

Koffein – råd till gravida och ammande

Riskhanteringsrapport



Denna titel kan laddas ner från: www.livsmedelsverket.se/bestall-ladda-ner-material/.

Citera gärna Livsmedelsverkets texter, men glöm inte att uppges källan. Bilder, fotografier och illustrationer är skyddade av upphovsrätten. Det innebär att du måste ha upphovsmannens tillstånd att använda dem.

© Livsmedelsverket, 2019.

Författare:
Vendela Roos

Rekommenderad citering:
Livsmedelsverket. Roos, V. 2019. L 2019 nr 22: Koffein – råd till gravida och ammande. Livsmedelsverkets rapportserie. Uppsala.

L 2019 nr 22
ISSN 1104-7089

Omslag: Livsmedelsverket

Förord

Livsmedelsverket har sedan många år tillbaka särskilda kostråd till gravida och ammande. Råden revideras utifrån uppdaterade underlag inom mikrobiologi, toxikologi, nutrition och allergi.

Uppdateringen av råden baseras på oberoende vetenskapliga risk- och nyttovärderingar. Med utgångspunkt från dessa har sedan avvägningar gjorts, där även andra relevanta faktorer har vägts in för att bedöma om och vilka råd som ska ges. Relevanta faktorer kan till exempel vara om det är möjligt att följa ett råd och hur ett råd uppfattas och tillämpas av målgrupperna.

I denna rapport redovisas motiven till de råd och information som ges om koffein för gravida och ammande. Underlaget för råden finns som bilaga 2. Informationen till ammande är baserad på den Europeiska myndigheten för livsmedelssäkerhets riskvärdering av koffein (Efsa 2015).

Ansvarig för denna rapport är Vendela Roos, toxikolog. I hanteringen har även följande personer deltagit: Rickard Bjerselius, toxikolog, Åsa Brugård Konde, nutritionist, Åsa Rosengren, mikrobiolog och Jorun Sanner Färnstrand, kommunikationsstrateg.

Livsmedelsverket december 2019

Ulla Nordström
Avdelningschef, Hållbara matvanor

Innehåll

Förord.....	3
Sammanfattning.....	5
Summary	6
Livsmedelsverkets hanteringsåtgärder	7
Livsmedelsverkets råd om koffein vid graviditet och amning.....	7
Motiv för innehållet i rådet	10
a. Riskvärdering	10
b. Miljöaspekter.....	14
c. Lagstiftning	15
d. Andra relevanta faktorer	15
e. Slutsats	17
Referenser	19
Bilaga 1. Livsmedelsverkets tidigare råd till gravida om koffein	21
Bilaga 2. Livsmedelsverkets underlag om koffein vid graviditet	22
Bilaga 3. Föreslagna definitioner av några resultatvariabler som ofta används i studier av låg födelsevikt	46
Bilaga 4. Studier redovisade i EFSA:s opinion 2015	47
Bilaga 5. Studier redovisade i VKM:s opinion 2015.....	55

Sammanfattning

Livsmedelsverket har uppdaterat råden om koffein vid graviditet och amning. I den här rapporten redovisar vi bakgrund och motiv till de uppdaterade råden. Råden är baserade på ett underlag från Livsmedelsverkets risk- och nyttovärderingsavdelning.

Stora mängder koffein kan öka risken för missfall, speciellt tidigt i graviditeten. Nya forskningsstudier tyder på att det även kan påverka fostrets tillväxt. Livsmedelsverket råder därför gravida att begränsa mängden koffein. Livsmedelsverket bedömer inte att ammande behöver begränsa mängden koffein.

Livsmedelsverkets råd är att begränsa mängden koffein till 200 mg per dag under graviditet. Det motsvarar 2–3 normalstora koppar bryggkaffe, beroende på hur starkt kaffet är. För te finns motsvarande mängd koffein i 4–6 normalstora koppar svart te. En normalstor kopp är 1,5 dl.

Det är viktigt att tänka på att det också finns koffein i till exempel coladrycker, energidrycker, choklad, kosttillskott och vissa läkemedel. Rådet om högst 200 mg koffein per dag under graviditet gäller den totala mängden koffein från alla källor under en dag.

Summary

The Swedish Food Agency has updated its advice on caffeine intake during pregnancy and breastfeeding. This report describes the background and rationale for the updated advice. The advice is based on documentation from the Department of Risk and Benefit Assessment at the Swedish Food Agency.

High caffeine intake may increase the risk of miscarriage, especially during early pregnancy. Recent research indicates that it may also affect foetal growth. The Swedish Food Agency therefore advises pregnant women to limit their caffeine intake. Limited caffeine intake is not necessary when breastfeeding.

The Swedish Food Agency recommends that caffeine intake is limited to 200 mg per day during pregnancy. This corresponds to 2–3 normal-sized cups of brewed, filtered coffee, depending on the strength of the coffee. For tea, 4–6 normal-sized cups of black tea contain the same amount of caffeine. A normal-sized cup is 1.5 dl.

It is important to take into account that there is also caffeine in, for example, cola drinks, energy drinks, chocolate, food supplements and pharmaceuticals. The advice regarding no more than 200 mg of caffeine per day during pregnancy concerns the total amount of caffeine from all sources during one day.

Livsmedelsverkets hanteringsåtgärder

Denna hanteringsrapport beskriver hur gravida och ammande kan hantera och förhålla sig till hälsorisker med koffein samt bakomliggande motiv till detta.

Livsmedelsverket har sedan tidigare haft begränsande råd till gravida om koffein (se bilaga 1).

Avgränsning

I denna riskhantering ingår endast grupperna gravida och ammande. Risker med koffein för den övriga befolkningen, inklusive barn, har utvärderats och hanterats separat.

Risken för negativa hälsoeffekter för gravida och foster vid intag över 300 mg koffein/dag har inte beskrivits i detalj i denna hantering. Frågeställningen till Risk- och nyttovärderingsavdelningen gällde om det sedan 2008 har kommit nya underlag som kan medföra att rådet till gravida om maximalt 300 mg koffein/dag bör revideras. Livsmedelsverkets tidigare riskvärdering finns publicerad i rapporten ”Toxikologiska risker vid graviditet och amning. Vetenskapligt underlag inför revideringen av Livsmedelsverkets kostråd för gravida och ammande” (Livsmedelsverket, 2008).

Det har publicerats hundratals vetenskapliga artiklar om kaffets positiva och negativa påverkan på hälsan hos vuxna kvinnor och män (sammanfattat kort i rapporten av Abramsson Zetterberg, 2017). Hälsöfrämjande aspekter av kaffe har dock inte behandlats i denna rapport, dels eftersom riskvärderingen syftar till att belysa risker för gravida och deras foster, dels för att graviditet och amning sker under en begränsad tid av en kvinnas liv.

Livsmedelsverkets råd om koffein vid graviditet och amning

Råd till gravida

- Begränsa intaget av koffein till 200 mg per dag under graviditeten.

Råd till ammande

- Inget begränsande råd.

Information

För höga koffeinintag kan påverka fostret negativt. Den Europeiska myndigheten för livsmedelssäkerhet (Efsa) bedömer att ett koffeinintag på maximalt 200 mg/dag inte innebär någon risk för fostret. Studier visar att koffeinintag över 300 mg/dag kan öka risken för missfall, att barnet växer sämre eller att det föds litet för sin ålder. Det finns studier som visar att fostrets vikt kan påverkas redan vid lägre intag än 300 mg/dag.

Efsa bedömer att ammande kvinnor och deras spädbarn inte utgör en särskilt känslig grupp för koffein. Ammande kvinnor kan därför konsumera samma mängd koffein som den övriga vuxna befolkningen, med undantag för gravida.

Enligt beräkningar från Efsa innehåller 100 ml bryggkaffe i genomsnitt 44,5 mg koffein. Ett maximalt dagligt koffeinintag på 200 mg motsvarar 2-3 normalstora (1,5 dl) koppar bryggkaffe, beroende på hur starkt kaffet är. För te finns motsvarande mängd koffein i 4-6 koppar svart te (à 1,5 dl). Det är dock viktigt att tänka på att det även finns koffein i till exempel coladrycker, energidrycker, choklad och vissa läkemedel.

Koffeinhalter i olika livsmedel

Tabell 1. Koffeinhalter i olika drycker. Angivet i mg koffein per 100 ml dryck. Tabellen anger de värden som Efsa valt som referensvärden samt intervallet för enskilda mätvärden.

Livsmedel	Efsa valt värde (2015) ¹	Efsa intervall	Kommentar
Kaffe bryggmalet	44,5	11-124	Koffeinhalten varierar med styrkan på kaffe, kaffesort och växtplats. Vid konsumtion av mer än cirka 2-3 koppar bryggkaffe (à 1,5 dl) kan mängden koffein bli för hög. En mindre mängd kaffe i kombination med andra koffeinhaltiga livsmedel kan också leda till att den totala mängden koffein blir för hög.
Kaffe, snabb/pulver	44,5	11-86	
Kaffe, espresso	134	25-318	
Kaffe, cappuccino	27,2	19-32	
Kaffe, decaffeinated/koffeinfritt	2,1	0,8-12	Låg koffeinhalt.
Te ² , svart	22	11-49	Koffeinhalten varierar med styrkan på te, tesort och växtplats. Vid konsumtion av mer än cirka 4-6 koppar te (à 1,5 dl) kan mängden koffein bli för hög. En mindre mängd te i kombination med andra koffeinhaltiga livsmedel kan också leda till att den totala mängden koffein blir för hög.
Te ² , grönt	15,1	10-27	
Te ² , ospecificerat	16,5	9-53	
Te, decaffeinated/koffeinfritt	2,5	0-5	Låg koffeinhalt.
Energidryck	32	32-67	All dryck som innehåller mer än 150 mg koffein/liter ska ha den obligatoriska EU-märkningen "Hög koffeinhalt. Rekommenderas ej för barn och gravida eller ammande kvinnor" följt av koffeinhalten uttryckt som milligram per 100 ml dryck.
Coladryck	10,8	4-16	Coladryck innehåller mindre koffein jämfört med kaffe och te. Vid stor konsumtion eller i kombination med andra koffeinhaltiga livsmedel kan den totala mängden koffein bli hög.
Chokladdryck (hög kakaohalt)	16,8	15-16,8	Koffeinhalten varierar med mängden kakao.
Chokladdryck (låg kakaohalt)	-	1,5-2	
Andra drycker kan också innehålla koffein. Halten framgår av förpackningen.			

1. Europeiska myndigheten för livsmedelssäkerhet, Efsa. 2015. Scientific Opinion on the safety of caffeine, Efsa, the European Food Safety Authority, Efsa Journal, 2015;13(5):4102 <http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/doc/4102.pdf>.
2. Vitt te och Oolong-te innehåller koffeinhalter i samma storleksordning som svart och grönt te (Boros 2016, Chin 2008, Sereshti 2014).

Tabell 2. Koffeinhalter i olika chokladprodukter. Angivet i mg koffein per 100 g choklad.

Livsmedel	Efsa valt värde (2015)	Efsa intervall	Kommentar
Mörk choklad	52,5	34-65 ¹	Koffeinhalten i 100 g mörk choklad är jämförbar med halten i 1 dl bryggkaffe. Vid stor konsumtion av mörk choklad eller i kombination med andra koffeinhaltiga livsmedel kan den totala mängden koffein bli hög
Mjölkkchoklad	16,8	15-18,3 ¹	Mjölkkchoklad innehåller mindre koffein än mörk choklad. Men vid stor konsumtion eller i kombination med andra koffeinhaltiga livsmedel kan den totala mängden koffein bli hög.
Tuggummiprodukter och kosttillskott kan också innehålla koffein. Halten framgår av förpackningen.			

1. Europeiska myndigheten för livsmedelssäkerhet, Efsa. 2015. Scientific Opinion on the safety of caffeine, Efsa, the European Food Safety Authority, Efsa Journal, 2015;13(5):4102 <http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/doc/4102.pdf>.

Motiv för innehållet i rådet

a. Riskvärdering

Livsmedelsverkets riskvärderingar om koffein vid graviditet och amning

Livsmedelsverket gjorde senast en uppdatering av råden till gravida och ammande år 2008 (Livsmedelsverket 2008). Det resulterade i ett råd till gravida om maximalt 300 mg koffein per dag samt att ammande kvinnor inte omfattas av något begränsande råd.

I Livsmedelsverkets riskvärdering från 2008 drogs slutsatsen 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 ökad risk för missfall. Tröskeldosen för ett statistiskt signifikant samband i några av dessa studier varierade mellan 300 och mer än 375 mg koffein per dag. Resultaten var dock i många fall svårtolkade. Huvudsakligen var det på grund av att man inte kontrollerat alls, eller i otillräcklig utsträckning, för hur störfaktorer (så kallade confounding factors) som exempelvis illamående kan påverka ett samband.

Livsmedelsverkets Risk- och nyttovärderingsavdelning har tagit fram ett nytt underlag om koffein vid graviditet (bilaga 2) som sammanfattas nedan. I underlaget undersöktes om det kommit nya riskvärderingar sedan 2008 som kan medföra att rådet om maximalt 300 mg koffein per dag till gravida bör ses över.

Efsas riskvärdering om koffein vid amning

Den Europeiska myndigheten för livsmedelssäkerhet har gjort en riskvärdering av koffeinintag i hela befolkningen inklusive gravida och ammande (Efsa 2015). Efsa bedömer att ammande kvinnor och deras spädbarn inte utgör en särskilt känslig grupp för koffein och ammande kvinnor kan därför konsumera samma mängd koffein som den övriga vuxna befolkningen, med undantag för gravida. Efsa har kommit fram till att mängden 400 mg koffein per dag inte leder till negativa hälsoeffekter hos den vuxna befolkningen, inklusive ammande kvinnor och deras spädbarn. De hälsoeffekter som avses är hjärtklappning, ångest och yrsel, magbesvär med illamående, kräkningar, magont och diarré. Andra effekter kan vara sömnbesvär. Hur känslig man är för koffein varierar mycket mellan individer.

Nya riskvärderingar av koffein vid graviditet efter 2008 (sammanfattning av bilaga 2)

Underlag som indikerar att gravida bör konsumera maximalt 200 mg koffein per dag

Europeiska myndigheten för livsmedelssäkerhet (Efsa 2015)

- Den Europeiska myndigheten för livsmedelssäkerhet (Efsa) kom fram till att ett intag av 200 mg koffein per dag kan anses säkert för gravida och deras foster (Efsa 2015). De konstaterar att en ökad mängd koffein ger en ökad risk både för att fostret får hämmad tillväxt och för att fostret/det nyfödda barnet blir för litet i förhållande till graviditetens längd.

- Efsa baserar sin slutsats om 200 mg koffein per dag på ett samband mellan ett högre koffeinintag och minskad födelsevikt som man har sett i epidemiologiska studier. I studierna visas ett samband mellan koffein och tillväxthämning hos fostret¹, liten storlek i förhållande till graviditetslängden hos fostret eller det nyfödda barnet² och ökad risk för sjukdom eller dödsfall vid tiden runt barnets födelse³. I studier har man även sett en korrelation mellan att foster som har tillväxthämmats även har ökad risk för metabola sjukdomar⁴ senare i livet.
- Efsa uppmärksammade att kvinnor tenderar att minska sitt koffeinintag under graviditeten jämfört med före graviditeten. Efsa noterade också att en interventionsstudie visade att ett minskat koffeinintag från 300 mg per dag före graviditeten till cirka 100 mg per dag under den tredje trimestern inte påverkade födelsevikten eller längden på det nyfödda barnet.
- Bland de epidemiologiska studierna som är underlag för Efsas slutsatser finns en interventionsstudie och flera observationsstudier. Det är ett problem att det inte finns mer än en interventionsstudie eftersom resultaten från observationsstudierna skiljer sig åt. Dessutom finns det metodologiska begränsningar med observationsstudier. Det går till exempel inte att påvisa ett orsak- och verkan-samband⁵ i sådana typer av studier. Om ett sådant samband hade setts hade man med större säkerhet kunnat bedöma tänkbara risker och säkra eller osäkra dosnivåer.
- Kroppens halveringstid för koffein är förlängd cirka 3-4 gånger hos gravida kvinnor jämfört med hos kvinnor som inte är gravida. Det betyder att det tar längre tid för kroppen att göra sig av med koffeinet och att det därför ligger kvar i kroppen längre. Koffein passerar över moderkakan till fostret, men varken moderkakan eller fostret kan bryta ner koffein. Det innebär att fostrets exponering för koffein pågår under en längre tid jämfört med hos en vuxen icke-gravid kvinna. (Efsa 2015).

Norska Vitenskapskomiteen for mat og miljø (VKM 2015)

- VKM:s riskvärdering baseras delvis på Efsas slutsatser och dessa värderingar är därför inte oberoende av varandra. Den omfattande norska studien av Sengpiel et al. (2013) med över 50 000 gravida kvinnor ingår i båda riskvärderingarna. I denna studie rapporterades att koffeinintag från olika källor var förknippat med lägre födelsevikt och att ett koffeinintag i storleksordningen 200-300 mg/dag signifikant ökade risken för att barnet skulle vara litet för graviditetstiden jämfört med ett koffeinintag på 0-50 mg/dag.

Underlag som indikerar att gravida bör konsumera maximalt 300 mg koffein per dag

- Världshälsoorganisationen (WHO 2016) och Wikoff et al. (2017) har gjort systematiska genomgångar av publicerade studier på koffein vid graviditet. Deras slutsatser var att gravida kvinnor och ammande bör begränsa sitt intag av koffein till maximalt 300 mg per dag. De anser att det saknas vetenskapliga belägg för att gravida bör begränsa sitt intag av koffein ytterligare.

¹ Fetal growth restriction, FGR. Födelsevikten är lägre än den 10:e percentilen, med hänsyn till moderns vikt, längd, etnicitet, antal graviditeter, födelsevikt och kön.

² Small for gestational age, SGA. Födelsevikten är lägre än den 10:e percentilen, med hänsyn till graviditetslängden.

³ Perinatal morbiditet/mortalitet.

⁴ Samlingsnamn för olika sjukdomar som ger någon form av defekt av funktionen i kroppens metabolism.

⁵ Kausalt samband

Världshälsoorganisationen (WHO 2016)

- Världshälsoorganisationen (WHO) har gjort en systematisk genomgång av fem metaanalyser/översiktsstudier (WHO 2016). Denna genomgång utmynnade i en rekommendation från WHO att gravida kvinnor med högt dagligt koffeinintag (mer än 300 mg per dag) rekommenderas att minska sitt koffeinintag under graviditeten för att minska risken för missfall och låg födelsevikt. Det finns ingen närmare information om hur WHO:s utvärdering utförts, mer än att den bygger på de ovan nämnda metaanalyserna/översiktsstudierna, vilket gör det svårt att granska denna rekommendation.

