

# Koffein og fødselsvægt

## Et randomiseret kontrolleret studie – sekundærpublikation

Læge Bodil Hammer Bech, Læge Carsten Obel,  
overlæge Tine Brink Henriksen & professor Jørn Olsen

Aarhus Universitet, Institut for Folkesundhed,  
Afdeling for Epidemiologi og Afdeling for Almen Medicin,  
Århus Sygehus, Perinatal Epidemiologisk Forskningsenhed,  
Afdeling for Obstetrik og Pædiatri, og  
UCLA, Department of Epidemiology, School of Public Health

### Resume

Vi studerede koffeins betydning for fosterets vækst i et dobbelt-blindt studie, hvor gravide blev randomiseret til to grupper, der henholdsvis fik koffeinholdig kaffe og koffeinfri kaffe. Vi fandt ingen forskel i gennemsnitlig fødselsvægt eller gennemsnitlig gestationsalder mellem børn af mødre, der var randomiseret til koffeinholdig og koffeinfri kaffe. Studiet viste, at en moderat reduktion af koffeinindtaget i sidste halvdel af graviditeten ikke har indflydelse på den gennemsnitlige fødselsvægt eller gestationsalderen hos børn af gravide, der ikke ryger.

I flere undersøgelser har man fundet en sammenhæng mellem et højt koffeinindtag og risikoen for spontan abort, dødfødsel og reduceret fødselsvægt, mens man i andre undersøgelser ikke har kunnet bekræfte denne sammenhæng [1]. Koffein passerer let placentabarrieren og påvirker biologiske systemer hos både moderen og fosteret. Halveringstiden for koffein stiger især i sidste halvdel af graviditeten, og fosteret har svært ved at metabolisere koffein [2, 3]. Kvinder, der har et højt kaffeforbrug, adskiller sig potentielt på mange områder fra kvinder, der ikke drikker kaffe eller kun drikker lidt kaffe. De ryger mere, har et højere alkoholforbrug og en kortere uddannelse [4]. På trods af forsøg på at kontrollere for disse faktorer er der alligevel grænser for, hvor god denne kontrol kan blive i ikkeeksperimentelle studier. I enkelte lande har man valgt at fraråde gravide at indtage koffeinholdige drikkevarer.

Vi gennemførte et randomiseret dobbeltblindt studie for at undersøge effekten på fødselsvægt og gestationsalder af at reducere koffeinindtaget.

### Metode

Fra april 1996 til april 1998 inviterede vi kvinder til studiet fra Den Århusianske Fødselskohorte [5] og fra april 1998 til januar 2002 fra Den Nationale Fødselskohorte Bedre Sundhed for Mor og Barn [6]. Kvinder, der drak mindst tre kopper kaffe dagligt, var dansktalende, endnu ikke 20 uger henne i graviditeten, ikke havde nyresygdom, diabetes, epilepsi eller stof-

skiftesygdom, ikke tidligere havde født præterm (gestationsalder < 37 fulde uger) eller ikke havde født et barn med fødselsvægt under 2.500 g, blev tilbudt deltagelse i projektet. Kvinder, der accepterede deltagelse, fik skriftlig information om projektet og en samtykkeerklæring. Efter modtagelse af samtykkeerklæringen blev deltagerne randomiseret til at modtage enten pulverkaffe med koffein eller pulverkaffe uden koffein. Kaffen blev købt i identiske glas uden etiketter fra fabrikanten og pakket i kasser med seks glas af samme type i hver kasse.

På en computer blev der genereret et randomiseringsnummer for balancerede blokke a seks, og efterfølgende fik kaffekasserne påført label med dette randomiseringsnummer. Kvinden blev registreret med det randomiseringsnummer, der var anført på den kasse, hun fik tilsendt. Hverken deltagerne eller projektkoordinatorerne var klar over, hvilken type kaffe den enkelte kvinde fik tilsendt. Efterspurgte den gravide kvinde mere kaffe i løbet af graviditeten, fik hun tilsendt den næste kasse i rækken af de resterende kaffekasser, der type-mæssig matchede den første kasse, hun havde fået. Typen blev afgjort af personer, der ikke havde kontakt med deltagerne. Randomiseringskoden blev først brudt efter afslutningen af dataanalyserne.

