

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

Antaget den 23. oktober 2003.

Århus Universitetshospital, Skejby Sygehus, Gynækologisk-obstetrisk Afdeling Y, og

Aarhus Universitet, Institut for Epidemiologi og Socialmedicin.

Ovenstående artikel bygger på en større litteraturgennemgang end litteraturlistens ti numre. En fuldstændig litteraturliste kan fås ved henvendelse til forfatteren.

## Litteratur

1. Sundhedsstyrelsen. Graviditet og alkohol. Forebyggelse og sundhedsfremme nr. 15. København, 1999.
2. Kodituwakku PW, Kalberg W, May PA. The effects of prenatal alcohol exposure on executive functioning. *Alcohol Res Health* 2001;25:192-8.
3. Kesmodel U, Kesmodel PS, Larsen A et al. Use of alcohol and illicit drugs among pregnant Danish women, 1998. *Scand J Public Health* 2003;31:5-11.
4. Kesmodel U. Binge drinking in pregnancy - frequency and methodology. *Am J Epidemiol* 2001;154:777-82.
5. Kesmodel U, Olsen SF. Self-reported alcohol intake in pregnancy: comparison between four methods. *J Epidemiol Community Health* 2001;55:738-45.
6. Andersen A-MN, Olsen J, Grønbæk MN. Har Sundhedsstyrelsens ændrede retningslinier om alkohol i graviditeten ændret gravide kvinders alkoholforbrug? *Ugeskr Læger* 2001;163:1561-5.
7. Kesmodel U, Kesmodel PS. Drinking during pregnancy: attitudes and knowledge among pregnant Danish women, 1998. *Alcohol Clin Exp Res* 2002;26:1553-60.
8. Kesmodel U. Self reported intake of alcohol: methods and approaches. I: Preedy VR, ed. *Comprehensive handbook of alcohol related pathology*. London: Academic Press (Elsevier) (i trykken).
9. Chan AW, Pristach EA, Welte JW et al. Use of the TWEAK test in screening for alcoholism/heavy drinking in three populations. *Alcohol Clin Exp Res* 1993;17:1182-92.
10. Russell M, Martier SS, Sokol RJ et al. Detecting risk drinking during pregnancy: a comparison of four screening questionnaires. *Am J Public Health* 1996;86:1435-9.

## Graviditet og koffein

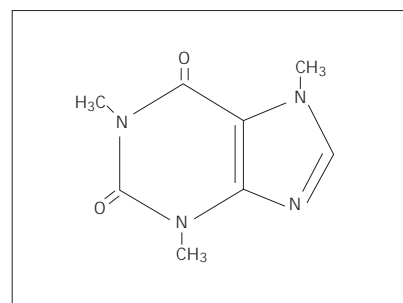
Bodil Hammer Bech & Jørn Olsen

Gennem de seneste årtier er sammenhængen mellem koffein-eksposition/koffeindrikning under graviditeten og uønskede graviditetsudfald blevet gjort til genstand for flere studier. Koffein går let over placentabarrieren og påvirker biologiske systemer hos både moderen og fosteret. Gennem graviditeten øges koffeins halveringstid fra ti timer i 17. graviditetsuge til atten timer i tredje trimester, og da hverken fosteret eller placenta kan metabolisere koffein, vil fosteret være eksponeret gennem længere tid. Man har haft formodning om, at koffeinindtagelse havde sammenhæng med lav fødselsvægt, intrauterin væksthæmning, spontan abort og dødfødsel. Nogle landes sundhedsmyndigheder har valgt at fraråde gravide kvinder at indtage koffeinholdige produkter, mens man i andre lande har en mere afventende holdning. Mange af de forskningsmæssige fund sætter de rådgivende organer i et sandt dilemma, og flere har valgt at anvende forsigtighedsprincippet i lyset af, at koffein kan undværes under graviditeten.

Koffein findes især i kaffe og te, men også i cola, kakao, chokolade og visse lægemidler. Hovedparten af koffeinindtaget vil dog typisk stamme fra kaffe. I Danmark er kaffeforbruget højt, også blandt gravide. Da mange er eksponerede, vil selv en lille risiko kunne få stor betydning.

