

Toxikologiska risker vid graviditet och amning

Vetenskapligt underlag inför revideringen av Livsmedelsverkets
kostråd för gravida och ammande



**LIVSMEDELS
VERKET**

SWEDISH NATIONAL
FOOD ADMINISTRATION

Innehåll

Alkohol vid graviditet	2
Alkohol och fosterpåverkan	2
Slutsatser	4
Referenser	4
Alkohol vid amning	6
Slutsatser	7
Referenser	7
Bakgrund till kostråd om vitamin A under graviditet	9
Bakgrund till kostråden	9
Ett urval av referenser	10
Konsumtionsråd till gravida och ammande om hälsokostprodukter inklusive vitaminer och mineraler	12
Bakgrund	12
Uppdatering av konsumtionsråden till gravida om hälsokostprodukter inklusive vitaminer och mineraler	13
Allmänna slutsatser	18
Koffein under graviditet	19
Sammanfattning	19
Syfte	19
Sammanfattning av studier funna via litteratursökning i MEDLINE av intag av koffein/kaffe/te och missfall under tiden 1 mars 2002 – 15 november, 2007... 19	
Addendum 2008-03-14	21
Referenser	23

Alkohol vid graviditet

Fredrik Spak, docent, Göteborgs universitet, 2007

Alkohol och fosterpåverkan

Fosterpåverkan av alkohol är känd sedan tusentals år. Indelningen av grupper av skador, och definitionerna av dessa syndrom, varierar. Uppmärksamheten på FASD (fetal alcohol spectrum disorders) kom på 70-talet även om det vetenskapligt beskrivits på 70-talet. Under 90-talet kom flera kriterielistor, t.ex. FASD Washington criteria, 2000, omfattande 4 kriterier: karaktäristiska ansiktsdrag, CNS skada/dysfunktion, tillväxthämning, och alkoholexposition under graviditet.

IOM (Institute of medicine) indelade 1996 gruppen i FAS (Fetalt alcohol syndrome) med fastställd alkoholexposition hos modern, FAS utan fastställd alkoholexposition hos modern Partiell FAS med fastställd alkoholexposition hos modern, Alcohol-related birth defects, ARBD, och Alcohol-related neurodevelopmental disorder, ARND. Enligt Hoyme et al föreligger en lång rad problem med dessa definitioner. (Hoyme et al. Pediatrics 2005;115:39-47).

Utöver fosterskador enligt ovan kan alkohol ge upphov till missfall, förlossningskomplikationer, för tidig födsel och låg kroppsvikt.

För att fastställa samband mellan alkoholexposition och påverkan på foster måste man också mäta alkoholexpositionen. Eftersom alkohol passerar fritt över placenta mäter man av praktiska skäl kvinnans konsumtion. Detta sker med olika mått; vanligast är QF, kvantitet-frekvens (quantity-frequency). (Dawson and Room, 2000) Man erhåller högre tal för konsumtion med sorts specifika frågor (öl, vin osv.) och också högre vid uppdelning på helg och vardag. Högre konsumtion utan sorts specifika frågor (generic drinking) ger ofta bara 50 % av den verkliga konsumtionen. Mätperioderna är ofta senaste veckan eller månaden. Man kan också använda GQF graduated quantity-frequency varvid man börjar med frekvensen av en hög konsumtion och sedan går nedåt i konsumtionsmängd, metoden ger bättre täckning men används inte så ofta. Om man vill täcka tiden bakåt under graviditeten kan man använda ett LDH, Lifetime-drinking history eller TLFB (Time line follow back), Båda dessa mäter genomsnittlig QF retrospektivt.

Vidare används två modeller för att mäta risk, inte minst vid graviditet: genomsnittlig konsumtion mätt över en viss tidsperiod och frekvens av intensivkonsumtion (på engelska binge) vilket avser intag av en viss mängd, som varierar

omkring 60 gr (motsvarande c:a en flaska vin) vid ett enskilt dryckestillfälle. Konsumtionen kan mätas både före graviditet, tidigt respektive sent under graviditeten och efter förlossningen.

Missfall har kunnat påvisas vid exposition för 5+ glas/vecka, i glas c:a 12 gram, för första trimestern, Kesmodel 2002. Man har inte kunnat visa något samband med alkoholkonsumtion senare i graviditeten och missfall (Kesmodel 2002, Parazzini 1994, Windham 1992).

För sambandet mellan alkoholexposition och låg födelsevikt (LF) föreligger ett komplicerat mönster. Så visade t.ex. en studie att kvinnor som drack måttligt eller mycket före graviditeten och som fortsatte att dricka under graviditeten hade ökad risk för att föda ett barn med LF. samt att de som drack lite hade lägre risk att föda ett barn med LF jämfört med dem som inte drack alls men fynden var inte statistiskt signifikanta. (Whitehead 2003). Risken för tidig förlossning var ökad bland kvinnor som konsumerat 5 eller fler drinkar (à 12 gr) per vecka under graviditeten OR 1.15 (Albertsen et al 2004), dvs. en lätt ökning.

Här redovisas inte var gränserna för FAS går utan istället redovisar jag studier som visar vissa skador som kommer vid lägre exponeringsnivåer än vad som krävs för FAS. T.ex. har beteendemässiga och kognitiva störningar kunnat påvisas vid nivåer på 1 drink (10-12 g/dag). Fynden är inte konsistenta! OBS, på detta område är risken troligen störst i sista trimestern! Så låga exponeringsnivåer som 0,5 g/dag har visats av Sood et al (Sood 2001) men kritik har riktats mot metoden i studien (bl.a. var de olika kategorierna enbart under och över denna gräns). Påverkan har visats kunnat kvarstå lång tid, t.ex. i 14 års åldern i en studie av Willford et al (Willford et al 2004).

En viktig fråga är hur kvinnor dricker under graviditeten, I en nyligen publicerad studie från Australien visades att 80 % var konsumenter före graviditeten och att ca 40 % drack inte alls under graviditeten. De flesta drar alltså ner, framför allt på frekvensen och av dem som drack konsumerade de flesta under 1 glas per dag (Colvin 2007). Det har ifrågasatts om man kan lita på självrapporterade data. Mona Göransson har i Sverige använt olika tekniker för att mäta konsumtion vid graviditet, och bl.a. visat att med AUDIT fann högre konsumtionsmängd än med andra mätmetoder (Göransson et al 2003). Metoden är ännu utveckling (t.ex. tillfrågades kvinnorna anonymt) så det är ännu för tidigt att säga att AUDIT skall ersätta andra metoder för konsumtionsmätning). Hon fann även att frekvensen av intensivkonsumtion var oväntat hög. Som nämnts ovan spelar metodval en roll för resultatet. Så har t.ex. Kesmodel från Danmark visat att intervju ger mer tillförlitliga data för intensivkonsumtion än enkät (Kesmodel 2001). Önskar man allmänt följa kvinnors alkoholkonsumtion, kan det enkelt göras på www.can.se. (Drogutveckling i Sverige, 2006).

