

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

10. Olsen SF, Michaelsen KF, Rasmussen LB et al. Folsyre til kvinder, der planlægger graviditet – kun få følger anbefalingen. København: Ernæringsrådet, 2003.
11. Dolk HM, Nau H, Hummler H et al. Dietary vitamin A and teratogenic risk: European Teratology Society discussion paper. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1999; 83:31-6.
12. Li Z, Gindler J, Wang H et al. Folic acid supplements during early pregnancy and likelihood of multiple births: a population-based cohort study. *Lancet* 2003;361:380-4.
13. Katz J, West KP Jr., Khattry SK et al. Twinning rates and survival of twins in rural Nepal. *Int J Epidemiol* 2001;30:802-7.
14. Olsen SF. Commentary: Does use of food supplements influence the twin rate? New evidence from a randomized controlled trial. *Int J Epidemiol* 2001;30:807-8.
15. Rush D, Stein Z, Susser M. Diet in pregnancy: a randomized controlled trial of nutritional supplement. New York: Alan R. Liss, 1980.
16. Kramer MS. Balanced protein/energy supplementation in pregnancy (Cochrane Review). I: The Cochrane Library, Issue 2, 2000. Oxford: Update Software.
17. Atallah AN, Hofmeyr GJ, Duley L. Calcium supplementation during pregnancy for preventing hypertensive disorders and related problems (Cochrane review). I: The Cochrane Library, Issue 3, 2000. Oxford: Update Software.
18. Chappell LC, Seed PT, Briley AL et al. Effect of antioxidants on the occurrence of pre-eclampsia in women at increased risk: a randomised trial. *Lancet* 1999;354:810-6.
19. Olsen SF, Sørensen JD, Secher NJ et al. Randomised controlled trial of effect of fish-oil supplementation on pregnancy duration. *Lancet* 1992;339:1003-7.
20. Olsen SF, Secher NJ, Tabor A et al. Randomised clinical trials of fish oil supplementation in high risk pregnancies. *Br J Obstet Gynaecol* 2000; 107:382-95.
21. Onwude JL, Lilford RJ, Hjartardottir H et al. A randomised double blind placebo controlled trial of fish oil in high risk pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 1995;102:95-100.
22. Bulstra-Ramakers MT, Huisjes HJ, Visser GH. The effects of 3 g eicosapentaenoic acid daily on recurrence of intrauterine growth retardation and pregnancy induced hypertension. *Br J Obstet Gynaecol* 1995;102:123-6.
23. Helland IB, Saugstad OD, Smith L et al. Similar effects on infants of n-3 and n-6 fatty acids supplementation to pregnant and lactating women. *Pediatrics* 2001;108:E82.
24. Smuts CM, Huang M, Mundy D et al. A randomized trial of docosahexaenoic acid supplementation during the third trimester of pregnancy. *Obstet Gynecol* 2003;101:469-79.
25. Beaton GH. Iron needs during pregnancy: do we need to rethink our targets? *Am J Clin Nutr* 2000;72(suppl 1):265S-271S.
26. Dunn JT. Iodine supplementation and the prevention of cretinism. *Ann N Y Acad Sci* 1993;678:158-68.
27. Grandjean P, Weihe P, White RF et al. Cognitive deficit in 7-year-old children with prenatal exposure to methylmercury. *Neurotoxicol Teratol* 1997;19: 417-28.
28. Weihe P, Debes F, White RF et al. Miljøepidemiologisk forskning fører til sænkning af grænseværdien for kviksølv. *Ugeskr Læger* 2003;165:107-11.
29. Myers GJ, Davidson PW, Cox C et al. Prenatal methylmercury exposure from ocean fish consumption in the Seychelles child development study. *Lancet* 2003;361:1686-92.
30. Lyketsos CG. Should pregnant women avoid eating fish? Lessons from the Seychelles. *Lancet* 2003;361:1667-8.
31. Helland IB, Smith L, Saarem K et al. Maternal supplementation with very-long-chain n-3 fatty acids during pregnancy and lactation augments children's IQ at 4 years of age. *Pediatrics* 2003;111:e39-e44.
32. Leon D, Ben-Shlomo Y. Pre-adult influences on cardiovascular disease and cancer. I: Kuh D, Ben-Shlomo Y, eds. A life-course approach to chronic disease and cancer. Oxford: Oxford University Press, 1997:45-77.
33. Belizan JM, Villar J, Bergel E et al. Long-term effect of calcium supplementation during pregnancy on the blood pressure of offspring: follow up of a randomised controlled trial. *BMJ* 1997;315:281-5.
34. Sørensen N, Murata K, Budtz-Jørgensen E et al. Prenatal methylmercury exposure as a cardiovascular risk factor at seven years of age. *Epidemiology* 1999;10:370-5.
35. Rump P, Popp-Snijders C, Heine RJ et al. Components of the insulin resistance syndrome in seven-year-old children: relations with birth weight and the polyunsaturated fatty acid content of umbilical cord plasma phospholipids. *Diabetologia* 2002;45:349-55.
36. Campbell DM, Hall MH, Barker DJ et al. Diet in pregnancy and the offspring's blood pressure 40 years later. *Br J Obstet Gynaecol* 1996;103:273-80.
37. Shiell AW, Campbell DM, Hall MH et al. Diet in late pregnancy and glucose-insulin metabolism of the offspring 40 years later. *BJOG* 2000;107:890-5.
38. Signorello LB, Trichopoulos D. Perinatal determinants of adult cardiovascular disease and cancer. *Scand J Soc Med* 1998;26:161-5.
39. Hilakivi-Clarke L, Clarke R, Lippman M. The influence of maternal diet on breast cancer risk among female offspring. *Nutrition* 1999;15:392-401.
40. Sharpe RM, Skakkebaek NE. Are oestrogens involved in falling sperm counts and disorders of the male reproductive tract? *Lancet* 1993;341:1392-5.