Kvinderne blev bedt om at erstatte deres indtag af kaffe med den udleverede kaffe. For at registrere det daglige indtag af kaffe, andre koffeinholdige drikkevarer (te, kakao og cola) og rygestatus telefoninterviewede vi kvinderne tre gange i graviditeten. Interviewene var fastlagt til at finde sted i gestationsuge 20, 25 og 34 samt fire uger efter terminsdatoen. I det sidste interview spurgte vi kvinderne, hvilken type kaffe de troede, de havde fået udleveret.

Alle deltagerne blev koblet til Medicinsk Fødselsregister for at få data om de primære udfaldsmål fødselsvægt og gestationsalder samt data om længde, hovedomfang, abdominalomfang, placentavægt og apgarscore. Hvis data manglede i Medicinsk Fødselsregister, brugte vi de oplysninger, som moderen havde afgivet i interviewet efter fødslen (n = 29).

### Statistik

Data blev analyseret efter *intention to treat* blindet for kaffeeksponeringen. Vi justerede for a priori valgte potentielle konfoundere med association til fødselsvægt eller gestationsalder: gestationsalder (i analyse af fødselsvægt), prægravid *body mass index*, paritet og rygning ved inklusion. Vi anvendte variansanalyser (ANOVA) til de justerede analyser. Risikoen for præterm fødsel, *small for gestational age* (SGA) og apgar-

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | SEKUNDÆRPUBLIKATION

**Tabel 1.** Gennemsnitlig forskel i antropometriske data for levende enkeltfødte af mødre, der var randomiseret til koffeinfri eller koffeinholdig kaffe. Forskel er for koffeinfri minus koffeinholdig gruppe. Antallet af børn varierer på grund af manglende data.

Variabler	Vedrørende gestationsalder					Vedrørende gestationsalder, paritet, prægravid body mass index og rygning på inklusionstidspunktet	
	antal børn	koffeinfri gruppe	koffeinholdig gruppe	ikke-justeret forskel	justeret forskel (95% KI)	antal børn	justeret forskel (95% KI)
Fødselsvægt	1.150	3.519 g	3.539 g	-19,4 g	4,6 (-53,5-62,7) g	1.112	16,3 (-40,0-72,6) g
Gestationsalder	1.153	279,3 d	280,2 d	-0,92 d	-0,92 (-2,45-0,61) d	1.115	-1,31 (-2,87-0,25) d
Fødselslængde	1.146	51,9 cm	52,0 cm	-0,14 cm	-0,05 (-0,30-0,21) cm	1.108	-0,03 (-0,29-0,22) cm
Ponderal indeks	1.145	2,5	2,5	0,01	0,01 (-0,02-0,04)	1.107	0,02 (-0,01-0,05)
Hovedomfang	1.006	35,1 cm	35,1 cm	0,03 cm	0,07 (-0,14-0,27) cm	974	0,11 (-0,10-0,32) cm
Abdominalomfang	979	33,4 cm	33,4 cm	-0,03 cm	-0,001 (-0,27-0,27) cm	949	0,07 (-0,19-0,33) cm
Placentavægt	984	659 g	673 g	-14,7 g	-11,3 (-31,0-8,4) g	954	-10,6 (-30,5-9,3) g

KI = konfidensinterval

score < 7 fem minutter efter fødslen blev vurderet på baggrund af logistisk regressions-analyser.

For at vurdere, om kvinder, der fik koffeinfri kaffe, øgede deres indtag af andre koffeinholdige drikkevarer, beregnede vi et gennemsnitligt koffeinindtag i begge randomiseringsgrupper på baggrund af data fra telefoninterviewene.

### Resultater

I alt blev 1.207 kvinder randomiseret. Efterfølgende ekskluderede vi to kvinder, fordi de ved en fejl var blevet registreret med det samme randomiseringsnummer. I alt otte kvinder deltog to gange, og deres anden graviditet blev ekskluderet. Efter ekskludering endte vi med 568 kvinder, der var randomiseret til kaffe med koffein, og 629 kvinder, der var randomiseret til koffeinfri kaffe. I analyserne inkluderede vi kun enkeltfødsler af levende barn  $n = 1.153$  (552 i koffeinholdig gruppe og 601 i koffeinfri gruppe). Af disse forlod 28 kvinder, der var randomiseret til koffeinholdig kaffe, og 54 kvinder, der var randomiseret til koffeinfri kaffe, undersøgelsen. Vi havde oplysninger om fødslen for de kvinder, der forlod studiet, så de indgik i analyserne, i de grupper, de oprindeligt blev randomiseret til.

