

Evidenstabel - Hvilken mulig effekt har kvinders indtag af kaffe/koffein på fekunditeten?

Forfatter, år, land, tidsskrift	Studiedesign	Intervention/eksponering	Reference	Udfald	Bias	Risiko-estimat (max eksponering)	Evidensniveau
<p>Alderete et al.</p> <p>1995</p> <p>USA</p>	<p>Historisk kohorte studie, interview baseret, inkluderet ved graviditetsundersøgelser.</p> <p>N = 1,341 primigravida gifte kvinder.</p> <p>Inklusionskriterie: Regelmæssig menstruation. Ønske om graviditet.</p> <p>Studieperiode: 1956-1966.</p>	<p>Antal kopper kaffe/dag: < 1, 1-3, > 3</p>	<p>Aldrig indtag af kaffe.</p>	<p>Fekunditet: chance for at blive gravid i måned > 3 vs ≤ 3, > 6 vs ≤ 6, > 12 vs ≤ 12</p>	<p>Mangler information om: hyppighed af samleje.</p> <p>Kun de som blev gravide er inkluderet.</p> <p>30% ekskluderet grunder manglende information om seneste brug af prævention.</p> <p>Ikke andre kilder til koffein end kaffe.</p> <p>Recall bias.</p>	<p>Resultat: Ingen association.</p> <p><u>Ikke rygere, 3 kopper kaffe</u></p> <p>TTP > 3 vs ≤ 3 måneder aOR 1.0 (0.4; 1.2)</p> <p>> 6 vs ≤ 6 måneder aOR 1.0 (0.7; 1.6)</p> <p>> 12 vs ≤ 12 måneder aOR 1.2 (0.7; 2.1)</p> <p>Justeret for: alder, BMI, uddannelsesniveau, brug af hormonel prævention, alkoholforbrug, mand rygning, indkomst, planlagt graviditet ja/nej, reproduktiv-, immun- eller endokrin sygdom.</p> <p>Stratificeret for: rygning/ikke-rygning samt sygdom/ikke sygdom i det reproduktive system.</p>	<p>Moderat ⊕⊕⊕○</p> <p>Justeret for relevante confounders.</p>
<p>Bolumar et al.</p> <p>1997</p> <p>Danmark, Tyskland,</p>	<p>Retrospektivt multicenter kohorte studie, interview om eksponering + andre faktorer som var til stede ved tidspunktet hvor kvinden startede</p>	<p>Mg koffein/dag (kaffe, te, cola): 0-100, 101-300, 301-500, ≥ 500</p> <p>Kaffe = 115-130 mg/kop</p>	<p>0-100 mg koffein/dag</p> <p>Aldrig indtag af kaffe</p>	<p>Subfekunditet: risiko for ≥ 9.5 måneder til graviditet.</p> <p>TTP: sandsynlighed for graviditet per</p>	<p>Ikke justeret for uddannelse, alkoholforbrug, hyppighed af samleje, i analyse med signifikant resultat ydermere ikke justeret for arbejdsstatus.</p>	<p>Resultat: variabel sammenhæng, kun øget risiko for subfekunditet ved første graviditet, ingen sammenhæng ved anden graviditet.</p> <p><u>Første graviditet</u> Subfekunditet, > 500 mg/dag</p>	<p>Moderat ⊕⊕⊕○</p> <p>Justeret for relevante confounders.</p>

<p>Italien, Polen og Spanien</p> <p>American Journal of Epidemiology</p>	<p>med at forsøge at blive gravid.</p> <p>N = 3,092 tilfældig udvalgt kvinder fra folkeregistre, 25-44 år.</p> <p>Studieperiode: 1991-1993.</p>	<p>(afhængig af land)</p> <p>Te = 50 mg/kop Cola = 40 mg/kop</p> <p>Antal kopper kaffe/dag: 1-2, 3-4, ≥ 5</p>		<p>måned (0-3.4, 3.5-9.4, 9.5-15.4, ≥ 15.5)</p>	<p>Retrospektiv dataindsamling, nogle gange spørgsmål om eksponering år tilbage.</p> <p>Recall bias</p>	<p>Både rygere og ikke-rygere (korrigeret for rygning): aOR 1.45 (1.01-2.04)</p> <p>Ikke-rygere: aOR 1.38 (0.85; 2.23)</p> <p>Rygere: aOR 1.56 (0.92; 2.63)</p> <p><u>Seneste graviditet</u> Subfekunditet, > 500 mg/dag aOR 1.32 (0.94-1.86)</p> <p>Subfekunditet, ≥ 5 kopper/dag aOR 1.26 (0.91-1.74)</p> <p>TTP > 500 mg/dag aHR 0.91 (0.79-1.06)</p> <p>TTP ≥ 5 kopper/dag aHR 0.92 (0.80-1.06)</p> <p>Justeret for: brug af p-piller i løbet af de seneste 12 mdr, arbejdsstatus, rygning, paritet, alder, land.</p>	
<p>Caan et al.</p> <p>1998</p> <p>USA</p> <p>American Journal of Public Health</p>	<p>Prospektivt kohorte studie, follow-up 12 mdr eller til 1 mdr efter positiv grav test, månedligt spørgeskema om mad indtag.</p> <p>N = 187 kvinder, 737 cykli.</p>	<p>Mg koffein/dag (kaffe, te, koffeinholdig soda): ≤ 10.4, 15.5-106.8, > 106.8</p> <p>Almindelig kaffe = 104 mg/servering Te 36 mg/servering</p>	<p>≤ 10.4 mg/dag</p>	<p>Fekunditet: Chance for at bliver gravid i cyklus 1-3, 4-6, 7-12, samt generelt chance for graviditet</p>	<p>Få kvinder, desuden 48 kvinder droppede ud før 1 år</p>	<p>Resultat: Ingen sammenhæng.</p> <p><u>> 106.8 mg koffein/dag</u></p> <p>Cyklus 1-3: aOR 1.55 (0.72; 3.34)</p> <p>Cyklus 4-6: aOR 0.73 (0.30; 1.77)</p> <p>Cyklus 7-12 aOR 0.64 (0.24; 1.71)</p>	<p>Moderat ⊕⊕⊕○</p> <p>Justeret for relevante confounders.</p>

	<p>Inklusionskriterie: forsøg på graviditet ≤ 3 mdr.</p> <p>Eksklusionskriterie: kvinder der ammede eller par med infertilitets problemer.</p> <p>Studieperiode: ??</p>	<p>Caffeinindholdig soda = 40 Diet caffeinindholdig soda = 52</p> <p>Antal kopper/dag</p>	Intet dagligt indtag			<p>Generel chance for graviditet aOR 1.09 (0.63; 1.89)</p> <p>Justeret for: alder BMI, tidligere graviditet, hyppighed af samleje, rygning, alkohol indtag.</p>	
<p>Chavarro</p> <p>2009</p> <p>USA</p> <p>Epidemiology</p>	<p>Retrospektivt follow-up studie med dataindsamling fra spørgeskemaer hver 2. år, fulgt indtil rapporteret infertilitet, menopause, sterilisation.</p> <p>N = 18,555 sygeplejersker fra 24-42 år som forsøgte/blev gravide i løbet af 8 år.</p> <p>Eksklusionskriterie: infertilitets historie, type 1 diabetes.</p> <p>Studieperiode: 1991-1999.</p>	<p>Mg koffein /dag (kaffe, te, koffeinholdig soda)</p> <p>≤ 30, 31-81, 83-160, 161-332, ≥ 333 g/dag,</p> <p>Ikke defineret hvordan indtag er udregnet</p>	≤ 30 g/dag	Risiko for at få diagnosen ovulatory disorder infertility.	<p>Meget detaljeret information om mad/drikke indtag.</p> <p>Kost registrering er sket op til 4 år før graviditet - derfor muligvis meget ringe eksponering information.</p> <p>Kun ovulation relateret infertilitet.</p>	<p>Resultat: Ingen sammenhæng.</p> <p>Risiko for ovulatory disorder infertility ≥ 333 g/dag</p> <p>aRR 0.80 (0.60; 1.06)</p> <p>Justeret for: alder, total energi indtag, BMI, paritet, rygning, fysisk aktivitet, brug/tid siden af hormon prævention, alkohol indtag, diæt kvalitets score.</p>	<p>Moderat $\oplus\oplus\oplus\circ$</p> <p>Stor sample size.</p> <p>Justeret for relevante confounders.</p> <p>Data indsamlet løbende</p>
<p>Cole et al.</p> <p>2005</p> <p>Canada</p> <p>Reproductive Toxicology</p>	<p>Historisk observationsstudie med spørgeskemaer og blodprøver i tredje trimester eller ved fødsel.</p>	<p>Kaffe indtag før fødsel/par, serveringer/måned: 9.5- < 111, 111-448.5</p>	9.5 – < 111 serveringer/måned	TTP: sandsynlighed for graviditet per måned.	<p>Lille sample size.</p> <p>Meget selekteret gruppe.</p> <p>Primært fokus er pesticider i blodprøver.</p>	<p>Resultat: Kaffeindtag var associeret med nedsat fekunditet.</p> <p>Parrets samlede indtag, ≥ 111 serveringer/måned</p> <p>aHR 0.25 (0.10-0.63)</p>	<p>Meget lavt $\oplus\circ\circ\circ$</p> <p>Meget lille sample size</p>

	<p>N = 41 gravide kvinder i 3 trimester < 35 år.</p> <p>Inklusionskriterie: første 3. trimester graviditet.</p> <p>Eksklusionskriterie: mand/kvinde ryger ved graviditet.</p> <p>Studieperiode: 1996-1997.</p>				<p>Ikke information om kvantificering af koffeinindtag.</p> <p>Potentielle konfoundere: mor BMI, mor og far alder og uddannelse, mor/far/par koffein indtag, alkohol indtal og hyppighed af samleje.</p>	<p>Kun justeret for alle signifikante kovariater: hyppighed af samleje, mor bly indhold i blodet.</p>	
<p>Curtis et al. 1997</p> <p>Canada</p> <p>American Journal of Epidemiology</p>	<p>Historisk kohorte studie, spørgeskemaer.</p> <p>N = 2,607 planlagte graviditeter over 30 år. Landmænd og deres koner i Canada (1,277 par).</p> <p>Inklusionskriterie: kvinder bosat på farmen < 44 år med partner, planlagte graviditeter.</p> <p>Eksklusionskriterie: tobaksfarme, ikke-familie farme, farme med et årligt salg < \$50,000, par i fertilitetsbehandling, forsøgt graviditet mere end 1 år før parret blev gift (da man i så fald kunne være i tvivl om</p>	<p>Mg koffein/dag (kaffe, te, cola): 1-100, 101-300, 301-500, > 500</p> <p>Kaffe = 100 mg koffein/kop Te = 50 mg koffein/kop Cola = 40 mg koffein/servering</p> <p>Antal kopper (kaffe, te cola)/dag: 0, 1-2, 3-4, 5-6, >6</p>	<p>0 mg/dag</p> <p>Intet indtag</p>	<p>TTP: sandsynlighed for graviditet per måned.</p>	<p>Stærkt selekteret gruppe.</p> <p>Recall bias.</p> <p>Ikke udspecificeret hvornår kvinderne er spurgt, er de blevet fulgt op til graviditet?</p>	<p>Resultat: Ingen sammenhæng.</p> <p>1-100 mg/dag aHR 1.11 (0.90; 1.36)</p> <p>101-300 mg/dag aHR 1.14 (0.93; 1.40)</p> <p>301-500 mg/dag 1.04 (0.85; 1.29)</p> <p>> 500 mg/dag aHR 1.11 (0.89; 1.39)</p> <p>Lignende estimater for antal serveringer kaffe, te og cola separat per dag</p> <p>Justeret for: partner koffeinindtag, mand/kvinde rygning, senest p-pille brug, kvinde alder, hvornår man er begyndt at forsøgt graviditet.</p>	<p>Moderat ⊕⊕⊕○</p> <p>Justeret for relevante confounders.</p>

	<p>hvem faren til barnet var..).</p> <p>Studieperiode: 1991-1992</p>						
<p>Florack et al.</p> <p>1994</p> <p>Holland</p> <p>Preventive medicine</p>	<p>Prospektivt kohorte studie. Data indsamlet ved interview. Test af graviditet i 12 måneder efterfølgende.</p> <p>N = 259 kvinder hospitalspersonale i alderen 18-38 samt deres partnere (ikke læger).</p> <p>Studieperiode: 1987-1989.</p>	<p>Antal kopper (kaffe, te cola)/dag: < 3, 3-7, ≥ 7</p> <p>Indtag af koffein fra kaffe, te og cola.</p> <p>Cola indtag: (Antal gange konsumeret/uge)*gennemsnits antal glas konsumeret per gang</p> <p>Kaffe: Indtag i kopper/dag</p> <p>Te: indtag i kopper/dag</p> <p>1 kop kaffe = 2 kopper te = 2,5 servering cola = 100 mg koffein</p>	<p>< 3 kopper/dag</p>	<p>TTP: Sandsynligheden for graviditet per måned.</p> <p>Justeret for: ingenting</p>	<p>Selektionsbias: Mindre fertile par var mere tilbøjelige til at deltage.</p>	<p>Resultat: kvinder med et moderat koffeinindtag havde en øget fekunditet.</p> <p>400-700 mg koffein/dag HR 2.10 (1.20; 3.70)</p>	<p>Lavt ⊕⊕○○</p> <p>Ujusterede estimater</p>
<p>Hakim</p> <p>1998</p> <p>USA</p> <p>Fertility and sterility</p>	<p>Prospektivt studie, retrospektivt interview ved inkludering og månedlige interview til opdatering af rygning, alkohol og koffein indtag. Daglig registrering af vaginal blødning, ubeskyttet</p>	<p>Mg koffein/dag (kaffe, te, koffeinholdig soda): 0-25, 26-200, 101-300, ≥ 301</p> <p>Kaffe = 100 mg/kop</p>	<p>0-25 mg/dag</p>	<p>Konception inkl. tidlig subklinisk graviditet, abort eller fødsel pr cyklus med ubeskyttet sex.</p>	<p>Lille studie gruppe</p>	<p>Resultat: Ingen sammenhæng for ikke-rygende kvinder.</p> <p>≥ 301 koffein mg/dag aOR 0.83 (0.34; 2.01)</p> <p>Justeret for: alder, hyppighed af sex, alkohol indtag.</p>	<p>Lavt ⊕⊕○○</p> <p>Justeret for relevante confounders, men lille sample size.</p>

	sex og graviditetssymptomer. Indsamlede daglig urin (hCG). N = 98 raske fabriksmedarbejdere, kvinder i den reproduktive alder, 536 cykli. Eksklusionskriterie: brug af p-piller/spiral eller var steriliseret, rygere, anovulatoriske kvinder.	Te = 50 mg/kop Soda = 40 mg/kop					
Hassan 2004 UK Fertility and sterility	Historisk studie, selvrapporteret TTP og livsstilsfaktorer, dataindsamling via spørgeskema. N = 2,317 gravide kvinder + partner til graviditetskontrol. Studieperiode: 2000-2001.	Antal kopper/dag (te, kaffe) 1-6, ≥ 7 Ikke defineret yderligere	< 7 kopper/dag	Gennemsnitlig TTP Subfertilitet: > 12 måneder og > 24 måneder.	Mange missing værdier (39.3% ville udgå af analyse hvis complete case-analyses). Mængde koffein er dårligt beskrevet. Kun de som lykkedes med at blive gravide. Grov inddeling af koffeinindtag.	Resultat: Øget risiko for subfekunditet, men kun ved indtag af ≥ 7 kopper kaffe dagligt. <u>Gennemsnitlig TTP</u> Ingen signifikant forskel Subfekunditet > 12 måneder: ≥ 7 kopper (te, kaffe)/dag aRR 1.7 (1.1–2.7) Justeret for: mor alder, vægt, rygning, alkohol indtag, stofmisbrug, paritet, brug af prævention, menstruations "patterns", far alder, rygning alkoholindtag, stofmisbrug, samleje frekvens, living standard (et særligt inddelingssystem).	Moderat ⊕⊕⊕○ Justeret for relevante confounders.
Hatch 2012 Danmark Epidemiology	Prospektivt observationelt kohorte studie, data indsamlet ved baseline og hver 8. uge via en hjemmeside.	Mg koffein/dag (kaffe, te, koffeinholdig soda): < 100, 100-199, 200-299, > 300	< 100 mg/dag Aldrig kaffe, te eller cola	TTP: sandsynlighed for at blive gravid per cyklus.	Kun par som læser netdoktor.	Resultat: Ingen sammenhæng. Mg/koffein per dag 100-199 mg aHR 0.98 (0.88; 1.10) 200-299 mg	Moderat ⊕⊕⊕○ Stor sample size.