Slutsatser

Vid bedömning av samband är det viktigt att tänks på en lång rad faktorer, t.ex. vid vilken tidpunkt konsumtion är mätt, när mätningen skedde i tiden i förhållande till expositionen, att underrapporterad konsumtion skulle kunna ge ett något för lågt mått för den verkliga expositionen, samt att måtten ofta dikotomiserats (delats upp i enbart två nivåer) och att det därmed kanske inte går att separera effekten i de lägsta nivåerna över skärningsgränsen mellan de olika dryckesnivåerna från högre nivåer. Åtminstone de två sistnämnda faktorerna skulle kunna leda till att man satte gränsen för lågt. Trots sådan möjlig invändning, talat mycket av tillgänglig data för att skador eller påverkan av alkohol skulle kunna uppkomma vid mycket låga intagsnivåer, såsom 1 glas/dag.

Referenser

Albertsen K, Andersen AM, Olsen J, Gronbaek M. Alcohol consumption during pregnancy and the risk of preterm delivery. *Am J Epidemiol.* 2004 Jan 15;159(2):155-61

Colvin L, Payne J, Parsons D, Kurinczuk J, Bower C. Alcohol consumption during pregnancy in nonindigenous West Australian women. *Alcoholism Clin Exp Res.* 2007;31:276-284.

[Dawson DA, Room R.](#) Towards agreement on ways to measure and report drinking patterns and alcohol-related problems in adult general population surveys: the Skarpo conference overview. *J Subst Abuse.* 2000;12(1-2):1-21. Review.

Drogutveckling I Sverige 2006. Rapport 98. CAN 2006.

Göransson M, Magnusson Å, Bergman H, Rydberg U and Heilig M. Fetus at risk: prevalence of alcohol consumption during pregnancy estimated with a simple screening method in Swedish antenatal clinics. *Addiction* 2003;98:1513-1520.

Hoyme E, Kalberg W, Kodituwaku P, Trujillo P, Miller J, Khaole N, Lyons Jones K, Robinson L. A practical clinical approach to diagnosis of fetal alcohol spectrum disorders: clarification of the 1996 Institute of Medicine Criteria. *Pediatrics* 2005;115:39-47

Kesmodel U. Binge drinking in pregnancy — frequency and methodology. *Am J Epidemiol.* 2001 Oct 15;154(8):777-82

Kesmodel U, Wisborg K, Olsen SF, Henriksen TB, Secher NJ. Moderate alcohol intake in pregnancy and the risk of spontaneous abortion. *Alcohol Alcohol*. 2002 Jan-Feb;37(1):87-92.

Parazzini F, Tozzi L, Chatenoud L, Restelli S, Luchini L, La Vecchia C. Alcohol and risk of spontaneous abortion. *Hum Reprod*. 1994 Oct;9(10):1950-3.

Sood B, Delaney-Black V, Covington C, Nordstrom-Klee B, Ager J, Templin T, Janisse J, Martier S, Sokol RJ. Prenatal alcohol exposure and childhood behavior at age 6 to 7 years: I. dose-response effect. *Pediatrics*. 2001 Aug;108(2):E34

Whitehead N, Lipscomb L. Patterns of alcohol use before and during pregnancy and the risk of small-for-gestational-age birth... *A J Epidemiol*. 2003 Oct 1;158(7):654-62

Willford JA, Richardson GA, Leech SL, Day NL. Verbal and visuospatial learning and memory function in children with moderate prenatal alcohol exposure. *Alcohol Clin Exp Res*. 2004 Mar;28(3):497-507

Windham GC, Fenster L, Swan SH. Moderate maternal and paternal alcohol consumption and the risk of spontaneous abortion *Epidemiology*. 1992 Jul;3(4):364-70

Alkohol vid amning

Ulla-Kaisa Koivisto Hursti, nutritionist, Livsmedelsverket, 2007

Följande är ett referat av en föreläsning av Olle Hernell, professor i pediatrik, Institutionen för klinisk vetenskap, Umeå universitet vid Sätra Bruks konferens om alkohol under graviditet och amning 7-9 mars 2007.

Barn har förmåga att kompensera för olika typer av påfrestningar, men man vet inte hur och i vilken utsträckning. Det förekommer spekulationer om att barn har sämre förmåga att förbränna alkohol än vuxna, men det finns inga studier som visar det. Det går av etiska skäl inte att göra studier om hur barn påverkas av alkohol.

Studier om hur barn påverkas om mamman druckit alkohol under amning visar att bröstmjölken innehåller samma koncentration av alkohol som mammans blod (1). Vidare vet man att snabb konsumtion av 1-2 glas vin ger en genomsnittlig koncentration i mjölken på 32 mg/100 ml (dvs 0,32 promille). Alkoholen når sin maximal koncentration i mjölken $\frac{1}{2}$ - 1 timme efter konsumtionen. Därefter sjunker koncentrationen snabbt. Alkoholen försvinner ur mjölken i ungefär samma takt som från blodet och takten påverkas inte av amning (2).

Flera djurstudier talar för att alkohol påverkar sömnen hos ungen. Det finns också en studie av 3-5 månader gamla barn som visar att alkohol i bröstmjolk förkortar perioden av aktiv sömn hos barnet under de närmaste 3,5 timmarna. Denna brist kompenseras dock under de följande 20 timmarna, om mamman inte drack något under den tiden. (3). Det finns också en studie som visar att barnet drack 20 % mindre mjölk under de första fyra timmarna efter det att mamman druckit alkohol. Barnet kompengerade dock för den minskade mängden och drack mer mjölk därefter (4, 5).

Mennella och medarbetare har även studerat hur barns preferenser påverkas av att bröstmjölken luktar alkohol. Enligt en studie väljer barn som exponerats för alkohol i bröstmjolk leksaker med denna lukt (6). En senare studie på äldre barn visar att de reagerar tvärtom, d.v.s. negativt, på lukten av alkohol, om någon eller båda föräldrarna dricker (7). I denna studie har dock inte exponeringen skett vi bröstmjölken (eftersom barnen var äldre). Det är därför troligtvis inte bara alkohollukten utan även föräldrarnas beteende som påverkar barns preferenser i den senare studien.

Det är också viktigt att skilja på missbruk och bruk, dvs hur mycket mamman dricker. Om mamman dricker dagligen kan det ha viss effekt på barnets motoriska

utveckling vid ett års ålder. I samma studie visades mindre än en drink (8 gram alkohol) inte ha någon effekt (8). I en senare studie av samma forskargrupp kunde man inte replikera de tidigare resultaten om samband mellan mammans drickande under amningstiden och barnets motoriska utveckling vid 18 månaders ålder (9). Författarna själva konstaterar att mängden alkohol som går över till bröstmjölken är liten och därför kanske effekterna också så små att de inte kan upptäckas av de mätinstrument som finns till hands. De efterlyser långtidsuppföljningar och studier på äldre barn för att man ska kunna dra några slutsatser om huruvida det är säkert att dricka under amningstiden.

De flesta av de fåtal studier som gjorts under de senaste 15 åren om hur alkohol vid amning påverkar barnet har gjorts av samma forskargrupp, vilket gör det vetenskapliga underlaget för att ge rekommendationer i denna fråga bräckligt. Antalet deltagare är också relativt litet i dessa studier.