Systematisk översikt av Wikoff et al. (2017)

- Upplägget i den systematiska översikten av Wikoff et al. (2017) är väl förankrat i den metodik som förordas av internationella expertgrupper. Den är däremot något mindre transparent kring hur man har kommit fram till de slutsatser som presenteras. Enligt författarna har inte avsikten varit att komma fram till ”nya värden” för de högsta intag av koffein som kan rekommenderas ur ett hälsomässigt perspektiv. Avsikten har varit att utröna om mängden 300 mg koffein per dag som Nawrot et al (2003) presenterade ”fortfarande är acceptabel”. Diskussionen, som ofta refererar till jämförelsedosen (300 mg/dag), blir dock stundtals något svår att följa och är till viss del otydlig.
- Slutsatsen i Wikoff et al. (2017) om samband mellan intag av koffein och tidiga missfall är att 300 mg koffein per dag är en acceptabel nivå som inte borde medföra ökad risk för missfall. Men svårigheten att fullt ut kunna justera för illamående som potentiell störfaktor gör att det är svårt att säkert tolka resultaten av studierna. Författarna anser att resultaten av studierna på koffein och återkommande missfall hos kvinnor är mer konsistenta än studier på kvinnor som endast fått ett missfall.

Osäkerheter

- Som framgått i tidigare bedömningar är frågan om det finns ett säkerställt samband mellan intag av koffein och missfall respektive födelseviktsrelaterade resultatvariabler fortfarande kontroversiell. Det finns flera förklaringar till detta. Det kan bero på att exponeringsdata ofta är osäkra och att antalet personer med relevant exponering för nordiska förhållanden är lågt samt att man sannolikt inte justerat tillräckligt för störfaktorer. Det medför att det är svårt att dra några helt säkra slutsatser om ett samband.
- När det gäller studierna av födelseviktsrelaterade parametrar är det speciellt viktigt att ta hänsyn till den störfaktor som rökning kan medföra. Bakgrunden är att rökare ofta intar högre mängder koffein per dag än icke-rökare, sannolikt på grund av att rökarna har en kortare halveringstid för koffein. Eftersom det finns ett samband mellan rökning och negativ påverkan på födelsevikten och rökning och kaffedrickning också är associerade så blir rökning en störfaktor. Även om man som regel alltid justerar för rökning i den statistiska bearbetningen, så kan en viss så kallad kvarvarande störfaktor (residual confounding) av olika skäl förekomma.
- Sengpiel et al., 2013 är en av de allra största prospektiva studier som utförts inom området. I studien ingick 59 123 norska kvinnor som fött ett barn och som haft okomplicerade graviditeter. Det gjordes inga biokemiska analyser för att bekräfta koffeinintaget eller för att undersöka vilka deltagare som kunde klassificeras som rökare. Av deltagarna var det 7 406 kvinnor (12,5%) som inte alls åt eller drack livsmedel med koffein. Dessa kvinnor ingick i det beräknade medianvärdet

på 126 mg koffein per dag. Det betyder att koffeinintaget bland de som åt och drack koffeinhaltiga livsmedel i verkligheten var högre än 126 mg/dag.

- Både i tidigare (Signorello & Laughlin, 2004) och senare (Wikoff et al, 2017) översiktsartiklar/systematiska översikter har författarna påpekat att det på grund av ofta förekommande metodologiska brister är svårt 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.
- Det som talar för att det finns en tröskeldos för samband mellan koffeinintaget och negativ påverkan på fostrets tillväxt och/eller för risken för missfall är att det finns en plausibel biologisk verkningsmekanism⁶ samt att dos-respons samband påvisats i några studier. Dock finns det även studier som inte visat samband. Det är också viktigt att vara medveten om att det är lättare att publicera studier som visar något samband/effekt än att publicera studier som inte visar samband/effekt (så kallad ”publication bias”). I många metaanalyser använder man dock statistiska tester för att undersöka om det föreligger ”publication bias”.
- Ett problem i många av studierna av samband mellan intag av koffein och missfall är att man inte kontrollerat för illamående, som är en viktig störfaktor i detta sammanhang. Illamående anses vara ett tecken på en viabel (livskraftig) graviditet (kallas ibland för ”pregnancy signal”), 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 resultatvariabeln, vilket är definitionen på en störfaktor. Detta försvårar i hög grad tolkningen av resultaten.
- Problemet med illamående och andra faktorer (som till exempel att man inte tagit hänsyn till eventuella genetiska skillnader mellan individer beträffande metabolismen av koffein etc.) har tidigare berörts i det vetenskapliga underlaget inför revideringen av ”Livsmedelsverkets kostråd för gravida och ammande 2008”.

Matvaneundersökningar

Riksmaten – vuxna 2010-11

- I Livsmedelsverkets kostundersökning Riksmaten 2010-11 (Livsmedelsverket 2012) tillfrågades vuxna om deras kostvanor. I åldern 18-45 år fick 428 av 463 kvinnor i sig koffein från kaffe, te, coladrycker och/eller energidrycker. I medeltal fick kvinnorna i sig 211 mg koffein per dag. Motsvarande siffra i den 95:e percentilen av kvinnorna var 525 mg koffein per dag. I gruppen 18-45 år fanns det bara 25 gravida kvinnor. Det var 21 av dem som drack kaffe, te, coladrycker och/eller energidrycker. De fick i sig i medeltal 131 mg koffein per dag. Den som fick i sig mest koffein hade ett intag på 266 mg koffein per dag.
 - Troligtvis är det uppskattade intaget av koffein underskattat eftersom andra livsmedel som kan innehålla koffein inte ingick i frågorna till de gravida. Exempel på sådana livsmedel är

⁶ En trolig biologisk verkningsmekanism

choklad, kosttillskott och liknande produkter samt eventuella andra livsmedel med tillsatt eller naturligt förekommande koffein.

- Koffein i läkemedel ingick inte i uppskattningen av totalt koffeinintag.
- Choklad ingick inte i uppskattningen. Mörk choklad innehåller cirka 65 mg koffein per 100 gram medan drickchoklad endast innehåller cirka 2,3 mg koffein per 100 ml. Troligtvis begränsas konsumtionen av mörk choklad av energitätheten i livsmedlet.
- Endast lite data har publicerats om intaget av koffein på individnivå hos gravida i Sverige. Den höga konsumtionen av kaffe i Sverige bidrar troligen till att intaget av koffein blir förhållandevis högt i jämförelse med många andra länder i världen, med undantag för de nordiska grannländerna. Det är därför också sannolikt att intagsdata från länder utanför Norden är av begränsat värde.

Norsk kostundersökning på gravida kvinnor (Sengpiel et al. 2013)

- I Norge har man satt samman en kohort med 59 123 gravida kvinnor (MoBa-kohorten). Dessa kvinnor har själva rapporterat in vad de hade ätit och druckit. Sengpiel et al. 2013 har sedan studerat dessa data med avseende på intag av koffein och risken för negativa hälsoeffekter på fostret. Medianvärdet på intag av koffein var 126 mg per dag före graviditeten. Till intaget räknades koffein från kaffe, svart te, läskedrycker och choklad. I uppskattningen ingick även 7 406 kvinnor (12,5%) som inte alls åt eller drack livsmedel med koffein. Det betyder att koffeinintaget bland de som åt och drack koffeinhaltiga livsmedel var högre än 126 mg/dag.
 - I graviditetsvecka 17 var medianintaget bland kvinnorna 44 mg koffein per dag. I denna vecka var det 14 102 kvinnor (23,9 %) kvinnor som inte alls åt eller drack koffeinhaltiga livsmedel. Det är nästan dubbelt så många kvinnor jämfört med före graviditeten.
 - I graviditetsvecka 30 ökade intaget av koffein. Medianintaget var då 62 mg koffein per dag. Andelen kvinnor som inte åt eller drack livsmedel med koffein hade nu minskat till 9 792 (16,6 %).
 - Mer än 98% av det totala intaget av koffein kom från 5 livsmedelsgrupper. Dessa var kaffe (56%), svart te (22%), sockerhaltiga läskedrycker inklusive "energidrycker" (7%), sockerfria läskedrycker (7%) och choklad (7%).

b. Miljöaspekter

- All livsmedelsproduktion har en miljöpåverkan och om livsmedlen kastas har denna miljöpåverkan skett i onödan. Hushållen står för den största andelen av matsvinnet i Sverige. Enligt en enkätundersökning höllde hushållen ut cirka 10 kg kaffe och te per person i avloppet under år 2014. Den totala mängden kaffe och te som hölldes ut var cirka 86 400 ton och 94 procent av denna hölldes ut på grund av att det blev över efter måltid, matlagning eller fika (Livsmedelsverket et al., 2016; Naturvårdsverket 2016).
- Det krävs stora mängder vatten och energi för att producera kaffebönor till en kopp kaffe. Om kaffet hålls ut i vasken har dessa resurser använts i onödan.

- Coladrycker, energidrycker, kosttillskott och tuggummi bidrar med kalorier och endast med mindre mängd av nödvändiga näringsämnen. Det kan därför betraktas som en onödig konsumtion, och därmed också en onödig miljöpåverkan. (Brugård Konde et al. 2015).
- Det finns olika märkningar som kan hjälpa konsumenten att göra ett hållbart val. En miljömärkning innebär att en vara ska uppfylla vissa krav som satts upp av till exempel en miljömärkningsorganisation. Utöver miljömärkningar finns andra märkningar som ställer vissa miljö- och hållbarhetskrav. Det finns också ekologiska märkningar, som bland annat visar att man inte använt kemiska bekämpningsmedel eller konstgödsel i produktionen. För kaffe, te och choklad finns till exempel märkningar som EU-ekologiskt, KRAV, Fairtrade, Rainforest Alliance och UTZ Certified.

c. Lagstiftning

- Enligt punkt 4.1 i Bilaga III till förordning (EU) nr 1169/2011 ska drycker som innehåller mer än 150 mg koffein/liter (utom de som är baserade på kaffe eller te) märkas med texten ”Hög koffeinhalten. Rekommenderas ej för barn och gravida eller ammande kvinnor” följt av koffeinhalten uttryckt som milligram per 100 ml dryck. Detta gäller oavsett om koffein tillsatts som rent ämne eller som del av en ingrediens med naturligt förekomst av koffein (till exempel kolanöt). Om koffein är tillsatt som aromämne i en halt som inte överstiger 150 mg/L ska detta anges i ingrediensförteckningen direkt efter ordet ”arom” (EU nr 1169/2011).
- Enligt punkt 4.2 i Bilaga III till förordning (EU) nr 1169/2011 ska livsmedel – utom drycker – som innehåller koffein som tillsatts för ett visst fysiologiskt ändamål märkas med texten ”Innehåller koffein. Rekommenderas ej för barn och gravida.” Märkningen ska finnas i samma synfält som livsmedlets beteckning, följt av en hänvisning inom parentes och koffeinhalten uttryckt i mg per 100 g/ml. När det gäller kosttillskott ska koffeinhalten uttryckas per portion som en rekommendation för dagligt intag på etiketten.

d. Andra relevanta faktorer

Kaffe- och tekonsumtion hos gravida

- Studier visar att vid en normal graviditet tenderar kaffekonsumtionen hos gravida kvinnor att gå ned redan 4-5 veckor efter senaste menstruation (Cnattingus et al 2000; Lawson et al. 2004). Ett av de första graviditetssymptomen är en ökad känslighet för dofter som följs av ett minskat sug efter kaffe (Hook 1978). Ett minskat koffeinintag under graviditet bekräftas i kostundersökningarna MoBa och Riksmaten 2010-2011, även om antalet gravida kvinnor var lågt i Riksmaten (bilaga 2).
- Det kan eventuellt vara svårt för en del storkonsumenter att minska sin kaffe- och tekonsumtion. Kaffedrickande har en lång tradition i Sverige som går tillbaka till 1700-talet.

Kaffe och te med lågt koffeininnehåll

- Det finns bryggkaffe, snabbkaffe och kaffekapslar som innehåller låga halter koffein. Sådant kaffe kallas ”koffeinfritt” eller ”decaf” (från engelskans ”decaffeinated”). Enligt de halter som har rapporterats till Efsa är koffeinhaltarna cirka 0,8-12 mg koffein per deciliter kaffe.
- Det finns olika teer som säljs som koffeinfria.

Koppstorlek och koncentration

- Storleken på kaffe- och tekoppar varierar mycket och det är därför viktigt att beräkna sin konsumtion i deciliter än i antal koppar.
- Koffeinhalten varierar med styrkan på kaffe, kaffesort och växtplats. Vid tillagning av starkare kaffe blir koncentrationen av koffein högre än vid tillagning av svagare kaffe.
- Koffeinhalten i te varierar med styrkan på teet, tesort och växtplats. Koffeinhalten i teet blir högre ju större mängd te som används och/eller ju längre tid teet får dra i det varma vattnet.

Andra effekter av kaffe och te och coladrycker

- Polyfenoler (tanniner) som finns i till exempel te, vissa örteer, kaffe och vin, kan minska upptaget av järn från maten (Eneroth och Björk 2016).
- Kaffe innehåller även akrylamid som är genotoxiskt och ökar risken för cancer. Akrylamid kan passera över till fostret via navelsträngen. Akrylamid bildas vid rostningen av kaffeböner och vid uppvärmningen av kolhydratrik mat. Det går att minska intaget av akrylamid bland annat genom att undvika överdriven konsumtion av kaffe. (Abramsson Zetterberg 2017; Kristersson et al. 2017).

Coladrycker, energidrycker och andra kalla drycker med koffein

- Även om många kvinnor inte tycker om smaken av kaffe under sin graviditet finns det andra drycker som innehåller höga koffeinhalter och som det går att dricka stora mängder av.
- Livsmedel som coladrycker, energidrycker, kosttillskott och tuggummi tillför inga essentiella näringsämnen varken till den gravida kvinnan eller till fostret. Vid stor konsumtion kan de ge ett minskat utrymme för mer näringsrik kost.
- Coladrycker serveras ofta som alternativ till alkoholhaltiga drycker i sociala sammanhang.

Koffein i kosttillskott och tabletter

- Koffein som tabletter, brustabletter, pulver och andra beredningsformer i form av kosttillskott finns att köpa i hälsokostbutiker, på apotek, i livsmedelsaffärer och över internet. (Livsmedelsverket 2018).
- Koffeintabletter som receptfritt läkemedel finns att köpa på apotek och över internet. Vid försäljning som receptfritt läkemedel är förpackningsstorleken begränsad till 30 tabletter á 100 mg koffein. (Livsmedelsverket 2018). I bipacksedeln finns information till gravida och ammande.

Konsumentråd om koffein i Norge

- Rekommendationen till gravida kvinnor i Norge är att begränsa sitt intag av koffein till 200 mg per dag eftersom stora mängder kan öka risken för negativa hälsoeffekter hos fostret. (Matportalen 2019a). Gravida kan dricka kaffe och te men inte mer än 1-2 koppar kaffe per dag eller 3-4 koppar te per dag. Cola och energidrycker innehåller också koffein. Mycket koffein ökar risken för att barnet ska få låg födelsevikt (Helsedirektoratet 2016).
- Vidare anger Matportalen i Norge en lista på koffeinnehåll i olika drycker. De informerar om att konsumenten kan se vilken mängd koffein det är på flaskan eller förpackningen samt att halten kan variera mellan olika typer av produkter. (Matportalen 2019a).
- Rekommendationen till ammande i Norge är att minska sitt intag av koffeinhaltiga drycker under amningsperioden. Upptaget av järn hämmas av kaffe och svart te. Drick därför kaffe och te mellan måltiderna eller ersätt det med frukt-te eller en C-vitaminsdryck. Ett högt intag av koffein från kaffe, te och cola eller andra koffeinhaltiga drycker under amningsperioden kan göra barnet lättretligt/oroligt och ge det sömnsvårigheter. (Matportalen 2019b).
- Gravida, ammande och barn avråds från att ta kosttillskott som innehåller koffein (Matportalen 2017).

Konsumentråd om koffein i Danmark

- Rekommendationen till gravida och ammande kvinnor i Danmark är att inte dricka mer än 3 koppar kaffe per dag och att begränsa sitt intag av andra koffeinhaltiga drycker som te och läsk. Läsk, som vanlig cola, kan innehålla upp till 15 mg koffein per deciliter. Energidrycker som innehåller mer koffein är märkta ”Hög koffeinhalt, bör inte drickas av barn, gravida eller ammande kvinnor” (Fødevarestyrelsen 2019).

Konsumentråd om koffein i Finland

- Gravida och ammande kvinnor i Finland rekommenderas ett maximalt intag av 200 mg. Det motsvarar cirka 2 koppar kaffe. (Ruokavirasto 2019).

e. Slutsats

Gravida

Livsmedelsverket bedömer att det är befogat att ge råd att begränsa intaget av koffein till 200 mg per dag under graviditet eftersom risken för påverkan på fostrets tillväxt kan öka vid större mängder koffein. Risken för missfall kan öka vid koffeinmängder över 300 mg per dag. Rådet inkluderar den sammanlagda mängden koffein som kan komma från flera olika källor. Livsmedel som kan innehålla koffein är kaffe, te, coladrycker, annan läsk, energidrycker, kosttillskott och mörk choklad.

Livsmedelsverket anser således att det är befogat att tills vidare rekommendera en begränsning av koffein till gravida kvinnor till den nivå som är kliniskt relevant med avseende på risk för framtida allvarliga konsekvenser för barnen. Detta ska även ses som en försiktighetsåtgärd i avvaktan på interventionsstudier som kan ge säkrare underlag när det gäller att visa om det finns ett orsak-verkan-samband eller inte mellan intag av koffein hos gravida och låg födelsevikt, andra

födelseviktsrelaterade resultatvariabler och eventuellt även missfall. Motivet till bedömningen sammanfattas nedan.