Graviditet og tobak

En statusartikel med fokus på danske forhold

Kirsten Wisborg & Tine Brink Henriksen

Antallet af gravide rygere er faldende, men blandt de yngste, de enlige og dem med en kort skoleuddannelse er andelen fortsat høj. De skadelige virkninger af rygning er veldokumenterede: Rygning under en graviditet nedsætter chancen for, at graviditeten ender med fødsel til terminen af et levende barn, og rygning øger barnets sygelighed og risiko for død i det første leveår. Blandt faktorer, der potentielt kan forebygges, er rygning den enkeltfaktor, der kvantitativt har størst betydning for graviditetens forløb og det lille barns helbred. Rygeophør også efter graviditetens indtræden er vist at øge fødselsvægten samt nedsætte risikoen for præterm fødsel og død-

fødsel samt død i første leveår. I henhold til Sundhedsstyrelsens retningslinjer for svangreprofylakse skal gravide rygere tilbydes rygeafvænning. I et Cochrane-review konkluderer man, at intervention over for rygning under graviditet nedsætter antallet af gravide rygere og påvirker barnets fødselsvægt og risiko for for tidlig fødsel i positiv retning.

I årene 1989-1996 er andelen af gravide rygere i Århus faldet fra 34% til 21% [1]. Faldet er betinget både af et fald i antallet af kvinder, der ryger, før de bliver gravide, og en stigning i antallet af kvinder, der ophører med at ryge i starten af graviditeten. Andelen af rygere, der stopper med at ryge i starten af

Andelen af gravide, der ryger, har været faldende gennem de seneste ti år. Tallet er dog fortsat højt, specielt blandt de yngste og dem med kort skoleuddannelse. Rygning under graviditet er forbundet med en øget risiko for en række graviditets- og fødselskomplikationer og truer potentielt barnets helbred. I Danmark synes rygning blandt gravide at være den væsentligste risikofaktor, som det er muligt at intervenere over for.

graviditeten, er således steget fra 23% i 1989 til 39% i 1996. Også andelen af gravide, der dagligt ryger ti cigaretter eller mere, har været faldende i perioden. Andelen af rygere er højest blandt de yngste, de enlige og dem med en kort skoleuddannelse, blandt de arbejdsløse og blandt dem, der dagligt har et stort forbrug af kaffe. Dog er der også i disse grupper set en betydelig faldende tendens med hensyn til antallet af rygere. Sammenlignet med de øvrige nordiske lande ligger Danmark dog fortsat på en kedelig førsteplads med den højeste hyppighed af rygere blandt gravide.