Slutsatser

Utifrån medicinsk kunskap är det inte farligt med måttlig alkoholkonsumtion under amning (d.v.s. en drink eller 1-2 glas vin vid enstaka tillfällen per vecka). Det är överhuvudtaget tveksamt att tala om skador i detta sammanhang. Det handlar snarare om vissa effekter som 10 minuters störd sömn och något minskad mjölkproduktion de närmaste timmarna efter mammans alkoholintag, något som kompenseras inom det närmaste dygnet om mamman inte fortsätter att dricka under den tiden. Varför säger vi då att alkohol under amning kan skada barnet? Vi gör det för säkerhets skull och för att det finns krav på att gränsvärden anges på nationell nivå. När det gäller effekter på fostret/barnet är det dock ur medicinsk synpunkt tveksamt att ange samma gränsvärden vid amning som vid graviditet.

Referenser

1. Lawton ME. Alcohol in breast milk. Aust N Z J Obstet Gynaecol, 1985; 25: 71-3
2. Ho E, Collantes A, Kapur BM, Moretti M, Koren G. Alcohol and breastfeeding: calculation of time to zero level in milk. Biol Neonate, 2001; 80: 219-22
3. Mennella JA, Carcia-Gomez PL. Sleep disturbances after acute exposure to alcohol in mother's milk. Alcohol 2001; 25: 153-8.
4. Mennella JA. Short-term effect of maternal alcohol consumption on lactational performance. Alcohol Clin Exp Res 1998; 22: 1389-92
5. Mennella JA. Regulation of milk intake after exposure to alcohol in mothers' milk. Alcohol Clin Exp Res 2001; 25: 590-3

6. Mennella JA, Beauchamp GK. Infants' exploration of scented toys: effects of prior experiences. *Chem Senses*, 1998; 23: 11-7.
7. Mennella JA, Garcia PL. Children's hedonic response to the smell of alcohol. Effects of parental drinking habits. *Alcohol Clin Res Exp*, 2000; 24: 1167-71.
8. Little RE, Anderson KW, Ervin CH, Worthington-Roberts B, Clarren SK. Alcohol use during breastfeeding and infant mental and motor development at one year. *N Engl J Med*, 1989; 321: 425-430
9. Little RE, Northstone K, Golding J, and the ALSPAC Study Team. Alcohol, breastfeeding, and development at 18 months. *Pediatrics* 2002; 109: 1-6.

Bakgrund till kostråd om vitamin A under graviditet

Ulla Beckman Sundh, toxikolog, Livsmedelsverket, 2007

Kostråden som rör A-vitamin under graviditet har de senaste åren inneburit att för gravida bör extra tillskott i form av multivitaminer eller liknande innehålla högst 1 mg A-vitamin per dagsdos, samt att gravida bör undvika lever och leverrätter. Leverpastej är undantaget från kostråden på grund av relativt lågt innehåll av lever och relativt liten konsumtion per person.

En uppdatering av bakgrundslitteraturen i september 2007 innehöll inte data som medför att kostråden behöver ändras.

Kostråden gäller ej karotenoider, ämnen som vid behov kan omvandlas till vitamin A i kroppen, på grund av att det inte går att överdosera A-vitamin via dessa ämnen.

Bakgrund till kostråden

A-vitamin används som beteckning för ett naturligt fettlösligt ämne, retinol. Men beteckningen A-vitamin kan också användas för två ämnesgrupper som ger retinolaktivitet i kroppen; *retinoider* och *karotenoider*. Bland naturligt förekommande retinoider finns retinol som redan nämnts; retinal som är en aldehyd och en nedbrytningsprodukt av retinol; retinsyra (vitamin A syra) och retinylestrar exempelvis retinylpalmitat. De här naturligt förekommande retinoiderna kallas preformerat (färdigbildat) vitamin A, därför att de i sig själva har A-vitaminaktivitet. De är fettlösliga och finns i livsmedel från djurriket, framför allt i lever, men även i till exempel ägg, mjölk och fisk. Karotenoiderna, kallas provitamin A därför att de inte har retinolaktivitet i sig utan omvandlas till vitamin A i kroppen. Bland naturligt förekommande karotenoider kan till exempel beta-karoten nämnas. Karotenoider finns i morötter, bladgrönsaker och frukter och bidrar till färgen hos dessa. Det går inte att överdosera vitamin A genom att äta karotenoider, beroende på att upptaget av karotenoider i mag-tarmkanalen minskar i takt med att intaget ökar.

Exempel på syntetiskt framställda retinoider är isotretinoin, etretinat och acitretin, dessa har användning som läkemedel.

Kostråden grundar sig på data över fosterskador uppkomna efter läkmedelsbehandling med syntetiska retinoider, data över djurförsök där mycket höga doser av preformerat vitamin A har givit upphov till fosterskador samt på fallbeskrivningar hos människa och epidemiologiska studier hos människa.

Det finns ett fåtal fallbeskrivningar som kopplar ihop mycket stora intag av kosttillskott med högt innehåll av vitamin A under graviditet med fosterskada. Men som alltid med fallbeskrivningar är det problem med att vara säker på om det finns ett äkta orsak-effekt samband, eller inte. De epidemiologiska data över A-vitaminintag under graviditet som finns tillgängliga gör det inte heller möjligt att med säkerhet fastställa vid vilken dos det finns en tydligt ökad risk för fosterskador. Frågan om preformerat A vitamin i doser över 6 mg per dag, taget under tidig graviditet kan innebära viss ökad risk för fosterskador hos människa har diskuterats, och är inte besvarad med säkerhet. Det har även diskuterats om nivån där risken ökar ligger så lågt som vid intag över 3 mg per dag. Enligt de data som finns är dagsintag upp till 3 mg inte förknippade med någon riskökning.

Ett urval av referenser

Blomhoff R et al (2003) Health risks related to high intake of preformed retinol (vitamin A) in the Nordic countries. TemaNord 2003:502. Nordic council of Ministers, Copenhagen. ISBN 92-893-0860-5

Elmazar MMA, Nau H (2004) Potentiation of the teratogenic effects induced by coadministration of retinoic acid or phytanic acid/phytol with synthetic retinoid receptor ligands. Arch Toxicol 78: 660-668.

Food Safety Authority Evira, Finland (2007) Exposure of women in childbearing years to vitamin A, cadmium and lead through liver-based foods – quantitative risk assessment", Evira Research Report 2/2007

Lavikainen T et al (2007) Intake of vitamin A, cadmium and lead via liver foods among Finnish women of fertile age – a quantitative risk assessment. Food Safety Authority Evira. Multiprint Oy, Helsinki.

Mastroiacovo P et al (1999) High vitamin A intake in early pregnancy and major malformations: a multicenter prospective controlled study. Teratology 59: 7-11.

Miller RK et al (1998). Periconceptional vitaminA use: how much is teratogenic? Reproductive Toxicology, Vol 12, No 1: 75-88.

Monga M (1997). Vitamin A and its congeners. Seminars in perinatology, Vol 21, No 2 (April): 135-142.

Ross SA et al (2000) retinoid in embryonal development. *Physiol Rev* 80: 1021-1054.