- Efsa kom fram till att ett intag av 200 mg koffein per dag kan anses säkert för gravida och deras foster (Efsa 2015). Slutsatsen baseras på två prospektiva kohortstudier som visar att en ökad mängd koffein ger en ökad risk för att fostret får hämmad tillväxt och för att fostret/det nyfödda barnet blir för litet i förhållande till graviditetens längd. För ökad risk för missfall observerades ett samband med koffeinintag ≥ 300 mg koffein per dag, men riskestimaten var i detta fall mer osäkra. Vissa studier har även sett en ökad risk för sjukdom eller dödsfall vid tiden runt barnets födelse, som är korrelerat till höga koffeinintag.
- Den potentiella hälsoeffekten för fostret av ett för högt intag av koffein under graviditeten bedöms således vara allvarlig.
- I vissa studier har det påvisats en plausibel biologisk verkningsmekanism samt ett dos-responssamband mellan koffeinxponering och negativa hälsoeffekter för fostret, vilket stärker bevisgraden för de epidemiologiska studierna.
- Slutsatserna i Efsas riskvärdering baseras på epidemiologiska studier vilket innebär att säkerhetsmarginalen mellan säker exponering och exponering som kan ge ökad risk för negativ hälsoeffekt är förhållandevis liten.
- Kroppens halveringstid för koffein är förlängd cirka 3-4 gånger hos gravida kvinnor jämfört med hos kvinnor som inte är gravida, vilket kan öka risken för ett högt intag vid olika typer av konsumtion av koffeinhaltiga livsmedel/drycker. Koffein passerar över moderkakan till fostret, men varken moderkakan eller fostret kan bryta ner koffein.
- En omfattande norsk epidemiologisk studie visar att intag mellan 200-300 mg gav lägre födelsevikt och låg vikt för graviditetstidens längd. Denna studie bedöms vara relevant även för svenska förhållanden i det avseende att Norge och Sverige har jämförbar hälsa/nutritionstatus för den aktuella gruppen, gravida kvinnor och dess foster.
- Som konsument kan det vara svårt att uppskatta mängden koffein man får i sig då koffeinhalten varierar med styrkan på exempelvis kaffet hen brygger/kokar, kaffesort och kaffeplantans växtplats samt att även andra koffeinhaltiga livsmedel (energidryck, te, mörk choklad) bidrar till det totala koffeinintaget.
- De redovisade osäkerheterna i de vetenskapliga underlagen ovan är flera. Det finns även studier och riskvärderingar (WHO 2016) som bedömer att det rekommenderade maximala dagliga koffeinintaget för gravida bör sättas till 300 mg.
- Vid en sammanvägning av risker, allvarlighet, intag, vetenskaplig relevans och begränsning för den gravida kvinnan bedömer Livsmedelsverket att det är motiverat att ge råd om att begränsningen bör ligga på 200 mg koffein per dag.

Ammande

Livsmedelsverket bedömer inte att det är befogat att ha ett begränsande råd om koffein till ammande kvinnor. I Efsas riskvärdering om koffein (2015) anges att ammande kvinnor och deras spädbarn inte utgör en särskilt känslig grupp för koffein och att ammande kvinnor därför kan konsumera samma mängd koffein som den övriga vuxna befolkningen, exklusive gravida.

Referenser

Abramsson Zetterberg L. 2017. Akrylamid och andra värmeinducerade ämnen i livsmedel. Kunskapsöversikt. Del 2. Livsmedelsverkets rapport nr 11 – 2017.

Boros K, Jedlinski N, Csupor D. Theanine and caffeine content of infusions prepared from commercial tea samples. *Pharmacognosy Mag.* 2016;12:75-79

Brugård Konde Å, Bjerselius R, Haglund L, Jansson A, Pearson M, Sanner Färnstrand J och Johansson A-K. 2015. Råd om bra matvanor – risk- och nyttohanteringsrapport. Livsmedelsverket rapport nr 15-2015.

Chin JM, Merves ML, Goldberger BA, Sampson-Cone A, Come EJ. Caffeine content of brewed teas. *J. Analyt. Toxicol.* 2008;32:702-704.

Cnattingius S, Signorello LB, Anneren G, Clausson B, Ekblom A, Ljunger E, Blot WJ, McLaughlin JK, Petersson G, Rane A. 2000. Caffeine intake and the risk of first-trimester spontaneous abortion. *N. Engl. J. Med.* 2000, 343, 1839-1845

Efsa. Scientific Opinion on the safety of caffeine, Efsa, the European Food Safety Authority, *Efsa Journal*, 2015;13(5):4102 <http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/doc/4102.pdf>.

Eneroth H och Björck L. 2016. Bra livsmedelsval under graviditet – baserat på Nordiska näringsrekommendationer 2012. Livsmedelsverkets rapport nr 13 – 2016.

Europaparlamentets och rådets förordning (EU) nr 1169/2011 av den 25 oktober 2011 om tillhandahållande av livsmedelsinformation till konsumenterna, och om ändring av Europaparlamentets och rådets förordningar (EG) nr 1924/2006 och (EG) nr 1925/2006 samt om upphävande av kommissionens direktiv 87/250/EEG, rådets direktiv 90/496/EEG, kommissionens direktiv 1999/10/EG, Europaparlamentets och rådets direktiv 2000/13/EG, kommissionens direktiv 2002/67/EG och 2008/5/EG samt kommissionens förordning (EG) nr 608/2004.

Europaparlamentets och rådets förordning (EG) nr 178/2002 av den 28 januari 2002 om allmänna principer och krav för livsmedelslagstiftning, om inrättande av Europeiska myndigheten för livsmedelssäkerhet och om förfaranden i frågor som gäller livsmedelssäkerhet.

Fødevarestyrelsen 2019. Alt om kost. Mad, måltider og motion. Andre råd till gravide. Hämtades den 24 maj 2019 från <https://altomkost.dk>

Helsedirektoratet 2016. Gode levevaner før og i svangerskapet. Helsedirektoratets rapport. Hämtades den 24 maj 2019 från www.matportalen.no

Hook EB. Dietary cravings and aversions during pregnancy. *Am. J. Clin. Nutr.* 1978;31:1355-1362.

Kristersson M, Halldin Ankarberg E, Lignell S, Rosengren Å, Lantz C, Sjögren Bohlin Y och Lagerberg Fogelberg C. 2017. Akrylamid och andra värmeinducerade ämnen i livsmedel. Riskhanteringsrapport. Del 1. Livsmedelsverkets rapport nr 11 – 2017.

Lawson CC, LeMasters GK, Wilson KA. Changes in caffeine consumption as a signal of pregnancy. *Reprod. Toxicol.* 2004, 18, 625-633.

Livsmedelsverket 2008. Tokikologiska risker vid graviditet och amning. Vetenskapligt underlag inför revideringen av Livsmedelsverkets kostråd för gravida och ammande.

Livsmedelsverket 2012. Riskmaten – vuxna 2010-11. Livsmedels- och näringsintag bland vuxna i Sverige.

Livsmedelsverket, Jordbruksverket, Naturvårdsverket 2016. Slutrapport Regeringsuppdrag för minskat matsvinn 2013-2015 - En bra start.

Livsmedelsverket 2018. Riskhanteringsåtgärder för att hålla nere intaget av energidrycker/koffein bland barn och unga. Regeringsuppdrag. Dnr 2018/00523. Saknr 1.1.4

Matportalen 2019a. (Senast uppdaterad den 4 mars 2019). Gravide. Hämtades den 24 maj 2019 från www.matportalen.no

Matportalen 2019b. (Senast uppdaterad den 4 mars 2019). Ammende. Hämtades den 24 maj 2019 från www.matportalen.no

Matportalen 2017. (Senast uppdaterad den 14 november 2017). Vitaminer, mineraler og kosttilskudd mens du er gravid. Hämtades den 24 maj 2019 från www.matportalen.no

Naturvårdsverket 2016. Matavfall i Sverige. Uppkomst och behandling 2016. Hämtades den 6 september 2018 från <http://www.naturvardsverket.se/Documents/publikationer6400/978-91-620-8811-8.pdf?pid=22466>

Naturvårdsverket 2018. Mat och dryck i avloppet. <https://www.naturvardsverket.se/Sa-mar-miljon/Mark/Avfall/Matavfall/Mat-och-dryck-i-avloppet/>. Hämtades den 24 oktober 2019

Nawrot P, Jordan S, Eastwood J, Rotstein J, Hugenholtz A, Feeley M. Effects of caffeine on human health. *Food Addit Contam.* 2003 Jan;20(1):1-30.

Ruokavirasto 2019. Mängden koffein i drycker och choklad/förpackning eller portion. Tryggt intag av alla källor tillsammans. Hämtades den 24 maj 2019 från <http://www.ruokavirasto.fi>

Sengpiel V, Elind E, Bacelis J, Nilsson S, Grove J, Myhre R, Haugen M, Meltzer HM, Alexander J, Jacobsson B, Brantsaeter AL. (2013) Maternal caffeine intake during pregnancy is associated with birth weight but not with gestational length: results from a large prospective observational cohort study. *BMC Med* 11. DOI: Artn 42 10.1186/1741-7015-11-42.

Sereshti H, Samadi S. A rapid and simple determination of caffeine in teas, coffees and eight beverages. *Food Chem.* 2014;158:8-13.

Signorello LB, Nordmark A, Granath F, Blot WJ, McLaughlin JK, Anneren G, Lundgren S, Ekblom A, 3443 Rane A and Cnattingius S, 2001. Caffeine metabolism and the risk of spontaneous abortion of 3444 normal karyotype fetuses. *Obstetrics and gynecology*, 98, 1059-1066.

VKM, Vitenskapskomiteen for mattrygghet. 2015. Risk assessment of "other substances" – caffeine. Report from the Norwegian Scientific committee for food safety. 2015:25

WHO, Världshälsoorganisationen, 2016. Rekommendation till gravida <http://www.who.int/elena/titles/caffeine-pregnancy/en/>

Wikoff D, Welsh BT, Henderson R, Brorby GP, Britt J, Myers E, Goldberger J, Lieberman HR, O'Brien C, Peck J, Tenenbein M, Weaver C, Harvey S, Urban J, Doepker C. Systematic review of the potential adverse effects of caffeine consumption in healthy adults, pregnant women, adolescents, and children. *Food Chem Toxicol.* 2017 Apr 21. pii: S0278-6915(17)30170-9. doi: 10.1016/j.fct.2017.04.002.

Bilaga 1. Livsmedelsverkets tidigare råd till gravida om koffein

Livsmedelsverkets webbsida "Gravida – råd om bra mat"

Kaffe, te och energidrycker

Kaffe och svart te innehåller koffein, som i höga doser kan öka risken för missfall. När man är gravid bör man därför inte få i sig mer än 300 milligram koffein per dag. Det motsvarar antingen tre koppar kaffe (1,5 dl/kopp) eller sex koppar svart te (2 dl/kopp). Även coladrycker och energidrycker kan innehålla koffein.

Livsmedelsverkets webbsida "Koffein"

Gravida kvinnor rekommenderas att begränsa sitt koffeinintag därför att stora mängder koffein tycks kunna öka risken för mycket tidiga missfall, och misstänks också kunna ge en liten påverkan på födelsevikt. En utredning av Efsa (den Europeiska myndigheten för livsmedelssäkerhet) 2015 anger att ett intag av 200 milligram koffein per dag inte innebär något säkerhetsproblem vid graviditet. Den svenska rekommendationen har hitintills varit att gravida bör begränsa sitt dagliga koffeinintag till maximalt 300 milligram koffein, vilket motsvarar 3 koppar kaffe.

Råd

- gravida bör begränsa mängden koffein till maximalt 300 milligram per dag. Det motsvarar ungefär tre koppar kaffe à 1,5 deciliter eller sex koppar svart te à 2 deciliter per kopp.

Bilaga 2. Livsmedelsverkets underlag om koffein vid graviditet

Förord

Livsmedelsverkets avdelning för Hållbara matvanor skickade en beställning till Risk- och nyttovärderingsavdelningen år 2016. Beställningen bestod av både en övergripande frågeställning samt specifika frågor om risker med intag av koffein under graviditet. Frågorna besvarades av Risk- och nyttovärderingen år 2017 och texten är bifogad nedan. Texten kommer att användas i översynen av Livsmedelsverkets Råd till gravida och ammande.

Ansvarig för textens innehåll är Helena Hallström, toxikolog, på Risk- och nyttovärderingsavdelningen. Cecilia Nälsén, nutritionist, på Risk- och nyttovärderingsavdelningen, har bidragit med beräkningar av exponering för koffein från data från Riksmaten 2010/2011.

Texten har faktagranskats av Ulla Beckman Sundh, toxikolog, och Cecilia Nälsén, nutritionist, på Risk- och nyttovärderingsavdelningen.

Risk- och nyttovärderingsavdelningen, Livsmedelsverket

Per Bergman
Avdelningschef

Juni 2017

Frågor från Livsmedelsverkets avdelning för Hållbara matvanor

Övergripande frågeställning:

Finns det nytt underlag som kan medföra att råden om intag av koffein hos gravida behöver revideras?

Specifika frågeställningar från Livsmedelsverkets avdelning för Hållbara matvanor:

1. Uppskatta exponeringen för koffein hos kvinnor i barnafödande ålder/gravida i Sverige.
2. Finns det nya utvärderingar av koffein från expertgrupper som kan medföra att rekommendationen om maximalt 300 mg koffein/dag till gravida bör ses över?
3. Om så är fallet –
 - a. Vilka är dessa?
 - b. Vilka slutsatser kommer utvärderingarna fram till?
 - c. På vilka studier baseras dessa slutsatser?
 - d. Finns det flera studier som bör ingå i det vetenskapliga underlaget för rekommendationer om maximalt underlag till gravida?

Avgränsningar

Detta underlag har framför allt inriktats på samband mellan intag av koffein och födelseviktsrelaterade resultatvariabler och i viss mån också missfall (spontan abort), eftersom dessa har identifierats som de mest känsliga för biverkningar av koffein av EFSA (2015), COT (2008) och av den nordiska arbetsgrupp som 2004 utvärderade intag av koffein och/eller drycker som innehåller koffein och samband med resultatvariabler för graviditet. Mer allmänt om orsaker till att födelsevikten kan reduceras och vilka faktorer som då kan spela in kommer dock inte att diskuteras i detta svar.

För övrigt är litteraturen är mycket omfattande när det gäller epidemiologiska studier av intag av koffein och/eller drycker som innehåller koffein och resultatvariabler för graviditet och det finns studier publicerade för de flesta typer av resultatvariabler för graviditet. Det är dock inte möjligt att med en rimlig arbetsinsats täcka in alla dessa områden i detta underlag. Inte heller kommer intag av koffein under amning och eventuella risker för barnet att tas upp i detta ärendesvar.

Eftersom fråga 2 är inriktad på *nya utvärderingar* som kan medföra att den nuvarande rekommendationen om maximalt 300 mg koffein/dag till gravida bör ses över kommer svaren i huvudsak att begränsas till sådana. En nyligen publicerad amerikansk systematisk översikt (Wikoff et al, 2017), som kom fram till att maximalt 300 mg koffein/dag är en adekvat rekommendation till gravida, kommer dock kortfattat tas upp i svaren på fråga 2 och 3d.

Förkortningar

AUC Area under curve

BMI Body mass index

BW Birth weight

COT Committee on Toxicity of Chemicals in Food, Consumer Products and the Environment (UK)

EFSA European Food Safety Authority

FFQ Food Frequency Questionnaire

FGR Fetal growth growth restriction

HR Hazard ratio

ILSI International Life Sciences Institute

IQR Interquintile range

IUGR Intrauterine growth retardation

LBW Low birth weight

MoBa Den norske mor og barn-undersøkelsen

NNR Nordiska näringsrekommendationer

OR Odds ratio

RCT Randomized clinical trial d.v.s. randomiserad klinisk prövning.

RR Relativ risk

SBU Statens beredning för medicinsk och social utvärdering

SCF Scientific Committee on Food

SGA Small for gestational age

UV/RN Undersökning och vetenskapligt stöd/Risk- och nyttovärderingsavdelningen

VKM Vitenskapskomiteen for mattrygghet (Norge)

Använda termer

På grund av att engelska är det språk som dominerar i litteraturen inom området förekommer det i denna rapport att vissa termer och uttryck endast återges på engelska, eftersom svenska översättningar av dessa knappast används i svenska texter. När det gäller de engelska begreppen outcome och endpoint finns flera svenska alternativ. I denna rapport har dessa uttryck oftast översatts med: *resultatvariabel*, eftersom det, enligt SBUs ordlista, bäst förefaller att återspegla innebörden av dessa uttryck.

Kortfattade svar på de ställda frågorna

Fråga 1.

Uppskatta exponeringen för koffein hos kvinnor i barnafödande ålder/gravida i Sverige.

Svar: Från kostundersökningen Riksmaten (2010-2011) framgår att kvinnor i barnafödande åldrar (18-45 år) i Sverige som konsumerar koffeinhaltiga drycker (dvs "consumers only", n= 428) i genomsnitt har ett koffeinintag kring 200 mg/dag. För det fåtal (n= 25) som var gravida när undersökningen gjordes var det genomsnittliga intaget hos "consumers only" lägre – kring 130 mg/dag). Troligen ger dock dessa siffror en viss underskattning av det totala koffeinintaget.

Fråga 2.

Finns det nya utvärderingar av koffein från expertgrupper som kan medföra att rekommendationen om maximalt 300 mg koffein/dag till gravida bör ses över?

Svar: Ja.

Fråga 3.

3a. Om så är fallet – Vilka är dessa?

Svar: Dessa utvärderingar är: "Scientific Opinion on the safety of caffeine" från European Food Safety Authority (EFSA), 2015 samt "Risk assessment of other substances –Caffeine" från Vitenskapskomiteen för mattrygghet (VKM), 2015

3b. Vilka slutsatser kommer utvärderingarna fram till?

Svar: Slutsatsen av både EFSA och VKMs utvärderingar blev att gravida kvinnor och ammande bör begränsa sitt intag av koffein till maximalt 200 mg per dag.

3c. På vilka studier grundas slutsatserna?

Svar: Se tabellerna 4 och 5 samt bilagorna 2 och 3

3d. Finns det flera studier som bör ingå i det vetenskapliga underlaget?

Svar: Se tabellerna 6 och 7 samt kommentarer till studierna.

Slutsatser

EFSA:s panel valde i sin utvärdering 2015 att fokusera på födelseviktsrelaterade resultatvariabler såsom Fetal growth restriction (FGR) och Small for gestational age (SGA) eftersom dessa i tidigare utvärderingar av Committee on Toxicity of Chemicals in Food, Consumer Products and the Environment, UK (COT), 2008 har identifierats som de mest känsliga för potentiella biverkningar av koffeinintag under graviditet. På grundval av de samband mellan intag av koffein och reducerad födelsevikt som observerats i några större välgjorda observationsstudier (prospektiva kohortsstudier) samt resultat från den tidigare utvärderingen av COT (2008) rekommenderade både EFSA och VKM år 2015 gravida kvinnor att begränsa sitt intag av koffein till maximalt 200 mg per dag. För närvarande finns dock knappt några interventionsstudier inom detta område.

Från kostundersökningen Riksmaten (2010-2011) framgår att kvinnor i barnafödande åldrar (18-45 år) i Sverige som konsumerar koffeinhaltiga drycker i genomsnitt har ett koffeinintag kring 200 mg/dag (vilket eventuellt är ett något underskattat intag), men för kvinnor som blivit gravida och som har högre intag än så kan det anses rimligt att tills vidare rekommendera en begränsning av intaget av koffein. Detta ska ses som en försiktighetsåtgärd i avvaktan på interventionsstudier som

kan ge säkrare underlag när det gäller att visa om det finns ett kausalt samband eller inte mellan intag av koffein hos gravida och låg födelsevikt/andra födelseviktsrelaterade resultatvariabler och eventuellt även missfall. Bakgrunden till det är att det finns forskning som visat att låg födelsevikt kan ha samband med ökad risk för uppkomst av allvarliga sjukdomar senare i livet.