	<p>N = 3,628 danske kvinder 18-40 år, Fulgt indtil graviditet, begyndt fertilitetsbehandling eller stoppet med at forsøge. Fulgt op til max 12 cycli hvis ingen graviditet.</p> <p>Inklusionskriterie: stabil mandelig partner, nylig stoppet med at bruge prævention grundet graviditets ønske.</p> <p>Eksklusionskriterie: forsøgt på graviditet > 12 mdr.</p> <p>Studie periode: 2007-2010.</p>	<p>En kop 250 ml Kaffe = 141 mg koffein/kop Te = 56 mg koffein/kop, Koffeinfri kaffe = 5 mg koffein/kop. En servering cola 500 ml Cola = 51 mg koffein Light cola = 66 mg koffein</p> <p>Antal kopper kaffe, te eller cola</p>				<p>aHR 1.07 (0.92; 1.24)</p> <p>> 300 mg aHR 1.04 (0.90; 1.21)</p> <p>Antal kopper kaffe per dag</p> <p>< 1 kop aHR 1.03 (0.92; 1.15)</p> <p>1 kop aHR 1.08 (0.95; 1.24)</p> <p>2 kopper aHR 1.11 (0.94; 1.31)</p> <p>≥ 3 kopper aHR 1.05 (0.83; 1.44)</p> <p>Justeret for: mor og far alder, mor BMI, pakkeår, alkoholindtag, fysisk aktivitet, hyppighed af samleje.</p>	<p>Justeret for en lang række covariater.</p> <p>Data indsamlet løbende</p>
<p>Í Soylu 2018 Danmark AOGS</p>	<p>Prospektivt kohorte studie, data indsamlet ved interview og spørgeskema, information fra infertilitets database.</p> <p>N = 7,574 kvinder 20-29 år, tilfældigt udvalgt fra den generelle population i Stor København.</p> <p>Eksklusions kriterie: infertilitetshistorie,</p>	<p>Mg koffein/dag (kaffe, te): 1-168, 169-333, 334-579, ≥ 580</p> <p>Koffeinindtag/dag</p> <p>En kop 200 ml, kaffe = 132 mg koffein/kop, te = 52 mg koffein/kop</p> <p>Antal kopper (kaffe eller</p>	<p>Aldrig kaffe/te</p>	<p>Primær infertilitet: hvis registreret i den danske infertilitets kohorte.</p>	<p>Information om koffeinindtag ved inkludering og ikke ved graviditet, mindsker risiko for recall bias.</p> <p>Mangler information om: graviditetsønske og antallet af cycli med forsøg på graviditet. I stedet information om mere "alvorlig" type af infertilitet. Indtag af koffein fra andre typer af koffeinholdige drikke. BMI. Kun information om</p>	<p>Resultat: Ingen sammenhæng.</p> <p>≥ 580 mg koffein/dag aHR 0.93 (0.58; 1.50)</p> <p>Justeret for: mor uddannelsesniveau, mor rygning, civilstatus, alkoholindtag og fødselsår.</p>	<p>Moderat ⊕⊕⊕○</p> <p>Stor sample size.</p> <p>Justeret for en lang række covariater</p> <p>Data indsamlet løbende.</p>

	kvinder med tidl. Graviditet. Studie periode: 1991-1993.	te)/dag: ≤ 1, 2-4, ≥ 5			koffeinindtag ved inkludering derfor muligt at indtag ændrer sig i løbet af perioden.		
Jensen et al. 1998 Danmark Reproductive Toxicology	<p>Prospektivt observationelt studie, spørgeskemaer ved baseline og månedligt herefter, sædprøve ved baseline og månedligt, fulgt i 6 cykli eller indtil graviditet.</p> <p>N = 423 par, 1.596 cykli</p> <p>Inklusionskriterie: par mellem 20-35 år, ingen børn i forvejen, ingen erfaring med deres egen fertilitet men med intention om at droppe prævention for at blive gravid.</p> <p>Eksklusionskriterie: mænd med azospermi.</p> <p>Studieperiode: 1992-1995.</p>	<p>Mg koffein/dag (kaffe, te, kakaodrik, cola, chokoladebar)</p> <p>0-299, 300-699, 700+</p> <p>Koffeinindtag: Kaffe = 100 mg/kop Te = 50 mg/kop Chokolade drik = 25 mg/kop Cola 0.25L = 100 mg/portion Chokoladebar 50g = 12.5 mg/portion</p>	Ikke-rygere med indtag af 0-299 mg/dag.	TTP: sandsynlighed for at blive gravid pr måned.	Ikke muligt at sammenligne med par som slet ikke havde et koffeinindtag.	<p>Resultat: Ikke øget risiko for nedsat TTP for ikke-rygere, men øget risiko for rygere med indtag af > 300 mg koffein fra kaffe per dag sammenlignet med ikke-rygere med dagligt indtag af 0-299 mg koffein.</p> <p><u>Ikke-rygere, kun kaffe</u> > 300 mg/dag (kun kaffe) aHR 0.87 (0.32; 2.37)</p> <p><u>Ikke-rygere, alle typer af koffeinkilder</u> 300-699 mg/dag aHR 0.88 (0.60; 1.31) > 700 mg/dag aHR 0.63 (0.25; 1.60)</p> <p><u>Rygere, kun kaffe</u> 0-299 mg/dag aHR 2.68 (0.60; 11.96) > 300 mg/dag aHR 0.34 (0.12; 0.98)</p> <p><u>Rygere, alle typer af koffeinkilder</u> 0-299 mg/dag aHR 0.55 (0.32; 0.98) 300-699 mg/dag aHR 0.68 (0.42; 1.11) > 700 mg/dag aHR 0.77 (0.35; 1.72)</p>	<p>Moderat ⊕⊕⊕○</p> <p>Justeret for relevante confounders.</p>

						<p>Justeret for kvinde: mor BMI, alkoholindtag, sygdom i kvindelig reproduktive organ, sædkvalitet, længde af menstruationscyklus.</p> <p>Justeret for mand: mor BMI, alkoholindtag og rygning, sygdom i kvindelig eller mandlig reproduktive organ, sædkvalitet, længde af menstruationscyklus.</p>	
<p>Joesoef et al. 1990 USA The Lancet</p>	<p>Historisk kohorte studie, med interviews i forbindelse med fødsel eller konsultation ved fertilitetsklinik.</p> <p>N = 2,817 kvinder som lige havde født.</p> <p>Inklusionskriterie: planlagt graviditet.</p> <p>Eksklusionskriterie: infertilitet.</p> <p>N = 1818 kvinder set i en infertilitetsklinik med diagnosen primær infertilitet.</p> <p>Studieperiode: 1981-1983.</p>	<p>Mg koffein/måned (kaffe, te, cola)</p> <p>≤ 500, 501-3000, 3001-5000, 5001-7000, > 7000</p> <p>Almindelig kaffe = 100 mg koffein Te = 50 mg koffein Cola = 40 mg koffein</p>	<p>≤ 500 mg/måned</p>	<p>TTP: sandsynlighed for at blive gravid per cyklus.</p> <p>Risiko for at have brug for fertilitetsbehandling.</p>	<p>Recall bias, retrospektivt, kun kvinder som havde født eller var infertile</p>	<p>Resultat: ingen association</p> <p>TTP</p> <p>501-3000 mg/måned aHR 1.07 (0.95; 1.21)</p> <p>3001-5000 mg/måned aHR 1.01 (0.89; 1.15)</p> <p>5001-7000 aHR 1.01 (0.88; 1.15)</p> <p>> 7000 mg koffein/måned aHR 1.03 (0.92; 1.16)</p> <p>Risiko for at have brug for fertilitetsbehandling: Ingen øget risiko hvis højt kaffeindtag.</p> <p>Justeret for: alder, uddannelse, alkohol indtag, BMI, hash brug, rygning, alder ved første mens, antal tidl. graviditeter, antal tidl. aborter, hyppighed af samleje.</p>	<p>Moderat ⊕⊕⊕○</p> <p>Justeret for relevante confounders.</p>
<p>Lyngsø et al. 2017 Danmark Clinical Epidemiology</p>	<p>Systematisk review og metaanalyse.</p> <p>35 studier inkluderet:</p> <p>Spontan abort 27 studier (27 studier i metaanalyse).</p>	<p>Koffeinindtag (mg/dag) fra kaffe, te cola.</p>	<p>Varierende reference.</p>	<p>Fekunditet Spontan abort</p>		<p>Resultat: øget risiko for spontan abort allerede efter 100 mg/dag, ingen øget risiko for nedsat fekunditet.</p> <p>Fekunditet 100 mg /day RR 0.99 (95% CI: 0.89; 1.10)</p>	<p>Høj ⊕⊕⊕⊕</p>

	Fekunditet 12 studier (5 studier i metaanalyse).					300 mg /day RR1.00 (95% CI: 0.80; 1.24)	
						Spontan abort 100 mg /day RR 1.08 (95% CI: 1.03; 1.13) 300 mg /day RR 1.37 (95% CI: 1.19; 1.57) 600 mg /day RR 2.32 (95% CI: 1.62; 3.31)	
Olsen 1991 Danmark American Journal of Epidemiology	Historisk kohorte studie, data indsamlet ved spørgeskemaer ved graviditet (alle kvinder i Odense og Aalborg). N = 10,886 gravide danske kvinder. Eksklusionskriterie: fertilitetsbehandling.	Antal kopper/dag (kaffe, te): 0–3, 4–7, > 8. Estimeret at kaffeindtag primært stammer fra filterkaffe = 14-489 mg koffein/kop Te = 8-107 mg koffein/kop. 2 kopper te svarer til 1 kop kaffe.	0-3 kopper (kaffe/te)/dag	Fekunditet: Chance for at bliver gravid efter 0–6, 7–12, > 12 måneder.	86% svarrate. Mangler information om: tidl. STD, hyppighed og timing af samleje, koffein indtag fra sodavand, kakao, mælkechokolade eller medicin.	Resultat: blandt ikke-rygere fandtes ingen association, dog øget risiko for subfekunditet blandt rygere. <u>Ikke ryger</u> > 6 måneder 4-7 kopper/dag aOR 1.02 (0.88; 1.78) > 8 kopper/dag aOR 0.92 (0.71; 1.19) > 12 måneder 4-7 kopper/dag aOR 1.05 (0.87; 1.27) > 8 kopper/dag aOR 0.98 (0.70; 1.37) <u>Ryger</u> > 6 måneder 4-7 kopper/dag aOR 0.98 (0.84; 1.14) > 8 kopper/dag aOR 1.08 (0.91; 1.30) > 12 måneder 4-7 kopper/dag aOR 1.03 (0.90; 1.41) > 8 kopper/dag aOR 1.35 (1.02; 1.48)	Moderat ⊕⊕⊕○ Stor sample size. Justeret for en lang række covariater.

						Justeret for: paritet, mor og far alder, mor og far alkoholindtag, mor nattearbejde, mor uddannelsesniveau. Stratificeret for: rygning/ikke rygning.	
Spinelli et al. 1997 Italien International Journal of Epidemiology	Historisk kohorte studie, data indsamlet ved interview lige efter fødsel. N = 622 kvinder. Inklusionskriterie: kvinder med levendefødt barn. Eksklusions kriterie: gravid mens brug af prævention, ammede eller inden første mens efter tidl. Graviditet. Studieperiode: 1993.	Kopper/dag (kaffe, te).	Aldrig kaffe/te.	Subfekunditet: > 12 måneder.	Kun justerede data på 1+ kop om dagen versus 0 kopper om dagen.	Resultat: sammenhæng med kaffeindtag, mindsket TTP ved indtag af kaffe. ≥ 1 kop/dag Kaffe aRR 1.30 (1.05; 1.59) Te aRR 0.97 (0.80; 1.16) Justeret for: mor/far rygning, te/kaffe indtag, mor alkohol indtag, mor alder, paritet, hyppighed af samleje, antal arbejdstimer, shift work, brug af VDT (video display terminals), ansat i industrien, larmende arbejdsplads, brug af opløsningsmidler, fysisk stress, manglende-mulighed-for-at-træffe-beslutninger-på-arbejde-stress, stress af høje krav på arbejdet, manglende support på arbejdet stress, far arbejde i industrien, far brug af opløsningsmidler, far udsat for røg.	Moderat ⊕⊕⊕○ Justeret for en lang række covariater, dog grov inddeling af koffeinindtag.
Wesselink et al. 2016 USA Reproductive Toxicology	Prospektivt follow-up studie, internet baseret spørgeskema ved baseline og follow-up hver 8 uge i 12 måneder. N = 2,135 kvinder med ønske om graviditet. Inklusionskriterie: ønske om graviditet, 21–45 år, bosiddende i USA eller Canada, i et	Mg koffein/dag (kaffe, koffeinfri kaffe (8 ounce), sort/grøn/hvid te (8 ounce), sodavand (12 ounce), energi drink (dåse)) < 100, 100-199, 200-299, ≥ 300 mg/dag Kaffe = 135	< 100 mg/dagligt 0 kopper kaffe/dag	TTP: sandsynlighed for graviditet i hver cyklus	3072 kvinder færdiggjorde baseline spg. Ikke muligt at vide, hvad der er findes af stoffer i energidrik ud over koffein Recall bias: skal huske 8 uger tilbage.	Resultat: Ingen sammenhæng. Mg koffein per dag 100-199 mg/dag aHR 0.99 (0.88; 1.10) 200-299 mg/dag aHR 0.93 (0.78; 1.11) ≥ 300 mg/dag: aHR 0.90 (0.69-1.18) Antal kopper kaffe om dagen < 1 kop/dag aHR 0.82 (0.72; 0.94) 1 kop/dag	Moderat ⊕⊕⊕○ Stor sample size. Justeret for en lang række covariater. Data indsamlet løbende.

	<p>stabilt forhold med en mand, mandlig partner inviteret med i studiet hvis > 21 år.</p> <p>Eksklusionskriterie: brug af prævention eller i fertilitetsbehandling, forsøg på graviditet > 6 mdr.</p> <p>Studieperiode: 33 måneder, årstal ikke angivet.</p>	<p>mg/servering Koffeinfri kaffe = 5.6</p> <p>mg/servering Sort te = 40</p> <p>mg/servering Grøn te = 20</p> <p>mg/servering Hvid te = 15</p> <p>mg/servering Sodavand (afhængig af mærke) = 23-69</p> <p>mg/servering Energi drink (afhængig af mærke) = 48-280</p> <p>mg/servering</p> <p>Også fokus på koffeinindtag fra mad og medicin (hhv 12% og 1% af koffeinindtag)</p> <p>Antal kopper/dag: 0, <1, 1, ≥ 2</p>				<p>aHR 1.09 (0.96; 1.14) > 2 kopper/dag aHR 0.84 (0.68; 1.03)</p> <p>Justeret for: alder, etnicitet, uddannelse, BMI, rygning, alkohol indtag, hyppighed af samleje, "gøre noget for at forbedre chance for graviditet", stress-score, antal timer søvn, antal arbejdstimer.</p>	
--	--	---	--	--	--	---	--

Evidenstabel - Hvilken mulig effekt har mandens indtag af kaffe/koffein på fekunditeten?

Forfatter, år, land, tidsskrift	Studiedesign	Intervention/eksponering	Reference	Udfald	Bias	Risiko-estimat	Evidensniveau
<p>Cole et al.</p> <p>2003</p> <p>Canada</p> <p>Reproductive Toxicology</p>	<p>Retrospektivt observationsstudie med spørgeskemaer og blodprøver i tredje trimester eller ved fødsel</p> <p>Studiepopulation: Gravide kvinder i 1 trimester < 35 år, ikke rygende par da kvinden blev gravid (n=41 par).</p>	<p>Koffeinholdige drikkevarer/mnd</p>	<p>Nedre halvdel af indtag af koffeinholdige drikkevarer (splittet ved medianen). Manden: 0,5-<52 Parret: 9,5-<111</p>	<p>TTP</p> <p>Fekunditets odds-ratio</p>	<p>Lille sample size. Primært fokus var pesticider i blodprøver.</p> <p>Sample size rekrutteret i tredje trimester hvorpå ikke-gravide individer ikke blev repræsenteret.</p> <p>Ikke information om kvantificering af koffeinindtag.</p>	<p>Negativ association mellem samlet (par) indtag af koffein og fOR*. Samlet koffeinindtag (par): TTP (≥ 111 enheder/mnd), fOR 0.25 (0.10-0.63).</p> <p>*Justeret for alle signifikante kovariater (herunder kvindens BMI, kvinden og mandens alder, mor/far/par koffein/alkoholindtag, uddannelsesniveauer, hyppighed af samleje).</p> <p>Ingen association mellem mandens koffeinindtag og fOR/TTP (ujusterede analyser).</p>	<p>Meget lavt ⊕○○○</p> <p>Meget lille sample size</p>
<p>Curtis et al.</p> <p>1997</p> <p>Canada</p> <p>American Journal of Epidemiology</p>	<p>Retrospektivt kohorte studie, spørgeskemaer sendt med posten</p> <p>Studiepopulation: Canadiske landmænd og deres koner. Par ekskluderet hvis brug af fertilitetsmedicin.</p>	<p>Indtag af koffein fra kaffe/te/cola (mg/dag)</p> <p>Kaffe = 100 mg koffein/kop Te = 50 mg koffein/kop Cola = 40 mg koffein/servering</p>	<p>Indtag af koffein 0 mg/dag.</p>	<p>TTP</p> <p>Fekundabilitet sratio</p>	<p>Stærkt selekteret gruppe.</p> <p>Recall bias</p> <p>Ikke udspecificeret hvornår data om kvinderne blev indsamlet.</p>	<p>Ingen association mellem mandens indtag af koffein og TTP.</p> <p>TTP: 1-100 mg/dag: aFR 0,90 (0,74-1,09) 101-300 mg/dag: aFR 0,97 (0,80-0,18) 301-500 > 500 g koffein dagligt aFR 0.89 (0.73; 1.10)</p> <p>Justeret for: partners koffeinindtag, kvinden og mandens rygning, nylig brug af p-piller, kvindens alder ved begyndelse på forsøg på graviditet.</p>	<p>Moderat ⊕⊕⊕○</p> <p>Justeret for relevante confounders.</p>

						Der blev ikke fundet en association mellem indtag af kaffe/te/cola og TTP.	
Florack et al. 1994 Holland Preventive Medicine	Prospektivt kohorte studie Data indsamlet ved interview. Hospitalspersonale (n=259, alder 18-38) og deres partnere (ikke læger). Studieperiode: 1987-1989.	Indtag af koffein fra kaffe, te og cola. 1 kop kaffe=2 kopper te=2,5 serveringer cola=100 mg koffein Cola indtag: (Antal gange konsumeret/uge) *gennemsnits antal glas konsumeret per gang. Kaffe: Indtag i kopper/dag Te: Indtag i kopper/dag 1 kop kaffe = 2 kopper te = 2,5 kopper cola = 100 mg koffein	Kaffe: 0 kopper/dag Koffein: < 3 enheder/dag	Fekunditets odds-ratio	Recall bias. Selektionsbias: Mindre fertile par var mere tilbøjelige til at deltage. For koffein er referencegruppen ikke 0, men < 3 enheder per dag. Analyserne på indtag af kaffe og fekunditet er ikke justeret for potentielle confoundere.	Ingen association mellem mandens indtag af kaffe og fOR. Kaffe (ujusteret analyse): 1-5 kopper/dag: 1,7 (0,9-3,3) > 5 kopper/dag: 1,6 (0,7-3,3) Negativ association mellem højt indtag af koffein og fOR. Koffein (justeret analyse): 4-7 enheder/dag OR 0,8 (0,5-1,5) Over 7 enheder/dag OR 0,6 (0,3-0,97)	Lavt ⊕⊕○○
Jensen et al. 2010 Danmark	Tværsnitsstudie. Data indsamlet ved spørgeskema, sædanalyse og objektiv undersøgelse.	Koffeinindtag (mg/dag) Beregnet ud i fra: Kaffeindtag (kopper/dag). Teindtag (kopper/dag)	Koffein: 0-100 mg/dag	Sædkvalitet: TSC, volum, koncentration, motilitet, morfologi.	Recall bias. Der blev fundet en negativ association mellem indtag af > 14/flasker cola/uge og sædkvalitet, men denne kunne ikke	Ingen association mellem indtag af koffein og sædkvalitet. Koffeinindtag (mg/dag) – Adjusted difference Volum: 101-200: -0,1 (-0,3-0,1) 201-800: -0,1 (-0,2-0,1) > 800: -0,2 (-0,6-0,2)	Moderat ⊕⊕⊕○ Stor sample size. Justeret for relevante confounders.