Rothman KJ et al (1996) Teratogenicity of high vitamin A intake. *N Engl. J. Med.* 333: 1369-1373.

TemaNord 2003:502 Health risks related to high intake of preformed retinol (vitamin A) in the Nordic countries

Konsumtionsråd till gravida och ammande om hälsokostprodukter inklusive vitaminer och mineraler

Helena Hallström, toxikolog, Livsmedelsverket, 2007

Bakgrund

Allmänt om hälsokost

Hälsokostprodukter upptar en gränsszon mellan läkemedel och livsmedel. I begreppet ryms en mängd olika typer av produkter som t ex biodynamiskt odlade livsmedel, bantningsmedel, kosttillskott, näringstillskott, örter och extrakt av örter samt traditionella växtbaserade läkemedel och naturläkemedel. För att få sälja naturläkemedel och traditionella växtbaserade läkemedel måste tillverkare och importörer låta kontrollera sina produkter och få dem godkända av Läkemedelsverket. Något motsvarande system för godkännande finns inte för livsmedel. Däremot finns det generella krav som gäller samtliga livsmedel - att de inte får vara skadliga, smittförande eller på annat sätt otjänliga som människoföda. Producenten eller importören av produkterna ifråga eller någon annan som saluhåller produkterna har ett stort ansvar för sina produkter enligt produktansvarslagen. Livsmedelsverket och Läkemedelsverket kan ingripa, och har ingripit, för att förbjuda försäljning av produkter som varit otjänliga/hälsoskadliga. När det gäller hälsoprodukter som klassificeras som livsmedel är det dock i de flesta fall landets kommuner som har det direkta ansvaret för kontrollen.

Kosttillskott

För kosttillskott finns speciella regler enligt föreskrifter från Livsmedelsverket (LIVSFS 2003:9), vilka bygger på ett direktiv från EU. Den som säljer kosttillskott får inte påstå att produkten har någon medicinsk effekt, till exempel att den kan förebygga, behandla eller bota sjukdomar. Om man använder sådana påståenden i marknadsföringen klassificeras produkten som läkemedel. Föreskrifterna innehåller en definition av kosttillskott och regler för vilka vitaminer och mineraler som får ingå. När det gäller andra ämnen, till exempel aminosyror, fettsyror och fibrer, som säljs som kosttillskott kommer det att tas fram regler när det finns tillräcklig vetenskaplig kunskap om dem. I föreskrifterna

står också hur kosttillskott ska märkas, det vill säga vilka uppgifter som ska stå på förpackningen. Så småningom kommer det också att utarbetas föreskrifter om maximi- och minimihalter av vissa ämnen som till exempel hur mycket A-vitamin en produkt får innehålla.

Allmänt om potentiella risker med hälsokost under graviditet och amning

Eftersom fostret och det nyfödda barnet kan vara betydligt känsligare än mamman, bör gravida och ammande vara försiktiga med hälsokostpreparat. Det finns hälsokostprodukter som är bevisat olämpliga att använda när man är gravid eller ammar. Men det är ännu vanligare att det saknas forskning om effekter av medlen under graviditet och amning. Ofta saknas kunskap om de ämnen som ingår i hälsokostpreparat transporteras över till fostret via moderkakan och om ämnena tas upp av fostret. Inte heller vet man om dessa ämnen transporteras över till bröstmjolk, eller hur de tas upp hos barnet som ammas.

Det är skillnad på att använda kända och beprövade produkter, som till exempel vitaminer och spårämnen, och de mera okända hälsokostpreparaten. Men även livsnödvändiga vitaminer och mineraler kan överdoseras, och det är därför viktigt att alltid följa anvisningarna på förpackningen. För vissa ämnen är det liten marginal mellan vad som är optimalt för kroppen under graviditet och amning och vad som kan leda till risk för negativa hälsoeffekter på barnet och/eller den blivande mamman. Exempel på detta är A-vitamin.

Uppdatering av konsumtionsråden till gravida om hälsokostprodukter inklusive vitaminer och mineraler

Urval av substanser/produkter och metoder

Livsmedelverket får många frågor från gravida och ammande kvinnor beträffande eventuella risker med olika typer av hälsokostprodukter inklusive vitaminer och mineraler. Liksom tidigare saknas dock fortfarande i stor utsträckning vetenskapligt baserade data, som gör det möjligt att bedöma eventuella risker med att inta hälsokostprodukter under graviditet och amning. Denna uppdatering av de nuvarande konsumtionsråden fokuserar därför huvudsakligen på substanser som vitaminer och mineraler, för vilka det vetenskapliga underlaget är avsevärt mer omfattande. Följande vitaminer och mineraler har ansetts vara av speciellt intresse att bedöma i detta sammanhang: vitamin A* och D, jod, och järn. Ett skäl till att bedöma vitamin A och jod i relation till potentiella risker under graviditet och amning är att marginalerna kan vara små mellan vad som är optimalt för kroppen och vad som kan leda till risk för negativa hälsoeffekter. Beträffande vitamin D och järn ordineras många gravida extra tillskott. Frågor om sådana kan vara

förknippade med eventuella risker behöver därför belysas. Dessutom tas omega-3- och omega-6-fettsyror samt ginseng som kosttillskott upp, eftersom många frågor har ställts angående dessa ämnen/produkter. Slutligen nämns också kalebasskrita, som används som ett medel mot illamående under graviditet.

Underlag för uppdatering har framförallt erhållits från toxikologiska utvärderingar från Scientific Committee on Food, EFSA, Food Standards UK samt FDA. Dessutom har litteratursökningar (till och med den 15 augusti, 2007) i MEDLINE utförts.

(* Separat underlag finns för vitamin A)

D-Vitamin

Maximalt tolerabel dos (d v s UL*) av D-vitamin per dag för vuxna har av EFSA fastställts till 50 µg/dag (1). Detta gäller även för gravida och ammande (1). Enligt data från Riksmaten (2) är intaget för kvinnor 17-44 år enligt den 95:e percentilen 7.6 – 8.1 µg/dag och 90:e percentilen.: 6.4 – 6.6 µg/dag. Genomsnittligt intag I Sverige av D-vitamin hos kvinnor 17- 44 år är 4.1- 4.7 µg/dag. Kostundersökningen Riksmaten inkluderar även intaget via kosttillskott.

Slutsats

Det förefaller att finnas en mycket god marginal mellan intaget enligt 95:e percentilen och UL för svenska kvinnor 17-44 år. Gravida utgör ingen särskild riskgrupp. Det finns därför ingen särskild anledning att ge kostråd angående potentiella risker under graviditet/amning.

Referenser:

1. Tolerable Upper Intake Levels for Vitamins and Minerals, European Food Safety Authority February, 2006
2. Riksmaten, 1997-1998

* Upper safe level

Omega-3 och Omega -6 i fiskoljekapslar

Inga artiklar angående biverkningar kunde identifieras i litteratursökningar i MEDLINE (till och med 15 augusti, 2007).

I en dansk rapport, som behandlar helhetssyn på fisk och fiskprodukter (1) framgår att det inte finns tillräckligt med data för att bedöma eventuella risker. I en rapport från en studie som utförts på Livsmedelsverket kunde man inte upptäcka några halter av PCB och dioxiner över gällande EU gränsvärden etc. i ett urval av fiskoljor på den svenska marknaden (2).