Speciellt viktigt är att ge kvinnor som har ett högre dagsintag av koffein information om att de bör reducera detta under graviditeten.

Fördjupade svar på specifika frågeställningar

Fråga 1. Uppskatta exponeringen för koffein hos kvinnor i barnafödande ålder/gravida i Sverige

Svar fråga 1:

Det är väl känt att exponeringen för koffein är mycket varierande i olika länder – även inom Europa. Detta kan till stor del tillskrivas att konsumtionen av kaffe varierar mellan olika länder. De nordiska länderna har traditionellt sedan lång tid tillbaka haft en hög konsumtion av kaffe. Kaffe innehåller förhållandevis hög halt av koffein och är ofta den huvudsakliga källan till exponering för koffein - förutom i länder där det finns utpräglade traditioner för huvuddelen av befolkningen att konsumera andra koffeinhaltiga drycker som t.ex. te.

På senare tid kan även andra koffeinkällor som energidrycker och andra livsmedel (inklusive kosttillskott) som tillsatts koffein vara att räkna med för vissa befolkningsgrupper. Därför är det väsentligt att både definiera land och population för att ge en så rättvisande bild av koffeinintaget som möjligt.

Det är viktigt att känna till att de flesta gravida kvinnor reducerar koffeinintaget under graviditet. Detta framgår i flera av de studier som nämns i det följande. Det minskade intaget beror främst på lägre konsumtion av kaffe - speciellt tidigt - under graviditeten. Detta kan delvis ha samband med att illamående är vanligt under denna period, men det är inte helt klarlagt att detta är orsaken.

Svenska data

Det finns mycket lite data angående intag av koffein hos gravida i Sverige. I Tema Nord 2004:565 omnämns intagsdata från en liten gotländsk studie på blodgivare. I åldersgruppen 30-39 år (n=11) var dagsintaget av koffein $5,39 \pm 2,51$ mg/kg kroppsvikt. För en kvinna som väger 60 kg innebär det 323 ± 151 mg koffein per dag. Uppgifter om eventuella graviditeter saknas dock i dessa data.

Från den svenska kostundersökningen Riksmaten (2010-2011) finns uppgifter om intag av kaffe, te, coladrycker och energidrycker. Av totalt 463 kvinnor i åldersgruppen 18-65 år i svarade 428 kvinnor att de konsumerade koffeinhaltiga drycker, vilket motsvarar ca 92 % av det totala antalet kvinnor som svarat. Den huvudsakliga källan till koffeinintag var kaffe, som konsumerades av 292 individer (d.v.s. 68 % av "consumers" av koffein).

När det gäller choklad, som även det innehåller koffein, svarade 118 kvinnor av 463 (d.v.s. 25 %) kvinnor i åldersgruppen 18-65 år att de konsumerat choklad av någon typ (t.ex. choklad med fyllning, kexchoklad, mjölkchoklad, mörk choklad, ospecificerad typ etc.). Exakta data avseende halter av koffein i alla olika chokladprodukter är svårt att få uppgift om, men generellt är mörk choklad med hög kakaohalt mest intressant för intagsberäkningar av koffein eftersom denna typ av choklad innehåller högst halt av koffein.

Av de 118 kvinnorna som konsumerat choklad hade 41 ätit mörk choklad >70 % kakao (i mängder mellan 1,25 g/dag och 47,5 g/dag). Det var dock ett fåtal individer som intog de högsta mängderna i det angivna spannet. Om man räknar med en konsumtion av 47,5 g mörk choklad/dag så innebär det intag på ca 30 mg koffein per dag för dessa individer (beträffande använda koffeinhalter – se tabell 1). För mjölkchoklad, som konsumeras av de flesta som uppgett chokladkonsumtion, och i synnerhet för drickchoklad blir intagen av koffein sannolikt väsentligt lägre.

Choklad liksom övriga konfektyrvaror, kakor och liknande är dock livsmedel för vilka intagen ofta underrapporteras i kostundersökningar. Det är därför mycket svårt att veta hur tillförlitliga dessa uppgifter är. Av detta skäl och för att det inte är sannolikt att chokladkonsumtionen i de flesta fall kommer att påverka intaget av koffein i högre grad (på grund av att de flesta äter mjölkchoklad och att choklad är så energirikt att det är mindre sannolikt att flertalet skulle konsumera stora mängder frekvent) har vi valt att inte inkludera choklad i uppskattningarna av totalt intag av koffein.

Andra källor till intag av koffein som t.ex. nya livsmedelsprodukter och kosttillskott ingår inte i det totala intaget av koffein eftersom data angående dessa typer av produkter saknas i Riksmaten 2010-2011. Inte heller intag av koffein från läkemedel ingår i uppskattningarna av det totala intaget. Totalt sett kan detta innebära en viss underskattning av totalintaget av koffein.

Tabell 1. Innehåll av koffein i drycker mg/100 ml respektive chokladkakor/100 g (Tema Nord 2008:551)

Dryck	Koffein mg/100 ml eller 100 g
Kaffe bryggmalet*	69
Te	24
Coladryck	13
Energidryck	32
Drickchoklad	2,3
Mjölchoklad	15
Mörk choklad	65

*Att anta att allt konsumerat kaffe är bryggmalet kan leda till en överskattning eller underskattning av koffeinintaget om deltagarna druckit någon annan typ av kaffe med annan koffeinhalt som t. e. x. kokmalet kaffe, "instant coffee" eller espresso, men data på denna detaljerade nivå har vi inte räknat på.

I beräkningarna av de mängder av koffein som uppges i tabell 2 har det antagits att de koffeinhaltiga drycker som deltagarna druckit innehåller de halter av koffein som anges i tabell 1.

Tabell 2. Intag av koffein* för "consumers only" - kvinnor 18-45 år i Riksmaten (2010-2011) n=428

	Mängd koffein mg/dag	Mängd koffein mg per kg kroppsvikt**/dag
Medelvärde ± SD	211,3 ± 165,8	3,3 ± 2,6
Median	180,3	2,8
95:e Percentilen	525,0	8,2

*Avser summerat dagsintag från kaffe, te, cola- och energidryck

**Kroppsvikten har antagits vara 64 kg. Detta är baserat på medelvärdet av de referensvikter som används i Nordiska näringsrekommendationer (NNR) för kvinnor 18-30 år: 64,4 kg och för kvinnor 30-60 år: 63,7 kg. Vikterna är baserade på BMI= 23 och verklig längd hos kvinnor i de nordiska länderna.

Tabell 3. Intag av koffein* för "consumers only"- gravida kvinnor 18-45 år i Riksmaten (2010-2011) n=21

	Mängd koffein mg/dag	Mängd koffein mg per kg kroppsvikt/dag
Medelvärde ± SD	130,5 ± 79,7	2,0 ± 1,2
Median	129,0	2,0
95:e Percentilen	266,2	4,2

*Avser summerat dagsintag från kaffe, te, cola- och energidryck

I Riksmaten finns uppgifter om 25 gravida kvinnor i gruppen 18-45 år. Av dessa uppgav 21 att de konsumerade drycker med koffein. Då antalet gravida är mycket lågt innebär det naturligtvis att ovan presenterade intagsdata är mycket osäkra. Om siffrorna skulle vara representativa är det tydligt att de gravida kvinnorna har reducerat sin sitt koffeinintag betydligt i jämförelse med hela åldersgruppen (se tabell 2), vilket stämmer väl med vad man skulle kunna förvänta sig.

Norska data

Den norska MoBa-kohorten, som inkluderade 59 123 gravida kvinnor studerades av Sengpiel et al, (2013) med avseende på intag av koffein och samband med flera resultatvariabler för graviditet som t.ex. förtidsbörd, födelsevikt och SGA.

Enligt denna studie svarade kaffe, svart te, läskedrycker och choklad för 98 % av det dagliga intaget av koffein bland deltagarna. Totalt i hela kohorten uppgick kaffe till drygt hälften av koffeinintaget och kaffe dominerade också intaget av koffein för de individer som hade det högsta intaget. Svart te utgjorde 22 % medan läskedrycker, energidrycker och alla typer av choklad svarade för vardera 7 % av det totala koffeinintaget i kohorten.

Medianintaget av koffein för alla 59 123 kvinnor i hela kohorten var 126 mg/dag *före graviditeten*. Variationen av intaget mellan kvintilerna var 40-254 mg/dag. I denna uppskattning ingår även 7 406 kvinnor som inte alls intog något koffein, vilket naturligtvis innebär att intaget bland "consumers only" måste vara högre. I graviditetsvecka 17 var medianintaget 44 mg/dag (variation av intag mellan kvintilerna: 13-104 mg/dag) och då hade antalet deltagare som inte intog något koffein alls ökat till

14 102 kvinnor. I graviditetsvecka 30 steg intaget till 62 mg/dag (variation av intag mellan kvintilerna: 21-130 mg/dag) och i denna mätning visade det sig att 9 792 (16,5%) kvinnor inte intog något koffein alls d.v.s. de förblev "non-consumers".

Sammanfattande kommentar

Mycket lite data har publicerats angående intag av koffein på individnivå hos gravida i Sverige. Den höga konsumtionen av kaffe i Sverige bidrar troligen till att intaget av koffein blir förhållandevis högt i jämförelse med många andra länder i världen - undantaget de nordiska grannländerna. Det är därför också mycket sannolikt att intagsdata från länder utanför Norden är av begränsat värde.

Från kostundersökningen Riksmaten (2010-2011) framgår att kvinnor i barnafödande åldrar (18-45 år) i Sverige som konsumerar koffeinhaltiga drycker (d.v.s. "consumers only", n= 428) i genomsnitt har ett koffeinintag kring 200 mg/dag. För det fåtal (n= 25) som var gravida när undersökningen gjordes var det genomsnittliga intaget hos "consumers only" (n= 21) lägre – kring 130 mg/dag). Troligen ger

dock dessa siffror en viss underskattning av det totala koffeinintaget, eftersom intagen via choklad, kosttillskott o liknande produkter samt eventuella andra livsmedel som kan ha tillsatts koffein eller innehåller koffein naturligt inte är inkluderade. Inte heller är eventuellt intag av koffein från läkemedel inkluderat i uppskattningarna av totalintaget.

När det gäller gravida är det känt att de flesta kvinnor reducerar koffeinintaget under graviditeten. Detta är ofta påfallande speciellt i början av graviditeten, men intaget kan sedan öka igen under graviditetens gång. Detta har visats i flera observationsstudier - bl.a. i studien av Sengpiel et al, (2013) och i studien av Caregruppen, (2008). Se även Tema Nord 2004:565. För att få en så en rättvisande bild som möjligt är det därför viktigt att undersöka intaget av koffein före och under olika perioder av graviditeten.

När det bara finns uppgifter om genomsnittligt intag för alla i en studie kommer intaget hos ”consumers only”, som t.ex. i studien av Sengpiel et al, (2013), att underskattas. Det kan också vara svårt att jämföra uppgifterna om intag från olika studier eftersom de bl.a. är beroende av när intaget uppskattades, vilken metod som använts och om denna metod var validerad.

Fråga 2. Finns det nya utvärderingar av koffein från expertgrupper som kan medföra att rekommendationen om maximalt 300 mg koffein/dag till gravida bör ses över?

Svar fråga 2:

Ja.

Fråga 3a. Om så är fallet – Vilka är dessa?

Bakgrund inklusive tidigare utvärderingar

Risker som kan vara förknippade med intag av koffein i samband med graviditet har utvärderats vid ett flertal olika tillfällen både av nationella och av internationella expertgrupper.

En bedömning som utförts vid Livsmedelsverket finns publicerad i SLV-rapporten ”Toxikologiska risker vid graviditet och amning. Vetenskapligt underlag inför revideringen av Livsmedelsverkets kostråd för gravida och ammande” (2008). Den har tagit upp studier funna via litteratursökning i PubMed av intag av koffein/kaffe/te och missfall under tiden 1 mars 2002 – 15 november, 2007. Denna bedömning är en uppdatering av avsnittet om missfall i Nordiska Ministerrådets rapport ”Intake of caffeine and other methylxanthines during pregnancy and risk for adverse effects in pregnant women and their fetuses” (TemaNord 2004:565). I denna rapport granskades ingående samtliga studier, som fanns publicerade till och med mars 2002, angående samband mellan den blivande moderns intag av koffein och liknande ämnen och risken för negativa hälsoeffekter hos kvinnan, hennes foster eller det nyfödda barnet.

En uppdatering av avsnittet om intag av koffein/koffeininnehållande drycker och samband med födelsevikt/födelseviktsrelaterade resultatvariabler i den ovan nämnda nordiska rapporten gjordes 2009 (Dnr 2017/02015).

Nya utvärderingar

På senare tid har två utvärderingar av koffein från expertgrupper publicerats som indikerar att Livsmedelsverkets nuvarande rekommendation om maximalt 300 mg koffein/dag till gravida bör ses

över. Dessa utvärderingar är: Scientific Opinion on the safety of caffeine, EFSA, (2015) samt Risk assessment of other substances –Caffeine, VKM (2015)

Dessa utvärderingar har valts p.g.a. att de är de senaste publicerade av välrenommerade expertgrupper som indikerat att Livsmedelsverkets nuvarande rekommendation om maximalt 300 mg koffein/dag till gravida bör se över. När det gäller VKMs utvärdering är det också av intresse att det nordiska perspektivet har beaktats.

Dessutom har också två utvärderingar, som *inte* indikerar behov av att se över Livsmedelsverkets nuvarande rekommendation om maximalt 300 mg koffein/dag till gravida, nyligen publicerats.

Dessa utvärderingar påträffades i kompletterande litteratursökningar och de är: Wikoff et al, (2017) samt WHO, (2016). Dessa utvärderingar kommer kortfattat att tas upp i svaret till fråga 3d.

Litteratursökningar

Litteratursökningar i PubMed har utförts för att täcka in den tid som förflutit sedan de ovan nämnda utvärderingarna från EFSA (2015) och från VKM (2015) publicerades.

De artiklar som har ansetts vara relevanta i detta sammanhang är de i vilka undersökningar har redovisats som kan belysa de ovan nämnda frågorna och som har bedömts vara av tillräckligt god kvalitet. Dessa artiklar omnämns kortfattat i svaret till fråga 3d.

Tonvikten har lagts framför allt på originalstudier, men även nyare metaanalyser och de två nya utvärderingarna (som nämnts ovan) har medtagits för att komplettera bilden. Vilka sökord/begrepp som använts i dessa framgår i svaret på fråga 3d. Litteratursökningarna har utförts av toxikolog Helena Hallström.

Fråga 3b. Vilka slutsatser kommer utvärderingarna fram till?

Kortfattad sammanfattning av utvärderingarna av EFSA, (2015) samt VKM, (2015)

EFSA, (2015)

I sin utvärdering av koffein 2015 konstaterade EFSA (Panel on Dietetic Products, Nutrition and Allergies) att när det gäller potentiella risker med intag av koffein i samband med graviditet har följande resultatvariabler ofta studerats nämligen:

- graviditetslängd
- förtidsbörd
- födelsevikt och andra födelseviktsrelaterade resultatvariabler såsom FGR och SGA
- fosterdöd inklusive missfall
- döda vid födseln
- spädbarnsdöd

De vanligaste förkortningarna/begreppen beträffande födelsevikt och födelseviktsrelaterade resultatvariabler och vad de innebär finns redovisade i Bilaga 3.

EFSAs panel valde i denna utvärdering att fokusera på födelseviktsrelaterade resultatvariabler såsom FGR och SGA, eftersom dessa i tidigare utvärderingar (COT, 2008) har identifierats som de mest känsliga av potentiella biverkningar av koffeinintag under graviditet. Man har visat att FGR och SGA har samband med ökad risk för perinatal morbiditet and mortalitet (Vayssière et al, 2015). För FGR har man även visat en korrelation med ökad risk för metabola sjukdomar senare i livet (Ismail & Chang, 2012). Dessa förhållanden medför att det är mycket viktigt att studera FGR och SGA.

Enligt panelens utvärdering finns två prospektiva kohortstudier (CARE Study Group, 2008; Sengpiel et al, 2013) som visar dosberoende samband mellan intaget av koffein från alla källor i kosten under graviditeten och födelseviktsrelaterade variabler som t.ex. FGR och SGA. Detta innebär att risken för t.ex. FGR och SGA ökar med ökande doser av koffein. Panelen kom också fram till att detta samband kunde observeras vid alla dosnivåer och att det inte fanns någon tröskel för sambandet. Dock ansåg panelen att detta samband blir kliniskt relevant först vid dosnivån 200 mg koffein/dag.

Panelen uppmärksammade också att gravida kvinnor tenderar att reducera sina intag av koffein men att en minskning från 300 mg/dag innan graviditeten till ca 100 mg/dag i den tredje trimestern inte påverkade födelsevikten eller längden på det nyfödda barnet enligt en interventionsstudie av Bech et al, 2007.

I de studier som panelen gått igenom var de huvudsakliga koffeinkällorna: kaffe och te, läskedrycker (inkl. coladrycker) och choklad. "Energidrycker" bidrog med 2 % (CARE Study Group, 2008) och 7 % i kombination med läskedrycker som innehåller socker (Sengpiel et al, 2013) till intaget av koffein i de två studier som rapporterat intag från denna källa. (Se även svar till fråga 1, Norska data)

Förutom dessa studier har EFSA även beaktat den bedömning som gjordes av den brittiska expertgruppen COT, (2008) av tillgängliga fallkontroll- och tvärsnittsstudier som undersökt sambanden mellan koffeinintag och graviditetsrelaterade resultat och som publicerats fram till 2008. Sammantaget stöder resultaten från dessa studier också ett samband mellan intaget av koffein och risken för negativa födelseviktsrelaterade resultat, medan sambanden mellan koffeinintaget under graviditet och andra resultatvariabler för graviditet (som t.ex. samband med graviditetstid eller fosterdöd) var mindre konsistenta.

Några av studierna i COTs bedömning har också undersökt huruvida sambandet mellan koffeinintag och negativa resultat för resultatvariabler för graviditet kan moduleras av skillnader i aktiviteten hos enzymer som är involverade i metabolism av koffein, såsom xantinoxidas eller N-acetyltransferas eller genom genetiska polymorfier hos CYP1A2, CYP1B1 och CYP2E1-gener (Fenster et al., 1998; Signorello et al., 2001; Karypidis et al., 2006; Infante-Rivard, 2007). COT (2008) ansåg att resultaten från dessa studier inte är konsistenta och om genetiska polymorfier och/eller fenotypiska skillnader i aktiviteten hos enzymer som är involverade i koffeinmetabolism kan förändra sambandet mellan koffeinintaget och negativa graviditetsrelaterade resultatvariabler har inte undersökts i prospektiva studier.