<p>American Journal of Epidemiology</p>	<p>Studiepopulation: Danske mænd (n=2554) rekrutteret ved inklusion til militæret. Data indsamlet fra 2001-2006.</p>	<p>Indtag af cola (0,5 L flasker/uge) Indtag af light sodavand (0,5 L flasker/uge).*</p> <p>En kop blev defineret som 150 ml. Koffeinindholdet i blev sat til 117 mg/kop kaffe, 70 mg/kop te, 70 mg/0,5 L cola og light-sodavand. 1 flaske cola = 0,5 L</p> <p>* Indtag af light sodavand, blev omregnet til cola, da det blev antaget at light sodavand=light cola.</p>			<p>genfindes i analyserne for koffein.</p>	<p>Koncentration: 101-200: -6 (-17, 6) 201-800: 4 (-6, 16) > 800: -16 (-38, 13)</p> <p>TSC: 101-200: -10 (-21, 3) 201-800: 2 (- 10, 5) > 800: - 23 (-38, 13)</p> <p>% motile sædceller: 101-200: -0,1 (-1,7-1,4) 201-800: -0,1 (-1,5-1,4) > 800: -0,5 (-4,5-3,6)</p> <p>% morfologisk normale celler: 101-200: 0,6 (-0,4-1,6) 201-800: -0,2 (-1,3-0,8) > 800: -1,1 (-3,6-1.4)</p> <p>Justeret for: feber > 38 grader i løbet af sidste 3 mnd, abstinensid, BMI, intrauterin eksponering for cigaretrøg, tilstande fundet ved objektiv US, selvrapporterede genitale lidelser og kryptorchisme.</p> <p>Separate analyser blev også gennemført for enkelte koffeinkilder (kaffe mm), men der blev ikke fundet associationer (data ikke vist i artikel).</p>	
<p>Jensen et al. 1998 Danmark</p>	<p>Prospektivt follow-up studie, spørgeskemaer/sædprøve ved baseline og månedelig herefter,</p>	<p>Indtag af koffein (mg/dag) og koffein fra kaffe (mg/dag)</p> <p>Kaffe = 100 mg/kop</p>	<p>Indtag af 0-299 mg koffein/dag, ikke-ryger.</p>	<p>Fekunditets odds-ratio</p>	<p>Referencegruppen var indtag af 0-299 mg koffein/dag. Ikke muligt at sammenligne med par som slet ikke havde et koffeinindtag.</p>	<p>Negativ association mellem indtag af koffein kun fra kaffe og fOR for ikke rygere. Koffein kun fra kaffe – ikke rygere: > 300 mg/dag: 0,48 (0,24, 0,97)</p>	<p>Moderat ⊕⊕⊕○</p> <p>Justeret for relevante confounders.</p>

<p>Reproductive Toxicology</p>	<p>fulgt i 6 cykli eller indtil graviditet.</p> <p>Studiepopulation: 423 fagforeningsmedlemmer, par mellem 20-35 år med graviditetsplaner. Mænd med azospermi var ekskluderet.</p>	<p>Te = 50 mg/kop Chokolade drik = 25 mg/kop Cola 0.25L = 100 mg/portion Chokoladebar 50g = 12.5 mg/portion</p>				<p>Koffein kun fra kaffe – rygere sammenlignet med ikke rygere: 0-299 mg/dag: 0,05 (CI mangler) > 300 mg/dag 0,08 (0,45-1,44)</p> <p>Koffein fra andre kilder end kaffe – ikke-rygere: > 300 mg/dag: 0,41 (0,09, 1,74)</p> <p>Koffein fra andre kilder end kaffe – rygere sammenlignet med ikke-rygere: 0-299 mg/dag 0,80 (0,19-1,60) > 300 mg/dag 1,85 (0,21-16,2)</p> <p>Negativ association mellem højt indtag af koffein fra flere kilder og FOR for ikke rygere. Total koffein – ikke rygere: 300-699 mg/dag: 0,89 (0,63-1,26) > 700 mg/dag: 0,56 (0,32-0,96)</p> <p>Total koffein – rygere sammenlignet med ikke-rygere: 300-699 mg/dag: 0,75 (0,47-1,18) > 700 mg/dag 0,92 (0,57; 1,51)</p> <p>Justeret for mand: partners BMI, alkoholindtag og rygning, sygdom i kvindelig eller mandlig reproduktive organ, længde af menstruationscyklus</p>	
<p>Ramlau-Hansen, 2008, Danmark</p> <p>Human Reproduction</p>	<p>Kohorte studie, follow-up. Data indsamlet ved sædanalyse og spørgeskema.</p> <p>Sønner af mødre der indgik i en</p>	<p>Indtag af koffein fra kaffe og cola samt eksponering for koffein fra kaffe/te in utero. Koffein fra kaffe/te/cola blev konverteret til</p>	<p>Mødres: Lavt koffein indtag: 225 mg/dag.</p> <p>Sønners:</p>	<p>Sædkvalitet: TSC, koncentration, volum, motilitet, morfologi, testosteron niveau.</p>	<p>Antallet mænd der på daglig basis drak kaffe, var meget lille (alder). Kun 50% af sønnerne drak kaffe og under 20% drak kaffe på daglig basis.</p>	<p>Sædkvalitet var ikke associeret med indtag af koffein/eksponering for koffein in utero.</p> <p>Data for søns indtag af koffein (for mors indtag se artikel): Sædkoncentration (mio/ml): Lav: 53 (40, 70)</p>	<p>Lavt ⊕⊕○○</p>

	<p>graviditetskohorte (n=343), samtlige sønner var tidlig i 20-årene. Data indsamlet fra 2005-2006.</p>	<p>dagligt indtag af koffein.</p> <p>Mødres koffein indtag: Lavt koffein indtag: 225 mg/dag. Medium koffein indtag: 425-625 mg/dag Højt koffein indtag: 825-1225 mg/dag</p> <p>Søns koffein indtag: Lavt koffein indtag: 0-25 mg/dag Medium koffein indtag: 50-125 mg/dag Højt koffein indtag: 175-1075 mg/dag</p>	<p>Lavt koffein indtag: 0-25 mg/dag</p>		<p>Recall bias.</p> <p>Brede afkrydsningskategorier gør at mødre som ikke drak kaffe, blev kategoriseret som at have indtaget 225 koffein mg/dag.</p>	<p>Medium: 58 (43, 75) Høj: 59 (42, 81) p-trend: 0,45</p> <p>Sædvolum (ml) Lav: 3,7 (3,2, 4,2) Medium: 3,6 (3,2, 4,2) Høj: 3,5 (2,9, 4,1) p-trend: 0,47</p> <p>TSC Lav: 187 (135, 251) Medium: 193 (139, 260) Høj: 232 (158, 325) p-trend=0,27</p> <p>% sædceller med normal morfologi Lav: 5,0 (3,9, 6,4) Medium: 4,8 (3,7, 6,2) Høj: 5,8 (4,2, 7,6) p-trend=0,48</p> <p>% motile sædceller Lav: 69 (61, 76) Medium: 73 (65, 80) Høj: 68 (59, 76) p-trend=0,84</p> <p>Testosteron (nmol/L): Lav: 17,9 (16,1, 19,9) Medium: 19,0 (17,2, 21,0) Høj: 20,4 (18,1, 22,9) p-trend=0,007</p> <p>Ingen association mellem FSH, Inhibin B og indtag af kaffe.</p> <p>Sædanalyserne blev justeret for: sæson (sommer/vinter), historik med sygdom i de</p>	
--	---	--	---	--	---	--	--

						<p>reproduktive organer, rygning, mors rygestatus under graviditet, abstinensid, spild af prøvemateriale ved sædanalyse* og varighed fra afsluttet ejakulation til prøveanalyse**.</p> <p>* Ved spild af prøvemateriale, blev observationen ekskluderet fra analyse af TSC.</p> <p>** Motilitetsanalysen blev justeret fra tid fra ejakulation til analyse.</p>	
<p>Sobreiro, 2005, Brasilien</p> <p>Sao Paulo Medical Journal</p>	<p>Tværsnitsstudie.</p> <p>Data indsamlet ved sædprøve. Det er ikke beskrevet hvordan data om livsstil er indsamlet.</p> <p>Studiepopulation: 500 mænd der skulle steriliseres (vasectomy).</p>	<p>Indtag af kaffe: 0 kopper/dag, 1-3 kopper/dag, 4-6 kopper/dag, > 6 kopper/dag</p>	<p>Indtag af kaffe: 0 kopper/dag</p>	<p>Sædkvalitet: koncentration, volum, progressiv motilitet, morfologi</p>	<p>Meget selekteret studiepopulation (samtlige kan antages at være fertile på baggrund af ønske om sterilisering).</p> <p>Analyserne blev ikke justeret for confoundere.</p> <p>Kun kaffe blev registreret som mulige ophav til koffeinindtag.</p> <p>Recall bias.</p> <p>Størrelse på kaffekop blev ikke defineret.</p>	<p>Positiv association mellem indtag af kaffe og sædmotilitet. (ujusterede analyser):</p> <p>Volum:</p> <p>0 kopper/dag: 110,8 +/- 79,9 1-3 kopper/dag: 113,6 +/- 82,0 4-6 kopper/dag: 111,0 +/- 94,8 > 6 kopper/dag: 127,2 +/- 82,4 p-værdi=0,634</p> <p>Volum:</p> <p>0 kopper/dag: 2,7 +/- 1,5 1-3 kopper/dag: 2,6 +/- 1,4 4-6 kopper/dag: 2,7 +/- 1,3 > 6 kopper/dag: 2,7 +/- 1,7 p-værdi=0,765</p> <p>% motile sædceller:</p> <p>0 kopper/dag: 57,1 +/- 16,2 1-3 kopper/dag: 60,7 +/- 14,6 4-6 kopper/dag: 61,2 +/- 15,5 > 6 kopper/dag: 62,4 +/- 16,0 p-værdi=0,037</p> <p>% sædceller med normal morfologi:</p> <p>0 kopper/dag: 17,3 +/- 8,2 1-3 kopper/dag: 17,5 +/- 10,0 4-6 kopper/dag: 17,9 +/- 8,3 > 6 kopper/dag: 18,0 +/- 9,2</p>	<p>Meget lavt ⊕○○○</p> <p>Ujusterede analyser.</p> <p>Meget selekteret studiepopulation.</p>

						p-værdi=0,871	
Vine, 1997, USA	<p>Tværsnitstudie. Data indsamlet ved sædanalyse, spørgeskema samt blodprøver.</p> <p>Studiepopulation: Raske mænd 18-35 (n=88). Studieperiode ikke defineret.</p>	<p>Indtag af kaffe/te/koffein oldtid sodavand (236 ml kopper kaffe/te/dag, og 355 ml glas sodavand/dag), konverteret til et mål for indtag af kopper kaffe/dag. Antal kopper blev regnet som 1*kopper kaffe + 0,5*kopper/te+0,25*glas sodavand.</p>	<p>Lavt koffeinindtag.</p>	<p>Sæd morfometri: flere forskellige parametre.</p>	<p>Lille studiepopulation. Resultaterne vedrørende koffeins effekt på sædcelle morfologi var primært drevet af to individer med et meget højt indtag af kaffe. OBS: Ca 1/2 af studiedeltagerene var også rygere.</p> <p>Recall bias.</p>	<p>Sæd morfometri, flere parametre, blev påvirket af et højt* indtag af koffein (P<0,05).</p> <p>* Højt indtag af koffein blev ikke defineret.</p> <p>Justeret for: alder, koffein indtag, alkoholindtag og rygning.</p>	<p>Lavt ⊕⊕○○</p>
Wesselink, 2016, USA Reproductive Toxicology	<p>Retrospektiv follow-up studie, internet baseret spørgeskema ved baseline og follow-up hver 8 uge i 12 måneder.</p> <p>Studiepopulation: 2135 pregnancy planners, kvinder 21-45 år, bosiddende i USA eller Canada, i et stabilt forhold med en mand. Ikke fertilitetsbehandling. Mandlig partner inviteret hvis > 21 år, ekskluderet kvinder med forsøg</p>	<p>Kaffe, koffein fri kaffe (8 ounce), sort/grøn/hvid te (8 ounce), sodavand (12 ounce), energi drink (dåse)</p> <p>Også fokus på koffeinindtag fra mad og medicin (hhv 12% og 1% af koffeinindtag)</p> <p>Kaffe = 135 mg/servering Koffeinfri kaffe = 5.6 mg/servering Sort te = 40 mg/servering Grøn te = 20 mg/servering</p>	<p>< 100 mg koffein/dag</p> <p>0 enheder kaffe/dag</p>	<p>Fekunditetsratio</p>	<p>Analyser for manden ikke justeret for partners livsstil.</p> <p>Reporting bias: 57% af kvinderne inviterede deres partner til at deltage, 50% af de inviterede mænd valgte at deltage.</p> <p>Recall bias: skal huske 8 uger tilbage. Analyser på mænd kun baseret på baseline</p>	<p>Ingen association mellem indtag af kaffe eller koffein og FOR.</p> <p>Kaffe - FOR 101-199 mg/dag: 1,17 (CI: 0,91, 1,50) 200-299 mg/dag: 1,11 (0,81, 1,41) > 300 mg/dag: 0,88 (0,68, 1,14)</p> <p>Koffein - FOR: 101-199 mg/dag: 1,09 (CI: 0,89, 1,35) 200-299 mg/dag: 1,12 (0,88, 1,42) > 300 mg/dag: 0,72 (0,54, 0,96)</p> <p>Justeret for: alder, etnicitet, uddannelse, BMI, rygning, alkohol indtag, hyppighed af samleje, "gøre noget for at forbedre chance for graviditet", stress-score, antal timer søvn, antal arbejdstimer Analyser på mænd var ikke korrigeret for</p>	<p>Moderat ⊕⊕⊕○</p> <p>Stor sample size.</p> <p>Justeret for relevante confounders.</p>

	på graviditet > 6 mdr.	Hvid te = 15 mg/servering Sodavand (afhængig af mærke) = 23-69 mg/servering Energi drink (afhængig af mærke) = 48-280 mg/servering Koffein: < 100, 100-199, 200-299, ≥ 300 mg/dag				stress-score.	
Yang, 2015, Kina Medicine	Retrospektivt kohorte studie Studiepopulation: 796 college studerende i Chongqing, Kina. Studieperiode: 2013.	Indtag af kaffe, te og cola. Kaffe indtag (aldrig, < 3 kopper/uge, >3 kopper/uge).	Indtag af kaffe: aldrig	Sædkvalitet: TSC, volum, koncentration, motilitet, morfologi. Estimeret opgivet i relativ differens (%) i sædkvalitet.	Ud af 796 var der kun 35 der indtog mere end 3 kopper kaffe/uge og kun 154 der indtog < 3 kopper kaffe/uge. Resterende drak ikke kaffe. Recall bias.	Ujusterede analyser: Ingen signifikante associationer mellem indtag af kaffe og TSC, volum, sædkoncentration eller morfologi. Association mellem sædmotilitet testet videre i justerede analyser viste en positiv association mellem indtag af koffein og sædmotilitet. Sæd motilitet: 1-2 kopper/uge: 8,89 > 3 kopper/uge: 15.35 p-trend=<0,0001 Justeret for: Alkohol indtag, abstinensid, BMI, sauna vaner, indtag af cola og indtag af frriteret mad.	Meget lavt ⊕○○○ Kun få deltagere i studiet var eksponeret for kaffe på daglig basis.

Evidenstabel - Hvilken mulig effekt har kvinders indtag af kaffe/koffein på en succesfuld fertilitetsbehandling?