Slutsatser

Eftersom det för närvarande saknas underlag för att bedöma eventuella risker för gravida/ammande kan inga specifika rekommendationer ges

Referenser

1. Helhedssyn på fisk og fiskevarer, Födevaredirektoratet, 2003
2. Wallin S., SLV rapport 16: Dioxins and PCBs in fish oil - a survey of fish oils and fish liver oils sold on the Swedish market in February 2003.

Jod och algprodukter

Höga intag av jod kan leda till sköldkörtelns funktion påverkas och att störningar i hormonsystemet uppstår. Det kan medföra hypotyreos, d v s brist på sköldkörtelhormoner. Känsliga individer är i detta fall foster, nyfödda barn och personer som har sjukdomar som påverkar sköldkörteln (1,2,3). Det kan även medföra hypertyreos d v s ökad halt av sköldkörtelhormoner i vävnaderna. Speciellt känsliga individer i detta avseende kan vara sådana som har jodbrist till följd av struma och andra sjukdomstillstånd i sköldkörteln (1,2,3).

Eftersom fostret är känsligare än den blivande mamman kan alltför höga doser av jod påverka fostrets sköldkörtel utan att mammans hälsa påverkas.

Även nyfödda är känsligare för högt jodintag jämfört med äldre barn och vuxna. Ett alltför högt jodintag kan leda till att fostrets/det nyfödda barnets utveckling av hjärna och nervsystem försenas eller skadas. Barnets mentala och fysiska utveckling kan då påverkas (1,2,3).

Ett alltför högt jodintag kan också leda till att det nyfödda barnet utvecklar en förstoraad sköldkörtel (struma), vilket i svåra fall kan leda till andningssvårigheter (1).

Enligt en studie (2) nämns att man i samband med intag i storleksordningen 12 - 1650 mg jod (d v s farmakologiska doser av jod) per dag hos gravida observerat 8 fall av struma och hypotyreos hos de nyfödda barnen. Något klart orsakssamband kunde dock inte fastställas i denna studie.

Enligt (3) är det dock osäkert vilken dos som krävs för att inducera hypertyreos. Tillgängliga data är otillräckliga för att fastställa ett dos- respons samband (3). Intag av jodrika algprodukter (framförallt tång och storlger) kan medföra att jodintaget blir mycket högt, vilket därmed medför ökad risk för biverkningar. Eftersom säkerhetsmarginalen mellan tolerabel och essentiell dos bara är 2-7 ggr samt att det är oklart vilken dos som krävs för att biverkningar ska uppkomma rekommenderas befolkningen som helhet att inte bör överskrida 250 μg jod/dag från hälsokostprodukter (4, 5).

Sammanfattning

Foster och nyfödda barn är känsligare för jod än vuxna. Höga doser till dessa kategorier kan medföra att barnets mentala och fysiska utveckling kan påverkas negativt. Det medför att gravida och ammande bör vara försiktiga med att inta livsmedel som kan medföra att intaget av jod blir högt. Intag av jodrika algprodukter (framförallt tång och storlger) kan medföra att jodintaget blir mycket högt, vilket därmed kan innebära en ökad risk för biverkningar. Eftersom säkerhetsmarginalen mellan tolerabel och essentiell dos bara är 2-7 ggr samt att det är oklart vilken dos som krävs för att biverkningar ska uppkomma rekommenderas befolkningen som helhet att inte bör överskrida 250 µg jod/dag från hälsokostprodukter.

Slutsatser

Tidigare konsumtionsråd angående jod från hälsokostprodukter inkl. kosttillskott bör kvarstå.

Referenser

- 1.Toxicological profile for Iodine, US department for health and human services, 2004
- 2.Tolerable Upper Intake Levels for Vitamins and Minerals, European Food Safety Authority February, 2006
- 3.EVM Expertgroup on Vitamins and Minerals, 2003
- 4.Risk Evaluation of Essential Trace Elements, Nord 1995:18
- 5.Risk Evaluation of Health-Food Products; Nord 1991:40

Järn

UL för järn har hittills inte fastställts - varken av EFSA eller av EVM (1, 2). Personer som är i riskzonen för att drabbas av biverkningar vid långvarig järnterapi är huvudsakligen de som är homozygoter med avseende på genen för hemokromatos. Dessa har uppskattats till upp till ca 0.5% av befolkningen (1, 2, 3). För denna grupp finns ingen säkerhetsmarginal mellan normalt intag av järn via kosten och risk för biverkningar (1).

I en nordisk riskvärdering föreslår man ett ADI på 60 mg/dag och person (3). EVM, 2003 (3) föreslår ett guidance value på 17* mg/dag och person (2). Detta värde, som erhållits från LOAEL (Lowest Observable Adverse Effect Level) och säkerhetsfaktorn 3, gäller dock ej för homozygoter med avseende på genen för hemokromatos.

Det finns inga uppgifter om att gravida skulle vara känsligare än andra vuxna (1,2,3).

Slutsatser

Det finns inga uppgifter om att gravida skulle vara känsligare än andra vuxna för högt intag av järn. Således finns inte något behov av särskilda konsumtionsråd för gravida.

Referenser

1. Tolerable Upper Intake Levels for Vitamins and Minerals, European Food Safety Authority February, 2006
2. EVM Expertgroup on Vitamins and Minerals, 2003
3. Risk evaluation of Essential Trace elements, Nord 1995:18

Ginseng

Gravida och ammande bör helt undvika ginseng-produkter eftersom dessa kan påverka hormonbalansen i kroppen (1). Flera tillverkare av både kosttillskott och naturläkemedel innehållande ginseng rekommenderar för övrigt inte användning av dessa produkter vid graviditet och amning. Se exempel (2).

Referenser

1. Risk evaluation of Health_Food Products - report of a Nordic Project Group. Nord 1991:40
2. http://www.lakemedelsverket.se/upload/SPC_PIL/Pdf/natspc/Gericomplex%20brustablett.pdf

Kalebasskrita

Kalebasskrita, bland annat känt under namnet "Calabash chalk", används mot illamående av gravida kvinnor framför allt från Västafrika. Det kan innehålla höga halter av bly (1) och är därför direkt olämpligt för gravida att använda (2). Andra namn på produkten kan vara "La Craie", "Argile Nzu", "Mabele" eller "Calabar stone."

Slutsats

Livsmedelsverket liksom även den brittiska livsmedelsmyndigheten (Food Standards) avråder från att äta denna produkt.

Referenser

1. Dean JR, et al. Characterisation and analysis of persistent organic pollutants and major, minor and trace elements in Calabash chalk. *Chemosphere* 57 (4004) 21-25
2. http://www.food.gov.uk/foodindustry/imports/banned_restricted/calabashchalk

Allmänna slutsatser

De kostråd som allmänt ges idag är att barn, gravida och ammande kvinnor kan vara extra känsliga för hälsokostprodukter och bör därför vara extra försiktiga. Liksom när det gäller läkemedel är det viktigt att inte överdosera hälsokostprodukter.