EFSAs uppfattning i utvärderingen från 2015 är att genetisk polymorfism för de gener som är involverade i koffeinmetabolism har visat sig förklara endast en liten del av variationen mellan individer i koffeinintag under och efter graviditeten (McMahon et al., 2014) och att det i nuläget inte finns bevis för att en sådan polymorfism signifikant kan påverka risken för negativa effekter när det gäller födelseviktsrelaterade utfall.

VKM, (2015)

VKM kom i sin utvärdering 2015 fram till att det är osannolikt att 200 mg koffein per dag (ca 3 mg/kg kroppsvikt för en 70 kg vuxen) kan orsaka negativa hälsoeffekter hos gravida och deras foster.

När det gäller koffeinintag och samband med negativa effekter på födelseviktrelaterade resultatvariabler drog VKM slutsatsen att dessa resultat observeras på alla nivåer av koffeinintag och att det således inte finns något tröskelvärde under vilket dessa samband inte observeras. VKM ansåg dock att risken blir kliniskt relevant vid totala dagliga doser på ca 200 mg koffein från alla källor. Sengpiel et al. (2013) rapporterade att koffeinintag från olika källor var förknippat med lägre födelsevikt och att ett koffeinintag i storleksordningen 200-300 mg/dag signifikant ökade oddsen för att barnet skulle vara litet för graviditetstiden (d.v.s. SGA) jämfört med intag av koffein på 0-50 mg/dag. VKM återopade också COT (2008) som konstaterat att koffeinintaget under graviditeten var förknippat med en ökad risk för FGR och att risken troligen ökar i samband med intag i storleksordningen 200 mg per dag och kanske till och med lägre intag. VKM nämner också att Superior Health Council i Belgien (2012) ansåg att det maximala dagliga intaget av koffein hos gravida ”inte får överstiga 300 mg/dag eller till och med inte 200 mg/dag”. VKM påpekade slutligen också att ”det är tveksamt om doser på 50-200 mg koffein/kg kroppsvikt och dag är säkra för gravida kvinnor och foster”. När det gäller ammande kvinnor (och därmed indirekt spädbarn som får bröstmjolk) ansåg VKM att både enstaka intag av koffein upp till 200 mg per dag (vilket motsvarar ca 3 mg/kg kroppsvikt för en 70 kg vuxen kvinna) och även regelmässiga intag på 200 mg per dag var acceptabelt.

Fråga 3c. På vilka studier grundas slutsatserna?

EFSA:s slutsatser grundas på studierna i tabell 4 samt på de studier som COT bedömt år 2008.

Studierna i tabell 4 beskrivs och kommenteras i bilaga 4.

Tabell 4. Studier redovisade i EFSA:s opinion 2015

Referens, år	Land	Typ av studie	n	Studerade resultatvariabler	Resultat/Kommentar
Bech et al, 2007	Danmark	Intervention RCT	1 207 kvinnor	Födelsevikt, Gravitetetslängd	Ingen statistiskt säkerställd skillnad mellan gruppen som fick "instant coffee" +koffein (i genomsnitt: 317 mg/dag) och den grupp som fick "instant coffee" utan koffein (igenomsnitt:117 mg/dag)
CARE Study Group, 2008	UK	Prospektiv kohort	2 635 kvinnor	FGR	Ökad risk för FGR – kliniskt relevant ≥ 200 mg/dag
Greenwood et al, 2010	UK	Prospektiv kohort	2 635 kvinnor	Förtidsbörd, Sena missfall, Frekvens dödfödda	Ökad risk för förtidsbörd, sena missfall och förhöjd frekvens dödfödda ≥ 300 mg/dag. Osäker uppskattning.
Bakker et al, 2010	Nederländerna	Prospektiv kohort	7 346 kvinnor	Gravitetetslängd, Födelsevikt, SGA, Längd v födseln, Omkrets av huvudet v födseln.	Intag av ≥ 540 mg per dag jmr med < 180 mg/dag: Försämrad längdtillväxt, lägre födelsevikt, tendens till ökad risk för SGA.
Sengpiel et al, 2013	Norge	Prospektiv kohort	59 123 kvinnor	Gravitetetslängd, Förtidsbörd, SGA, Födelsevikt	Samband mellan koffeininintaget och risken att föda SGA-barn. Reduktion av födelsevikt vid ökat intag av koffein. Dosrespons från 51-200 mg/dag till > 300 mg/dag.

VKMs slutsatser grundas på studierna i tabell 5 samt på andra expertgruppers bedömningar.

Studierna i tabell 5 beskrivs och kommenteras i bilaga 5.

Tabell 5. Studier redovisade i VKMs opinion 2015

Referens	Land	Typ av studie	n	Studerade resultatvariabler	Resultat Kommentarer
Greenwood et al, 2014	Flera länder	Metaanalys	60 publikationer	Förtidsbörd, Missfall, Frekvens dödfödda, Låg födelsevikt o SGA	RR: 1,14 (95 % CI 1,10 - 1,19) per 100 mg koffein och dag för alla resultatvariabler exkl. förtidsbörd
Li et al, 2015	USA	Prospektiv kohort	829 kvinnor	Fetma/övervikt hos barnen.	<150 mg/dag OR= 1,77 (95 % CI: 1,05 - 3,00), >150 mg/dag OR= 2,37 (95 % CI: 1,24 - 4,52)
Okubo et al, 2015	Japan	Prospektiv kohort	858 kvinnor	Låg födelsevikt (<2500 g), förtidsbörd (<37 veckors graviditet) o SGA (<10:e percentilen)	Ökad risk för förtidsbörd; OR per 100 mg ökning av koffein/dag: 1,28 (95 % CI 1,03 - 1,58).
Sengpiel et al, 2013	Se tabell 4 ovan				

Fråga 3 d Finns det flera studier som bör ingå i det vetenskapliga underlaget?

Svar fråga 3 d

Generellt svar: Ja

Litteratursökningar – söktermer mm

Flera litteratursökningar har gjorts i PubMed under våren 2017. Den senaste utfördes 23 maj 2017

Söktiden var 2013-01-01 till och med 2017-05-23. Huvudsakligen har följande söktermer använts: caffeine/coffee/tea/cola och birth weight, SGA, IUGR, FGR (d.v.s. födelseviktrelaterade resultatvariabler) samt caffeine/coffee/tea/cola och spontaneous abortion, miscarriage, fetal loss (d.v.s. missfallsrelaterade resultatvariabler). Dessutom har mera allmänna sökningar med termerna caffeine och pregnancy utförts för att fånga upp artiklar från angränsande områden som t.ex. kinetik. I huvudsak har originalstudier och metaanalyser bedömts.

En mer allmän sökning i Google Scholar med söktermerna ”caffeine + systematic review” har också gjorts för att finna eventuella nyare utvärderingar.

Inom området koffein och födelseviktrelaterade resultatvariabler resulterade sökningen ”caffeine+ birth weight” i 71 artiklar inom den tidsrymd som definierats. Utav av dessa bedömdes 6 vara av intresse för frågeställningarna. Inom området koffein och utfall som har använts för missfall gav sökningen ”caffeine+spontaneous abortion/miscarriage” 13 artiklar av vilka 4 bedömdes vara av intresse för frågeställningarna. I den mer allmänna sökningen ”caffeine + pregnancy” identifierades 177 artiklar, varav 2 var av intresse utöver de som identifierades i de tidigare sökningarna. Denna sökning bekräftade också att de viktigaste artiklarna m.a.p. de förut nämnda resultatvariablerna hade identifierats.

Tabell 6. Nyttillkomna studier av koffein och födelseviktrelaterade resultatvariabler

Referens	Land	Typ av studie	n	Studerade resultatvariabler	Resultat Kommentarer
Van den Berg et al, 2013	Nederländerna	Prospektiv kohort	3793 gravida och barn	SGA	Rökning viktig riskfaktor för SGA hos lågutbildade mammor. Koffeinintaget påverkade inte detta samband. Inte primärt en studie av koffein.
Hoyt AT et al, 2014	USA	Fall kontroll	7 943 mödrar och barn	SGA	Ökning av SGA speciellt för mödrar som intog >300 mg/dag
van der Hoeven, 2017	Nederländerna	Retrospektiv kohort	936 mödrar och barn	Graviditetstid Födelsevikt SGA	300 mg/dag jmf med <100 mg/dag: samband med + 2 dagar längre graviditet. Inga bevis för samband mellan intag av kaffe/te/koffein och födelsevikt/SGA.

Tabell 6 fortsättning. Nyttillkomna studier av koffein och födelseviktrelaterade resultatvariabler

Referens	Land	Typ av studie	n	Studerade resultatvariabler	Resultat Kommentarer
Chen LW et al, 2014	USA	Metaanalys	13 kohortstudier eller nested fall kontroll	Flera (LBW, SGA, IUGR), men resultaten presenterades sammantaget som för "Low birthweight"	RR 50-149 mg 1,13 (95 % CI: 1,06 - 1,21) RR 150-349 mg 1,38 (95 % CI: 1,18 - 1,62) RR ≥350 mg/dag 1,60 (95 % CI: 1,24 - 2,08) För varje ökat intag av 100 mg koffein/dag sågs en ökning av 13 % i RR för LBW. Publication bias låg.
Rhee J et al, 2015	USA	Metaanalys	4 kohortstudier, 8 fall kontrollstudier	LBW	OR högt intag av koffein vs lågt intag av koffein 1,38 (95 % CI: 1,10- 1,73) (högt och lågt intag ej definierade i mg/dag) För varje ökat intag av 100 mg koffein/dag sågs en ökning av 3 % i OR för LBW. Inga bevis för publication bias
Bracken 2015	USA	Kommentar till Chen et al, 2014	13 kohortstudier eller nested fall kontroll	LBW	Residual confounding trolig m.a.p. rökning. Bidrar ytterligare till osäkerhet om funna sambandet mellan koffeinintag och reducerad födelsevikt i metaanalys av Chen et al (2014) verkligen kan vara kausalt.

Kommentarer angående de nyttillkomna studierna av koffein och födelseviktsrelaterade resultatvariabler

När det gäller intag av koffein och födelseviktsrelaterade resultatvariabler identifierades tre nya originalstudier, två metaanalyser och en publikation med kommentarer kring risken för residual confounding.

I den amerikanska studien av Hoyt et al, (2014) observerades en ökning av barn som kategoriserades som SGA till blivande mammor som intog >300 mg koffein/dag, medan van der Hoeven et al (2017) i en studie från Nederländerna inte fann något samband mellan intag av kaffe/te/koffein och födelsevikt/SGA. I den tredje originalstudien av van den Berg et al, 2013 fokuserade undersökningen på samband mellan den blivande moderns utbildning och SGA. Rökning utgjorde en viktig faktor för att förklara det funna sambandet mellan låg utbildningsnivå hos den blivande modern och SGA, medan intag av koffein inte visade sig vara en faktor som modifierade detta samband.

I båda metaanalyserna - (Rhee et al, 2014) och Chen et al, (2014) - kunde man påvisa ett statistiskt signifikant samband mellan ökande koffeintag och ökad risk för LBW. Detta samband var statistiskt signifikant redan vid relativt låga intag – som 50-149 mg koffein/dag i metaanalysen av Chen et al, (2014). Dessutom framgår att det för varje ökat intag av 100 mg koffein/dag sågs en statistiskt signifikant ökning av OR respektive RR i dessa metaanalyser – d.v.s. dosrespons kunde påvisas. Eftersom studierna som de båda metaanalyserna baseras på till stor del är desamma är det dock inte förvånande att resultaten av dem blev snarlika. Bracken, (2015) påpekade i sin kommentar till metaanalysen av Chen et al (2015) att ett allmänt problem med denna typ av studier är residual confounding, som i detta fall konkret kan handla om att man inte i tillräckligt hög grad lyckats justera för rökning och detta kan då medföra att det ser ut att finnas ett samband med koffeintaget, eftersom koffeintag och rökning samvarierar. Enligt Bracken (2015) finns det alltså fortfarande en osäkerhet m. a. p. kausaliteten för sambandet mellan koffeintag och lägre födelsevikt.

Sammanfattningsvis var resultaten blandade i tre originalstudierna men resultaten av de två metaanalyserna stärker de slutsatser som EFSA och VKM kommit fram till 2015, men det finns sannolikt problem med residual confounding.

Tabell 7 Nyttillkomna studier av koffein och missfall.

Referens	Land	Typ av studie	n	Studerade resultatvariabler	Resultat Kommentarer
Hahn et al, 2015	Danmark	Prospektiv kohort	5 132 danska kvinnor som planerade att bli gravida. Påbörjade deltagande i kohorten 2007-2010.	Missfall	732 kvinnor (14.3%) fick missfall. Intag i <u>tidig</u> graviditet: <u>100-199 mg/dag</u> HR: 1,62 (95 % CI: 1,19, 2,22), <u>200-299 mg/dag</u> HR: 1,48 (95 % CI: 1,03, 2,13), <u>≥300 mg/dag</u> HR: 1,23 (95 % CI: 0,61, 2,46), jmf med <100 mg/dag. Intag <u>innan</u> graviditet: ≥300 mg/dag vs <100 mg/dag: HR: 1,09 (95% CI: 0,98- 1,33)
Li et al, 2015	USA	Metaanalys	26 fall-kontroll och kohort studier varav 20 av koffein och 6 av kaffe	Missfall	<u>Koffein</u> OR: 1,32 (95 % CI 1,24 - 1,40). För ökning av intag med 150 mg/dag: 19 % ökad risk <u>Kaffe</u> OR: 1,11 (95 % CI 1,02 - 1,2). För ökning av intag med 2 koppar/dag: 8 % ökad risk. Inga bevis för publication bias.
Chen et al, 2016	USA	Metaanalys	130 456 kvinnor 3429 fall i 14 studier	Missfall	Intag jmf med 0 mg/d <u>50–149 mg/dag</u> RR: 1,02 (95 % CI 0,85- 1,24) <u>150–349 mg/dag</u> RR: 1,16 (95 % CI 0,94- 1,41) <u>350–699 mg/dag</u> : RR: 1,40 (95 % CI 1,16 - 1,68) <u>≥700 mg/dag</u> : RR: 1,72 (95 % CI 1,40 – 2,13). För ökning 100 mg/dag: 7 % ökad risk. Publication bias och residual confounding se text nedan.
Gaskins et al, 2016	USA	Prospektiv kohort	15 590 kvinnor Nurses' Health Study II (1991-2009)	Missfall	Positiv linjär trend för intag av koffein <u>innan</u> graviditet och risk för missfall. <u>>400 mg/dag</u> 1,11 (95 % CI 0,98 - 1,25) jmf med <50 mg/dag (p trend= 0,05). <u>≥4 koppar kaffe/dag</u> 20 % (6 - 36 %) ökad risk (p trend=0,01). Ingen skillnad i risk mellan kaffe med eller utan koffein.

Kommentarer angående de nytilkomna studierna av koffein och missfall

När det gäller missfall identifierades två nya originalstudier och två metaanalyser. I originalstudien av Hahn et al, (2015) gjordes uppskattningarna av konsumtionen av drycker som innehåller koffein både före graviditeten och i tidig graviditet och i originalstudien av Gaskins et al, (2016) endast före graviditeten.

I studien av Gaskin et al, (2016) kunde inga statistiskt signifikanta samband mellan måttligt koffeinintag mätt innan graviditeten och missfall kunde observeras, men man fann en *positiv linjär trend* för samband mellan intag av koffein innan graviditeten och risk för missfall i tidig graviditet. I studien av Hahn et al (2016) sågs statistiskt signifikanta samband mellan intag av 100-299 mg koffein/dag i tidig graviditet och missfall, men däremot inte för högre intag (≥ 300 mg/dag).

I de båda omfattande metaanalyserna (Li et al, 2015 och Chen et al, 2016) ökade risken för ett statistiskt signifikant samband mellan koffeinintag och missfall med ökande intag.

Chen et al (2016) påpekade dock att resultaten i metaanalysen skulle ha kunnat påverkas av publication bias men att sambandet mellan intaget av koffein och missfall fortfarande var statistiskt signifikant även om bara de större studierna ingick i analysen. Chen et al (2016) nämnde även att residual confounding kan vara möjlig eftersom man i flera studier som ingick i metaanalysen inte justerat tillräckligt för rökning och graviditetsillamående.

Man såg även ett samband mellan ökande kaffeintag och missfall i metaanalysen av Li et al (2015).

Sammanfattningsvis stärker resultaten i metaanalyserna tidigare funna samband mellan ökande intag av koffein och missfall i den omfattande metaanalysen av Greenwood et al, (2014), men det finns även här vissa frågetecken kring residual confounding.

Kommentarer angående nytilkomna övriga studier av intresse

I den farmakokinetiska studien av Partosch et al, (2015) kom man fram till att efter ett intag på 200 mg koffein blev ytan under kurvan (AUC) och maximal koncentration hos gravida kvinnor nästan dubbelt så stor/hög som för icke-gravida kvinnor. En säker enstaka dos för gravida kvinnor definierade författarna som den dos i den använda graviditetsmodellen som inte skulle medföra högre AUC och högre maximal koncentration än hos icke-gravida kvinnor som fått 200 mg. Detta resulterade i dosen 100 mg koffein per tillfälle. Författarna modellerade också fram AUC och maximal koncentration för olika koffeindoser för att undersöka förhållandet mellan intern koffeinexponering och minskad födelsevikt från epidemiologiska studier. Den grafiska analysen visade att minskningen av födelsevikten var relaterad till AUC och maximal koncentration upp till en dos av 250 mg koffein.

Se kommentarer angående nytilkomna övriga utvärderingar nedan

Sammanfattande kommentarer och diskussion

Utvärderingarna som indikerar att rekommendationen till gravida bör ses över

EFSAs, (2015)

De studier som EFSAs panel valt ut är bland de mest omfattande deltagarmässigt och välgjorda metodologiskt av de studier som publicerats på senare tid inom området, även om de också har uppenbara svagheter. Flertalet av dessa studier är dock observationsstudier. En följd av detta är att

man inte kan fastställa kausalsamband, vilket naturligtvis vore önskvärt för att med större säkerhet kunna yttra sig om tänkbara risker och dosnivåer. När det gäller observationsstudierna intar studierna av den brittiska CARE-gruppen, (2008) och den norska studien av Sengpiel et al, (2013) en särställning, även om deltagarfrekvensen var relativt låg – speciellt i studien från CARE-gruppen. I båda studierna kom man fram till att det fanns samband mellan ett intag på ≥ 200 mg koffein per dag och reducerad födelsevikt – mätt med olika typer av resultatvariabler relaterade till låg födelsevikt. För ökad risk för missfall observerades ett samband med koffeinintag ≥ 300 mg koffein per dag, men riskestimaten var i detta fall mer osäkra. Bech et al, (2007), som är den enda interventionsstudie, som f.n. finns tillgänglig inom området, kunde dock inte bekräfta sambandet med reduktion av födelsevikten.