Komplikationer

Rygning under graviditet øger risikoen for en række graviditets- og fødselskomplikationer, ligesom intrauterin eksponering for tobaksrøg er forbundet med en øget sygelighed og risiko for død i barnets første leveår [1, 2]. Tobaksrøg indeholder flere tusinde forskellige og potentielt skadelige kemiske stoffer. Man ved, at den fysiske afhængighed af tobak skyldes nikotinindholdet i tobakken, og at manglende tilførsel af nikotin til en ryger kan give abstinenssymptomer. Hvilken rolle nikotin spiller for tobaksrøgens skadevirkninger på graviditet og foster er utilstrækkeligt belyst [3], men resultaterne af dyrekperimentelle undersøgelser har antydnet, at nikotin kan spille en rolle for sammenhængen mellem intrauterin eksponering for tobaksrøg og risikoen for pludselig uventet spædbarnsdød og måske også for udvikling af adfærdsforstyrrelser hos barnet. Andre risici, der er forbundet med rygning, må nok snarere tilskrives molekylære og cellulære forandringer, der er forårsaget af et samspil af en række andre kemiske stoffer i tobaksrøg [3].

Spontan abort

Rygning opfattes typisk som en risikofaktor for spontan abort, men resultaterne fra de foreliggende undersøgelser er ikke entydige og en sammenligning af resultaterne fra de enkelte studier besværliggøres af, at der ikke har været konsensus om definitionen af spontan abort. Ydermere er de fleste undersøgelser baseret på retrospektivt indsamlede oplysninger om rygevaner, og i flere undersøgelser har man ikke taget højde for relevante konfoundere bl.a. alkoholforbrug. Endelig kan det ikke afvises, at selektionsbias kan have betydning for resulta-

terne i flere studier, idet der oftest kun er inddraget oplysninger om spontane aborter, der medfører hospitalisering. På baggrund af de foreliggende undersøgelser synes der ikke at være tilstrækkelig belæg for, at rygning øger risikoen for spontan abort.

Præeklamsi, placenta previa og abruptio placenta

Resultaterne af flere studier har vist, at rygere har en nedsat risiko for præeklamsi. Den eksakte mekanisme bag dette fund kendes ikke, men tobaksrøg indeholder thiocyanat, der har en kendt hypotensiv virkning, ligesom nikotin hæmmer dannelsen af føtalt tromboxan, der påvirker såvel karkonstriktionen som trombocytdannelsen. I et svensk, registerbaseret studie har man bekræftet sammenhængen mellem rygning og præeklamsi, men også vist, at den perinatale mortalitet er højere hos børn af rygere med præeklamsi end hos børn af ikkerygere med præeklamsi.

Gravide rygere har endvidere en øget risiko for placenta previa og abruptio placenta, hvilket er blevet tilskrevet dels en ændret ratio mellem placentas diameter og tykkelse, dels en nedsat blodgennemstrømning i placenta med deraf følgende hypoksiforandringer til følge.

Fødselsvægt

Børn født af rygere har en nedsat gennemsnitlig fødselsvægt og en øget risiko for at fødes med en fødselsvægt under 2.500 gram. Jo mere de gravide ryger, desto lavere er børnenes gennemsnitlige fødselsvægt, men sammenhængen synes ikke at være lineær. Det største fald i gennemsnitlig fødselsvægt ses ved lave eksponeringer, både når eksponering er målt på baggrund af selvrapporteringer af rygevaner og ved analyse af nedbrydningsprodukter fra nikotin [4]. Også udsættelse for passiv rygning synes i mindre grad at kunne påvirke fødselsvægten hos børn født af ikkerygere [5]. Hvis gravide tilbydes deltagelse i rygeafvænningsprogrammer, er det vist ikke alene at øge deres chance for rygeophør, men tillige at øge børnenes gennemsnitlige fødselsvægt i interventionsgruppen [6].