Forfatter, år, land, tidsskrift	Studiedesign	Intervention/eksponering	Reference	Udfald	Bias	Risiko-estimat	Evidensniveau
Abadia et al. 2017 USA Human Reproduction (5)	Kohorte N=300 par i IVF/ICSI behandling (2007-2015)	Total koffein indtag (mg/dag) i året før påbegyndt behandling, prospektivt rapporteret	0,3-50 mg/dag	Adskillige inkl. klinisk graviditet og levende fødsel	Lille studiepopulation 23% ekskluderet pga. manglende spørgeskema data Selvrapporteret eksponering	Ingen signifikant forskel i chancen for at opnå en klinisk graviditet (P-trend 0,16) eller levende fødsel (P-trend 0,34) over forskellige kategorier af koffein indtag. Justeret for: alder, race, BMI, infertilitetsdiagnose, kalorieindtag, folat og vitamin B12 indtag, alkohol, rygestatus og valg af fødevarer.	Moderat ⊕⊕⊕○ Justeret for relevante confounders.
Al-Saleh et al 2010 Saudi Arabien Medical Science Monitor (2)	Kohorte N=619 kvinder der modtog første IVF eller ICSI behandling (2002-2003)	Kaffe (kopper/dag), prospektivt rapporteret: 1-5 kopper/dag: n=205 5-10 kopper/dag: n=104 >10 kopper/dag: n=23 Serum-koffein (µg/ml), målt prospektivt Follikulær-koffein (µg/ml), målt prospektivt	< 1 kop/dag: n=142	Adskillige inkl. spontan abort og graviditet	Selekteret studiepopulation baseret på kaffeindtag Ukendt deltagerrate Selvrapporteret kaffeeksponering	Indikation af øget abort risiko ved øget kaffeindtag (β : 0,125) Ingen signifikant forskel i graviditetsrate blandt kvinder med et kaffeindtag på 1-5 kopper/dag (OR: 0,57 (0,29; 1,13)) eller kvinder med et indtag på 5-10 kopper/dag (OR: 0,86 (0,41; 1,82)) sammenlignet med kvinder der indtog <1 kop dagligt Justeret for: alder, BMI, infertilitetsårsag, indkomst, rygestatus, brug af naturmedicin og helbredsstatus.	Moderat ⊕⊕⊕○ Justeret for relevante confounders.
Choi et al. 2011	Kohorte	Total koffein indtag (mg/dag),	0 mg/dag: n=987	Adskillige inkl. levende fødsel	Selvrapporteret eksponering	Ingen signifikant sammenhæng mellem ugentligt koffeinindtag og	Moderat ⊕⊕⊕○

<p>USA Journal of caffein research (3)</p>	<p>N=2,474 par i IVF behandling, 4,716 cykli (1994-2003)</p>	<p>prospektivt rapporteret: >0-800 mg/uge: n=1,872 >800-1400 mg/uge: n=891 >1400 mg/uge: n=966</p>				<p>levende fødsel blandt kvinder der indtog >0-800 mg/uge; >800-1400 mg/uge eller >1400 mg/uge (OR: 1,00 (0,83; 1,21); 0,89 (0,71; 1,12); og 1,07 (0,85; 1,34) hhv.) sammenlignet med kvinder der ikke indtog koffein.</p> <p>Justeret for: alder, BMI, behandlingssted, inklusionsperiode, brug af tobak, primær infertilitetsdiagnose og cyklus nummer.</p>	<p>Justeret for relevante confounders.</p>
<p>Huang et al. 2012 USA Fertility and Sterility (4)</p>	<p>Kohorte N=664 kvinder i ICI, IUI, COS-ICI eller COC-IUI behandling (studiepopulationen er udtrukket fra et tidligere RCT, behandlingsregime tilfældigt tildelt) (1991-1997)</p>	<p>Kaffe og te, prospektivt rapporteret: nuværende indtag: n=545 tidligere indtag (> 1 mdr. siden): n=45</p>	<p>Aldrig indtag af kaffe eller te: n=74</p>	<p>Adskillige inkl. biokemisk graviditet og levende fødsel.</p>	<p>Inkluderet fra 9 forskellige klinikker.</p> <p>Selekteret studiepopulation.</p> <p>Selvrapporteret kaffe- eller te-eksponering.</p> <p>Undersøgte 25 mulige risikofaktorer for infertilitet, risiko for multipel testning.</p> <p>Uklart hvilke potentielle confoundere der justeres for.</p>	<p>Kvinder der tidligere havde indtaget kaffe eller te havde signifikant højere odds for at opnå en graviditet OR 4,0 (1,6; 10,2) og levende fødsel OR 3,1 (1,2; 8,1), men ingen sammenhæng for kvinder med et nuværende kaffe- eller te indtag (OR: 1,2 (0,6; 2,4) og 1,0 (0,5; 2,0) hhv.) sammenlignet med aldrig brugere.</p>	<p>Meget lavt ⊕○○○</p>
<p>Klonoff Cohen et al. 2002 USA Human Reproduction (1)</p>	<p>Kohorte N=221 par i IVF, GIFT eller ZIFT behandling (1993-1998)</p>	<p>Total koffein indtag (mg/dag), prospektivt rapporteret: Normale indtag (90%), ugen ved første kliniske besøg (75%), ugen før behandling</p>	<p>0-2 mg/dag</p>	<p>Adskillige inkl. klinisk graviditet og levende fødsel (risiko for spontan abort kun rapporteret for n=62)</p>	<p>Lille studiepopulation Inkluderet fra 7 forskellige centre</p> <p>Ukendt deltagerrate (Gennemsnitligt ET: 4)</p> <p>Selvrapporteret eksponering</p>	<p>Ingen association med graviditets rate. Kvinder med et kaffeindtag på 50 mg/dag i ugen ved det første kliniske besøg var associeret med spontan abort (OR: 6,2 (0,9; 40,8)) og med ikke at opnå en levende fødsel (OR: 3,8 (1,4; 10,7))</p>	<p>Moderat ⊕⊕⊕○</p> <p>Justeret for relevante confounders.</p>

		(42%) og under behandlingsugen (28%)			Risiko for multipel testning og overjustering	Justeret for: rygning, alkohol, alder, race uddannelse, paritet, indikation, type af procedure, antal forsøg og antal ET.	
Lyngsø et al. 2019 Danmark Fertility and Sterility (8)	Kohorte N=1,708 kvinder i IUI, IVF, ICSI eller FET behandling (2010-2015)	Kaffe indtag (kopper/dag), prospektivt rapporteret	0 kopper/dag	Klinisk graviditet og levende fødsel	Heterogen studiepopulation Selvrapporteret kaffeeksponering i prædefinerede og brede kategorier Ingen data ang. det totale koffeinindtag	Blandt kvinder i IUI behandling var et kaffeindtag på 1-5 kopper/dag associeret med større chance for at opnå en klinisk graviditet RR 1,49 (1,05; 2,11) og levende fødsel RR 1,53 (1,06; 2,21) i forhold til kvinder der ikke drak kaffe. Blandt kvinder i IVF eller ICSI behandling var der ingen sammenhæng mellem et kaffeindtag på 1-5 kopper/dag og klinisk graviditet RR 1,08 (0,92; 1,27) eller levende fødsel RR 1,05 (0,89; 1,24). Justeret for: kvindens alder, BMI, cigaretrygning, alkohol, kroniske sygdomme, uddannelses- og behandlingsnummer.	Moderat ⊕⊕⊕○ Justeret for relevante confounders.
Machtiger et al. 2017 USA Fertility and Sterility (6)	Kohorte N=339 par i IVF behandling (inkl. PGT) (2014-2016)	Total koffein indtag (mg/dag): 71-141 mg/dag: n=86 142-230 mg/dag: n=87 231-816 mg/dag: n=84 Kaffe (kopper/dag), prospektivt rapporteret	Laveste kvartil (0-70 mg/dag): n=84 0 kopper/dag	Adskillige inkl. klinisk graviditet og levende fødsel	Lille studiepopulation Selvrapporteret eksponering	Ingen signifikant forskel i chancen for at opnå en klinisk graviditet (P-trend 0,94 og 0,89, hhv.) eller levende fødsel (P-trend 0,18 og 0,32) over henholdsvis fire kategorier af dagligt koffein eller kaffe indtag. Justeret for: alder, BMI, rygestatus og oprindelsesland.	Moderat ⊕⊕⊕○ Justeret for relevante confounders.
Ricci et al. 2018 Italien Nutrients (7)	Kohorte N=339 par i IVF eller ICSI behandling (2014-2016)	Total koffein indtag (mg/dag), prospektivt rapporteret 87-180 mg/dag: n=116	Første tertil (0-86 mg/dag): n=114	Adskillige inkl. klinisk graviditet og levende fødsel	Lille studiepopulation Selvrapporteret eksponering	Ingen sammenhæng mellem koffein indtag og klinisk graviditet (RR: 1,07 (0,76; 1,50); og 1,00 (0,70; 1,43)) eller levende fødsel (RR: 1,09 (0,79; 1,50); og 0,99 (0,71; 1,40) for kvinder eksponeret for hhv. anden	Moderat ⊕⊕⊕○ Justeret for relevante confounders.

		181-480 mg/dag: n=109				og tredje tertil af koffein indtag i forhold til første tertil. Justerer for: alder, uddannelse, tobaksrygning, alkohol, kalorieindtag, tidligere ART cykli og partners koffeinindtag.	
--	--	--------------------------	--	--	--	---	--

Referencer:

1. Klonoff-Cohen H, Bleha J, Lam-Kruglick P. A prospective study of the effects of female and male caffeine consumption on the reproductive endpoints of IVF and gamete intra-Fallopian transfer. *Hum Reprod* 2002;17:1746-54.
2. Al-Saleh I, El-Doush I, Griselli B, Coskun S. The effect of caffeine consumption on the success rate of pregnancy as well various performance parameters of in-vitro fertilization treatment. *Medical science monitor : international medical journal of experimental and clinical research* 2010;16:598-605.
3. Choi JH, Ryan LM, Cramer DW, Hornstein MD, Missmer SA. Effects of Caffeine Consumption by Women and Men on the Outcome of In Vitro Fertilization. *J Caffeine Res* 2011;1:29-34.
4. Huang H, Hansen KR, Factor-Litvak P, Carson SA, Guzick DS, Santoro N *et al.* Predictors of pregnancy and live birth after insemination in couples with unexplained or male-factor infertility. *Fertil Steril* 2012;97:959-67.
5. Abadia L, Chiu YH, Williams PL, Toth TL, Souter I, Hauser R *et al.* The association between pre-treatment maternal alcohol and caffeine intake and outcomes of assisted reproduction in a prospectively followed cohort. *Hum Reprod* 2017;32:1846-54.
6. Machtiger R, Gaskins AJ, Mansur A, Adir M, Racowsky C, Baccarelli AA *et al.* Association between preconception maternal beverage intake and in vitro fertilization outcomes. *Fertil Steril* 2017;108:1026-33.
7. Ricci E, Noli S, Cipriani S, La Vecchia I, Chiaffarino F, Ferrari S *et al.* Maternal and Paternal Caffeine Intake and ART Outcomes in Couples Referring to an Italian Fertility Clinic: A Prospective Cohort. *Nutrients* 2018;10.
8. Lyngso J, Kesmodel US, Bay B, Ingerslev HJ, Nybo Andersen AM, Ramlau-Hansen CH. Impact of female daily coffee consumption on successful fertility treatment: a Danish cohort study. *Fertil Steril* 2019;112:120-9 e2.

Evidenstabel – Hvilken mulig effekt har mandens indtag af kaffe/koffein på en succesfuld fertilitetsbehandling?

Forfatter, år, land, tidsskrift	Studiedesign	Intervention/eksponering	Referencer	Udfald	Bias	Risiko-estimat	Evidensniveau
<p>Braga et al.</p> <p>2001</p> <p>Brasilien</p> <p>Fertility and Sterility</p>	<p>Observationsstudie (tværsnitsstudie). Data indsamlet ved interview og sædanalyse. Studiepopulation: 250 mænd i ICSI-behandling. Studieperiode ikke oplyst.</p>	<p>Indtag af kaffe og vurderet på en fem-trins skala: 1) Aldrig eller under en gang/mnd, 2) 1-3 gange/mnd, 3) En gang per uge, 4) 2-4 gange per uge, 5) Hver dag.</p>	<p>Indtag af kaffe: Aldrig eller under en gang/mnd.</p>	<p>Sædkvalitet: koncentration, motilitet, morfologi.</p> <p>ART outcomes: befrugtningssrate, implantation, graviditet, forekomst af graviditetstab.</p>	<p>Recall bias.</p> <p>Analyserne blev ikke justeret for mandlige livsstilsfaktorer med kendt indvirkning på sædkvalitet.</p> <p>Kun ICSI-patienter.</p> <p>OBS: Gennemsnits kaffeindtag lå mellem 1-3 gange/mnd og 1 gang/uge, altså meget lavet i forhold til hvad man ville se i de nordiske lande.</p>	<p>Negativ association mellem fertiliseringsrate og indtag af kaffe, RC -3,963 (p=0,007).</p> <p>For øvrige parametre blev der ikke fundet association med indtag af kaffe.</p> <p>Implantation: OR -1,269 (p=0,690)</p> <p>Graviditet: OR 0,83 (CI: 0,54-1,26, p=0,380)</p> <p>Graviditetstab: OR 1,01 (CI: 0,89-1,12, p=0,182)</p> <p>Sædkoncentration: RC 2,749 (p=0,138)</p> <p>Sædmotilitet: RC -0,109 (p=0,949)</p> <p>Sædmorfologi: RC -0,312 (p=0,906)</p> <p>Justeret for: kvinden og mandens alder, antallet aspirerede oocytter, antallet transferede embryoner, endometrie tykkelse, FSH-dose givet ved stimulering, maternel rygning, maternel BMI.</p>	<p>Moderat</p> <p>⊕⊕⊕○</p> <p>Justeret for relevante confounders</p>
<p>Choi et al.</p> <p>2001</p> <p>USA</p>	<p>Historisk kohorte</p> <p>Studiepopulation: 2,474 par i IVF behandling</p> <p>Data indsamlet fra ved gennemsyn af</p>	<p>Total koffein indtag (mg/dag) prospektivt rapporteret. Lavt indtag: 1-1400 mg/uge Moderat indtag:</p>	<p>Koffein indtag: 0 mg/dag</p>	<p>ART outcomes: befrugtningssrate, implantationsrate, levende fødsel.</p>	<p>Recall bias.</p>	<p>Ingen association mellem indtag af koffein og levende fødsel (p-trend=0,27), befrugtningssrate (p-trend=0,72) eller implantationsrate (p-trend=0,24).</p> <p>Justeret for: Alder, BMI, klinik, primær diagnose, rygning, alkoholforbrug, år for IVF-cyklus.</p>	<p>Moderat</p> <p>⊕⊕⊕○</p> <p>Stor sample size.</p> <p>Justeret for relevante confounders.</p>

Journal of Caffeine Research	journaler og spørgeskemaer fra 1994-2003.	1401-2099 mg/uge Højt indtag: > 2100 mg/uge 1 kop kaffe = 100 mg koffein 1 kop te = 50 mg koffein 1 dåse sodavand = 40 mg koffein					
Jurewicz 2014 Polen Reproductive Biology	Tværsnitsstudie. Data blev indsamlet ved intervju, objektiv US samt en sædprøve. Studiepopulation: 212 raske mænd under 45 år med normal til let nedsat sæd koncentration. Studieperiode: Ikke oplyst.	Frekvens af indtag af kaffe (<1 gang/uge, 1-6 gange/uge, daglig)	Frekvens af indtag af kaffe: < 1 gang/uge.	Aneuploidiscreening.	De justerede analyser tog ikke livsstilsfaktorer som BMI og rygning med. Kun kaffe som kilde til koffein var inkluderet. Recall bias.	Daglig indtag af kaffe var associeret med mangel på kromosom Y eller X, RC 0,12 (p=0,006) Indtag af kaffe 1-6 gang/uge var associeret med et ekstra kromosom 18, RC 0,13 (p=0,026) . Justeret for: abstinensid, alder og tidligere sygdomme.	Moderat ⊕⊕⊕○ Justeret for relevante confounders
Jurewicz 2013 Polen Systems Biology in Reproductive Medicine	Tværsnitsstudie. Data blev indsamlet ved intervju, objektiv US samt en sædprøve. Studiepopulation: 344 raske mænd under 45 år med normal til let nedsat sæd koncentration under udredning på en fertilitetsklinik. Studieperiode: Ikke oplyst.	Frekvens af indtag af kaffe: 1) <1 gang/uge, 2) 1-6 gange/uge, 3) daglig)	Frekvens af indtag af kaffe: < 1 gang/uge.	Sædkvalitet: koncentration, volum, motilitet, procent andel atypiske celler, procentandel celler med hoved/hals/hale abnormaliteter, sæd DFI.	De justerede analyser tog ikke livsstilsfaktorer som BMI og rygning med. Kun kaffe som kilde til koffein var inkluderet. Recall bias.	Justerede analyser: Positiv association mellem indtag af kaffe og sædmotilitet samt % sædceller med hoved- og hals abnormaliteter. Associationer fundet i de ujusterede analyser blev undersøgt i de justerede analyser: Sædmotilitet: Indtag af kaffe 1-6 gange/uge: RC 8,69 (p=0,02) Daglig kaffe indtag: RC 7,55 (p=0,01) Procentandel sædceller der var morfologisk atypiske: Indtag af kaffe 1-6/uge: 2,52 (p=0,78)	Moderat ⊕⊕⊕○ Justeret for relevante confounders