VKM, (2015)

VKMs utvärdering av koffein publicerades lite senare under 2015 och bygger även till viss del på slutsatserna från EFSA:s utvärdering när det gäller frågorna om samband med resultatvariabler för graviditet, vilket innebär att utvärderingarna inte kan sägas vara oberoende av varandra. I VKMs utvärdering ingår även studien av Sengpiel et al, (2013), vilket är förväntat eftersom det är en mycket omfattande norsk prospektiv kohortstudie. VKM tar också upp den omfattande metaanalysen av Greenwood et al (2014). I denna omfattande metaanalys som inbegriper 53 studier (prospektiva kohortstudier och fallkontroll-studier), så observerades statistiskt signifikanta samband mellan koffeinintag under graviditeten och förekomst av missfall, dödfödda, låg födelsevikt och SGA.

Hur urvalet av de övriga studier som ingår i VKMs utvärdering har gjorts är inte helt tydligt. Dessa studier är Li et al (2015) och Okubo et al (2015) – den förstnämnda är en prospektiv studie av sambandet mellan blivande mödrars koffeinintag och barnfetma i Kalifornien och den andra en japansk studie av koffeinintag och resultatvariablerna låg födelsevikt (< 2500 g), förtidsbörd (< 37 veckors graviditet) och SGA. Den sistnämnda studien visade samband mellan de blivande mödrarnas totala koffeinintag under graviditeten och en ökad risk för prematur födsel – ett mycket ovanligt resultat, eftersom man i flertalet studier inom området inte observerat detta samband.

Slutsatsen av både EFSA:s och VKMs utvärderingar blev att gravida kvinnor och ammande bör begränsa sitt intag av koffein till maximalt 200 mg per dag.

Nyttillkomna utvärderingar som inte indikerar att rekommendationen till gravida bör ses över

Som tidigare nämnts har dessutom två nya utvärderingar Wikoff et al, (2017) samt WHO, (2016) publicerats. Wikoff et al, (2017) är en mycket omfattande översikt som också tar upp andra potentiella negativa hälsoeffekter av koffein än de som diskuteras i samband med graviditet. Denna artikel är en uppföljning av Navrot et al (2003). När det gäller graviditet är utgångspunkten i forskningsfrågan om den exponeringsnivå som Navrot et al (2003) kom fram till var säker för gravida kvinnor - nämligen 300 mg/dag. Sökningar gjordes i tre databaser: PubMed, EMBASE samt i Cochrane databasen mellan januari 2001 och juni 2015. Inom reproduktionsområdet identifierades sammanlagt 94 artiklar, varav 58 ansågs relevanta. För tidig spontan abort/missfall identifierades 8 observationsstudier och för återkommande missfall 4 observationsstudier. Flertalet av de studier av missfall som nämns i denna översikt har utvärderats tidigare i det vetenskapliga underlaget inför revideringen av ”Livsmedelsverkets kostråd för gravida och ammande”.

Slutsatsen i Wikoff et al, (2017) för samband mellan intag av koffein och tidiga missfall blev att sammantaget stödjer de studier som bedömts i denna översikt att 300 mg koffein per dag är en

acceptabel nivå som inte borde medföra oro för missfall, men svårigheten att fullt ut kunna justera för den potentiella confoundern illamående medför ändå att det är svårt att säkert tolka resultaten av studierna. Läget verkar dock lite bättre för studierna av återkommande missfall, där författarna anser att resultaten av studierna är mer konsistenta.

För de födelseviktsrelaterade resultatvariablerna identifierades 14 observationsstudier. I 9 av dessa rapporterades inga samband mellan intag upp till 300 mg/dag för födelsevikt, SGA, IUGR samt placentavikt etc. I 4 studier (bl. a. studien av CARE, 2008 och Sengpiel et al, 2013) kom man fram till att det fanns samband vid dosnivåer under 300 mg/dag. Slutsatsen för de födelseviktsrelaterade resultatvariablerna blev att resultaten till viss del var inkonsistenta. Författarna ansåg dock att den biologiska signifikansen av förändringar i födelsevikten kunde utvärderas mer robust i de studier som tillämpade SGA eller IUGR som resultatvariabler och i dessa studier kunde man inte finna stöd för samband under jämförelsedosen (300 mg/dag). Denna slutsats verkar dock något märkligt med tanke på resultaten i de två ovan nämnda studierna (d.v.s. CARE, 2008 och Sengpiel et al 2013), som använt dessa resultatvariabler i sina analyser.

Författarna påpekade vidare att styrkan i sambanden var låg och att sambanden med lägre intag av koffein i många fall observerades i enstaka mätningar eller för subgrupper. Dessutom var förändringarna i födelsevikt, enligt författarna, inte kliniskt relevanta i många fall. Man konstaterade också att inte många studier kontrollerat tillräckligt för confounding factors, vilket generellt är kan vara berättigad kritik. I vissa fall är den dock tveksam - som när det gäller kritik av att man inte kontrollerat för graviditetsillamående i studier av födelseviktsrelaterade resultatvariabler (Boylan et al, 2013).

Upplägget av denna systematiska översikt förefaller vara väl förankrat i den metodik som förordas av internationella expertgrupper, men det är däremot något mindre transparent hur man har kommit fram till de slutsatser som presenterats. Det har, enligt författarna, inte varit avsikten med denna systematiska översikt att komma fram till ”nya värden” för de högsta intag av koffein som kan rekommenderas från ett hälsomässigt perspektiv, utan avsikten har varit att utvärdera om de värden som Nawrot et al (2003) presenterade ”fortfarande är acceptabla”. Diskussionen som ofta refererar till jämförelsedosen (300 mg/dag) blir dock stundtals något svår att följa och är till viss del otydlig.

Det kan tilläggas att den systematiska översikten av Wikoff et al, (2017) har sponsrats av ILSI.

Slutligen gjorde WHO (2016) en systematisk genomgång av följande metaanalyser/översiktstudier: Jahanfar S, Jaafar SH. Cochrane Database of Systematic Reviews (2015), Chen et al (2014), Rhee et al, (2015), Chen et al (2016) och Li et al, (2015). Denna genomgång utmynnade i följande rekommendation från WHO: “For pregnant women with high daily caffeine intake (more than 300 mg per day), lowering daily caffeine intake during pregnancy is recommended to reduce the risk of pregnancy loss and low birth weight neonates”. Det finns ingen närmare information om hur WHO:s utvärdering utförts mer än att den bygger på de ovan nämnda metaanalyserna/översiktstudierna, vilket gör det svårt att diskutera kring denna rekommendation. Det kan i detta sammanhang tilläggas att inga ytterligare interventionsstudier har tillkommit enligt Jahanfar & Jaafar (2015) (jmf sid 24 i bilaga 4).

Slutsatsen av utvärderingarna av Wikoff et al (2017) och WHO (2016) blev att gravida kvinnor och ammande bör begränsa sitt intag av koffein till maximalt 300 mg per dag.

Nyttillkomna studier

Antalet nyttillkomna observationsstudier (som identifierats genom litteratursökningar mellan januari 2013 och maj 2017) omfattar 5 studier av samband mellan koffeinintag och födelseviktsrelaterade resultatvariabler och 4 studier av samband mellan koffeinintag och missfall. Av dessa sammalat 9 studier är 4 metaanalyser. Resultaten av originalstudierna varierar något men resultaten metaanalyserna pekar i samma riktning som utvärderingarna av EFSA (2015) och VKM (2015).

En ny farmakokinetisk studie är av intresse eftersom man i en farmakokinetisk modell visat att både maximal koncentration och AUC korrelerar väl med de riskmått som man erhållit i epidemiologiska studier. Resultat från denna studie indikerar också att den säkra dosen 200 mg koffein per dag till gravida bör delas upp på två tillfällen med 100 mg/tillfälle för att inte erhålla maximala koncentrationer och AUC som överskrider de som erhålls hos icke-gravida kvinnor.

Metodologiska problem

Som framgått i tidigare bedömningar är frågan om det finns ett säkerställt samband mellan intag av koffein och missfall respektive födelseviktsrelaterade resultatvariabler fortfarande kontroversiell. Det finns flera förklaringar till detta. Det kan bero på att exponeringsdata ofta är osäkra och att antalet personer med relevant exponering för nordiska förhållanden är lågt samt att man sannolikt inte justerat tillräckligt för confounders (störande faktorer). Det medför att det är svårt att dra några helt säkra slutsatser om ett samband. Dessutom är det svårt att avgöra om eventuella samband kan vara kausala liksom storleken av en eventuell effekt. Dessa frågor har tagits upp i flera tidigare utvärderingar och i den nordiska utvärderingen av koffein och graviditet från 2004 (Tema Nord 2004:565) finns utförliga diskussioner kring dessa problem.

Av stort intresse i sammanhanget är självfallet också om det finns en tröskeldos för samband mellan koffeinintaget och negativ påverkan på fostrets tillväxt och/eller för risken för missfall. Det som talar för ett samband är att det finns en plausibel biologisk verkningsmekanism samt att dos-respons samband påvisats i några studier. Dock finns det även studier som inte visat samband. I detta sammanhang är det viktigt att vara medveten om att ”publication bias” kan förekomma. Det innebär att det är lättare att studier som visar något samband/effekt blir publicerade än de som inte visar samband/effekt. I många metaanalyser använder man dock statistiska tester för att undersöka om det föreligger ”publication bias”.

När det gäller studierna av födelseviktsrelaterade parametrar är det speciellt viktigt att ta hänsyn till den confounding som rökning kan medföra, vilket också har diskuterats i Tema Nord 2004:565 (kapitlet ”Caffeine and foetal growth retardation, sid 299). Bakgrunden är att rökare ofta intar högre mängder koffein per dag än icke-rökare, sannolikt p.g.a. att rökarna har en kortare halveringstid för koffein. Eftersom det finns ett samband mellan rökning och negativ påverkan på födelsevikten och rökning och kaffedrickning också är associerade så blir rökning en confounder. Även om man som regel alltid justerar för rökning i den statistiska bearbetningen, så kan en viss s.k. residual confounding (d.v.s. kvarvarande confounding) av olika skäl förekomma. Detta har bl.a. tagits upp av Bracken, (2015) i en kommentar till metaanalysen av Chen et al (2014) – en av de nyttillkomna publikationerna, som nämns i fråga 3d.

Ett problem i många av studierna av samband mellan intag av koffein och missfall 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 (kallas ibland för ”pregnancy signal”), 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 resultatvariabeln, vilket är definitionen på en confounding factor. Detta försvårar naturligtvis i hög grad tolkningen av resultaten. Detta problem och andra faktorer (som t.ex. fostrets karyotyp, att man inte tagit hänsyn till eventuella genetiska skillnader mellan individer beträffande metabolismen av koffein etc.) har tidigare berörts i det vetenskapliga underlaget inför revideringen av "Livsmedelsverkets kostråd för gravida och ammande" i vilket studier funna via litteratursökning i PubMed av intag av koffein/kaffe/te och missfall under tiden 1 mars 2002 – 15 november, 2007 bedömdes. Både i tidigare (Signorello & Laughlin, 2004) och senare (Wikoff et al, 2017) översiktsartiklar/systematiska översikter har författarna påpekat att det på grund av ofta förekommande metodologiska brister är svårt 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.

Sammanfattande diskussion

EFSAs panel valde i sin utvärdering att fokusera på födelseviktsrelaterade resultatvariabler såsom FGR och SGA eftersom dessa i tidigare utvärderingar (COT, 2008) har identifierats som de mest känsliga för potentiella biverkningar av koffeinintag under graviditet.

Man bör dock ha i åtanke att många studier inom området är relativt små och heterogena observationsstudier och att det därför inte är möjligt att dra slutsatsen att dessa samband verkligen är kausala. Det är också möjligt att de i många fall ganska måttliga, för att inte säga svaga samband, som man observerat kan förklaras av någon eller alla potentiella störande faktorer. Mot detta talar att det i detta fall finns plausibla biologiska mekanismer, bevis från djurstudier och ökande bevis från humanstudier. Denna information samt förhållandet att man i två stora välgjorda prospektiva kohortstudier observerat dos-respons och frånvaro av tröskel för födelseviktsrelaterade resultatvariabler ger underlag för att stödja en begränsning av koffeinintaget under graviditeten som en försiktighetsåtgärd om sambanden verkligen skulle vara kausala.

På grundval av de samband mellan intag av koffein och reducerad födelsevikt som observerats i epidemiologiska studier rekommenderade både EFSA och VKM, 2015 gravida kvinnor att begränsa sitt intag av koffein till maximalt 200 mg per dag, medan Wikoff et al (2017) och WHO (2016) ansåg att man bör begränsa intaget till gravida - men att det inte finns vetenskapliga belägg för en begränsning till mer än maximalt 300 mg per dag.

Mot bakgrund av att man har visat samband mellan FGR och SGA och ökad risk för perinatal morbiditet/ mortalitet och att man för FGR även visat en korrelation med ökad risk för metabola sjukdomar senare i livet kan det anses rimligt att tills vidare rekommendera en begränsning av gravida kvinnors intag av koffein till den nivå som är kliniskt relevant m.a.p risk för framtida allvarliga konsekvenser för barnen. Detta ska ses som en försiktighetsåtgärd i avvaktan på interventionsstudier som kan ge säkrare underlag när det gäller att visa om det finns ett kausalt samband eller inte mellan intag av koffein hos gravida och låg födelsevikt/andra födelseviktsrelaterade resultatvariabler och eventuellt även missfall. Framför allt bör man dock, oavsett vilken maximal nivå som man väljer att rekommendera, rekommendera de kvinnor som normalt har ett högt dagsintag av koffein att reducera detta under graviditeten.

Referenser

Bakker R, Steegers E AP, Obradov A, Raat H, Hofman A, Jaddoe V WV. Maternal caffeine intake from coffee and tea, fetal growth, and the risks of adverse birth outcomes: the Generation R Study. *Am J Clin Nutr* June 2010 vol. 91 no. 6 1691-1698

Bech B.H., Obel C., Henriksen T.B., Olsen J. (2007) Effect of reducing caffeine intake on birth weight and length of gestation: randomised controlled trial. *Br Med J* 334:409-412b. DOI: 10.1136/bmj.39062.520648.BE.

Berg G, van Eijsden M, Galindo-Garre F, Vrijkotte T, Gemke R. Smoking overrules many other risk factors for small for gestational age birth in less educated mothers 2013

Boylan SM, Greenwood DC, Alwan N, Cooke MS, Dolby VA, Hay AW, Kirk SF, Konje JC, Potdar N, Shires S, Simpson NA, Taub N, Thomas JD, Walker JJ, White KL, Wild CP, Cade JE. Does nausea and vomiting of pregnancy play a role in the association found between maternal caffeine intake and fetal growth restriction? *Matern Child Health J.* 2013 May;17(4):601-8. doi: 10.1007/s10995-012-1034-7.

Chen LW, Wu Y, Neelakantan N, Chong MF, Pan A, van Dam RM. Maternal caffeine intake during pregnancy is associated with risk of low birth weight: a systematic review and dose-response meta-analysis. *BMC Med.* 2014;12:174.

Chen LW, Wu Y, Neelakantan N, Chong MF, Pan A, van Dam RM. Maternal caffeine intake during pregnancy and risk of pregnancy loss: a categorical and dose-response meta-analysis of prospective studies. *Public Health Nutr.* 2016 May;19(7):1233-44.

COT (2008) Statement on the Reproductive Effects of Caffeine, COT, Committee on Toxicity of Chemicals in Food, Consumer Products and the Environment, Food Standards Agency, UK, <http://cot.food.gov.uk/sites/default/files/cot/cotstatementcaffeine200804.pdf>.

EFSA. (2015) Scientific Opinion on the safety of caffeine, EFSA, the European Food Safety Authority, *EFSA Journal*, 2015;13(5):4102
<http://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/doc/4102.pdf>.

Gaskins AJ, Rich-Edwards JW, Williams PL, Toth TL, Missmer SA, Chavarro JE. Pre-pregnancy caffeine and caffeinated beverage intake and risk of spontaneous abortion. *Eur J Nutr.* 2016 Aug 29

Greenwood DC, Alwan N, Boylan S, Cade JE, Charvill J, Chipps KC, Cooke MS, Dolby VA, Hay AW, Kassam S, Kirk SF, Konje JC, Potdar N, Shires S, Simpson N, Taub N, Thomas JD, Walker J, White KL, Wild CP. Caffeine intake during pregnancy, late miscarriage and stillbirth. *Eur J Epidemiol.* 2010 Apr;25(4):275-80. doi: 10.1007/s10654-010-9443-7. Epub 2010 Mar 21.

Greenwood D.C., Thatcher N.J., Ye J., Garrard L., Keogh G., King L.G., Cade J.E. (2014) Caffeine intake during pregnancy and adverse birth outcomes: a systematic review and dose-response meta-analysis. *Eur J Epidemiol* 29:725-734. DOI: 10.1007/s10654-014-9944-x.

Hahn KA, Wise LA, Rothman KJ, Mikkelsen EM, Brogly SB, Sørensen HT, Riis AH, Hatch EE. Caffeine and caffeinated beverage consumption and risk of spontaneous abortion. *Hum Reprod.* 2015 May;30(5):1246-55.

van der Hoeven T, Browne JL, Uiterwaal CSPM, van der Ent CK, Grobbee DE, Dalmeijer GW. Antenatal coffee and tea consumption and the effect on birth outcome and hypertensive pregnancy disorders. *PLoS One.* 2017 May 16;12(5)

Hoyt AT, Browne M, Richardson S, Romitti P, Druschel C. Maternal caffeine consumption and small for gestational age births: results from a population-based case-control study. *National Birth Defects Prevention Study.* *Matern Child Health J.* 2014 Aug; 18(6):1540-51

Jahanfar S, Sharifah H. Effects of restricted caffeine intake by mother on fetal, neonatal and pregnancy outcome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009 Apr 15;(2):CD006965. doi: 10.1002/14651858.CD006965.pub2.

Jahanfar S, Jaafar SH. Effects of restricted caffeine intake by mother on fetal, neonatal and pregnancy outcome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 Feb 28;(2):CD006965. doi: 10.1002/14651858.CD006965.pub3.

Jahanfar S, Jaafar SH. Effects of restricted caffeine intake by mother on fetal, neonatal and pregnancy outcomes. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, Issue 6. Art. No.: CD006965.

Li D.K., Ferber J.R., Odouli R. (2015) Maternal caffeine intake during pregnancy and risk of obesity in offspring: a prospective cohort study. *Int J Obes* 39:658-664. DOI: 10.1038/ijo.2014.196.

Li J, Zhao H, Song JM, Zhang J, Tang YL, Xin CM. A meta-analysis of risk of pregnancy loss and caffeine and coffee consumption during pregnancy *Int J Gynaecol Obstet.* 2015;130(2):116-22.