Det är också bra att vara försiktig med nya medel som marknadsförs med påståenden om mirakulösa effekter.

Gravida och ammande bör rådgöra med sin barnmorska eller läkare innan de använder hälsokostprodukter. Detta är också viktigt med tanke på att det kan finnas olämpliga kombinationer av hälsokostprodukter och läkemedel.

Koffein under graviditet

Helena Hallström, toxikolog, Livsmedelsverket, 2008

Sammanfattning

Sammanfattningsvis kan man konstatera att resultaten från flertalet av de genomgångna studierna, som bedömts vara relevanta i detta sammanhang, pekar på ett samband mellan intag av koffein/kaffe och en ökad risk för missfall. Resultaten är dock i många fall svårtolkade, huvudsakligen på grund av att man inte kontrollerat alls, eller i otillräcklig utsträckning, kontrollerat för confounders (de störande faktorer) som kan påverka ett samband. Två senare studier som publicerades runt årsskiftet 2007-2008 har också granskats. Dessa studier förändrar inte i huvudsak denna bild.

Syfte

Syftet med denna sammanställning och utvärdering har varit att uppdatera ”Caffeine intake and spontaneous abortions” (Chapter 12) i Tema Nord Report 2004: 565¹, för att komplettera underlaget till kostråd för gravida.

Ytterligare studier som har bedömts vara relevanta - funna i litteratursökningar på MEDLINE (publicerade mellan 1 mars 2002–5 mars 2008) - har också inkluderats.

Sammanfattning av studier funna via litteratursökning i MEDLINE av intag av koffein/kaffe/te och missfall under tiden 1 mars 2002 – 15 november, 2007

Litteratursökningar har utförts på MEDLINE med sökorden ”caffeine, coffee, tea, cola drinks, miscarriage, spontaneous abortion, fetal loss”. Under de senaste fem åren (1 mars 2002 – 15 november, 2007) identifierades 9-10 publikationer av intresse. Av dessa är 6 mer eller mindre direkt relevanta för frågeställningen. I appendix A finns en sammanställning av dessa studier i tabellform.

¹<http://www.norden.org/pub/velfaerd/livsmedel/sk/TN2004565.pdf>

Två publikationer behandlar förhållandet mellan intag av koffein, polymorfism av CYP1A2 resp. CYP1B1 och risk för missfall nämligen Sata F et al (2005) och Karypidis AH et al (2007). En publikation tar upp det komplicerade samspelet mellan graviditetshormoner, graviditetssymtom och kaffekonsumtion (Lawson CC et al, 2002). En publikation är en översiktsartikel av koffeinintag och missfall (Signorello och Laughlin, 2004).

Två av de förstnämnda studierna: George L et al (2006) och Maconochie N et al (2007) har undersökt tidiga missfall (i första trimestern), medan Rasch V et al (2003) undersökt missfall i vecka 6-16 och Beck B et al (2005) och Matijasevich A (2006) har koncentrerat sig på sena missfall och dödfödslar. Beträffande studien av Giannelli et al (2003) framgår det inte klart vilken period under graviditeten som undersökts. Det ska också påpekas att George L et al (2006) endast studerade *återkommande missfall* med utgångspunkt från data från Cnattingius et al (2000).

I fyra av studierna; nämligen Giannelli et al (2003), Rasch V et al (2003), George L et al (2006) och Maconochie N et al (2007) är koffein den huvudsakliga exponeringsparametern, medan Beck B et al (2005) och Matijasevich A (2006) studerat konsumtionen av kaffe respektive kaffe och maté (i den sistnämnda studien även omräknat till koffein).

Man har observerat ett statistiskt signifikant samband mellan intaget av koffein och risk för missfall: endast hos icke rökande kvinnor i studierna av George L et al (2006), Rasch V et al (2003), samt bland både rökande och icke rökande kvinnor i studierna av Giannelli et al (2003), Beck B et al (2005) och Matijasevich A (2006). Tröskeldosen för ett *statistiskt signifikant samband* varierar i dessa studier mellan 300 och +375 mg koffein/dag. För kaffe var den 4 - 7 koppar/dag enligt Beck B et al (2005). I studien av Matijasevich A (2006), utgjordes exponeringen huvudsakligen av den sydamerikanska drycken maté. Maconochie N et al (2007) var den enda studie som inte fann något statistiskt signifikant samband mellan intaget av koffein/kaffe och risk för missfall bland dessa studier.

Ett problem i två av studierna (Rasch et al, 2003 och Bech Hammer et al, 2005) – liksom i många av de tidigare bedömda i Tema Nord 2004: 565 är att man inte kontrollerat för illamående, som är en viktig confounding faktor i detta sammanhang. Illamående anses vara ett tecken på en viabel graviditet, men samtidigt är det mycket sannolikt att kvinnor som drabbas av illamående under graviditeten - i högre grad än de som inte drabbas - minskar sin konsumtion av kaffe. Illamående kan alltså ha samband både med exponeringen och med utfallet, vilket är definitionen på en confounding factor. Detta försvårar naturligtvis i hög grad tolkningen av resultaten.

Det ska också påpekas att i endast en studie nämligen George L et al (2006) har man också undersökt om fostrets karyotyp var normal eller abnormal. Detta är en viktig aspekt med tanke på att ett foster med abnormal karyotyp med större sannolikhet än ett med normal karyotyp kommer att aborteras spontant.

Det finns för övrigt också, liksom i tidigare bedömda studier, flera problem som kan påverka riskuppskattningen. Som exempel kan nämnas selektionsbias, recall bias och felaktiga klassificeringar av exponeringen. Det är t. ex möjligt att recall bias påverkat riskuppskattningen i studierna av George et al (2006), Maconochie N et al (2007), Giannelli et al (2003). Ytterligare ett problem är att det i fallkontrollstudierna förekommer att fall och kontroller inte är jämförbara när det gäller graviditetslängd.

I de två studierna av förhållandet mellan intag av koffein, polymorfism av CYP1A2 (Sata et al, 2005) resp. CYP1B1 (Karypidis et al, 2006) och risk för missfall framgår att genotypen sannolikt kan ha betydelse för risken för missfall i relation till intag av koffein. I den förstnämnda studien undersöktes dock endast återkommande missfall. Med utgångspunkt från fynden i dessa studier kan de genetiska aspekterna sannolikt vara viktiga att undersöka vid återkommande missfall.

Signorello och Laughlin (2004) konstaterar i sin översiktsartikel av femton publikationer (publicerade mellan 1966 och 2003) inom ämnesområdet att det p. g. a av metodologiska begränsningar inte är möjligt att dra några säkra slutsatser om ett samband mellan intaget av koffein och risk för missfall, trots att de flesta av de bedömda studierna har observerat ett sådant.

Exempel på metodologiska brister är i detta fall selektionsbias, recall bias, otillräcklig kontroll av störande faktorer (confounding factors), osäkerheter i exponeringsuppskattning, inga uppgifter om fostrets karyotyp, att man inte tagit hänsyn till eventuella skillnader i koffeinmetabolism samt att det saknas uppgifter om tidpunkten för missfall etc. Det är enligt författarna troligt att dessa systematiska fel kan medföra att ett eventuellt samband kan överskattas.