						<p>% sædceller m. hovede abnormaliteter:, Indtag af kaffe 1-6 gang/uge: RC 8,30 (p=0,12) Daglig indtag af kaffe: RC 8,47 (p=0,05).</p> <p>% sædceller m. hals abnormaliteter: Daglig indtag af kaffe: RC 2,34 (p=0,03).</p> <p>% sædceller m. hale abnormaliteter: Daglig indtag af kaffe: RC -1,55 (p=0,23)</p> <p>Justeret for: abstinensid, alder og tidligere sygdomme.</p>	
<p>Karmon et al. 2017 USA Andrology</p>	<p>Historisk kohorte studie. Data blev indsamlet ved spørgeskema, gennemgang af journaler, objektiv US samt sædanalyse.</p> <p>Studiepopulation: 171 mænd fra subfertile par (18-55 år) i fertilitetsbehandling. Kendt vasktommi blev anvendt som eksklusivskriterie. Studieperiode: 2007-2013.</p>	<p>Totalt koffeinindtag fra kaffe (137 mg per kop), te (47 mg per kop), koffeinholdig sodavand (46 mg per dåse) og chokolade (7 mg per portion).</p> <p>Totalt indtag blev inddelt i kvartiler for analyserne: Q1 = <99 mg/dag Q2=99-208,9 mg/dag Q3=209-271,9 mg/dag Q4=>=272 mg/dag</p>	<p>Indtag af koffein, Q1 <99 mg/dag.</p>	<p>Sædkvalitet: TSC, koncentration, motilitet, morfologi.</p> <p>ART outcomes: antal transfererede embryoner, proportion af langsomt delende embryoner/lav-kvalitets embryoner/embryoner med fremskyndet deling, sandsynliged for befrugtning/implantation/graviditet/levende fødsel.</p>	<p>Recall bias.</p> <p>Fund var begrænset til ICSI-patienter.</p> <p>Medianen af kaffeindtaget til studiepopulationen , var lavere end gennemsnittet for amerikanske mænd.</p>	<p>Kaffeindtag var negativt associeret til sandsynlighed for implantation, klinisk graviditet, levende fødsel og proportion af embryoner med fremskyndet deling.</p> <p>Implantation: (p-trend=0,02). Q1: 66,1 (46,5-81,3) Q2: 76,2 (58,8-87,7) Q3: 69,1 (50,0-83,4) Q4: 42,3 (28,0-58,0)</p> <p>Klinisk graviditet: (p-trend <0,01). Q1: 62,5 (43,3-78,5) Q2: 68,4 (50,9,81,9) Q3: 68.0 (49,3-82,2) Q4: 32,7 (20,4-47,9)</p> <p>Levende fødsel: p-trend <0,01.</p> <p>Proportion af embryoner med fremskyndet deling (p-trend=0,03).</p> <p>Fertilisationsrate: Ingen association. Data ikke vist.</p>	<p>Moderat ⊕⊕⊕○</p> <p>Justeret for relevante confounders</p>

						<p>Embryokvalitet: Ingen association. Data ikke vist.</p> <p>TSC: Ingen association. p-trend= 0,21 Sædkoncentration: Ingen association. p-trend=0,25</p> <p>Sædmotilitet: Ingen association. p-trend=0,88</p> <p>% normal morfologi: Ingen association. p-trend=0,37</p> <p>Justeret for: Rygehistorik, alkoholindtag, alder, abstinensid, BMI, totalt kalorieindtag, totalt proteinindtag, totalt fedtindtag og diæt.</p>	
<p>Klonoff-Cohen et al.</p> <p>2002</p> <p>USA</p> <p>Human Reproduction</p>	<p>Prospektivt kohorte studie 221 par i frisk IVF, GIFT eller ZIFT behandling (Gennemsnitligt ET: 4).</p> <p>Komplet data om indtag af koffein blandt mænd var kun tilgængelig for 57 par.</p>	<p>Total koffein indtag (mg/dag), prospektivt rapporteret.</p> <p>1 kop kaffe = 100 mg koffein 1 kop te = 50 mg koffein 1 dåse sodavand = 50 mg koffein De-caf produkter = 2 mg koffein/glas el dåse</p>	<p>Mænd med indtag af 0-2 mg koffein/dag</p>	<p>Sædkvalitet, befrugtningsrate, graviditetsrate, levende fødsel, graviditetstab mm.</p>	<p>Lille studiepopulation, relativt homogen studiepopulation.</p> <p>Inkluderet fra 7 forskellige centre</p> <p>Ukendt deltagerrate</p> <p>Selvrapporteret eksponering</p> <p>Risiko for multipel testning og overjustering .</p> <p>Studiepopulationens indtag af koffein var meget lavere end baggrundspopulationen</p>	<p>Indtag af koffein (primært fra kaffe) var ikke associeret med TSC, sæd motilitet, sæd morfologi, antallet befrugtede oocytter, antallet transfererede embryoner, graviditet, levende fødsel, graviditetstab eller barns gestationsalder. Estimerer ikke vist.</p> <p>Mænds indtag af kaffe var en risikofaktor for flerfoldsgraviditet (aOR 2,2 (1,1-4,4), p=0,03.</p> <p>Justeret for: Mænds alkoholindtag, mænds rygning, kvindens alder, race, uddannelseslængde, paritet, indikation for fertilitetsbehandling, type behandling (IVF/GIFT), antal forsøg med ART.</p>	<p>Moderat ⊕⊕⊕○</p> <p>Justeret for relevante confounders</p>

					onens indtag af koffein.		
Pokhrel et al. 2019 Kina Andologia	Tværsnittstudie. Data indsamlet ved spørgeskema og sædanalyse. Studiepopulation: 1101 kinesiske mænd ved en fertilitetsklinik i Hubei provinsen. Studieperiode: 2017-2018.	Indtag af kaffe, te og cola. Indtag af kaffe og cola blev defineret som en binær variabel (ja/nej). Indtag af te blev defineret som frekvens af tedrikning/uge (0 gang/uge, 1-2 gang/uge, >=3 ganger/uge).	Indtag af kaffe: Intet indtag.	Sædkvalitet: TSC, koncentration, motilitet, morfologi.	Definition af kaffe indtag: Indtag af kaffe var kategoriseret som en binær variabel og siger derfor intet om størrelses på et eventuelt indtag. Recall bias.	Der blev ikke fundet nogen sammenhæng mellem indtag af kaffe og TSC, koncentration, motilitet eller morfologi i justerede* analyser. Estimater ikke vist. *Justeret for: effekten af alder, abstinensid, indkomst, uddannelsesniveau, fysisk aktivitet, kilde til drikkevand, indtag af alkohol/te/kaffe/friteret mad, eksponering for plast på arbejde/stråling/skadelig kemiske gasser/høje temperaturer, tidligere kirurgi, varicelcele, kryptorchisme, endokrine sygdomme og STDs.	Moderat ⊕⊕⊕○ Justeret for relevante confounders OBS: Indtag af kaffe registreret som binær variabel.
Ricci et al. 2018 Italien Nutrients	Prospektivt kohortestudie. Data indsamlet ved intervju samt sædprøve. 339 subfertile par under udredning ved en fertilitetsklinik. Deltagere rekrutteret fra sep. 2014 til dec. 2016.	Koffeinindtag. 1 kop kaffe = 60 mg koffein 1 kop cappuccino = 75 mg koffein 1 kop te = 45 mg koffein 1 kop decaf-kaffe = 4 mg koffein Chokolade = 6 mg koffein/10 gr	Første tertiel af koffeinindtag.	ART outcomes: implantationsrate, klinisk graviditetsrate og levende fødsel.	Kvinder med flere ART-cycli var oftere blandt dem som indtog mindst koffein. Recall bias.	Ingen association mellem indtag af koffein og Implantationsrate: *aRR 0,73, (0,17-3,16), graviditetsrate: *aRR 0,99 (0,54-1,84), eller levende fødsel: *aRR 0,98 (0,54-1,83) *Justeret for: kvindens alder, uddannelse, rygning, alkohol indtag, totalt energi indtag, tidligere ART cycli og mænds kalorie, koffein og totalt energi indtag.	Moderat ⊕⊕⊕○ Justeret for relevante confounders
Shi et al. 2018 Kina	Tværsnitstudie Studiepopulation: 328 infertile mænd der kom til sædanalyse (<65 år).	Kaffeindtag (ml/dag). Te (ml/dag). Sodavand (ml/dag).	Kaffe: Intet indtag. Te: Intet indtag.	Sædkvalitet: TSC, koncentration, volum, motilitet, morfologi, DNA fragmentation index, akrosomreaktion.	Recall bias.	Negativt association mellem dagligt indtag af > 900 ml kaffe/dag og TSC. p=0.044. Negativ association mellem indtag af over 550 ml kaffe/dag og sædprøve volumen, p<0,001.	Moderat ⊕⊕⊕○ Justeret for relevante confounders

Systems Biology in Reproductive Medicine	Fertilitetspatienter. Studieperiode: 2015-2016.		Sodavand: Intet indtag. (Ses ud i fra grafer)			Ingen relation mellem indtag af kaffe og sædkoncentration, motilitet, DFI eller akrosomreaktion. Estimerer ikke vist. GAM justeret for livsstils-faktorer og demografi (ikke nærmere defineret).	
Wogatzky et al. 2012 Australien Reproductive Biology and Endocrinology	Tværnsitsstudie. Data indsamlet ved spørgeskema og sædprøve. Studiepopulation: Mænd (n=1683) ved en fertilitetsklini k i IVF/ICSI-behandling uden genetiske årsager til nedsat sædkvalitet og uden kendte urologiske tilstande (varicocele, testiscancer osv.). Studieperiode ikke defineret.	Kaffe indtag (kopper/dag, inddelt i > og < 3 kopper/dag).	Kaffeindtag: < 3 kopper/dag	Sædkvalitet: TSC, koncentration, volum, motilitet, morfologi.	Recall bias. Studiet har kun sæt på kaffe som kilde til koffeinindtag. Ujusterede analyser	Der blev ikke fundet en forskel i sædkvalitet mellem de to grupper (</> 3 kopper kaffe/dag)(p> 0,05 for samtlige estimerer). <u>Means (sd):</u> TSC: < 3 kopper/dag: 58 (91,2) > 3 kopper/dag: 65,1 (104,1) Volum: < 3 kopper/dag: 2,7 (1,5) > 3 kopper/dag: 2,6 (1,5) Koncentration: < 3 kopper/dag: 23,1 (28,9) > 3 kopper/dag: 25,8 (31,5) Motilitet grad a: < 3 kopper/dag: 4,9 (7,9) > 3 kopper/dag: 4,3 (8,1) Motilitet grad b: < 3 kopper/dag: 32,1 (17,8) > 3 kopper/dag: 30,9 (16,7) Motilitet grad c: < 3 kopper/dag: 17,9 (14,1) > 3 kopper/dag: 18,2 (12,9) Motilitet grad d: < 3 kopper/dag: 45,1 (20,6) > 3 kopper/dag: 46,6 (21,47)	Lavt ⊕⊕○○

						<p>Morfologi (MSOME) grad I: < 3 kopper/dag: 6,2 (6,4) > 3 kopper/dag: 5,5 (5,6)</p> <p>Morfologi (MSOME) grad II: < 3 kopper/dag: 43 (14,3) > 3 kopper/dag: 45,3 (15,2)</p> <p>Morfologi (MSOME) grad III: < 3 kopper/dag: 50,8 (17,8) > 3 kopper/dag: 15,2 (18,0)</p> <p>Interessant: Studiet fandt at den negativ indflydelse af alder, BMI og højt kaffeindtag kunne kompenseres hvis patienten havde en høj ejakulationsfrekvens samt kortere perioder med seksuel abstinens.</p>	
--	--	--	--	--	--	--	--

Evidenstabel - Hvilken mulig effekt har kvinders og mandens forbrug af tobak på fekunditeten?

Forfatter, år, land, tidsskrift	Studiedesign	Intervention/ eksponering	Reference	Udfald	Bias	Risiko-estimat	Evidensniveau
Augood et al. 1998 United Kingdom Human Reproduction and Embryology	System review og meta-analyse Kohorte (prospektive og historiske)- og case-control studier Fra 1966-1997: 12 studier. 10.928 eksponerede kvinder og 19.179 ikke-eksponerede kvinder indgik.	Rygning	Ikke-rygere	Pregnancy rate, conception rate, time to pregnancy or conception delay of one year or more.	Observationelle studier Tidligere rygere kategoriseret som ikke-rygere Kun kvinder	Samlet for studierne: Infertilitet: OR 1.60 (95% CI 1.34–1.91) I Kohorte studierne: Konception forsinket > 1 år: OR 1.42 (95% CI 1.27–1.58) Case-control studierne: Infertilitet: OR 2.27 (95% CI 1.28–4.03)	Lavt ⊕⊕○○
Hughes et al. 1996 Canada Fertility and Sterility	Systematisk review Kohorte (prospektive og historiske)- og case-control studier Fra 1966-1996: 13 studier (i alt 41.771 patienter)	Rygning	Ikke-rygere	Time to conceive; conceptions per subject or per cycle; spontaneous abortion rate.	Observationelle studier. Forskellige populationer, derfor kan der være forskellige bias. Ikke alle inkluderede studier har justeret for relevante confounders. Kun kvinder	Fekunditet: OR 0.33-1.0 Spontan abort: OR 0.83 – 1.8	Lavt ⊕⊕○○
Hull et al. 2000 United Kingdom Reproductive endocrinology	Observationelt studie 14.893 graviditeter	Rygning og passiv rygning	Ikke-rygere	Time taken to conceive, categorized as ↓6 months, 6–11 months, 1–3 years, and ↗3 years.	Observationelt studie. Selvrapporteret	Aktiv rygning: Forsinket Konception (> 12 mdr) OR 1.54 (95% CI 1.19–2.01) Passiv rygning: Forsinket Konception (12> mdr): OR 1.14 (95% CI 0.92–1.42)), Justeret for alder, BMI, sociodemografiske og livstilsfaktorer (alkohol).	Moderat ⊕⊕⊕○

Pineles et al. 2013 USA American Journal of Epidemiology	Systematisk review og metaanalyse Fra 1966-2011 98 relevante artikler	Rygere	Ikke-rygere	Spontan abort		Spontan abort: Rygere: RR 1.23 (95% CI 1.16, 1.30). Ex-ryger: RRR 0.90 (95% CI ½(0.69 - 1.16)	Moderat ⊕⊕⊕○
Radin et al. 2014 USA & Denmark Fertil Steril	Prospektivt kohortestudie 2007-2011 3.773 kvinder			Fekundabilitetsratio	Ikke alle studier har justeret for relevante confounders.	Rygere med anamnese > 10pk år: fekundabilitetsratio (FR) 0.85 (95% CI 0.72–1.00). Ex-rygere med rygestop for 1-1.9 år siden: FR, 0.83 (95% CI 0.54–1.27) Ex-rygere med rygestop >/= 2 år siden: FR, 0.73, 95% (CI 0.53–1.02) Justeret for: alder, partners rygestatus, passiv rygning og uddannelse.	Moderat ⊕⊕⊕○
Sapra et al. 2016 USA Nicotine and Tobacco Research	Populationsbaseret studie 501 par	Rygere	Rygere	Live birth rate per cyklus, klinisk graviditet per cyklus, ekstrauterin graviditet per graviditet el. Spontan abort per graviditet, fekunditets odds- ratio (fOR)		Fekunditets odds-ratio (95% CI) Mandlig fOR: 0.41 (0.24 - 0.68) Mandlig fOR*: 0.46 (0.27 - 0.79) Kvindelig fOR: 0.53 (0.33 - 0.85) *Justeret for: alder, etnicitet, uddannelse, alkoholindtag, koffeinindtag og BMI.	Moderat ⊕⊕⊕○
Waylen et al. 2009 United Kingdom Human Reproduction Update	Metaanalyse 21 studier	Rygere i fertilitesbehan- dling	Ikke-rygere i fertilitetsbeh- andling	Live birth rate per cyklus, klinisk graviditet per cyklus, ekstrauterin graviditet per graviditet el. Spontan abort per graviditet	Kun observationelle studier. Ikke alle inkluderede studier har justeret for relevante confounders.	Spontan abort per graviditet (n=7 studier): OR 2.65 (95% CI 1.33 – 5.30) Spontan abort per graviditet* (n=3 studier): 1.88 (95% CI 0.55 – 6.37), *Justeret for: alder.	Lavt ⊕⊕○○

Evidenstabel - Hvilken mulig effekt har kvinders forbrug af tobak på en succesfuld fertilitetsbehandling?

Forfatter, år, land, tidsskrift	Studiedesign	Intervention/eksponering	Reference	Udfald	Bias	Risiko-estimat	Evidensniveau
<p>Budani et al.</p> <p>2018</p> <p>Italien</p> <p>Reproductive toxicology</p>	MTA	<p>Rygning og ART (26 studier),</p> <p>Subanalyser: IVF only alderskorrigeret < 35 år</p>	<p>LBR: 7 studier, 3407 cykliske rygere, 4738 cykliske ikke-rygere</p> <p>CP: 21 studier, 1426 rygere, 4371 matchet kontroller – ikke rygere</p> <p>Spontan abort; 8 studier, 226 rygere, 1796 matchede kontroller- ikke rygere</p> <p>Sub-group analyses IVF only</p> <p>CP: 16 studier, 1184 rygere, 2449 ikke-rygere</p> <p>Spontan abort: 5 studier, 67 rygere, 266 ikke rygere</p> <p>Sub-group analyses < 35 år</p> <p>CP: 13 studier, 974 rygere, 2228 ikke-rygere</p>	<p>LBR pr. cycle</p> <p>CP pr. cycle</p> <p>Spontan abort</p>	<p>Heterogenitet</p> <p>Ingen skellen ml. tidl. rygere og ikke-rygere</p> <p>Ingen RCT – kun observationelle studier</p>	<p>Rygere havde sign. lavere live birth per cycle (OR = 0.59, 95% CI 0.44–0.79), p=0.0005, I² =30,8%</p> <p>Signifikant lavere clinical pregnancy per cycle (OR 0.53, 95% CI 0.41–0.68), p<0,0001, I² =49,75%</p> <p>Signifikant højere risiko for spontan abort (OR = 2.22, 95% CI 1.10–4.48), p =0.025, I² =53,89%</p> <p>Sub-group analyses IVF only</p> <p>Signifikant lavere clinical pregnancy per cycle (OR 0.52, 95% CI 0.39–0.68), p<0,0001, I² =47,8%</p> <p>Spontan abort (OR = 2.11, 95% CI 0.72–6.20), p <0.1764, I² =53,43%</p> <p>Sub-group analyses < 35 år</p> <p>Signifikant lavere clinical pregnancy per cycle (OR 0.52, 95% CI 0.40–0.68), p<0,0001, I² =29,68%</p> <p>Spontan abort (OR = 2.14, 95% CI 1.41–3.26), p =0.0004, I² =4,83%</p>	Moderat ⊕⊕⊕○