Nawrot P, Jordan S, Eastwood J, Rotstein J, Hugenholtz A, Feeley M. Effects of caffeine on human health. *Food Addit Contam.* 2003 Jan;20(1):1-30.

NNT (Nordic Working Group on Food Toxicology and Risk Evaluation). (2005) Intake of caffeine and other methylxanthines during pregnancy and risk for adverse effects in pregnant women and their foetuses, Nordic Council of Ministers. *Tema Nord* 2004:565

<http://norden.diva-portal.org/smash/get/diva2:702226/FULLTEXT01.pdf>.

NNT (Nordic Working Group on Food Toxicology and Risk Evaluation). (2008) Risk assessment of caffeine among children and adolescents in the Nordic countries, Nordic Council of Ministers. *Tema Nord* 2008:551

<http://www.mast.is/Uploads/document/Skyrslur/caffeineriskassessmentnordicchildren.pdf>.

Okubo H., Miyake Y., Tanaka K., Sasaki S., Hirota Y. (2015) Maternal total caffeine intake, mainly from Japanese and Chinese tea, during pregnancy was associated with risk of preterm birth: the Osaka Maternal and Child Health Study. *Nutrition Research* 35:309-316.

Partosch F, H.Mielkeb R, Stahlmann U, Gundert-Remya. Caffeine intake in pregnancy: Relationship between internal intake and effect on birth weight. *Food and Chemical Toxicology* 86 (2015) 291–297

Robinson LE, Spafford C, Graham TE, Smith GN. Acute caffeine ingestion and glucose tolerance in women with or without gestational diabetes mellitus. *J Obstet Gynaecol Can.* 2009 Apr;31(4):304-12.

SBU's ordlista <http://www.sbu.se/sv/var-metod/sbu-ordlista>

Sengpiel V., Elind E., Bacelis J., Nilsson S., Grove J., Myhre R., Haugen M., Meltzer H.M., Alexander J., Jacobsson B., Brantsaeter A.L. (2013) Maternal caffeine intake during pregnancy is associated with birth weight but not with gestational length: results from a large prospective observational cohort study. *BMC Med* 11. DOI: Artn 42 10.1186/1741-7015-11-42.

The Superior Health Council. (2012) "The use of caffeine in foodstuffs; Advisory Report of the Superior Health Council no. 8689, The Superior Health Council, Belgium, VKM Report 2015:25 54

Vayssière C, Sentilhes L, Ego A, Bernard C, Cambourieu D, Flamant C, Gascoin G, Gaudineau A, Grangé G, Houfflin-Debarge V, Langer B, Malan V, Marcorelles P, Nizard J, Perrotin F, Salomon L, Senat MV, Serry A, Tessier V, Truffert P, Tsatsaris V, Arnaud C, Carbonne B. Fetal growth restriction and intra-uterine growth restriction: guidelines for clinical practice from the French College of Gynaecologists and Obstetricians. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2015 Oct; 193:10-8

Welsh BT, Henderson R, Brorby GP, Britt J, Myers E, Goldberger J, Lieberman HR, O'Brien C, Peck J, Tenenbein M, Weaver C, Harvey S, Urban J, Doepker C. Systematic review of the potential adverse effects of caffeine consumption in healthy adults, pregnant women, adolescents, and children. *Food Chem Toxicol.* 2017 Apr 21. pii: S0278-6915(17)30170-9.

Wikoff D, Welsh BT, Henderson R, Brorby GP, Britt J, Myers E, Goldberger J, Lieberman HR, O'Brien C, Peck J, Tenenbein M, Weaver C, Harvey S, Urban J, Doepker C. Systematic review of the potential adverse effects of caffeine consumption in healthy adults, pregnant women, adolescents, and children. *Food Chem Toxicol.* 2017 Apr 21. pii: S0278-6915(17)30170-9. doi: 10.1016/j.fct.2017.04.002.

WHO recommendation till gravida, 2016 <http://www.who.int/elena/titles/caffeine-pregnancy/en/>

Bilaga 3. Föreslagna definitioner av några resultatvariabler som ofta används i studier av låg födelsevikt

Resultatvariabel	Engelsk beteckning inkl. förkortning	Exempel på några föreslagna definitioner
Låg födelsevikt	Low birth weight (LBW)	Födelsevikten är (1) lägre än den 10:e percentilen i relation till standardiserade tillväxtkurvor(2) $\leq 2\,500$ gram
Låg födelsevikt i relation till graviditetslängd	Low birth weight in relation to gestational age (LBWGA)	Samma definitioner som ovan i relation till graviditetslängd
Intrauterin tillväxthämning	Intrauterine growth retardation (IUGR)	Födelsevikten är (1) lägre än 25:e, 10:e, 5:e eller 3:e percentilerna (2) mer än 2 standardavvikelse under den genomsnittliga födelsevikten (i relation till standardiserade tillväxtkurvor)
Fetal tillväxthämning	Fetal growth restriction (FGR)	Födelsevikten är lägre än den 10:e percentilen, med hänsyn till moderns vikt, längd, etnicitet, antal graviditeter, födelsevikt och kön
Små för tiden	Small for gestational age (SGA)	Födelsevikten är lägre än den 10:e percentilen, med hänsyn till graviditetslängden

Bilaga 4. Studier redovisade i EFSA:s opinion 2015

Nedan beskrivna och kommenterade studier samt COTs bedömning 2008 ligger till grund till EFSA:s slutsatser.

Systematiska översikter av interventionsstudier

Jahanfar & Sharifah, (2009) och Jahanfar & Jaafar, (2013)

EFSA:s panel kom fram till att det finns två systematiska översikter från Cochrane Institutet som publicerats med fyra års mellanrum nämligen Jahanfar & Sharifah, (2009) och Jahanfar & Jaafar, (2013). I dessa identifierades endast en interventionsstudie, av acceptabel kvalitet, som undersökt födelsevikt och graviditetstidens längd i relation till intaget av koffein nämligen studien av Bech et al, (2007). En annan interventionsstudie (Robinson et al 2009: "Acute caffeine ingestion and glucose tolerance in women with or without gestational diabetes mellitus") identifierades också med tillämpning av inklusionskriterierna, men den bidrog inte med data till resultatvariablerna av intresse. Liksom tidigare rekommenderade Jahanfar & Jaafar, även i en uppdatering (2015) att en ny välplanerad omfattande randomiserad klinisk studie bör göras i vilken man inkluderar alla resultatvariabler som man önskar studera.

Panelens kommentarer:

För övrigt kunde panelen inte finna några ytterligare interventionsstudier som var relevanta i sammanhanget.

Övriga kommentarer:

Det är inte överraskande att det finns så få interventionsstudier inom detta område p.g.a. det troligen är svårt att praktiskt genomföra studierna som randomiserade och dubbelblinda. Det kan också ifrågasättas om det inte är oetiskt att uppmuntra gravida kvinnor, som naturligt kan tänkas reducera sitt intag av kaffe/koffein, att fortsätta att inta kaffe/koffein i samma utsträckning som tidigare, när man i flera studier har visat samband med negativa hälsoeffekter som reducerad födelsevikt och ökad risk för missfall. Det är dock ett problem att det inte finns mer än en interventionsstudie eftersom resultaten från observationsstudierna inte varit konsistenta och att det för övrigt också finns begränsningar med observationsstudier – som t.ex. att de inte kan påvisa kausala samband.

Interventionsstudier

Bech et al, (2007)

Denna randomiserade kliniska studie (RCT) omfattade 1207 danska kvinnor, gravida före vecka 20. De rekryterades från en grupp kvinnor för vilka det var planerat att de skulle föda på Aarhus Universitetssjukhus eller från en nationell dansk födelsekohort.

Inklusionskriterierna för denna studie var: regelbunden konsumtion av åtminstone tre koppar kaffe per dag, att inte ha fött barn som med låg födelsevikt (< 2 500 gram), inte tidigare drabbats av förtidsbörd och att inte lida av njursjukdomar, epilepsi, diabetes eller metaboliska sjukdomar.

De kvinnor som uppfyllde inklusionskriterierna randomiserades till att få instant kaffe med koffein (n = 568) eller decaffeinerat instant kaffe (n = 629). Deltagarna ombads att ersätta sitt vanliga kaffe med de ovan nämnda, men det fanns inga restriktioner beträffande hur mycket deltagarna skulle dricka och inte heller när det gällde att dricka ”vanligt kaffe” eller andra drycker med koffein som t.ex. som te, choklad eller cola.

Deltagarna intervjuades om sin dagliga konsumtion av de två typer av kaffe som erbjöds i studien samt om konsumtion av drycker med koffein (kaffe, te, cola eller choklad) och om de rökte vid graviditetsveckorna 20, 25 och 34 samt 4 veckor efter beräknad födsel. Koffeinintaget från alla källor under studien i båda grupperna beräknades från de uppgifter som erhållits från intervjuerna. Koffeininnehållet per kopp antogs vara 65 mg för kaffe med koffein och 0 mg för kaffe utan koffein, 100 mg för annat kaffe med koffein, 50 mg för te, 5 mg för drickchoklad och 20 mg per glas (2 dL) för coladrycker. Med antagandet att standardavvikelsen för födelsevikten var 500 gram, kom man fram till att studien måste omfatta 800 kvinnor för att kunna upptäcka en skillnad i födelsevikt på minst 100 gram (80 % power med en 5 % tvåsidig signifikans).

Totalt genomsnittligt dagligt koffeinintag (med intervall för respektive kvartil: IQ) var 317 mg (IQ: 229-461 mg) i den grupp som erhöll kaffe med koffein och 117 mg (IQ: 56-228 mg) i den grupp som erhöll kaffe utan koffein.

Uppgifter om födelsevikt och graviditetens längd erhöles för 1150 respektive 1153 levande födda barn (endast enbarnsfödslar räknades in här). Den justerade skillnaden i graviditetens längd mellan den koffeinfria gruppen och den grupp som erhöill koffein i kaffet var -1,31 dagar (-2,87 till 0,25). Efter justering för graviditet, antal fullgångna graviditeter, BMI före graviditet och rökning vid studiens start var den genomsnittliga födelsevikten hos barn födda av kvinnor i den koffeinfria kaffegruppen 16 gram (95 % CI = -40 till 73 g) högre än hos de barn som föddes av kvinnor som intagit kaffe med koffein.

Panelens kommentarer:

Denna interventionsstudie kom således inte fram till några statistiskt belagda samband mellan minskad koffeinkonsumtion från cirka 300 mg per dag till cirka 100 mg per dag under de sista fyra månaderna av graviditeten och de resultatvariabler som studerades graviditetens längd eller födelsevikt.

Övriga kommentarer:

Eftersom deltagarna rekryterades relativt sent i graviditeten (före vecka 20) kan man inte säga någonting om hur intaget av koffein innan dess skulle kunna påverka ev. samband mellan intag och utfall. Frågan är vilken kontroll man hade på totalintaget av koffein i denna studie, eftersom kvinnorna inte behövde undvika intag av koffein från andra källor. Det framgår inte om frågeformuläret för intag av livsmedel innehållande koffein var validerat.

Speciellt i gruppen som fick kaffe utan koffein kan man tänka sig ett ökat intag av koffein från andra källor. Det gjordes inga biokemiska analyser för att bekräfta deltagarnas compliance när det gällde intag av koffein. Av de initialt rekryterade fullföljde 34 % studien. Bortfallet av deltagare var således

stort. Ingen bortfallsanalys presenterades. Det framgår inte om ultraljud använts för att bestämma graviditetslängden.

Prospektiva kohortstudier

Tre prospektiva kohortstudier CARE Study Group, (2008) inklusive Greenwood et al., (2010), Sengpiel et al., (2013) och Bakker et al (2010) har undersökt samband mellan den blivande moderns intag av koffein från koffeinhaltiga drycker och födelseviktrelaterade resultatvariabler (som t.ex. FGR, SGA).

I dessa studier har de statistiska analyserna justerats för ett antal potentiellt viktiga confounders såsom intag av alkohol och rökning under graviditeten, antal fullgångna graviditeter, och socioekonomisk status. Även moderns ålder, längd och vikt, utbildning, barnets kön, graviditetstiden, utfall av tidigare graviditeter och graviditetsrelaterade symtom (t ex illamående, kräkningar) beaktades generellt.

CARE Study Group, 2008 och Greenwood et al., 2010

I studien av den brittiska CARE-gruppen undersöktes sambandet mellan den blivande moderns koffeinintag och födelsevikt, FGR (primär resultatvariabel, definierad som födelsevikt <10:e percentilen), sena missfall (mellan 12 och 24 veckor), förtidsbörd (<37 fullgångna veckor) och frekvensen av dödfödda (CARE Study Group, 2008; Greenwood et al., 2010).

Totalt rekryterades i denna studie 2 635 gravida (av 13 071 tillfrågade d.v.s. 20 %) 18-45 år gamla bosatta i Storbritannien som var i veckorna 8-12 av graviditeten. Koffeinintaget uppskattades med hjälp av ett validerat frågeformulär för att registrera vanligt koffeinintag före och under graviditet från alla källor, inklusive intag av koffein via receptfria läkemedel. Kvinnorna fick besvara frågor om intag av koffein vid tre tillfällen. Vid rekryteringen gällde frågan intaget av koffein från 4 veckor före graviditeten till 8-12 veckor av graviditeten. Vid det andra tillfället tillfrågades deltagarna om intaget under veckorna 13-28 av graviditeten. Vid det tredje tillfället avsåg frågan intaget av koffein under veckorna 29-40 av graviditeten.

Prevalensen av FGR i kohorten var 343 av 2 635 (13 %). Det genomsnittliga koffeinintaget under graviditeten var 159 mg per dag. Intaget av koffein minskade från 238 mg per dag före graviditeten till 139 mg per dag mellan vecka 5-12 av graviditeten, förblev nästan oförändrat under andra trimestern och ökade gradvis till 153 mg per dag under den tredje trimestern. De främsta källorna till intag av koffein var i denna brittiska studie te (62 %), kaffe (14 %), coladrycker (12%), choklad (8%) och läskedrycker (2%). Varm choklad, "energidrycker" och alkoholhaltiga drycker bidrog med respektive 2, 1 och <1% till koffeinintaget.

Efter justering för confounders kunde man påvisa ett samband mellan totalt koffeinintag under graviditeten och FGR med en signifikant trend med ökande koffeinintag (p för trend = 0,02). Jämfört med koffeinintaget <100 mg/dag var ORs (95 % CI) för att föda ett barn med FGR 1,2 (0,9-1,6) för intag av 100-199 mg per dag, 1,5 (1,1-2,1) för intag av 200-299 mg per dag och 1,4 (1,0-2,0) för intag av ≥ 300 mg per dag.

En koffeinkonsumtion >200 mg per dygn under graviditeten var förknippad med en reduktion av födelsevikten på ca 60-70 gram, med en signifikant trend för större minskning av födelsevikten med högre koffeinintag ($p=0,004$). Dessa samband var konsistenta under alla tre trimesterna.

När koffeinintaget analyserades som en kontinuerlig variabel ökade risken för FGR exponentiellt upp till 30 mg per dag och därefter linjärt. Ingen tröskel kunde identifieras (CARE Study Group, 2008). När det gäller potentiella confunders stödjer sig författarna på Boylan et al., (2013), som kom fram till att sambandet mellan koffeinintag och FGR inte verkar modifieras genom illamående och kräkningar under graviditeten.

Siffrorna för samband mellan koffeinintag och FGR samt för procentuell andel av koffein från olika källor har sedermera (2010) korrigerats något sedan det visade sig att det fanns felaktigheter i vissa exponeringsmätningar. Dessa felaktigheter medförde dock bara mycket marginella förändringar och ledde inte till några förändringar när det gällde vilka slutsatser som kan dras av studien.

Greenwood et al, (2010) använde också data från denna kohort och visade även samband mellan koffeinintag och ökad risk för sena missfall eller för att födas dödfödd. Jämfört med kvinnor som intog <100 mg per dag koffein var OR (95 % CI): 2,2 (0,7-7,1) för 100-199 mg per dag, 1,7 (0,4-7,1) för 200-299 mg per dag och 5,1 (1,6-16,4) för ≥ 300 mg per dag (p per trend = 0,004).

Panelens kommentarer:

Denna studie visar således ett dosberoende samband mellan koffeinintaget under graviditeten och födelsevikt- och fosterdödrelaterade utfall. Denna risk blev signifikant vid koffein i doser ≥ 200 mg per dag för FGR och vid ≥ 300 mg per dag för sena missfall eller för att födas dödfödd.

Övriga kommentarer:

Denna prospektiva studies styrka är fram för allt den mycket noggranna och frekventa exponeringsmätningen av koffein (med validerat frågeformulär) från alla källor, som även konfirmerades med mätning av koffein i saliven, samt att man också hade god objektiv kontroll på rökning genom mätning av cotinin i saliv. Avsaknaden av en tröskel är ett intressant observandum.

Deltagarfrekvensen var däremot mycket låg i denna studie (20 %). Någon regelrätt bortfallsanalys finns inte presenterad i publikationen, men författarnas åsikt är att den studerade populationen var lik den population som utgjorde den databas de hade för blivande mammor.

Riskestimaten för sena missfall och för att födas dödfödd, som presenterades i publikationen av Greenwood et al, (2010) är mycket osäkra (mycket brett konfidensintervall speciellt för ≥ 300 mg per dag) vilket avspeglar att det inte finnas så många fall i denna exponeringsgrupp.

Sengpiel et al., 2013

Sambandet mellan den blivande moderns intag av koffein från olika källor (kaffe, svart te, cola, "energidrycker", chokladmjölk) och graviditetslängd, risk för förtidsbörd, födelsevikt och risk för SGA undersöktes hos 59 123 norska kvinnor som fött ett levande barn (d.v.s. inte tvillingar etc.) och som haft okomplicerade graviditeter (Sengpiel et al., 2013). Studien baserades på den norska Mor och Barn kohorten (Moba) som administreras av det norska folkhälsoinstitutet.

Eftersom det inte finns någon konsensus kring definitionen av SGA så diagnostiserades SGA på flera sätt med användning av tre olika tillväxtkurvor och två definitioner: <-2 SD eller <10 : e percentilen av fördelningen i tillväxtkurvan.

Koffeinintaget under de första fyra till fem månaderna av graviditeten uppskattades med hjälp av en halvkvantitativ (Food Frequency Questionnaire) FFQ vid vecka 22 av graviditeten. FFQn validerades med användning av fyra dagars kostdagböcker. Det sätt på vilket kaffe bereddes beaktades också vid uppskattningen av koffeinintaget. Vid veckorna 15-17 och 30 i graviditeten rapporterade kvinnor också sin konsumtion före graviditeten och sin nuvarande konsumtion av kaffe, te och koffeinfria läskedrycker i koppar eller glas per dag.