Addendum 2008-03-14

Efter denna genomgång, som gjordes i slutet av 2007, har ytterligare två studier av intresse identifierats nämligen:

1. Savitz D.A., Chan R. L., Herring A. H., Howards P.P., Hartmann K.E. Caffeine and Miscarriage Risk. *Epidemiology* Volume 19, Number 1, January 2008

2. Weng Z., Oduli R., Li DK. Maternal caffeine consumption during pregnancy and the risk of miscarriage: a prospective cohort study. *American Journal of Obstetrics & Gynecology* Vol 98, Issue 3 March 2008

I appendix A finns en sammanställning av dessa studier i tabellform.

Mycket kortfattad sammanfattning av dessa studier

Savitz et al 2008

Studien av Savitz et al, 2008 är en prospektiv kohortstudie 2000-2004, som omfattar 2407 kvinnor från Texas, Tennessee och North Carolina. Daglig konsumtion av koffeinhaltiga drycker som kaffe, te och coladrycker registrerades vid tre tillfällen i studien; före graviditet, fyra veckor efter sista menstruation och vid tiden för intervjun. Man justerade för följande potentiella confounders: ålder, ras, etnicitet, utbildning, civilstånd, inkomst, rökning, alkohol konsumtion, BMI, ålder vid första menstruation, tidigare missfall, genomgångna aborter, vitaminanvändning, illamående och kräkning. Man justerade inte för rökning, vilket kan bero på att ytterst få av deltagarna var rökare. Under studien observerades totalt 258 missfall. Man kunde inte finna något statistiskt signifikant samband mellan konsumtion av kaffe resp. intag av koffein och den totala risken för missfall.

Författarna pekar på att det kan vara möjligt att intaget av koffein kan vara felaktigt klassificerat i studien ("potential misclassification of exposure"). Det är dock mycket troligt att denna potentiella felklassificering är "non-differential". 67 % av missfallen ägde rum efter att koffeinintaget hade uppskattats, vilket borde begränsa potentiell recall bias. Det var mycket få rökare i studien (5 %), vilket kan tyda på selektionsbias. En begränsning i studien är att man inte undersökte karyotypen för de aborterade fostren.

Weng et al 2008

Studien av Weng et al, 2008 är en prospektiv kohortstudie under åren 1996 – 1998. Den omfattar 1063 kvinnor från San Francisco med omgivning. Kvinnorna rekryterades tidigt i graviditeten. Följande koffeinkällor inkluderades: kaffe, te, varm choklad och coladrycker. Man justerade för följande potentiella confounders: ålder, ras, etnicitet, utbildning, civilstånd, inkomst, rökning, alkohol konsumtion, BMI, rökning, tidigare missfall, illamående och kräkning, användning av jacuzzi och exponering för magnetiska fält under graviditeten. Under studien observerades totalt 172 missfall. Ett statistiskt signifikant samband mellan ett intag av 200 mg koffein eller mer per dag och missfall kunde observeras efter justering för nämnda confounders. Hazards ratios blev för 0-200 mg: 1.42 (95 % CI, 0.93, 2.15) och för 200 mg eller mer per dag 2.23 (95 % CI,

1.34, 3.69). p för trend blev <0.01. En stratifierad analys visade att sambandet var konstant oavsett koffeinkälla.

Författarna pekar på att det kan vara möjligt att intaget av koffein kan vara felaktigt klassificerat i studien ("potential misclassification of exposure). En annan möjlig felkälla är recall bias, eftersom deltagarna intervjuades snart efter sitt missfall. Recall bias är dock mindre trolig enligt en stratifierad analys. Även selektionsbias kan vara tänkbar, eftersom endast 39 % av de initialt tillfrågade deltog i studien. En bortfallsanalys visade dock att åldersfördelning och missfallsfrekvens överensstämde mellan deltagare och icke-deltagare. En begränsning i studien är att man inte undersökte karyotypen för de aborterade fostren. Ca 25 % av deltagarna intog inte koffein överhuvudtaget och endast 164 personer hade ett koffeinintag på 200 mg eller mer per dag. Få intagskategorier tillämpades i analyserna.

Referenser

Följande studier har bedömts vara relevanta i detta sammanhang:

1. Bech BH, Nohr EA, Vaeth M, Henriksen TB, Olsen J. Coffee and fetal death: a cohort study with prospective data. *Am J Epidemiol* 2005 Nov 15; 162 (10): 983-90
2. George L, Granath F, Johansson AL, Olander B, Cnattingius S. Risks of repeated miscarriage. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2006 Mar;20(2):119-26
3. Giannelli M, Doyle P, Roman E, Pelerin M, Hermon C. The effect of caffeine consumption and nausea on the risk of miscarriage. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2003 Oct;17(4):316-23
4. Maconochie N, Doyle P, Prior S, Simmons R. Risk factors for first trimester miscarriage--results from a UK-population-based case-control study. *BJOG* 2007, Febr; 114(2):170-86
5. Matijasevich A, Barros FC, Santos IS, Yemini A. Maternal caffeine consumption and fetal death: a case-control study in Uruguay. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2006 Mar;20(2):100-9
6. Rasch, 2003. Cigarette, alcohol, and caffeine consumption: risk factors for spontaneous abortions. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2003 Febr ; 82 (2): 182-8

7. Savitz D.A., Chan R. L., Herring A. H., Howards P.P., Hartmann K.E. Caffeine and Miscarriage Risk. *Epidemiology* Volume 19, Number 1, January 2008
8. Weng Z., Oduli R., Li DK. Maternal caffeine consumption during pregnancy and the risk of miscarriage: a prospective cohort study. *American Journal of Obstetrics & Gynecology* Vol 98, Issue 3 March 2008

Intressanta studier av genetik, metodologi etc.

1. Karypidis AH, Söderström T, Nordmark A, Granath F, Cnattingius S, Rane A. Association of cytochrome P450 1B1 polymorphism with first-trimester miscarriage. *Fertil Steril.* 2006 Nov;86(5):1498-503. Epub 2006 Sep 14.
2. Lawson CC, LeMasters GK, Levin LS, Liu JH. Pregnancy hormone metabolite patterns, pregnancy symptoms, and coffee consumption. *Am J Epidemiol.* 2002 Sep 1;156(5):428-37.
3. Sata F., Caffeine intake, CYP1A2 polymorphism and the risk of recurrent pregnancy loss. *Molecular Human Reproduction* Vol 11, No 5.,pp 357- 360, 2005

Översiktartiklar/Metaanalyser

Signorello, L. B. and Lauglin J. K. Maternal Caffeine consumption and spontaneous abortion. A Review of the Epidemiologic Evidence. *Epidemiology*, Volume 15, Number2, March 2004

Studier som inte bedömts vara relevanta studier i detta sammanhang

1. Khoury JC, Miodovnik M, Buncher CR, Kalkwarf H, McElvy S, Khoury PR, Sibai B. Consequences of smoking and caffeine consumption during pregnancy in women with type 1 diabetes. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2004 Jan;15(1):44-50
2. Tolstrup, 2003 Does caffeine and alcohol intake before pregnancy predict the occurrence of spontaneous abortion? *Human Reproduction* Vol 18, No 12 pp 2704- 2701