			Spontan abort: 5 studier, 188 rygere, 1261 ikke rygere				
Firns et al. 2015 Australien Reproductive Biology and Endocrinology	Prospektivt kohortestudie	Rygning og ART-herudover alkohol, frugt samt indtag af grøntsager	351 par	PR Spontan abort	Lille kohorte	Data ikke udspecificeret for rygning og spontan abort	Meget lavt ⊕○○○
Waylen et al. 2009 UK Human Reproduction Update	MTA	Rygning og ART (21 studier)	Ikke-rygere LBR: 4 studier, 3252 cykliske rygere, 4213 cykliske ikke-rygere CP: 18 studier, 1284 rygere, 3959 matchet kontroller – ikke rygere Spontan abort; 7 studier, 211 rygere, 1688 matchede kontroller- ikke rygere EUG; 3 studier, 10 rygere, 42 ikke-rygere	LBR pr. cycle CP pr. cycle Spontan abort EUG	OBS EUG – få patienter Sensitivitetsanalyse ift. Alder – efterflg. ingen forskel i LBR og spontan abort Ingen RCT – kun observationelle studier	Rygere havde sign. lavere live birth per cycle (OR 0.54, 95% CI 0.30–0.99) Signifikant lavere clinical pregnancy per cycle (OR 0.56, 95% CI 0.43–0.73), p<0,0001 , I² =48,9% Signifikant højere risiko for spontan abort (OR 2.65, 95% CI 1.33–5.30), p=0,09 , I² =45,4% Signifikant højere risiko for EUG (OR 15.69, 95% CI 2.87–85.76).	Moderat ⊕⊕⊕○ for LBR og CP Lavt ⊕⊕○○ for spontan abort og EUG
Zhang et al. 2018 Kina	MTA	Rygning og ART (28 studier), 5009 rygere	LBR: 7 studier, 3585 cykliske rygere, 5266 cykliske ikke-rygere CP: 24 studier, 1647 rygere, 4367	LBR pr. cycle CP pr. cycle Spontan abort	Heterogenitet Ingen skellen ml. tidl. rygere og ikke-rygere	Rygere havde sign. lavere live birth per cycle (OR = 0.52, 95% CI 0.37–0.74), p=0,02 , I² =60% Signifikant lavere clinical pregnancy per cycle (OR 0.59, 95% CI 0.51–0.68), p<0,0001 , I² =42%	Lavt ⊕⊕○○

<p>Journal of gynecology, obstetrics and human reproduction</p>			<p>matchet kontroller – ikke rygere</p> <p>Spontan abort; 8 studier, 222 rygere, 1534 matchede kontroller- ikke ryger</p> <p>Oocytter; 16 studier, 1146 cykli rygere, 3004 cykli ikke-rygere</p> <p>Fertilization rate; 15 studier – kun 8 havde data om MD; 426 cykli rygere, 1385 ikke-rygere.</p>	<p>Antal oocytter pr. cyklus</p> <p>Fertilization Rate pr. cyklus</p>	<p>Ingen RCT – kun observationelle studier</p>	<p>Signifikant højere risiko for spontan abort (OR = 2.48, 95% CI 1.79–3.43), p<0,0001, I² =26%.</p> <p>Antal oocytter var sign. færre blandt rygere (Mean Difference (MD) = -0,87, 95% CI -1.39– -0.35), p=0,001, I² =82%</p> <p>FR var sign. lavere blandt rygere (Mean Difference (MD) = -4,80, 95% CI -8.49– -2.02), p<0,001, I² =53%</p>	
--	--	--	--	---	--	--	--

Evidenstabel - Hvilken mulig effekt har mandens forbrug af tobak på en succesfuld fertilitetsbehandling?

Forfatter, år, land, tidsskrift	Studiedesign	Intervention/eksponering	Reference	Udfald	Bias	Risiko-estimat	Evidensniveau
Bundhun et al 2019 Kina BMC	Meta-analyse, 16 studier på infertile mænd (10823 mænd, 5257 rygere, 5566 ikke-rygere)	Rygning	Ingen rygning	Rygning er associeret til lavere totalt antal sædceller og flere abnorme sædceller. Motilitet ikke påvirket.	Stor heterogenitet mellem studier. Andre livsstilsfaktorer eller infertilitetsårsag ikke konsistent rapporteret.	RR for oligozoospermi = 1.29 (1.05-1.59) , abnorm sperm morfologi RR 2.44(0.99-3.89). Nedsat motilitet RR 1.26 (-0.64-3.17)	Moderat ⊕⊕⊕○
Cinar et al 2014 Tyrkiet European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology	Prospektivt kohorte-studium på IVF/ICSI patienter Mænd: 118 ikke-rygere og 96 rygere	På ASP-dag målt cotinine-indhold i hhv. follikelvæske og sædplasma, baseret på cotinin-indhold blev inkluderede opdelt i ikke-rygere og rygere	Ingen rygning	Fertilisationsrate Transfereret embryo score Clinical pregnancy rate	Stor andel af rygere. De kvindelige rygere signifikant yngre end ikke-rygerne, så rygerpar og ikke-rygerpar er ikke sammenlignelige.	Ingen effekt af paternel rygning Graviditetsrate for gruppen af mandlig ryger/ kvindelig ikke-ryger: 42% (18/43) vs. Begge ikke-rygere 33% (23/69), p=0,37	Lavt ⊕⊕○○
Freour et al. 2018 Frankrig/Spanien RBMOnline	Historisk Kohortestudie af 4747 oocytreipient cykli og 3101 oocytdonations cykli fra 2010-2014	Rygning	Ikke rygning	Pos. hCG, klinisk graviditetsrate, live birth rate I relation til rygerstatus hos både oocytdonor, oocyt recipient og mandlig partner	Rygerstatus selvoplyst.	Ingen forskel pos. graviditetsrate, klinisk graviditetsrate og live birth rate mellem forskellige kombinationer af rygerstatus hos oocytdonor, recipient eller mandlig partner.	

Fuentes et al. 2010 Chile Fertil Steril	Prospektivt studie af 166 par i IVF/ICSI	Rygning Kvinder (n=93/166) Mænd (n=96/166)	Ikke rygning	Klinisk graviditetsrate Live birth rate	Rygerstatus for kvinder bestemt ved cotinin-indhold i follikelvæske. Rygerstatus for mænd selvoplyst. Ej oplyst rygerstatus for parrene samlet, derfor vanskeligt at udlede effekten af mandlig rygning	Live birth rate signifikant lavere ved mandlig rygning, RR 0.36 (0.14-0.92) Obs! Ikke oplyst hvor stor en del af mandlige rygere der danner par med kvindelige rygere.	Moderat ⊕⊕⊕○
Kim et al. 2015 Syd Korea Clinical and Experimental Reproductive Medicine	Prospektivt kohorte-studium, 127 par, 2012-2014	Rygning (målt ved urin-cotinin test)	Ingen rygning	Fertilisationsrate, klinisk graviditetsrate, abortrate	Ikke-ryger par og par hvor kun manden ryger er sammenlignelige i alder.	Ingen forskel mellem par hvor manden ryger og ikke-ryger par. Graviditetsrate: Ikke-ryger 38,6% (17/44) Mand ryger, kvinde ikke-ryger 38,7% (12/31)	Moderat ⊕⊕⊕○
Li et al. 2011 Kina Fertil Steril	Meta-analyse (38 studier)	Rygning	Ingen rygning	Klassiske sædparametre: (Sædvolumen, total sædcelleantal, % progressivt motile, % normal morfologi, % abnorm morfologi)	Studier heterogene. Både studier på fertile og infertile mænd. WHO kriterier for sædanalyse har ændret sig over tid.	Pooled Mean Difference (MD) Sædvolumen -0,25 (-0.32,-0,18) Total sædcelleantal -32.02 (-43.28,-21.11) %Progressivt motile -1.85 (-3.27, -0.43) % Normal morfologi -4.92 (-6.90, -2.94) % Abnorm morfologi 0,72 (0.15, 1.29)	Moderat ⊕⊕⊕○
Ranganathan 2018	Prospektivt kohorte-studium (340 par)	Rygning (bestemt ved cotinin-indhold i sædvæske)	Ingen rygning	Sædparametre: Oxidativt stress DNA fragmentering	Ingen	Rygning er associeret til signifikant højere oxidativt stress i sædvæske (oxidativt stress er 7,3x højere hos infertile rygere sammenlignet med fertile ikke-rygere), øget DNA fragmentering	Moderat ⊕⊕⊕○

Journal of Cellular Biochemistry				Apoptose af sædceller		(15% vs. 5%) og øget apoptose. (Ikkeryger levende sædceller 40%, ryger levende sædceller 30%). Effekten er mere udtalt hos infertile rygere end hos fertile rygere.	
Sharma et al. 2016 USA, Israel, Brasilien European Urology	Meta-analyse (20 studier, 5865 mænd)	Rygning	Ingen rygning	Klassiske sædparametre: (Sædvolumen, total sædcelleantal, % progressivt motile, % normal morfologi, % abnorm morfologi)	Studier heterogene. Både fertile og infertile mænd. WHO sædanalyse kriterier har ændret sig over tid.	Pooled Mean Difference (MD) Sperm volume -0,16 (-0.33,0,01) Total sperm count -8,92 (-12,4,-5.44) Progressive motility -3,48 (-5.53, -1.44) Normal morphology -1.37 (-2.63, -0.11)	Moderat ⊕⊕⊕○
Vanegas et al. 2017 USA Fertility Research and Practice	Prospektivt kohorte-studium (del af EARTH study)	Rygning (selvrapporteret)	Ingen rygning	Estimeret kumulativ live birth rate	Selvrapporteret rygning. Inklusion over langt tids-interval (2006-2014).	Hazard ratio (cum. LBR) (Ikke-ryger par n=121, sammenlignet med par hvor kvinden er aldrig ryger og manden er ryger n=46) 1.12 (0.69-1.84)	Lavt ⊕⊕○○
Vinnekota et al. 2019 New Zealand Systems Biology in Reproductive Medicine	Historisk Kohortestudium af 1316 mænd udredt for infertilitet, sperm DNA fragmentation Index (DFI)	Rygning (81 rygere, 23 eks-rygere)	Ikke-rygere (850)	DFI niveau (lavt, moderat, højt)	Information om rygerstatus hos kun 954/1316 og selvrapporteret	Ingen sammenhæng mellem rygning og sperm DFI.	Lavt ⊕⊕○○
Yang et al. 2019 China	Prospektivt studie af betydningen af sperm DFI for outcome ved IUI-H (n=1185), IVF	Rygning	Ikke-rygere	DFI niveau (lavt, moderat, højt)	Rygerstatus selvrapporteret og det oplyses ikke hvor mange mænd der var rygere.	Jo flere cigaretter per dag, des højere DFI. DFI: Ikke-ryger 14,6 +/-9.8	Moderat ⊕⊕⊕○

Translational Andrology and Urology	(n=1221) og ICSI (n=216). Sekundært outcome livsstilsfaktorer og DFI					Ryger >20 cigaretter pr dag 22.3 +/-15.4. DFI korrelerer signifikant med rygning (r=0.109, p<0.01). Ingen signifikant forskel i klinisk graviditetsrate og abortrate mellem DFI grupper.	
--	---	--	--	--	--	---	--

Evidenstabel – Hvilken mulig effekt har kvindens og mandens indtag af alkohol på fekunditeten sammenlignet med kvinder og mænd som ikke drikker alkohol?

Forfatter, år, land	Studiedesign	Intervention /eksponering	Reference	Udfald	Bias	Risiko-estimat	Evidensnivauu
Curtis 1997 Ontario, Canada (1)	Kohorte studie	Gennemsnitligt antal genstande pr. uge	Drikker ikke alkohol	Tid til graviditet, mdr./cykli	<u>Informationsproblemer:</u> Selvrapportering af både eksponering og outcome (spørgeskemaus.) <u>Selektionsproblemer:</u> 64% af de egnede landbrugssteder svarer på alle tre spørgeskemaer	aFR* (95% CI) Kvinder: 0,1-1 gnst./uge: 1,03 (0,94; 1,12) 1,1-2 gnst./uge: 0,94 (0,82; 1,06) > 2 gnst. /uge: 0,91 (0,91; 1,19) Mænd: 0,1-2 gnst./uge: 1,05 (0,96; 1,15) 2,1-6 gnst./uge: 1,02 (0,90; 1,10) > 6 gnst./uge: 0,95 (0,83; 1,09) *Justeret for: ægtefælles alkoholforbrug, kvindens alder, seneste brug af prævention	Moderat ⊕⊕⊕○
Hakim 1998 New York, USA (2)	Kohorte studie	Alkohol, g/uge 0-12g: 0-1 gnst./uge 13-90g: 1-7 gnst./uge >90g: > 7 gnst./uge	Drikker ikke	Sandsynlighed for graviditet per 100 cykli	<u>Informationsproblemer:</u> Eksponeringsoplysninger er selvrapporterede (interview). <u>Selektionsproblemer:</u> Der udbetales penge for deltagelse og grundige oplysninger om cyklus mønster, hormon anormaliteter, kliniske og	aOR* (95% CI) Ikke-rygere, n= 98: 1-12g/uge: 0,43 (0,25; 0,76) 13-90g/uge: 0,40 (0,21; 0,77) ≥91 g/uge: 0,65 (0,20; 2,15) *Justeret for: alder, antal samleje seneste måned, koffein indtag.	Lavt ⊕⊕○○

					subkliniske graviditeter. Mulighed for at dette tiltrækker par der ved eller forventer subfekunditet.		
Hassan 2004 England (3)	Kohorte studie	Gennemsnitligt antal gnst./uge.	A) Ikke relevant B) Drikker ikke alkohol	A) Tid til graviditet, mdr. B) Relativ risiko, subfekunditet (TTP > 12 mdr.)	<u>Informationsproblemer:</u> Selvrapportering af eksponeringsvariabel og outcome <u>Selektionsproblemer:</u> Ingen information om hvor mange der ikke ønsker deltagelse. Inkomplet information vedr. outcome ses hos 6%. Inklusion fra "antenatal klinik", dvs. par der har opnået graviditet.	A) Justeret TTP* Kvinder: 0 gnst./uge: 9,3 (8,4; 10,2) ≤ 20 gnst./uge: 7,6 (6,7; 8,6) > 20 gnst./uge: - Mænd: 0 gnst./uge: 9,3 (7,7; 11,0) ≤ 20 gnst./uge: 9,6 (8,8; 10,5) > 20 gnst./uge: 16,7 (13,2; 20,2) B) Justeret relativ risiko, TTP > 12 mdr*. Kvinder: ≤ 20 gnst./uge: 0,8 (0,6; 1,0) > 20 gnst./uge: - Mænd: ≤ 20 gnst./uge: 1,3 (0,9; 1,9) > 20 gnst./uge: 2,2 (1,1; 4,4) *Justeret for: partners alkoholforbrug, kvindens alder, vægt, rygning, te/kaffe indtag, stofmisbrug, paritet, prævention, menstruationsmønster, mandens alder, rygning, stofmisbrug, levestandard, samleje-frekvens.	Moderat ⊕⊕⊕○
Jensen 1998 Danmark (4)	Kohorte studie	Gennemsnitligt antal gnst./uge	Kvinder: drikker ikke alkohol Mænd: drikker 1-5 gnst./uge	Fekunditets-odds ratio	<u>Informationsproblemer:</u> Selvrapportering af eksponering. <u>Selektionsproblemer:</u> Lav graviditetsrate indikerer at subfertile	aOR*(95% CI) Kvinder: 1-5 gnst./uge: 0,61 (0,40; 0,93) 6-10 gnst./uge: 0,55 (0,36; 0,85) 11-15 gnst./uge: 0,34 (0,22; 0,52) >15 gnst./uge: 0,34 (0,11; 1,07) Mænd: 0 gnst./uge: 0,91 (0,51; 1,62)	Moderat ⊕⊕⊕○

					par kan være overrepræsenterede.	6-10 gnst./uge: 1,02 (0,68; 1,51) 11-15 gnst./uge: 0,76 (0,46; 1,26) >15 gnst./uge: 0,83 (0,53; 1,30) *Justeret for: Kvinder: cyklus nr., rygning hos begge parter samt som foster, center, sygdomme i kvindens reproduktive organer, kvindens BMI, oral prævention, sædkoncentration, varighed af cyklus. Mænd: som ovenstående, endvidere kvindens alkoholforbrug	
Joesoef 1993 USA og Canada (5)	Kohorte studie	Gennemsnitligt alkoholforbrug pr. uge	Drikker ikke alkohol	A) Opnået graviditet B) Infertilitet	<u>Informationsproblemer:</u> Selvrapportering af eksponeringsvariabel. <u>Selektionsproblemer:</u> Manglende information om deltagelsesprocent og dropout.	A) Justeret RR* Opnået graviditet, (95% CI) 1-2 gnst./uge: 1,1 (0,9; 1,2) 3-5 gnst./uge: 1,0 (0,9; 1,1) <5 gnst./uge: 1,0 (0,9; 1,1) B) aOR* Infertilitet, (95% CI) 1-2 gnst./uge: 1,2 (0,9; 1,5) 3-5 gnst./uge: 0,8 (0,7; 1,0) <5 gnst./uge: 1,0 (0,8; 1,2) *Justeret for: rygning, marihuana, kokain, alder, BMI, uddannelse, alder ved første menstruation, antal tidligere graviditeter, samleje frekvens, antal tidligere spontane aborter.	Lavt ⊕⊕⊕○
Juhl 2002 Danmark (6)	Kohorte studie	Gennemsnitligt antal gnst./uge	Drikker 0,5-2 gnst./uge	Tid til graviditet	<u>Informationsproblemer:</u> Selvrapportering af eksponering <u>Selektionsproblemer:</u> Deltagelse: 60%. Deltagelse er betinget af opnået graviditet og minimum gest. alder 12 uger.	aOR*, > 5 mdr. 0 gnst./uge: 1,24 (1,14; 1,34) 2,5-7 gnst./uge: 0,90 (0,85; 0,95) 7,5-14 gnst./uge: 0,84 (0,76; 0,93) >14 gnst./uge: 0,99 (0,78;1,26) aOR*, > 12 mdr. 0 gnst./uge: 1,48 (1,33; 1,64) 2,5-7 gnst./uge: 0,94 (0,87; 1,01) 7,5-14 gnst./uge: 0,86 (0,76; 0,98) >14 gnst./uge: 0,92 (0,70;1,23) *Justeret for: alder, paritet, rygning, BMI< 18,5 eller BMI > 30 kg/m ²	Moderat ⊕⊕⊕○