Koffein er et plantealkaloid (1,3,7 trimethylxanthin) i familie med adenin og guanin (Fig. 1), der indgår som byggesten i DNA-strukturen. Koffein biotransformeres i leverens cytochrom P-450-system, og kun cirka 2% udskilles uomdannet i urinen hos voksne. Hos nyfødte udskilles 85% af koffeinen uomdannet i urinen, og halveringstiden er 3-4 døgn. Koffeinindholdet i en kop kaffe er ca. 100 mg, i en kop te ca. 45 mg, i ½ l cola ca. 50 mg, i en kop kakao ca. 4 mg og i 100 g mørk

Fig. 1. Koffeins kemiske opbygning.



chokolade ca. 100 mg. Koffein virker stimulerende på nervesystemet og muskulaturen og øger diuresen. I mutagentest in vivo synes koffein at have en svag mutagen effekt.

### Medfødte misdannelser

I dyreforsøg er der vist en sammenhæng mellem koffeinindtag og medfødte misdannelser, men den teratogene effekt afhænger af administrationsmåden. Ved administration af koffein som enkelt dosis via sonde eller intraperitonealt hos rotter er der påvist teratogen effekt ved en koncentration på 100 mg/kg/dag eller derover. Administreres koffeinen derimod over hele dagen i drikkevandet eller føden, skal dosis op på 330 mg/kg/dag for at være teratogen [1]. Denne dosis vil for et menneske der vejer 60 kg svare til cirka 200 kopper kaffe daglig. De typiske malformationer blandt rotter er ektodaktyli, ganespalte og forsinkelse af ossifikation i ekstremiteter og sternum.

I enkelte observationelle studier har man fundet en sammenhæng mellem koffeinindtag og medfødte misdannelser hos mennesker, disse studier er dog karakteriseret ved man-

gelfuld kontrol for potentielle konfoundere. I veltilrettelagte studier med udtalt konfounderkontrol har man ikke påvist en sammenhæng mellem kaffeforbrug og medfødte misdannelser [2], men i hovedparten af studierne har man anvendt retrospektive eksponeringsdata. Alle studierne omhandler udelukkende misdannelser, der ses ved fødslen – ikke medfødte misdannelser, der fører til abort.

På baggrund af den eksisterende litteratur er der ikke noget, der tyder på, at koffeinindtag i graviditeten øger risikoen for medfødte misdannelser, men der er fortsat brug for store prospektive studier.

### Føtal død

En sund graviditet med en god placentafunktion ledsages ofte af kvalme og aversion mod visse nydelsesmidler, heriblandt kaffe. Højrisikograviditeter (med dårlig placentafunktion og øget abortrisiko) ledsages sjældnere af kvalme og derfor måske heller ikke af en reduktion i kaffeforbruget. En sammenhæng mellem kaffedrikning og spontan abort og måske også dødfødsel kan derfor være et epifænomen til et graviditetsforløb, der gik skævt af helt andre grunde.

Endvidere fører fosterdød sjældent til, at fosteret udstødes med det samme. Hvis aversionen mod kaffe forsvinder i tilslutning til fosterdød, vil man registrere et øget kaffeforbrug, der ligger umiddelbart, før den spontane abort finder sted. Dette kan føre til en misfortolkning af årsagsretningen (fra fosterdød til eksponering – og ikke omvendt).

I flere observationelle studier har man vist en sammenhæng mellem koffeinforgbrug under graviditeten og risikoen for spontan abort ved et forbrug over 300 mg koffein daglig [3], men ikke alle [4]. I enkelte studier har man taget højde for kvalme i analyserne, og i hovedparten finder man en sammenhæng mellem koffeinforgbrug og risikoen for spontan abort; i to af studierne dog kun for kvinder, der rapporterede om kvalme i graviditeten. I en tidligere undersøgelse baseret på biomarkører for koffeinindtag fandt man også et sammenfald mellem koffeinindtaget og spontan abort, men kun for kvinder med det højeste kaffeforbrug.

I et enkelt studie har man studeret sammenhængen mellem kaffeforgbrug i graviditeten og risikoen for dødfødsel [5]. I dette studie vistest det, at kvinder, der drak otte eller flere kopper kaffe daglig, havde dobbelt så stor hyppighed af dødfødsel som kvinder, der ikke drak kaffe.

Den samlede litteratur indikerer, at et koffeinforgbrug på mere end 300 mg pr. dag tidligt i graviditeten har vist sig at hænge sammen med forekomsten af spontan abort og dødfødsel. Det er dog fortsat uklart, om disse sammenhænge er kausale, og hvis det er tilfældet, om de skyldes koffein.

### Præterm fødsel, fødselsvægt og intrauterin væksthæmning

I størsteparten af undersøgelser om præterm fødsel og højt koffein- eller koffeinforgbrug under graviditet har der ikke kunnet påvises nogen sammenhæng. I metodologiske svage stu-

dier er der dog vist en sammenhæng. Der er i dag ikke evidens for at tro, at man kan reducere hyppigheden af præterm fødsel ved at nedsætte forbruget af kaffe eller koffein.