Præterm fødsel

Resultaterne af flere undersøgelser, herunder flere prospektive follow-upundersøgelser, har vist en sammenhæng mellem maternel rygning og præterm fødsel (<37 fulde gestationsuger), og risikoen blandt rygere sammenlignet med blandt ikke-rygere er 30-40% forøget [7]. Kun i få undersøgelser har man studeret rygnings indflydelse på fødsel før 32 fulde gestationsuger, men de foreløbige resultater peger i retning af en øget risiko. I tvillingegraviditeter har rygning betydelig indflydelse på den gennemsnitlige gestationsalder, og rygning synes også at øge risikoen for fødsel før 32 fulde gestationsuger. Forklaringen bag sammenhængen mellem rygning og præterm fødsel kendes ikke, men det er muligt, at både rygnings indflydelse på kvindens immunforsvar og en direkte påvirkning af karrene i placenta har betydning.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

Mortalitet

Rygning er i flere – men ikke alle – undersøgelser vist at øge risikoen for dødfødsel. De undersøgelser, hvor der ikke har kunnet påvises en sammenhæng mellem rygning og dødfødsel, er små og uden relevant konfounderkontrol, hvorfor disse resultater bør tillægges mindre betydning. I en dansk undersøgelse af 25.000 graviditeter baseret på prospektivt indsamlede oplysninger om rygevaner under graviditeten fandt man en fordobling af risikoen for dødfødsel blandt børn født af kvinder, der havde røget under graviditeten [8]. Kvinder, der opfører sig med at ryge i starten af deres graviditet har tilsyneladende den samme risiko for dødfødsel, som kvinder, der fra starten af deres graviditet har været ikkerygere. Samme fænomen gør sig gældende med hensyn til død inden for første leveår. Sammenlignet med børn født af kvinder, der ikke har røget under graviditeten, har børn født af kvinder, der har røget gennem hele graviditeten, næsten dobbelt så stor risiko for død inden for første leveår, mens børn født af mødre, der er stoppet med at ryge i starten af graviditeten, har den samme risiko som ikkerygeres børn.

Vuggedød

Eksposering for tobaksrøg in utero samt passiv eksposering postnalt øger begge risikoen for vuggedød. Rygning kan tænkes at øge risikoen for vuggedød via en ændring af de perifere kemoreceptorers sensitivitet over for hypoksiske perioder, via en øget risiko for kardiale arytmier eller via en nikotinmedieret øget risiko ved eksposering for visse bakterielle toksiner. I takt med den faldende forekomst af vuggedød, der først og fremmest skyldes ændringer i anbefalingerne vedrørende børns lejrning under søvn, står rygning tilbage som den vigtigste ætiologiske faktor, som det er muligt at intervenere over for.

Morbiditet

I flere undersøgelser har man vist, at rygning under graviditet øger risikoen for, at barnet i dets første leveår indlægges med luftvejslidelser, men også risikoen for indlæggelse med hud- og gastrointestinale symptomer synes at være forøget. Rygning under graviditeten er også mistænkt for at øge risikoen for visse medfødte misdannelser, spædbarnskolik, fedme i barnealderen samt adfærdsforstyrrelser hos barnet.

Intervention

15-40% af rygerne ophører med at ryge i forbindelse med graviditet. Rygeophør er hyppigst i starten af graviditeten, og chancen for rygeophør er stærkt afhængig af det antal cigaretter, den gravide røg før graviditeten. Jo flere cigaretter den gravide er vant til at ryge, desto mindre er chancen for rygeophør.

Effekten af rygeophør under graviditet er veldokumenteret [6], mens effekten af at reducere antallet af cigaretter kun er belyst i få undersøgelser [9]. I flere undersøgelser har man

I det seneste opdaterede Cochrane-review vedr. randomiserede og kvasirandomiserede interventionsstudier til belysning af effekten af en forebyggende indsats over for rygning under graviditet konkluderes det, at intervention reducerer antallet af gravide rygere og har en sandsynlig indflydelse på børnenes gennemsnitlige fødselsvægt samt forekomsten af lav fødselsvægt og præterm fødsel.

imidlertid påvist, at rygere, der nedsætter antallet af cigaretter, kompensationsryger, således at reduktionen i antallet af cigaretter ikke følges af en tilsvarende nedsat eksposering for tobaksrøg. Da der endvidere er belæg for, at også et moderat cigaretforbrug er skadeligt, må målet for intervention over for rygning under graviditet være et rygestop og ikke en reduktion i antallet af cigaretter.