<p>Juhl M 2003 Danmark (7)</p>	<p>Kohorte studie</p>	<p>Forskellige typer alkoholiske drikke, vin, øl, spiritus før graviditet</p>	<p>Drikker ikke pågældende type alkohol</p>	<p>A) Tid til graviditet > 12 mdr. B) Forlænget tid til graviditet</p>	<p>A) Tid til graviditet > 12 mdr. B) Forlænget tid til graviditet</p>	<p>aOR* (95% CI) A) Vin: 0,5-2 gnst./uge: 0,72 (0,65; 0,79) 2,5-7 gnst./uge: 0,71 (0,64; 0,79) >7 gnst./uge: 0,71 (0,58; 0,88)</p> <p>Øl: 0,5-2 gnst./uge: 0,93 (0,86; 1,00) 2,5-7 gnst./uge: 0,97 (0,85; 1,11) >7 gnst./uge: 0,98 (0,67; 1,43)</p> <p>Spiritus: 0,5-2 gnst./uge: 0,90 (0,84; 0,97) 2,5-7 gnst./uge: 0,56 (0,41; 0,77) >7 gnst./uge: 2,40 (1,00; 5,73)</p> <p>Justeret for*: alder, paritet, rygning, BMI < 18,5 eller BMI > 30 kg/m², beskæftigelse, underlivsbetændelse, abdominale sygdomme.</p> <p>AOR** B) Vin: 0,5-2 gnst./uge: 0,87 (0,83; 0,91) 2,5-7 gnst./uge: 0,84 (0,79; 0,89) >7 gnst./uge: 0,87 (0,78; 0,99)</p> <p>Øl: 0,5-2 gnst./uge: 0,96 (0,92; 1,00) 2,5-7 gnst./uge: 0,99 (0,92; 1,06) >7 gnst./uge: 1,05 (0,85; 1,31)</p> <p>Spiritus: 0,5-2 gnst./uge: 0,95 (0,91; 0,98) 2,5-7 gnst./uge: 0,78 (0,67; 0,90) >7 gnst./uge: 1,57 (0,88; 2,81)</p> <p>Justeret**: som * endvidere tids variabel</p>	<p>Moderat ⊕⊕⊕○</p>
--	-----------------------	---	---	--	--	--	-------------------------

<p>Mikkelsen EM 2016 Danmark (8)</p>	<p>Kohorte studie</p>	<p>Gennemsnitligt antal gnst./uge</p>	<p>Drikker ikke alkohol</p>	<p>Fekunditets-odds ratio</p>	<p><u>Informationsproblem er:</u> Der differentieres ikke mellem non-binge og binge drinking. Selvrapportering af eksponering.</p> <p><u>Selektionsproblemer:</u> Studiepopulationen repræsenterer en blanding af individer fra hele fertilitetsspektret. Der er god fastholdelse og kvinder med fuld follow-up og delvis follow-up har samme eksponeringsmønstre .</p>	<p>Justeret fOR* (95% CI) 1-3 gnst./uge: 0,94 (0,88; 1,00) 4-7 gnst./uge: 0,97 (0,89;1,05) 8-13 gnst./uge: 0,96 (0,83; 1,11) ≥14 gnst./uge: 0,82 (0,60; 1,12)</p> <p>*Justeret for: Alder ved baseline begge parter), vocational training, cyklus regelmæssighed, paritet, rygning, frekvens og timing af samleje, BMI, fysisk aktivitet, seksuelt overførte sygdomme, koffein indtag, sidste præventionstype, sygdom.</p>	<p>Moderat ⊕⊕⊕○</p>
<p>Olsen 1983 Danmark (9)</p>	<p>Case-kontrol studie</p>	<p>Alkohol indtag måles i kategorier svarende til 5 gnst./uge</p>	<p>Metode 1: Cases: Infertile, tobak- eller alkoholrelateret Kontroller: fertile.</p> <p>Metode 2: Cases: Infertile, tobak- eller alkoholrelateret Kontroller: infertile, ej relateret til tobak eller alkohol.</p>	<p>A) Primær subfekunditet B) Sekundær subfekunditet</p>	<p><u>Informationsproblem er:</u> Underrapportering af alkoholforbrug</p> <p><u>Selektionsproblemer:</u> Ikke alle infertile par søger behandling (ikke relevant for metode 3).</p>	<p>Metode 1, aOR* (95% CI) A) 1,5 (1,1; 1,9) B) 1,2 (0,8; 1,8)</p> <p>Metode 2, aOR* A) 0,9 (0,7; 1,1) B) 1,0 (0,6; 1,5)</p> <p>Metode 3, aOR* A) 1,2 (0,9; 1,5) B) 0,9 (0,7; 1,2)</p> <p>*Justeret for: rygning, oral prævention, alder, bopæl, uddannelse og paritet</p>	<p>Lavt ⊕⊕○○</p>

			<p>Metode 3: Fertile par: Cases TTP > 1 år. Kontroller TTP < 1 år</p>				
<p>Olsen 1997 Danmark Europæisk multicenter Studie: Danmark, Frankrig, Tyskland, Italien, Polen, Spanien og Sverige (10)</p>	Kohorte studie	Gennemsnitligt antal genstande pr. uge	<p>Kvinder: drikker ikke alkohol</p> <p>Mænd: Drikker gennem-snitligt 0-7 gnst./uge</p>	Subfekunditet (TTP > 9,5 mdr)	<p><u>Informationsproblemer:</u> Recall bias, eksponeringsoplysninger efter outcome</p> <p><u>Selektionsproblemer:</u> Subsample består af par, der ønsker graviditet, dvs. par hvor graviditet er opnået ved usikre præventionsmetoder eller usikker brug ikke er inkluderet. Forfatteren mener derfor at subfekte par er overrepræsenteret</p>	<p>aOR* (95% CI) <u>Første graviditet</u> Kvinder 1-7 gnst./uge: 1,1 (0,9; 1,3) 8-14 gnst./uge: 1,0 (0,1; 6,7) 15+ gnst./uge: 1,3 (0,8; 2,1)</p> <p>Mænd 8-21 gnst./uge: 1,0 (0,8; 1,2) 22+ gnst./uge: 1,3 (0,9; 1,7)</p> <p><u>Seneste ventetid</u> Kvinder 1-7 gnst./uge: 1,2 (0,9; 1,4) 8-14 gnst./uge: 0,9 (0,6; 1,3) 15+ gnst./uge: 1,7 (1,0; 2,8)</p> <p>Mænd 8-21 gnst./uge: 1,0 (0,8; 1,2) 22+ gnst./uge: 1,3 (0,9; 1,9)</p> <p><u>Sample med gravide</u> Kvinder 1-7 gnst./uge: 1,2 (1,0; 1,5) 8-14 gnst./uge: 1,7 (1,1; 2,7) 15+ gnst./uge: 1,7 (0,8; 3,5)</p> <p>Mænd 8-21 gnst./uge: 1,3 (1,0; 1,7) 22+ gnst./uge: 1,3 (0,8; 2,6)</p>	Moderat ⊕⊕⊕○

						*Justeret for: Kvindens rygestatus og alder, oral prævention indtil et år før start, kaffe indtag, beskæftigelse.	
Taylor KC 2011 New York, USA (11)	Kohorte studie	Gennemsnitligt alkoholforbrug/dag	A) Drikker ikke alkohol B) NAT2 status: hurtig & < 1 gnst./dag	A) Fekunditets-odds ratio B) Fekunditets-odds ratio og NAT2 interaktion	<u>Informationsproblemer:</u> Selvrapportering af eksponering. <u>Selektionsproblemer:</u> Infertile par ekskluderet. 64 % deltagelse	fOR (95% CI) A) <1 gnst./dag: 0,70 (0,47; 1,04) ≥1 gnst./dag: 0,50 (0,28; 0,89) B) NAT2 _{langsom} / <1 gnst./dag: 0,83 (0,54; 1,28) NAT2 _{hurtig} / ≥1 gnst./dag: 1,16 (0,61; 2,22) NAT2_{langsom}/ ≥1 gnst./dag: 0,17 (0,04; 0,72)	Moderat ⊕⊕⊕○

Referencer:

1. Curtis KM, Savitz DA, Arbuckle TE, K.M. C, D.A. S, T.E. A. Effects of cigarette smoking, caffeine consumption, and alcohol intake on fecundability. Am J Epidemiol. 1997 Jul;146(1):32–41. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L27291364>
2. Hakim RB, Gray RH, Zacur H. Alcohol and caffeine consumption and decreased fertility. Fertil Steril. 1998 Oct;70(4):632–7. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L28478176>
3. Hassan MAM, Killick SR. Negative lifestyle is associated with a significant reduction in fecundity. Fertil Steril. 2004 Feb;81(2):384–92. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L38223921>
4. Jensen TK, Hjollund NH, Henriksen TB, Scheike T, Kolstad H, Giwercman A, et al. Does moderate alcohol consumption affect fertility? Follow up study among couples planning first pregnancy. Br Med J. 1998 Aug;317(7157):505–10. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L28379602>
5. Joesoef MR, Beral V, Aral SO, Rolfs RT, Cramer DW. Fertility and use of cigarettes, alcohol, marijuana, and cocaine. Ann Epidemiol.

1993 Nov;3(6):592–4.

6. Juhl M, Nyboe Andersen AM, Gronbaek M, Olsen J. Moderate alcohol consumption and waiting time to pregnancy. *Hum Reprod.* 2001 Dec;16(12):2705–9. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L34007495>
7. Juhl M, Olsen J, Andersen A-MN, Gronbaek M. Intake of wine, beer and spirits and waiting time to pregnancy. *Hum Reprod.* 2003 Sep;18(9):1967–71. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L37107577>
8. Mikkelsen EM, Riis AH, Wise LA, Hatch EE, Rothman KJ, Cueto HT, et al. Alcohol consumption and fecundability: Prospective Danish cohort study. *BMJ.* 2016 Aug;354:i4262. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L611977966>
9. Olsen J, Rachootin P, Schiødt A V., Damsbo N. Tobacco use, alcohol consumption and infertility. *Int J Epidemiol.* 1983;12(2):179–84. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L13027596>
10. Olsen J, Bolumar F, Boldsen J, Bisanti L, J. O, F. B, et al. Does moderate alcohol intake reduce fecundability? A European multicenter study on infertility and subfecundity. *Alcohol Clin Exp Res.* 1997 Apr;21(2):206–12. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L27176269>
11. Taylor KC, Small CM, Dominguez CE, Murray LE, Tang W, Wilson MM, et al. Alcohol, Smoking, and Caffeine in Relation to Fecundability, with Effect Modification by NAT2. *Ann Epidemiol.* 2011 Nov;21(11):864–72. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L51481573>

Evidenstabel – Hvilken mulig effekt har kvindens og mandens indtag af alkohol på fekunditeten sammenlignet med kvinder og mænd med et lille alkoholindtag?

Forfatter, år, land	Studiedesign	Intervention /eksponering	Reference	Udfald	Bias	Risiko-estimat	Evidensniveau
Aliyu et al. 2018 USA (1)	Historisk kohortestudie	Alkoholindtag under graviditet, gennemsnitligt antal genstande pr. uge. Eksponering kategoriseret, genst per uge: 0 1-2 3-4 ≥5 Ikke oplyst	Mødre der ikke drikker under graviditeten.	Dødfødsel i gest. uge 20-44	<u>Informationsproblemer:</u> Recall-bias, eksponeringsoplysninger indsamles efter fødsel. <u>Selektionsproblemer:</u> Udelukkende fødsler inden for gest. alder 20-44 uger er inkluderet.	<u>Dødfødsels rate</u> Alkohol+: 8.3 per 1,000 versus Alkohol-: 5.3 per 1,000 <u>Hazard ratio, just. (95% CI), Alkohol status, (+/-)</u> aHR_{alle}: 1,4 1,2; 1,7) aHR_{tidligt(<28 uger)}: 1,8 (1,3; 2,3) aHR_{sent(≥28 uger)}: 1,2 (1,0; 1,6) <u>aHR[*]_{all(tidligt+sent)} (95% CI), strat: alkohol status, (0/1-2/3-4/>5/ikke oplyst)</u> 1-2 genst per uge: 1,1 (0,9; 1,4) 3-4 genst per uge: 1,1 (0,6; 2,1) ≥ 5 genst per uge: 1,7 (1,0; 3,0) Ikke oplyst: 3,0 (2,2; 4,4) <u>aHR[*]_{tidligt} (95% CI), strat: alkohol status, (0/1-2/3-4/>5/ikke oplyst)</u> 1-2 genst per uge: 1,5 1,0; 2,1) 3-4 genst per uge: 1,0 (0,3; 3,1) ≥ 5 genst per uge: 2,0 (0,9; 4,6) Ikke oplyst: 3,7 (2,2; 6,2)	Lavt ⊕⊕○○

						<p>aHR*_{sent} (95% CI), strat: alkohol status, (0/1-2/3-4/>5/ikke oplyst)</p> <p>1-2 genst per uge: 0,9 (0,7; 1,3) 3-4 genst per uge: 1,1 (0,5; 2,6) ≥ 5 genst per uge: 1,6 (0,8; 3,2) Ikke oplyst: 2,8 (1,8; 4,4)</p> <p>*Justeret for: ryge vaner, moders alder, moders race, paritet, civilstatus, moders udd., tilstrækkelig prænatal pleje, barnets køn, fødselsår</p>	
<p>Andersen et al.</p> <p>2012</p> <p>Danmark</p> <p>(2)</p>	Kohorte studie	Alkoholeksponering i de første 16 graviditetsuger, gennemsnitligt ugentligt forbrug	Drikker ikke alkohol	<p>Spontan abort, gest alder:</p> <p>A) ≤ 12 uger</p> <p>B) 13-16 uger</p> <p>C) 17-21 uger</p> <p>D) tab ≥ 22. gest. uge</p>	<p><u>Informationsproblemer:</u></p> <p>Recall bias, eksponeringsoplysninger efter outcome for størstedelen af studpop.</p> <p>Obs, der findes separate resultater for de førstegangsgravide, samt kvinder der har givet eksponeringsoplysninger før outcome, se subpop.</p> <p><u>Selektionsproblemer:</u></p> <p>Deltagelse: Fra den samlede kohorte: (91843/100418)*100 =91%</p>	<p>aHR (95% CI)</p> <p>A)*</p> <p>½-1½ drink/uge: 1,05 (0,94; 1,18) 2-3½ genst/uge: 1,66 (1,43; 1,92) ≥4 genst/uge: 2,82 (2,27; 3,49)</p> <p>A primigravid)**</p> <p>½-1½ drink/uge: 1,14 (0,93; 1,40) 2-3½ genst/uge: 1,60 (1,19; 2,14) ≥4 genst/uge: 2,94 (1,81; 4,76)</p> <p>B)*</p> <p>½-1½ drink/uge: 1,19 (1,04; 1,37) 2-3½ genst/uge: 1,57 (1,30; 1,90) ≥4 genst/uge: 1,73 (1,24; 2,41)</p> <p>B primigravid)**</p> <p>½-1½ drink/uge: 1,60 (1,29; 1,99) 2-3½ genst/uge: 1,54 (1,08; 2,19) ≥4 genst/uge: 1,31 (0,57; 2,99)</p> <p>Bsubpop)***</p> <p>½-1½ drink/uge: 1,30 (1,02; 1,65) 2-3½ genst/uge: 1,55 (1,09; 2,22) ≥4 genst/uge: 1,54 (0,78; 3,06)</p> <p>C)*</p> <p>½-1½ drink/uge: 1,04 (0,84; 1,29) 2-3½ genst/uge: 0,81 (0,57; 1,17) ≥4 genst/uge: 1,04 (0,57; 1,93)</p>	<p>Lavt</p> <p>⊕⊕○○</p>

C primigravid)**

½-1½ drink/uge: 1,23 (0,77; 1,96)

2-3½ genst/uge: 1,20 (0,53; 2,68)

≥4 genst/uge: 0,97 (0,13; 7,10)

Csubpop)***

½-1½ drink/uge: 0,97 (0,76; 1,24)

2-3½ genst/uge: 0,75 (0,49; 1,16)

≥4 genst/uge: 0,80 (0,35; 1,81)

D)*

½-1½ drink/uge: 0,90 (0,73; 1,12)

2-3½ genst/uge: 0,88 (0,63; 1,24)

≥4 genst/uge: 1,28 (0,76; 2,18)

D primigravid)**

½-1½ drink/uge: 0,79 (0,56; 1,12)

2-3½ genst/uge: 1,08 (0,63; 1,84)

≥4 genst/uge: 1,03 (0,32; 3,28)

Dsubpop)***

½-1½ drink/uge: 0,90 (0,73; 1,12)

2-3½ genst/uge: 0,87 (0,62; 1,23)

≥4 genst/uge: 1,17 (0,67; 2,03)

*Justeret for: moders alder, paritet, antal tidligere aborter, kaffe indtag, ændringer i alkohol forbrug sammenlignet med tid før graviditet, rygning.
Note: "Effect of parity, coffee consumption and smoking stratified according to period".

** Justeret for: moders alder, kaffe indtag, ændringer i alkohol forbrug sammenlignet med tid før graviditet, rygning.
Note: "effect of coffee consumption and smoking was stratified according to period".

*** Justeret for: antal tidligere aborter, kaffe indtag, ændringer i alkoholforbrug siden tiden før graviditet, rygning.
Note: "Effect of coffee consumption and smoking was stratified according to period. The model is stratified according to maternal age and parity".