### Primæranalyser

Kvinder, der var randomiseret til koffeinholdig kaffe, havde et højere gennemsnitligt indtag af koffein. Den gennemsnitlige forskel i koffeinindtag mellem de to grupper var 182 mg pr. dag. Indtaget af koffein fra te, cola og kakao var minimalt i begge randomiseringsgrupper.

Fødselsvægten for børn født af kvinder, der var randomiseret til koffeinholdig kaffe, var i gennemsnit 3.539 g (standarddeviation (SD) 604 g) sammenlignet med 3.519 g (SD 607 g) for børn født af mødre, der var randomiseret til koffeinfri kaffe. Efter justering for determinanter for fødselsvægt registreret ved inklusionen var den gennemsnitlige forskel (koffeinfri - koffeinholdig) i fødselsvægt 16 g (95% konfidensinterval (KI): -40, 73) (Tabel 1). Vi fandt ingen signifikant forskel i gestationsalder mellem de to grupper ( $p = 0,48$ ).

### Sekundæranalyser

Forskellen i fødselsvægt blev ikke modificeret af kaffeindtag ved inklusion eller kompliance, men rygning havde måske en betydning. Kvinder, der røg mere end ti cigaretter dagligt ved inklusionen og var randomiseret til koffeinholdig kaffe, fødte børn med en gennemsnitlig fødselsvægt, der var 263 g (95% KI: 97,430) lavere end kvinder, der røg mere end ti cigaretter dagligt og var randomiseret til koffeinfri kaffe (Tabel 2). For kvinder, der røg mere end ti cigaretter dagligt, var den gennemsnitlige forskel i koffeinindtag mellem de to randomiseringsgrupper 242 mg pr. dag. For ikkerygere var den gennemsnitlige forskel 154 mg pr. dag.

Vi fandt ingen statistisk signifikant forskel i risikoen for præterm fødsel, SGA eller apgarscore < 7 mellem de to grupper.

### Kompliance

I gestationsuge 34 drak 53% af kvinderne i gruppen, der fik koffeinholdig kaffe, og 45% af kvinderne i gruppen, der fik koffeinfri kaffe, < 1 kop pr. dag af anden koffeinholdig kaffe; 24% i hver gruppe drak 1-3 kopper pr. dag af anden kaffe og henholdsvis 9% i gruppen, der fik koffeinholdig kaffe, og 8% i gruppen, der fik koffeinfri kaffe, drak > 3 kopper pr. dag af anden kaffe. Vi manglede data om indtag af anden kaffe i gestationsuge 34 for 18% af deltagerne.

### Blinding

I gruppen, der fik koffeinholdig kaffe, gættede 35% af kvinderne typen af den udleverede kaffe mod 49% i gruppen, der fik koffeinfri kaffe; 22% i gruppen, der fik koffeinholdig kaffe, og 20% i gruppen, der fik koffeinfri kaffe, vidste ikke, hvilken type kaffe de havde fået udleveret.

### Kommentarer

I dette studie var vi ikke i stand til at dokumentere en effekt af koffein på fødselsvægt eller gestationsalder.

De to grupper var sammenlignelige ved starten af studiet, og i modsætning til ikkeeksperimentelle studier er risikoen for

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | SEKUNDÆRPUBLIKATION

**Tabel 2.** Forskel i fødselsvægt og gestationsalder mellem levende enkeltfødte børn af mødre, der var randomiseret til koffeinfri eller koffeinholdig kaffe, stratificeret for kaffeforbrug ved inklusion, kompliance og rygning ved inklusion. Forskel er for koffeinfri minus koffeinholdig gruppe.