Kaffe (56 %), svart te (22%), sockerhaltiga läskedrycker inklusive "energidrycker" (7%), sockerfria läskedrycker (7%) och choklad (7%) stod för sammanlagt > 98% av koffeinintaget, även om de dominerande källorna till koffein varierade i kvintilerna av koffeinintaget (choklad dominerade i den första, svart te i den andra och tredje, och kaffe var dominerande i den fjärde och femte kvintilen).

Självrapporterat medianintag av koffein från kaffe, svart te och läskedrycker var 126 mg per dag. Variationen över kvintilerna (IQR) var 40 - 254 mg per dag för alla 59 123 kvinnor (inklusive 7 406 (12,5%) kvinnor som inte konsumerade någon koffein alls). Vid graviditetsvecka 17 fördubblades antalet non-consumers till att omfatta 14 012 kvinnor (24 %) och medianintaget hade minskat till 44 mg per dag (IQR 13 - 104 mg per dag). Vid graviditetsvecka 30 hade medianintaget ökat igen till 62 mg per dag (IQR 21 - 130 mg per dag) och 9 792 (16,5%) kvinnor förblev non-consumers.

När koffeinintaget och intaget av koffeinhaltiga drycker analyserades som kontinuerliga variabler, och justerades för confounders fann man ett signifikant samband mellan totalt koffeinintag respektive koffein från kaffe och längre graviditetslängd. Omvänt var det totala koffeinintaget och intaget av koffein från läskedrycker signifikant associerat med kortare graviditetslängd hos de som inte drack kaffe, men inget samband påvisades med intag av koffein från svart te eller choklad.

Man observerade 1 451 fall av förtidsbörd (240 under tiden mellan vecka 22 och 33 + 6 dagar och 1 211 fall under perioden mellan vecka 34 och 36 + 6 dagar). Det fanns inget signifikant samband mellan totalt koffeinintag eller koffeinintag från kaffe och oddsen för generell, tidig eller sen förtidsbörd. Intag av koffein från svart te associerades dock med ökad risk för förtidsbörd (OR 1,61, 95 % CI = 1,10-2,35, p = 0,01).

Totalt koffeinintag och intag av koffein från kaffe var signifikant associerade med högre OR för SGA i alla tre SGA-modellerna, och med koffein från läsk och koffein från svart te i två SGA-modeller. Alla dessa samband kvarstod när endast icke-rökare beaktades (n = 54 136) i analyserna. Analyserna genomfördes också med koffeinintag som en kategorisk variabel (sex kategorier) för att testa om det fanns en tröskel (0-14,6= referens/ 14,6-32,1/ 32,1-57,3/ 57,3-96,0/96,0-163,8,/> 163,8 mg per dag). OR för SGA ökade konsistent i de tre modellerna av SGA från den tredje av de sex kategorierna d.v.s. från kategorin: 32,1-57,3 mg/dag och uppåt jämfört med referenskategorin.

Om man kategoriserar koffeinintaget baserat på de aktuella nordiska rekommendationerna (enligt författarna upp till 200 mg per dag) och Världshälsoorganisations rekommendationer (upp till 300 mg per dag) så visar studien att kvinnor med ett dagligt koffeinintag på 51-200 mg per dag (43,5% av det totala antalet kvinnor i studien), 200-300 mg (7,7 %) och > 300 mg (3,3 %) hade signifikant högre OR för SGA. Beroende på vilken definition som tillämpades för SGA varierade OR mellan 1,09 och 1,18 för intag 51-200 mg per dag, 1,27 och 1,62 för intag på 200-300 mg per dag samt 1,62 och 1,66 för intag > 300 mg per dag. Den lägsta intagskategorin (0-50 mg per dag) användes här som referens.

För varje 100 mg ytterligare intag av koffein (från olika källor, mätt under olika tider av graviditeten) kom man fram till att det fanns samband med 21-28 gram lägre födelsevikt för ett barn med en förväntad födelsevikt på 3 600g.

Panelens kommentarer:

Panelen konstaterade att denna studie visar ett dosberoende positivt samband mellan koffeinintag under graviditeten och negativa resultat för födelseviktsrelaterade utfall. Risken blir statistiskt signifikant vid koffeindoser > 50 mg per dag, men ökar särskilt vid > 200 mg per dag. Panelen noterade också att resultaten är inkonsistenta när det gäller sambandet mellan koffeinintaget och graviditetens längd.

Övriga kommentarer:

Denna studie är en av de allra största prospektiva studier som utförts inom området. Studien är också intressant från svensk synvinkel, eftersom den genomförts i Norge, som i likhet med Sverige, har hög konsumtion av kaffe. Det är en fördel att man studerat sambanden mellan koffeinintag och SGA för olika tillväxtkurvor och definitioner för SGA, eftersom det inte finns någon konsensus kring definitionen för SGA. Ultraljud har använts för att bestämma graviditetens längd, vilket ger säkrare uppskattningar. Validerat frågeformulär (med 4-dagars kostdagbok) har använts. Det är också positivt att man tog hänsyn till beredning av kaffe vid uppskattningen av koffeinintaget.

Flera källor till koffeinintag har studerats, men troligen har intaget av koffein via läskedrycker underskattats p.g.a. att endast Coca Cola och Pepsi inkluderades. Tyvärr finns inga analyser av koffeinintaget hos "consumers only", vilket hade varit mer intressant än intaget hos alla deltagare. Det gjordes inga biokemiska analyser för att bekräfta koffeinintaget eller för att undersöka vilka deltagare som kunde klassificeras som rökare. Deltagarfrekvensen var relativt låg i denna studie (38,5 %), men jämfört med Caregruppen studie 2008, som uppgick till 20 %, var den ändå avsevärt högre.

Bakker et al (2010)

Den tredje studien av Bakker et al (2010) genomfördes med 7 346 gravida kvinnor som deltog i en befolkningsbaserad prospektiv kohortstudie från tidig graviditet och framåt i Nederländerna (2001-2005). De resultatvariabler som studerades var graviditetens längd, födelsevikt, SGA, födelselängd och huvudets omkrets vid födseln.

Fostrets tillväxtegenskaper utvärderades med ultraljud under första, andra och tredje trimestern. SGA vid födseln definierades som en födelsevikt justerad för graviditetstiden under den femte percentilen i studiekohorten (<-1,81 SD score för pojkar och -1,73 SD-score för tjejer).

Koffeinintaget från kaffe och te i den första (graviditetstiden <18,0 veckor), andra (graviditetstiden 18,0-24,9 veckor) och tredje (graviditetstiden ≥ 25,0 veckor) trimestern uppskattades med en postenkät. Intaget av kaffe med koffein, koffeinfritt kaffe och te omvandlades till koffeinheter. Varje enhet för koffeinintag återspeglade en koffeinxponering baserat på att en kopp kaffe med koffein antogs innehålla 90 mg koffein. Totalt koffeinintag kategoriserades därefter som

- <2,
- 2-3,9,
- 4-5,9 och

- ≥ 6 enheter per dag för den statistiska analysen.

Inga klara dosrespons samband observerades för koffeininintaget under graviditeten och fostertillväxten. De blivande mödrar som konsumerade ≥ 6 koffeinenheter per dag (motsvarande ≥ 540 mg koffein per dag) bar foster som hade kortare längd mellan huvud och säte under första trimestern, kortare längd på fostrets lårben under tredje trimestern, lägre vikt och längdtillväxt än de blivande mödrar som intog < 2 koffeinenheter per dag (motsvarande ≥ 180 mg koffein per dag).

Jämfört med blivande mödrar som konsumerade < 2 enheter koffein per dag var de justerade OR-värdena för SGA: 1,38 (95 % CI = 1,08 - 1,76), 1,50 (95 % CI = 0,96 - 2,36) och 1,87 (95 % CI = 0,84 - 4,15) för blivande mödrar som konsumerade 2-3,9, och 4-5,9, respektive ≥ 6 enheter koffein per dag (p trend $< 0,01$). Barn till mödrar som konsumerade ≥ 6 koffeinenheter per dag tenderade att ha ökad risk för att föda barn som kategoriserades som SGA. Författarnas konklusion var att detta indikerade att det fanns ett samband mellan koffeininintaget och risken att föda ett barn som kategoriserades som SGA.

Panelens kommentarer:

Panelen konstaterar att denna studie inte uppskattade koffeininintaget under graviditeten från alla källor. Panelen noterar också att referenskategori inkluderar kvinnor med koffeininintag upp till 180 mg per dag från te och kaffe, och att denna kategorisering inte gör det möjligt att undersöka eventuella samband med lägre intag av koffein i undersökningen.

Övriga kommentarer:

Instämmer med panelens kommentar. Referenskategori är alltför omfattande för att man ska kunna uttala sig om lägre intag av koffein. Dessutom kan metoden att omvandla dryckernas koffeininnehåll till koffeinenheter ifrågasättas, eftersom det också är av intresse om koffeinkällan har betydelse i sammanhanget. Det hade varit intressantare om man också presenterat data för varje enskild källa. Dessutom tycks data på intag från coladrycker o liknande saknas, vilket kan innebära att intaget av koffein har underskattats.

Samband med genetiska parametrar

McMahon et al (2014)

I en studie av McMahon et al (2014) undersöktes variationen av två alleler i två genetiska loci som har associerats med regelbundet intag av koffein – en i CYP1A1 och CYP1A2 regionen (rs2472297) och en nära AHR genen (rs6968865), och dess bidrag till variationen mellan individer i det regelmässiga koffeininintaget hos ett urval av gravida kvinnor som deltog i den longitudinella studien Avon av föräldrar och barn (ALSPAC).

Genetisk information och data om självrapporterad konsumtion av kaffe, te och cola (inklusive konsumtion av koffeinfria drycker) vid flera tidpunkter (8, 18 och 32 veckors graviditet och 2, 47, 85, 97 och 145 månader efter födseln) var tillgängliga från 4 460-7 520 kvinnor.

Studien visade att koffeininintaget ökade generellt över tid. Cola bidrog till cirka 4-11% av koffeininintaget. Båda genotyperna var, var för sig, associerade med det totala koffeininintaget och med konsumtionen av koffeininnehållande drycker (kaffe och te) vid alla tidpunkter, men inte med konsumtion av koffeinfria drycker. Andelen fenotypisk varians (d.v.s. observerad variabilitet vid

koffeinintag) som förklarades av dessa två genotyper var dock liten: CYP1A1 stod för 0,15 - 0,88%, AHR svarade för 0,04-0,048% och de båda kombinerade stod för omkring 0,16-1,28%.

Panelens kommentarer:

Huruvida variationen i alleler i dessa två genetiska loci påverkar risken för negativa födelseviktrelaterade resultatvariabler associerade med koffeinintaget under graviditeten har inte undersökts prospektivt (t ex med användning av Mendelian randomisering).

Övriga kommentarer:

Intressant studie, som bör följas upp enligt panelens kommentar.

Bilaga 5. Studier redovisade i VKM:s opinion 2015

Nedan beskrivna och kommenterade studier ligger till grund till VKMs slutsatser. VKM har även beaktat andra expertgrupper slutsatser som t.ex. EFSA:s opinion 2015 och COTs bedömning från 2008.

Metaanalyser av observationsstudier

Greenwood et al. (2014)

En metaanalys som omfattade 60 publikationer, vilka rörde 53 kohort- och fallkontrollstudier av sambandet mellan intaget av koffein och risk för spontan abort, födsel av dödfödda, förtidsbörd, låg födelsevikt och SGA utfördes av Greenwood et al. (2014).

Metaanalysen omfattade nästan 15 000 missfall hos 180 000 kvinnor, 700 dödfödda hos 120 000 kvinnor, 8 000 fall av förtidsbörd hos 110 000 kvinnor, 5 000 barn med låg födelsevikt födda av nästan 78 000 kvinnor och nästan 12 000 barn som kategoriserades som SGA födda av 160 000 kvinnor.

Olika nivåer av koffeinintag inkluderades; från icke-konsumenter till intag över 1000 mg/dag. Ett samband observerades mellan koffeinintag under graviditeten och förekomst av missfall, dödfödda, låg födelsevikt och SGA (sammanslagna uppskattningar av relativ risk från metadata med linjär dos-respons per 100 mg/dag, den relativa risken RR var 1,14 (95 % konfidensintervall: 1,10 - 1,19) per 100 mg koffein och dag). Det fanns inga tecken på samband mellan koffeinintag och förtidsbörd.

Författarna kom fram till följande slutsatser: "Sammanfattningsvis har en kombination av resultat från ett stort antal studier gjort det möjligt att kvantifiera samband mellan koffeinintag och negativa resultat i resultatvariabler för graviditet med större noggrannhet och att uppskatta ett litet men betydande samband med koffeinintag, vilket endast kan kvantifieras med tillräcklig noggrannhet genom att samla resultat från många studier".

Ett antal frågor kvarstår dock, enligt författarna, fortfarande att besvara. Till dem hör frågan om ett existerar ett kausalt samband, och att identifiera om det är koffein och/eller någon av dess metaboliter som är orsaken till de resultat man funnit eller om sambanden kan förklaras genom publiceringsbias eller om koffein bara är markör för hälsosam graviditet. Även om dessa frågor inte är lösta bekräftar resultaten av denna metaanalys enligt författarna den försiktighetsåtgärd som många länder nu tillämpar – nämligen att man rekommenderar en begränsning av koffeinintaget under graviditeten.

Författarna påpekar också att med tanke på det rör sig om små heterogena observationsstudier är det inte möjligt att dra slutsatsen att dessa samband verkligen är kausala. Det är också möjligt att de ganska måttliga, för att inte säga svaga samband, som man observerat kan förklaras av någon eller alla dessa potentiella bias.

Men författarnas åsikt är att det i detta fall finns plausibla biologiska mekanismer, bevis från djurstudier och ökande bevis från humanstudier. Denna information samt lutningen på dos-responskurvorna ger underlag för att stödja de nuvarande rekommendationerna om begränsning av

koffeinintaget under graviditeten, såsom att begränsa intaget till mindre än 200 mg per dag, som en försiktighetsåtgärd om sambanden verkligen är kausala. Författarna poängterar slutligen att även om sambanden inte är starka så är de potentiellt viktiga inom folkhälsoområdet och för spädbarn som redan har en förhöjd risk för negativa hälsoeffekter.

VKMs kommentarer:

-

Övriga kommentarer:

Mycket omfattande metaanalys som ger ett starkare statistiskt underlag. Intressant diskussion angående kausalsamband.

Observationsstudier

Li et al (2015)

I en prospektiv studie av gravida kvinnor med 15 års uppföljning av deras barn av Li et al. (2015) undersöktes sambandet mellan exponering för koffein i livmodern och risk för fetma/övervikt hos barnen. Den blivande moderns koffeinintag under graviditeten uppskattades under en personintervju som genomfördes under första eller andra trimestern. Kvinnorna blev ombedda att rapportera sitt intag av drycker sedan deras sista menstruationsperiod, inklusive koffeinhaltiga drycker. De fick frågor om vilka typer av drycker de druckit, tidpunkten för den första drycken, frekvensen och mängden intag

Koffein från alla källor räknades samman för att beräkna mängden dagligt koffeinintag, och intaget av koffein var delades in i två kategorier, i en högdos-grupp och en lågdos-grupp. För högdosgruppen var koffeinintaget >150 mg per dygn under graviditeten och för lågdos-gruppen var koffeinintaget <150 mg per dag. Med hjälp av journaler fastställdes uppgifter om vikt och höjd longitudinellt. BMI beräknades om både vikt och höjd mättes samma dag. Det genomsnittliga antalet mätningar för BMI var 17 per barn.

Sammantaget var koffeinintaget associerat med 87 % ökad risk för fetma hos barnet, och ett dos-respons-samband observerades för sambandet. Ett dos-respons samband för moderns dagliga koffeinintag visades. För intag under graviditet på <150 mg per dag var OR = 1,77 (95% konfidensintervall: 1,05-3,00) och för koffeinintag under graviditeten på >150 mg per dag, OR = 2,37 (95% konfidensintervall: 1,24-4,52) .

Ett linjärt förhållande observerades: varje enhetsökning (log₁₀-skala) i mängden intag av mödrarnas koffeinintag var associerat med 23 % ökad risk för fetma hos barnen. Dos-respons-förhållandet verkade starkare för bestående fetma än för övergående fetma och det verkade starkare för flickor än för pojkar.

VKMs kommentarer:

-

Övriga kommentarer:

Samma kritik som tidigare att man bara fokuserar på sammanräknat koffein och inte mäter samband mellan koffein från olika källor och resultatvariabel för graviditet. Risk för övervikt hos lite äldre barn

är inte en resultatvariabel som borde vara prioriterad jämfört med samband med lägre födelsevikt etc. Hur kunde man mäta dosrespons med bara två intagskategorier?

Okubo et al. (2015)

Möjliga samband mellan av den moderns blivande intag av totalt koffein (inklusive kulturspecifika huvudkällor för koffein) med resultatvariabel för graviditet bland japanska gravida kvinnor studerades av Okubo et al (2015). Studieobjekten (858 japanska kvinnor) deltog i Osaka Maternal and Child Health Study. Medianintaget av koffein under graviditeten var 258 mg per dag. De resultatvariabler för graviditet som bedömdes var låg födelsevikt (<2500 g), förtidsbörd (<37 veckors graviditet) och SGA (<10: e percentilen). De huvudsakliga koffeinkällorna var japanskt och kinesiskt te (73,5%), kaffe (14,3%), svart te (6,6 %) och läskedrycker (3,5%). De blivande mödrarnas totala koffeinintag under graviditeten var signifikant associerade med en ökad risk för prematur födsel; OR per 100 mg ökning av koffein per dag var 1,28 (95% 1,03-1,58).

VKMs kommentarer:

–

Övriga kommentarer:

Flera resultatvariabler av intresse har studerats men resultat av denna studie är ovanligt. Studier som visar samband mellan koffeinintag hos blivande mammor och ökad risk för prematur födsel är mycket sällsynta.

Sengpiel et al. (2013)

Se tidigare redogörelse för denna studie i avsnittet om EFSA (bilaga 4).

Denna riskhanteringsrapport beskriver hur Livsmedelsverket har hanterat risken med intag av koffein under graviditet och amning. Livsmedel som kan innehålla koffein är kaffe, te, coladrycker, annan läsk, energidrycker, kosttillskott och mörk choklad. Ett högt koffeinintag under graviditeten kan påverka det ofödda barnet negativt. Det är viktigt att ta hänsyn till det totala koffeinintaget per dag. Livsmedelsverket bedömer att det finns behov av begränsande konsumentråd till gravida om intag av koffein. Livsmedelsverket bedömer inte att det finns behov av riktade konsumentråd till ammande.

Livsmedelsverket är Sveriges expert- och centrala kontrollmyndighet på livsmedelsområdet. Vi arbetar för säker mat och bra dricksvatten, att ingen konsument ska bli lurad om vad maten innehåller och för bra matvanor. Det är vårt recept på matglädje.