De bedste epidemiologiske studier viser, at kvinder med et stort koffeinindtag (>300 mg pr. dag) føder børn med en fødselsvægt, der er 50-200 g lavere end kvinder med et lavt koffeinforgbrug gør [6]. I enkelte af studierne har man især fundet denne effekt blandt rygere. Ikke alle undersøgelser har vist effekt. Flere af de negative studier er relativt små og har en dårlig konfounderkontrol.

Et stort dagligt koffeinindtag blandt gravide har vist sig at hænge sammen med en øget risiko for at føde børn med lav fødselsvægt (<2.500 g) og/eller børn, der er *small for gestational age* [7]; i to studier blev denne effekt kun påvist hos rygere. I nyere studier er der ikke påvist nogen sammenhæng [6]. I en tidligere undersøgelse baseret på biomarkører for koffeinindtag fandt man en sammenhæng med *small for gestational age*, men kun for rygere.

Koffeins betydning for vækstretardering er fortsat kontroversiel, men på baggrund af litteraturen er der ikke noget der tyder på, at et forbrug på under 300 mg koffein daglig har betydning for fosterets vækst.

### Langtidseffekter

Studier angående langtidseffekterne af prænatal koffeineksponeering er sparsomme. I dyrestudier har man påvist, at prænatal koffeineksponeering øger incidensen af apnø blandt nyfødte [8] og påvirker deres adfærd [9].

I to studier med mennesker har man set på risikoen for vuggedød (*sudden infant death syndrome*). I et retrospektivt studie fra New Zealand har man vist, at risikoen for vuggedød er højere for børn født af kvinder, der har et højt kaffeforgbrug [10]. I et nordisk studie har man ikke fundet nogen signifikant sammenhæng, men dog en korrigeret odds-ratio for kvinder med et højt forbrug (>400 mg pr. dag) på 1,6 (95% konfidensinterval 1,0-2,5 p=0,053) [11].

I en kohorte med syv års opfølgningstid fandtes der ingen sammenhæng mellem prænatal koffeineksponeering og opmærksomhed eller intelligenskvotient blandt syvårige [12].

Der er på nuværende tidspunkt brug for store og veltilrettelagte studier for at afgøre, om prænatal koffeineksponeering har en langtidseffekt på cerebrale eller andre organfunktioner.

### Kommentarer

Årsagen til den manglende konsistens i resultaterne kan være flere. Nogle har anvendt data af dårlig kvalitet. Nogle har set på forbruget i første trimester, andre på forbruget i tredje trimester eller et gennemsnitligt forbrug i hele graviditeten. I nogle studier har man undersøgt effekten af det samlede koffeinforgbrug, mens man i andre kun har set på kaffe.

Kaffe indeholder mange andre komponenter end koffein, og koffeinindholdet i kaffe varierer i forhold til brygningsmetode, koffeintype og den anvendte mængde kaffe. Robusta-

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

kaffe indeholder f.eks. dobbelt så meget koffein som arabica-kaffe. Kvinder med et højt kaffeforbrug ryger mere, har et højere alkoholforbrug, spiser en anden kost og er mere stressede end andre kvinder. Endelig har mange studier været for små og for metodologisk svage.

Genetiske faktorer kan også have betydning for de inkonsistente fund. Kaffeinkoncentrationen i kroppen afhænger både af den mængde, der indtages, og af hastigheden hvormed det metaboliseres. Leverenzymet cytochrom P-450 1A2 spiller den primære rolle i nedbrydningen af koffein, men også andre enzymer er involveret; bl.a. N-acetyltransferase (NAT2). Der er fundet genetiske forskelle i disse enzymer, der medfører ændret enzymaktivitet og derved påvirker den farmakologiske dosis af koffein.

For at afklare, om nogle af de iagttagne effekter skyldes koffein, har vi gennemført et randomiseret studie af indtaget af kaffe med og uden koffein blandt 1.000 gravide. Studiet skal belyse, om koffein har nogen betydning for fosterets vækst. Dette studie er nu i analysefasen.

Den eksisterende litteratur giver ikke evidens for, at et forbrug op til 300 mg koffein daglig har betydning for fosteret. Vi mener, det er rimeligt at anvende forsigtighedsprincippet og anbefale, at gravide begrænser forbruget af koffein til maks. 300 mg daglig svarende til tre kopper kaffe eller seks kopper almindelig te. Andre former for koffeinholdige produkter (bortset fra visse lægemidler) har så lavt et indhold af koffein, at de ikke giver anledning til bekymring.