Appendix A Koffein under graviditet

Author (first) Publication Year (ref.)	Type of study Design Country	Sample size	End-point(s)	Exposure mg/day	Results Adj. OR/HR, (95% CI)	Principal factors adjusted for	Limitations	Comments
George L <i>et al</i> Paediatr Perinat Epidemiol. 2006	Populationbased case-control study Sweden	<u>Cases:</u> 108 <u>Controls:</u> 583	first-trimester repeated miscarriage	0-99 100-299 ≥300	<u>Non-smoking women</u> ≥300 mg/d OR: 2.7 (1.1, 6.2) <u>Among smokers:</u> No stat. sign. association <u>All women:</u> No stat. sign. association	Maternal age, previous preg.history, induced abortions, myoma, time to conceive, alcohol intake, folate levels	Only 108 cases, Recall bias possible	A well conducted study Caffeine intake estimated every week. Nausea was considered. Distinction between chromosomally normal from abnormal miscarriages was made
Maconochie N <i>et al</i> BJOG 2007	Case-control study nested within a populationbased UK	<u>Cases:</u> 603 age 18-55 y <u>Controls:</u> 6116 age 18-55 y recent pregnancy had progressed beyond 12 weeks	first trimester miscarriage <13 weeks	<151 151-300 301-500 >500	After adjustment also for nausea: no stat. sign. association with caffeine consumption	Maternal age, year of conception, previous preg.history, nausea	Potential limitation: Selection bias (?) Recall bias possible	Study design not optimal as no distinction between chromosomally normal from abnormal miscarriages was made. No association with smoking.

Author (first) Publication Year(ref.)	Type of study Design Country	Sample size	End-point(s)	Exposure mg/day	Results Adj. OR/HR, (95% CI)	Principal factors adjusted for	Limitations	Comments
Rasch V. Acta Obstet Gynecol Scand. 2003	Case-control design Denmark	<u>Cases:</u> 330 women with spontaneous abortion <u>Controls:</u> 1168 pregnant women receiving antenatal care	Sponta- neous abortion in gest. weeks 6-16	0-199 200-374 375+ from coffee, tea, chocolate, cola, chocolate bars	375+/d mg may increase the risk of spontaneous abortion. <i>All</i> 375+/d mg OR: 2.21(1.53, 3.18) <i>Non smokers:</i> 375+ mg/d OR: 2.74(1.89, 3.99) <i>Smokers:</i> 375+ mg/d OR: 2.24 (0.99, 5.04)	Age, parity, occupation, cigarette, alcohol consumption	Nausea not controlled for. Previous preg.history not controlled for.	A serious problem with no control for nausea No distinction between chromosomally normal from abnormal miscarriages was made
Giannelli M <i>et al</i> Paediatr Perinat Epidemiol. 2003	Case-control design UK	<u>Cases:</u> 160 women with a clinically diagnosed miscarriage <u>Controls:</u> 314 pregnant women attending for antenatal care.	clinically diagnosed mis- carriage	≤ 150 151-300 301-500 > 500 Coffee, tea and cola were also investi- gated	OR: <u>301-500 mg/d:</u> 1.94 [1.04, 3.63] <u>>500 mg/d</u> 2.18 [1.08, 4.40] <u>Coffee</u> 107 mg/d or more stat. sign.	Maternal age, nausea in pregnancy, gestational age	Recall bias possible Cup sizes were not ascertained	Caffeine consumption > 300 mg/day doubled the risk of miscarriage. No distinction between chromosomally normal from abnormal miscarriages was made Nausea was strongly associated with reduced risk for miscarriage

Author (first) Publication Year (ref.)	Type of study Design Country	Sample size	End-point(s)	Exposure	Results Adj. OR/HR, (95% CI)	Principal factors adjusted for	Limitations	Comments
Bech Hammer B <i>et al</i> Am J of Epidemiol 2005	Cohort study Denmark	88 482 pregnant women 1 102 fetal deaths	Fetal death including stillbirth	Coffee cups/d 0= Ref. 0.5-3 4-7 ≥8	<u>All fetal deaths</u> <u>4-7 cups/d</u> HR: 1.33 (1.08, 1.63) <u>>8 cups/d</u> HR: 1.59 (1.19, 2.13)	Age, parity, socio-occupational status, BMI, smoking, alcohol consumption	Incomplete information about nausea and coffee aversion	A serious problem with incomplete control for nausea. No distinction between chromosomally normal from abnormal miscarriages was made
Matijasevich A <i>et al</i> Paediatr Perinat Epidemiol. 2006	Case-control design Uruguay	Cases: 382 Controls: 792	Fetal death at least 20 weeks of gestational age	Coffee, mate converted to caffeine mg/d 0= Ref. 1-59 60-149 150-299 ≥300	≥300 mg/d OR: 2.33 (1.23, 4.41)	Education, history of abortions and or fetal deaths, nausea during 1 st trimester and attendance of prenatal care	Age and smoking not adjusted for?	Maté main source of caffeine. No distinction between chromosomally normal from abnormal miscarriages was made.

Author (first) Publication Year(ref.)	Type of study Design	Sample size	End- point(s)	Exposure	Results Adj. OR/HR, (95% CI)	Principal factors adjusted for	Limitations	Comments
Savitz D <i>et al</i> Epidemiology 2008	Prospec-tive cohort, USA	2407 first pregnancies Of these 258 mis- carriages were reported	Mis- carriages at or before 20 gest. weeks	Coffee, tea, caff. sodas *Prepreg- nancy, *4 weeks after LMP *At time of inter- view (before 16 weeks)	Coffee and caffeine intake NS related to <i>overall</i> risk for miscarriage Caffeine categories (mg/d) >0-<348 ≥348-695 ≥696	Maternal age, race, ethnicity, maternal education, marital status, alcohol con- sumption, vitamin use nausea, vomiting	Potential misclassificatio n of exposure according to the authors.	Nausea in pregnancy was considered. Caffeine assessment preceded 67% of the miscarriages limiting potential recall bias. Very few smokers may indicate that participants were healthier than average women. No distinction between chromosomally normal from abnormal miscarriages was made
Weng X <i>et al</i> American Journal of Obstetrics and Gynecology 2008	Prospec-tive cohort, USA	1063 pregnancies Recruited at ≤ 15 weeks 172 mis- carriages were reported	Mis- carriages at or before 20 gest. weeks	Coffee, tea, hot chocolate, caff. sodas From 10 weeks and every week	Caffeine categories (mg/d) 0= Ref. <u>0-200</u> HZ: 1.42 (0.93, 2.15) <u>≥200</u> HZ: 2.23 (1.34, 3.69)	Maternal age, race, ethnicity, maternal education, household income, marital status, smoking, alcohol con- sumption, jacuzzi use, magnetic field, nausea vomiting	Potential misclassificatio n of exposure according to the authors. Potential recall bias? Only 39 % of the recruited women participated. Selection bias ?	Nausea in pregnancy was considered. No distinction between chromosomally normal from abnormal miscarriages was made.