Søgestrategi

Database: PubMed d. 30.08.2018.

Inklusionskriterier: engelsk, alle år, humans.

Søgeord ved første søgning: (Nicotine OR Tobacco OR Smoking OR Maternal smoking) AND (Lactation OR Breastfeeding OR Breastmilk) = 2160 hits

Søgeord og MeSHtermer ved anden søgning: (((((((((Nicotine) OR Tobacco) OR Smoking) OR Maternal smoking) OR ”Maternal smoking”) OR ”Smoking/adverse effects”[Mesh] OR ”Nicotine/adverse effects”[Mesh])) AND (((Lactation) OR Breastfeeding) OR Breastmilk) OR ”Breast feeding”[Mesh], OR ”Lactation”[Mesh])) AND (((Infant) OR Newborn) OR ”Infant”[Mesh]) OR ”Infant, Newborn”[Mesh])) = 1518 hits

Søgeord ved tredje søgning: Nicotine AND breastfeeding = 272 hits

Udvælgelse af litteratur er gjort på baggrund af PICO.

APPENDIKS 3: Screeningsmetoden Very Brief Advice

	Ja	Nej	
<p><i>"Har du røget op til din graviditet, eller mens du var gravid?"</i></p>			<p>Hvis ja, sæt kryds i "ja", og fortsæt til næste spørgsmål om tilbud om hjælp.</p> <p>Hvis nej, sæt kryds i "nej".</p> <p>Hvis kvinden fortæller, at hun er stoppet for nylig, fortsæt til næste spørgsmål om tilbud om hjælp.</p>
<p><i>"Det kan også være svært at stoppe med at ryge og holde fast i det. Den bedste måde at stoppe på er med rådgivning."</i></p> <p><i>"Vi har to gratis tilbud. Det ene er personlig rådgivning her på XXX / i kommunen. Det andet er telefonrådgivning hos Stoplinjen."</i></p>			

<p>Hvis kvinden ryger nu:</p> <p><i>"Skal jeg melde dig til et af dem med det samme?"</i></p> <p>Hvis kvinden har røget op til graviditeten eller i graviditeten:</p> <p><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."</i></p>		<p>Hvis der er interesse for et rygestopforløb på hospitalet eller i kommunen sættes kryds i "ja". Sammen med kvinden sendes en sms/ringes op til det kommunale rygestoptilbud eller hospitalets rygestoprådgiver.</p> <p>Hvis der er interesse for et forløb hos Stoplinjen, skal kvinden udfylde slippen, og klinikeren sender den til Stoplinjen, ELLER kvinden instrueres i på stedet at sende en sms til Stoplinjen.</p> <p>Hvis nej, sæt kryds i "nej" og sig: <i>Så får du lige folderne/kortet (XXX) med. Jeg spørger lige til det, næste gang vi ses igen.</i></p>
---	--	---

APPENDIKS 4: De 5 A'er

1. **ASK** the patient about smoking status at the first prenatal visit and follow-up with her at subsequent visits. The patient should choose the statement that best describes her smoking status:
 - A. I have NEVER smoked or have smoked LESS THAN 100 cigarettes in my lifetime.
 - B. I stopped smoking BEFORE I found out I was pregnant, and I am not smoking now.
 - C. I stopped smoking AFTER I found out I was pregnant, and I am not smoking now.
 - D. I smoke some now, but I have cut down on the number of cigarettes I smoke SINCE I found out I was pregnant.
 - E. I smoke regularly now, about the same as BEFORE I found out I was pregnant.If the patient stopped smoking before or after she found out she was pregnant (B or C), reinforce her decision to quit, congratulate her on success in quitting, and encourage her to stay smoke free throughout pregnancy and postpartum. If the patient is still smoking (D or E), document smoking status in her medical record, and proceed to Advise, Assess, Assist, and Arrange.
2. **ADVISE** the patient who smokes to stop by providing advice to quit with information about the risks of continued smoking to the woman, fetus, and newborn.
3. **ASSESS** the patient's willingness to attempt to quit smoking at the time. Quitting advice, assessment, and motivational assistance should be offered at subsequent prenatal care visits.
4. **ASSIST** the patient who is interested in quitting by providing pregnancy-specific, self-help smoking cessation materials. Support the importance of having smoke-free space at home and seeking out a "quitting buddy," such as a former smoker or nonsmoker. Encourage the patient to talk about the process of quitting. Offer a direct referral to the smoker's quit line (1-800-QUIT NOW) to provide ongoing counseling and support.
5. **ARRANGE** follow-up visits to track the progress of the patient's attempt to quit smoking. For current and former smokers, smoking status should be monitored and recorded throughout pregnancy, providing opportunities to congratulate and support success, reinforce steps taken towards quitting, and advise those still considering a cessation attempt.