Korrespondance: *Bodil Hammer Bech*, Center for Epidemiologisk Grundforskning, Aarhus Universitet, Vennelyst Boulevard 6, DK-8000 Århus C.

Antaget den 8. oktober 2003.

Aarhus Universitet, Center for Epidemiologisk Grundforskning.

## Litteratur

1. Nehlig A, Debry G. Potential teratogenic and neurodevelopmental consequences of coffee and caffeine exposure: a review on human and animal data. *Neurotoxicol Teratol* 1994;16:531-43.
2. Leviton A, Cowan L. A review of the literature relating caffeine consumption by women to their risk of reproductive hazards. *Food Chem Toxicol* 2002;40:1271-310.
3. Wen W, Shu XO, Jacobs DR Jr. et al. The associations of maternal caffeine consumption and nausea with spontaneous abortion. *Epidemiology* 2001;12:38-42.
4. Fenster L, Hubbard AE, Swan SH et al. Caffeinated beverages, decaffeinated coffee, and spontaneous abortion. *Epidemiology* 1997;8:515-23.
5. Wisborg K, Kesmodel U, Bech BH et al. Maternal consumption of coffee during pregnancy and stillbirth and infant death in first year of life: prospective study. *BMJ* 2003;326:420.
6. Bracken MB, Triche EW, Belanger K et al. Association of maternal caffeine consumption with decrements in fetal growth. *Am J Epidemiol* 2003;157:456-66.
7. Rondo PH, Rodrigues LC, Tomkins AM. Coffee consumption and intrauterine growth retardation in Brazil. *Eur J Clin Nutr* 1996;50:705-9.
8. Tye K, Pollard I, Karlsson L et al. Caffeine exposure in utero increases the incidence of apnea in adult rats. *Reprod Toxicol* 1993;7:449-52.
9. Ajarem JS, Brain PF. Prenatal caffeine exposure modifies behavioural responses in mice. *Behav Pharmacol* 1993;4:541-4.
10. Ford RP, Schluter PJ, Mitchell EA et al. Heavy caffeine intake in pregnancy and sudden infant death syndrome. *New Zealand Cot Death Study Group. Arch Dis Child* 1998;78:9-13.
11. Alm B, Wennergren G, Norvenius G et al. Caffeine and alcohol as risk factors for sudden infant death syndrome. *Nordic Epidemiological SIDS Study. Arch Dis Child* 1999;81:107-11.
12. Barr HM, Streissguth AP. Caffeine use during pregnancy and child outcome: a 7-year prospective study. *Neurotoxicol Teratol* 1991;13:441-8.

## Astma hos gravide

Celeste Michala Porsbjerg & Vibeke Backer

### Resumé

Den høje og stadigt stigende forekomst af astma gør sygdommen til den hyppigste prægestationelle medicinske lidelse hos gravide kvinder, og kendskab til astmabehandling under graviditet er således relevant for alle læger, der jævnlig er i kontakt med gravide kvinder. Udenlandske undersøgelser tyder på, at gravide generelt får en ringere astmabehandling end ikkegravide, hvilket blandt andet skyldes tilbageholdenhed over for behandling med kortikosteroider. Den største risiko for moderen og hendes foster består i dårligt kontrolleret astma, hvorfor den gravide skal forsikres om vigtigheden og sikkerheden af den anvendte astmamedicin.

Astma hos gravide skal behandles som hos ikkegravide, idet anvendelse af præparater såsom kort- og langtidsvirkende beta<sub>2</sub>-agonister, inhalationssteroider og methylxanthiner i de normale terapeutiske doser ikke synes at være behæftet med risiko. Eksisterende behandling med leukotrienantagonister samt pågående immunterapi kan fortsættes, men bør ikke påbegyndes under graviditet.

Astma forekommer i dag hos 5-10% af den yngre danske befolkning og repræsenterer således den hyppigste prægestationelle lidelse hos gravide kvinder, hvorfor læger og andet sundhedspersonale, der har kontakt med gravide kvinder, bør have et vist kendskab til astmabehandling og betydningen for graviditeten [1-4].

Udenlandske undersøgelser har vist, at velbehandlet astma i modsætning til svær og underbehandlet astma ikke øger risikoen for komplikationer for moder og barn under graviditet, fødsel og puerperium [4]. Trods gode behandlingsmuligheder underbehandles gravide kvinder med astma imidlertid fortsat og har som følge heraf flere komplikationer relateret til deres astma [5, 6].

### Metoder

Der blev foretaget en litteratursøgning i MEDLINE på perioden 1966-2002. Søgeord: *pregnancy og asthma*.