I det seneste opdaterede Cochrane-review vedrørende randomiserede og kvasirandomiserede interventionsundersøgelser blandt gravide rygere konkluderes det, at intervention over for rygning under graviditet reducerer andelen af gravide, der ryger, og har en sandsynlig indflydelse på den gennemsnitlige fødselsvægt samt forekomsten af lav fødselsvægt og præterm fødsel [6]. I *review*'et indgår undersøgelser af meget varierende interventionsformer med stor spredning i intensitet og effektivitet, og de enkelte interventionsformer er ikke søgt vurderet. Danske undersøgelser har vist, at massekampagner rettet generelt mod gravides livsstilsvaner, ligesom uddannelse af en gruppe jordemødre og integration af rygeafvænning inden for rammerne af den normale svangreprofylakse ingen effekt har på gravides rygevaner [8]. Nikotinplastre har sammenlignet med placeboplastre ingen yderligere effekt på rygeophør under graviditet, hvorimod intensiv vejledning fra en specialuddannet jordemoder synes at kunne øge andelen af ikkerygere blandt gravide [10].

Korrespondance: *Kirsten Wisborg*, Perinatal Epidemiologisk Forskningsenhed, Gynækologisk-obstetrisk Afdeling Y, Skejby Sygehus, DK-8200 Århus N.
E-mail: kiwi@perinatal.dk

Antaget den 3. september 2003.
Århus Universitetshospital, Skejby Sygehus, Perinatal Epidemiologisk Forskningsenhed, Gynækologisk-obstetrisk Afdeling Y og Pædiatrisk Afdeling A.

Litteratur

1. Wisborg, K. Smoking and pregnancy. Århus: Aarhus Universitet, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, 2002.
2. Higgins S. Smoking in pregnancy. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2002;14:145-51.
3. Dempsey DA, Benowitz NL. Risks and benefits of nicotine to aid smoking cessation in pregnancy. *Drug Saf* 2001;24:277-322.
4. England LJ, Kendrick JS, Gargiullo PM et al. Measures of maternal tobacco exposure and infant birth weight at term. *Am J Epidemiol* 2001;153:954-60.
5. Lindbohm ML, Sallmen M, Taskinen H. Effects of exposure to environmental tobacco smoke on reproductive health. *Scand J Work Environ Health* 2002;28 Suppl:84-96.
6. Lumley J, Oliver S, Waters E. Interventions for promoting smoking cessation during pregnancy (Cochrane Review). I: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2002. Oxford: Update Software.

7. Shah NR, Bracken MB. A systematic review and meta-analysis of prospective studies on the association between maternal cigarette smoking and preterm delivery. *Am J Obstet Gynecol* 2000;182:465-72.
8. Wisborg K, Henriksen TB, Secher NJ. A prospective intervention study of stopping smoking in pregnancy in a routine antenatal care setting. *Br J Obstet Gynaecol* 1998;105:1171-6.
9. Li CO, Windsor RA, Perkins L et al. The impact on infant birth weight and gestational age of cotinine-validated smoking reduction during pregnancy. *JAMA* 1993;269:1519-24.
10. Wisborg K, Henriksen TB, Jespersen LB et al. Nicotine patches for pregnant smokers: a randomized controlled study. *Obstet Gynecol* 2000;96:967-71.

Alkohol i graviditeten: forbrug, holdninger, information og opsporing

Ulrik Kesmodel

I 1999 justerede Sundhedsstyrelsen sin anbefaling til gravide vedrørende alkohol: Undgå så vidt muligt alkohol i graviditeten; hvis du drikker alkohol, så drik aldrig mere end en genstand i døgnet; drik ikke hver dag [1]. Den videnskabelige dokumentation for de ændrede retningslinjer blev beskrevet i en bog, som sammen med en nydesignet pjece til de gravide blev udsendt til relevante læger og jordemødre i hele landet.