Variabler	Vedrørende fødselsvægt			Vedrørende gestationsalder		
	antal kvinder <sup>a</sup>	gennemsnitlig forskel <sup>b</sup> (95% KI)	p-værdi <sup>c</sup>	antal kvinder <sup>a</sup>	gennemsnitlig forskel <sup>d</sup> (95% KI)	p-værdi <sup>c</sup>
<b>Kaffeforbrug ved inklusion, kopper pr. dag</b>						
≤ 3	131	-31 (-202-240) g	0,40	131	-2,50 (-7,4-2,3) år	
4-7	480	7 (-78-92) g		482	-0,27 (-2,6-2,0) år	
> 7	497	57 (-28-142) g		498	-2,06 (-4,5-0,3) år	
Missing data	4			4		
<b>Forbrug af anden koffeinholdig kaffe, kopper pr. dag<sup>e</sup></b>						
0	283	-9 (-125-107) g	0,24	283	0,38 (-2,0-2,8) år	0,35
< 1	266	-39 (-150-72) g		267	-1,45 (-0,8-3,7) år	
1-3	271	115 (3-226) g		271	-1,65 (-4,3-1,0) år	
4-7	76	-120 (-354-113) g		76	-0,41 (-5,1-4,3) år	
≥ 8	21	92 (-475-659) g		21	-4,39 (-18,1-9,4) år	
Missing data	195	152 (9-295) g		197	-2,40 (-8,5-3,7) år	
<b>Rygning ved inklusion (cigaretter pr. dag)</b>						
Ikkeryger	692	-48 (-118-23) g	< 0,001	694	-0,44 (-2,5-1,6) år	0,5
1-10	272	36 (-78-149) g		272	-1,80 (-4,9-1,3) år	
> 10	148	263 (97-430) g		149	-4,19 (-8,4-0,01) år	

a) Antal med data på alle kovariater og udfaldsmål.

b) Justeret for paritet, rygning, prægravid *body mass index* og gestationsalder.

c) Test for interaktion.

d) Justeret for paritet, rygning og prægravid *body mass index*.

e) Forbrug på tidspunkt for 3. interview (median gestationsuge 35).

residualkonfundering fra ukendte faktorer beskeden. Forskellen i koffeinindtag mellem de to grupper var på 182 mg, hvilket svarer til næsten tre kopper pulverkaffe. Vi kan dog ikke afvise, at en større reduktion i koffeinindtag ville have ført til en øgning af fødselsvægten.

Vores fund for rygerne kan skyldes tilfældighed, men de kan også skyldes, at rygere metaboliserer koffein hurtigere end ikkerygere. Rygning inducerer CYP1A2-enzymet, der er det primære enzym i metabolismen af koffein. I et tidligere studie fandt man, at koncentrationen i serum af koffeinmetabolitten paraxanthin var associeret med fostervækst, mens serumkoffein ikke var [7]. I et nyere studie har man påvist, at det er aktiviteten af CYP1A2, der har betydning for fostervækst; jo hurtigere koffein metaboliseres, jo højere koncentration i serum af paraxanthin, og jo højere risiko for intrauterin væksthæmning [8].

Studiet blev udført i sidste halvdel af kvindernes graviditet, hvor øgningen i fosterets vægt er størst. Hvis koffein har indflydelse på fødselsvægten via mekanismer, der kun finder sted i første halvdel af graviditeten, har vi ikke haft mulighed for at påvise det i dette studie.

Ydermere kan vi ikke afvise, at andre stoffer i kaffe kan have haft en indflydelse på fødselsvægten.

#### Litteratur

1. Bech BH, Olsen J. Graviditet og koffein. Ugeskr Læger 2003;165:4543-5.
2. Aldridge A, Bailey J, Neims AH. The disposition of caffeine during and after pregnancy. Semin Perinatol 1981;5:310-4.
3. Aldridge A, Aranda JV, Neims AH. Caffeine metabolism in the newborn. Clin Pharmacol Ther 1979;25:447-53.
4. Olsen J, Overvad K, Frische G. Coffee consumption, birthweight, and reproductive failures. Epidemiology 1991;2:370-4.
5. Orskou J, Henriksen TB, Kesmodel U et al. Maternal characteristics and lifestyle factors and the risk of delivering high birth weight infants. Obstet Gynecol 2003;102:115-20.
6. Olsen J, Melbye M, Olsen SF et al. The Danish National Birth Cohort – its background, structure and aim. Scan J Pub Health 2001;29:300-7.
7. Klebanoff MA, Levine RJ, Clemens JD et al. Maternal serum caffeine metabolites and small-for-gestational age birth. Am J Epidemiol 2002;155:32-7.
8. Grosso LM, Triche EW, Belanger K et al. Caffeine metabolites in umbilical cord blood, cytochrome P-450 1A2 activity, and intrauterine growth restriction. Am J Epidemiol 2006;163:1035-41.

Korrespondance: *Bodil Hammer Bech*, Aarhus Universitet, Afdeling for Epidemiologi, Institut for Folkesundhed, DK-8000 Århus C. E-mail: bhb@soci.au.dk

Antaget: 25. april 2007

Interessekonflikter: Ingen angivet

This article is based on a study first reported in the BMJ 2007; 334:409-13.