Den videnskabelige litteratur på området er siden blevet suppleret med en række studier, hvor man bl.a. har beskrevet sammenhængen mellem gennemsnitligt alkoholforbrug i graviditeten og risikoen for spontan abort, for tidlig fødsel, dødfødsel og forskellige aspekter af børns neuropsykologiske udvikling [2]. Tager man højde for en beskeden, men uundgåelig underrapportering af alkoholforbruget i studierne giver de samlet set ikke anledning til at ændre den nuværende anbefaling. Der mangler dog fortsat viden om alkohols betydning for især meget tidlige spontane aborter, og resultaterne vedrørende børns neuropsykologiske udvikling er ikke konsistente.

Det gennemsnitlige forbrug er imidlertid næppe et større problem i Danmark [3]. Det er derimod *binge drinking* (stort forbrug ved en enkelt lejlighed, oftest defineret som ≥ 5 genstande) [3, 4]. Dyrestudier peger samstemmende på, at *binge drinking* sandsynligvis er mere skadeligt end at indtage den samme mængde alkohol fordelt over længere tid, men de få studier, der findes med mennesker, er med enkelte undtagelser metodemæssigt svage [4].

Vores viden om effekterne af *binge drinking* hos mennesker, herunder om der er særlige tidspunkter i graviditeten, hvor fosteret er særlig påvirkeligt, er derfor beskeden. Indtil resultaterne af en række igangværende studier i løbet af de kommende år foreligger, må *binge drinking* fortsat frarådes.

Forbrugsmønstre

Det gennemsnitlige alkoholforbrug i graviditeten er lavt, ca. en genstand om ugen [5]. Godt 20-30% af de gravide er helt afholdende, mens kun 1% drikker >6 genstande om ugen [3]. To

tredjedele af forbruget udgøres af vin og en fjerdedel af øl. Resten er ligeligt fordelt på hedvin og spiritus. Alkopops (sodavand med alkohol) er derimod ikke slået an hos de gravide. Hovedparten af forbruget sker i forbindelse med måltider, især torsdag, fredag og lørdag aften [3]. Forbruget synes i det væsentlige at være uændret fra perioden før Sundhedsstyrelsen justerede sin anbefaling til efter [6].

I andet trimester drikker 25% af de gravide imidlertid mere end en genstand på de dage, hvor de drikker alkohol [3] og overskrider således Sundhedsstyrelsens anbefaling om højst en genstand i døgnet [1].

Binge drinking praktiseres især i de første uger af graviditeten, før kvinderne opdager, at de er gravide (Fig. 1) [3, 4]. Fænomenet rapporteres af ca. 50% af de gravide i storbyer og lidt færre i mindre provinsbyer (Fig. 1). *Binge drinking* hænger sammen med paritet, idet førstegangsfødende har en større risiko for at have *binge*-episoder i det hele taget og for at have et større antal episoder end flergangsfødende [3].

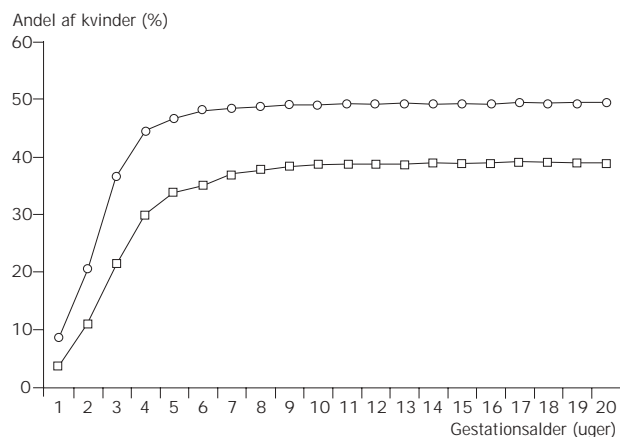


Fig. 1. Kumuleret andel af kvinder, der rapporterer *binge drinking* (indtagelse af ≥ 5 genstande ved en enkelt lejlighed) i de første 20 uger af graviditeten. Cirkler: Århus, 1998 (n = 426). Firkanter: Fredericia, 2000 (n = 463). Gestationsalder beregnet fra sidste menstruations første dag. Data fra Århus er gengivet med tilladelse fra [3].