<p>Armstrong et al.</p> <p>1992</p> <p>Canada</p> <p>(3)</p>	<p>Historisk kohortestudie</p>	<p>Alkoholindtag under graviditet, genst/uge</p>	<p>Drikker ikke alkohol</p>	<p>Spontan abort < gest. alder 28</p>	<p><u>Informationsproblemer</u> Recall bias, alkoholeksponering samt info vedr. tidligere aborter.</p> <p>Tidsafhængig recall, Kvinder der aborterer interviewes tidligere i forløbet end kvinder der føder et levedygtigt barn.</p> <p>I tilfælde af at kaffe har en betydning for associationen (?) er det værd at bemærke, at ikke alle er spurgt til kaffeforbrug. Denne info er indsamlet for 35848 ud af 48582. De manglende kaffeoplysninger er dog ikke differentieret, men blot ikke medtaget i starten af tidsforløbet.</p> <p><u>Selektionsproblemer</u> Spontan abort: kun de kvinder der behandles på hospital inkluderes.</p> <p>Analyseproblemer: Det ser ud til at data ikke opfylder antagelserne bag logistisk regression, idet samme kvinde muligvis kan indgå med flere graviditeter i studieperioden?</p>	<p>aOR* (95% CI)</p> <p>1-2 genst/uge: 1,1 (1,05; 1,18)</p> <p>3-6 genst/uge: 1,23 (1,13; 1,34)</p> <p>7-20 genst/uge: 1,47 (1,31; 1,65)</p> <p>21+ genst/uge: 1,82 (1,21; 2,34)</p> <p>*Justeret for: alder, graviditets historik, etnicitet, uddannelse, ansættelsesforhold</p>	<p>Lavt</p> <p>⊕⊕○○</p>
<p>Cavallo et al.</p> <p>1995</p> <p>Italien</p> <p>(4)</p>	<p>Prospektivt kohortestudie</p>	<p>A) Alkoholindtag før graviditet, gennemsnitligt dagligt indtag B) Alkoholindtag i graviditet, gennemsnitligt dagligt indtag</p>	<p>Drikker ikke alkohol</p>	<p>Spontan abort i første trimester</p>	<p><u>Informationsproblemer</u> Selvrapportering af eksponeringsvariabel</p> <p><u>Selektionsproblemer</u> 3% lost to follow-up</p>	<p>Justeret RR (95% CI)</p> <p>A) 1 drink/dag: 1,79 (0,80; 3,99) 2+ genst/dag: 1,51 (0,64; 3,53)</p> <p>B) 1 drink/dag: 0,86 (0,42; 1,77) 2+ genst/dag: 1,16 (0,53; 2,55)</p> <p>C) 1 drink/dag: 1,36 (0,54; 3,43)</p>	<p>Moderat</p> <p>⊕⊕⊕○</p>

		C) maximum dagligt indtag gennem de sidste tre måneder				2+ genst/dag: 1,04 (0,43; 2,52) *Justeret for: alder, civilstatus, beskæftigelse, paritet, tidligere aborter, kaffe indtag, rygning.	
Eggert et al. 2004 Sverige (5)	Prospektivt kohortestudie	Alkoholforbrug: Lavt: < 50g/uge, Moderat: ikke def, må være ≥50-140 g/uge Højt: > 140 g/uge	Moderat alk. forbrug	Spontan abort	<u>Information:</u> Selvrapporing af eksponering ved baseline Der er ikke justeret for andet end alder. Dvs. livsstilsfaktorer indgår ikke i analyser da der ikke er spurgt ind til disse. <u>Selektion:</u> Behandling på "polyclinics" er mere og mere udbredt i Sverige og registreringen her er mangelfuld. Dog angives registrering af fødsler og legale aborter at være komplet. Aldersrestriktion: 18-28 år 87% deltagelse, spørgeskema Nonrespondenter = respondenter mht. fertilitet.	Justeret RR (95% CI) <u>Spontan abort, nr.1.</u> RR _{lavt alk. forbrug} : 0,96 (0,80; 1,16) RR _{højt alk forbrug} : 0,98 (0,73; 1,31) <u>Spontan abort, nr.2.</u> RR _{lavt alk. forbrug} : 0,87 (0,57; 1,34) RR _{højt alk forbrug} = 0,56 (0,38; 0,83) Justeret for: alder.	Moderat ⊕⊕⊕○
Harlap et al. 1980 Californien, USA (6)	Prospektivt kohortestudie	Alkoholindtag i første trimester, gennemsnitligt antal genstande pr. dag	Drikker ikke alkohol	A) Spontan abort i første trimester B) Spontan abort i andet trimester	<u>Informationsproblemer</u> Selvrapporing af eksponering <u>Selektionsproblemer</u> Initiering af svangre pleje muligvis tidligere hos de kvinder der har øget risiko for abort. Deres alkoholvaner kendes ikke. 90% af de egnede deltog. 5-6% ekskluderet.	Justeret RR (95% CI) A)* RR _{lejlighedsvis} : 1,12 (0,59; 2,13) RR _{1-2 genst/dag} : 1,15 (0,57; 2,30) RR _{>3 genst/dag} : 1,16 (0,58; 2,30) RR _{alle der drikker} : 1,12 (0,59; 2,13) B) ** RR _{lejlighedsvis} : 1,03 (0,57; 1,86) RR_{1-2 genst/dag}: 1,98 (1,04; 3,77) RR_{>3 genst/dag}: 3,53 (1,77; 7,01) RR _{alle der drikker} : 1,10 (0,61; 1,98) * Justeret for: alder og gestationsalder (MH)	Moderat ⊕⊕⊕○

						** Justeret for, alder, paritet, race, civil status, rygning, antal tidligere inducerede eller spontane aborter.	
Henriksen et al. 2004 Danmark (7)	Prospektivt kohortestudie	Alkoholindtag i tiden omkring undfangelse, gennemsnitligt antal genst i ugen op til besvarelse af spørgeskema	Drikker ikke alkohol	Spontan abort, < 28. gest. uge	<u>Informationsproblemer</u> Selvrapportering af eksponering. Parrene følges i op til 6 måneder. Indsamling af eksponeringsoplysninger indsamles én gang. <u>Selektionsproblemer</u> Krav for deltagelse: Ingen tidligere forsøg på at opnå graviditet i studiepopulationen, derved ikke viden om potentiel subfekunditet og evt. tilhørende særligt højt eller lavt alkoholforbrug. 100% follow-up	aHR (95% CI): Kvinder* 1-4 driks/uge: 2,1 (0,9; 4,9) 5-9 genst/uge: 1,9 (0,7; 5,0) ≥10 genst/uge: 2,7 (1,0; 7,3) Kvinder** 1-4 driks/uge: 1,8 (0,7; 4,3) 5-9 genst/uge: 1,4 (0,5; 3,7) ≥10 genst/uge: 1,4 (0,5; 4,1) Mænd* 1-4 driks/uge: 3,3 (0,7; 14,5) 5-9 genst/uge: 2,0 (0,4; 9,0) ≥10 genst/uge: 5,0 (1,2; 21,4) Mænd** 1-4 driks/uge: 2,7 (0,6; 12,4) 5-9 genst/uge: 1,6 (0,3; 7,7) ≥10 genst/uge: 4,3 (0,9; 19,3) *Justeret for: koffein, rygning, alder, cyklus længde **Justeret for: koffein, rygning, alder, cyklus længde, partners alkohol forbrug.	Moderat ⊕⊕⊕○
Kesmodel et al. 2002 Danmark (8)	Prospektivt kohortestudie	Gennemsnitligt alkoholforbrug under graviditet, genst per uge.	< 1 genst/uge	Spontan abort A) Gest. alder 7-11 uger. B) Gest. alder 12-27 uger.	<u>Informationsproblemer</u> Selvrapportering af eksponering via spørgeskema <u>Selektionsproblemer</u> Kvinder med spontan abort før uge 7 ikke inkluderet.	aHR* (95% CI) A) 1-2 genst/uge: 1,3 (0,8; 2,0) 3-4 genst/uge: 0,8 (0,4; 1,7) ≥5 genst/uge: 3,7 (2,0; 6,8) B) 1-2 genst/uge: 1,2 (0,9; 1,7) 3-4 genst/uge: 1,1 (0,7; 1,9) ≥5 genst/uge: 0,6 (0,2; 1,9)	Moderat ⊕⊕⊕○

						*Justeret for: moders rygevaner, koffein indtag, alder, BMI præ grav, civilstatus, beskæftigelsesstatus, uddannelse og paritet.	
Kline et al. 1980 USA (9)	Case-kontrol studie Match: alder ved sidste menstruation og hospital	Alkoholforbrug under graviditet, frekvens	Drikker ikke alkohol	Spontan abort	<u>Informationsproblemer</u> Recall bias, selvrapportering af alkoholforbrug <u>Selektionsproblemer</u> Kvinder fra private klinikker er ekskluderet, således indeholder studiepopulationen udelukkende kvinder behandlet i offentligt regi.	aOR* (95% CI) ≤ 2 gange/måned: 0,78 (0,56; 1,08) < 2 gange/uge: 1,02 (0,62; 1,68) 2-6 dage/uge: 2,33 (1,33; 4,08) Dagligt: 2,58 (0,93; 7,14)	Moderat ⊕⊕⊕○
Maconochie et al. 2006 England (10)	Nested case-kontrol studie	A) Alkoholforbrug under graviditet, frekvens og B) gennemsnitligt forbrug, genst/uge	Drikker ikke alkohol	Spontan abort i første trimester (< 13 uger)	<u>Informationsproblemer</u> Recall bias, i stage 2 spørges kvinderne ind til den seneste graviditet, men for at øge antallet af cases spørger man i stage 3 til spontane aborter tilbage til 1995. (spørgeskemaerne sendes ud i 2001). <u>Selektionsproblemer</u> Responsrate, stage 1: 46% Stage 2: 71% Stage 3: 83%	A) Frekvens, aOR* (95% CI) Stop ved erkendt graviditet: 1,08 (0,84; 1,38) < en gang/uge: 1,14 (0,91; 1,44) Mindst en gang/uge: 1,46 (1,16; 1,85) Hver dag: 3,8 (1,28; 11,30) B) Gennemsnitligt forbrug/uge, aOR (95% CI) <1: 0,99 (0,77; 1,26) 1-7: 1,29 (1,05; 1,60) >7-14: 1,23 (0,86; 1,77) >14: 1,64 (1,09; 2,47) *Justeret for: konceptions år, moderens alder, tidligere spontan abort og tidligere fødsel.	Moderat ⊕⊕⊕○
Nilsson et al. 2014 Danmark	Prospektivt* kohortestudie, baseret på den danske nationale	Prospektivt* kohortestudie, baseret på den danske nationale fødselskohorte	Drikker ikke alkohol	Spontan abort før gestationsalder 22	<u>Informationsproblemer</u> Recall bias: 2/3 af kvinderne rapporterer eksponeringsoplysninger efter spontan abort.	<u>Første trimester</u> Justeret HR* (95% CI): ½-1½ drink/uge: 1,05 (0,93; 1,18) 2-3½ genst/uge: 1,56 (1,34; 1,81) 4+ genst/uge: 2,81 (2,25; 3,50)	Moderat ⊕⊕⊕○

(11)	<p>fødselskohorte</p> <p>*Eksponeringsoplysningerne er forsøgt indsamlet omkring gest. alder 16.</p> <p>En stor del af de spontane aborter sker således før eksponeringsoplysningerne indsamles.</p>	<p>*Eksponeringsoplysningerne er forsøgt indsamlet omkring gest. alder 16.</p> <p>En stor del af de spontane aborter sker således før eksponeringsoplysningerne indsamles.</p>			<p><u>Selektionsproblemer</u></p> <p>Den danske fødselskohorte er anvendt. Jacobsen TN et al, 2010 beskriver at grupper med lav socioøkonomisk status er underrepræsenteret i kohorten</p>	<p><u>Andet trimester</u></p> <p>Justeret HR* (95% CI):</p> <p>½-1½ drink/uge: 1,13 (1,0; 1,26)</p> <p>2-3½ genst/uge: 1,34 (1,13; 1,58)</p> <p>4+ genst/uge: 1,64 (1,23; 2,19)</p> <p>* Justeret for moders alder, fysisk aktivitet, kaffeindtag, tunge løft, paritet, erhvervmæssig status, vægt før graviditet, genital sygdom.</p>	
<p>Parazzini et al.</p> <p>1990</p> <p>Italien</p> <p>(12)</p>	<p>Case-kontrol</p>	<p>Cases: Kvinder der ikke tidligere har gennemført en graviditet og som har haft spontan abort i første trimester mindst to gange og som 6 måneder efter seneste abort har haft lægefaglig undersøgelse uden abnorme fund, herunder hormonprofil.</p> <p>Kontroller: Fødsel > 37. gest uge, raskt barn, samme</p>	<p>A) Kvinder, B) Mænd, Drikker ikke alkohol</p>	<p>Gentagne spontane aborter</p>	<p><u>Informationsproblemer:</u></p> <p>Recall bias, eksponering baseret på selvrapporing.</p> <p>Mændenes gennemsnitlige alkoholindtag er rapporteret af kvinderne.</p> <p><u>Selektionsproblemer:</u></p> <p>Der mangler information om den reelle deltagerandel. Der er blot en kommentar om næsten komplet deltagelse. Ingen oplysninger om forskelle på respondenter og non-respondenter.</p>	<p>Oplyst som justeret RR* i manus (95% CI).</p> <p>A)</p> <p>< 2 genst/uge: 0,9 (0,5; 1,6)</p> <p>≥2 genst/uge: 0,8 (0,4; 1,6)</p> <p>B)</p> <p>< 3 genst/uge: 1,7 (0,7; 4,0)</p> <p>≥3 genst/uge: 1,4 (0,7; 2,8)</p> <p>*Justeret for: alder</p> <p>Bemærk kategorisering af gennemsnitligt alkoholforbrug er ikke ens for mænd og kvinder.</p>	<p>Moderat</p> <p>⊕⊕⊕○</p>

		universitetsklini k.					
Parazzini et al.	Case-kontrol	Cases: Kvinder som har haft mindst to spontane aborter i første trimester og ingen fullterm graviditeter. Ingen abnorme fund ved standard lægeus. Kontroller: Kvinder der er indlagt på samme Universitets klinik mhp. normal fødsel (uden tidligere abort)	Drikker ikke alkohol	Spontan abort	<u>Informationsproblemer:</u> Selvrapportering af eksponering <u>Selektionsproblemer:</u> Kontroller kan være flergangsmødre, paritet = 0,1,2 eller 3 mens cases ikke tidligere har gennemført en graviditet.	Justeret RR Drikker alkohol: 0,9 (0,6; 1,5) Justeret for: alder	Moderat ⊕⊕⊕○
1991							
Italien							
(13)							
Parazzini et al.	Case-kontrol	Cases: spontan abort ≤ 12. gest uge. Kontroller: Fødsel >37 gest uge, Apgar _{5min} ≥8, vægt ≥ 3000 g.	Drikker ikke alkohol	Spontan abort ≤ 12 uger	<u>Informationsproblemer:</u> Eksponering er selvrapporteret <u>Selektionsproblemer:</u> Spontan abort som ikke kræver hospitalsindlæggelse (især de tidlige) er ikke med.	Justeret RR* (95% CI) Vin i første trimester -7 genst per uge: 1,0 (0,8; 1,4) >7 genst per uge: 0,8 (0,5; 1,2) Total alkohol (type) indtag i første trimester -7 genst per uge: 1,1 (0,8; 1,4) > 7 genst per uge: 0,8 (0,5; 1,1) *Justeret for: alder, uddannelse, tidligere fødsler og spontane aborter, kaffe indtag og rygning i første trimester.	Moderat ⊕⊕⊕○
1994							
Italien							
(14)							
Rasch et al.	Case-kontrol	Cases: kvinder med spontan abort i	Drikker ikke alkohol	Spontan abort 6-16 gest. uge	<u>Informationsproblemer:</u> eksponering er selvrapporteret, Recall bias en mulighed.	aOR (95% CI) 1-4 alk. enh/uge: 1,00 (0,74; 1,34) 5+ alk. enh/uge: 4,84 (2,87; 8,16)	Moderat ⊕⊕⊕○

<p>2003</p> <p>Danmark</p> <p>(15)</p>		<p>gestations uge 6-16</p> <p>Kontroller: Kvinder med levende foster i gest. uge 6-16.</p>			<p><u>Selektionsproblemer:</u> Subkliniske graviditeter ikke med.</p>	<p>Justeret for: alder, paritet, beskæftigelse, cigaret-, alkohol- og koffeinforbrug.</p>	
<p>Strandberg-Larsen</p> <p>2008</p> <p>Danmark</p> <p>(16)</p>	<p>Historisk/prospektivt kohortestudie</p>	<p>Antal episoder med indtag af ≥ 5 genstande \leq gest. alder 16 uger</p>	<p>Drikker ikke ≥ 5 genstande ved enkelt episode i de første 16 graviditetsuger</p>	<p>A) Fosterdød, alle B) Fosterdød, ≤ 12 gest. uge C) Fosterdød, 13-21 gest. uge D) Dødfødsel, ≥ 22 gest. uge</p>	<p><u>Informationsproblemer:</u> Recall: En del af kohorten giver oplysninger om eksponering efter outcome. Interaktion mellem binge og gennemsnitligt alkoholforbrug ses kun blandt sub-kohorten med retrospektive eksponeringsoplysninger (resultater ej med her i tabellen)</p> <p><u>Selektionsproblemer:</u> Stort set komplet follow-up. Tidlige spontane aborter ikke inkluderet.</p>	<p>Justeret HR* (95% CI):</p> <p>A) Binge x1: 1,06 (0,97; 1,16) Binge x2: 1,03 (0,89; 1,19) Binge x3+: 1,02 (0,84; 1,23)</p> <p>B) Binge x1: 1,00 (0,87; 1,14) Binge x2: 1,04 (0,84; 1,29) Binge x3+: 0,84 (0,62; 1,14)</p> <p>C) Binge x1: 1,19 (1,05; 1,36) Binge x2: 1,01 (0,81; 1,27) Binge x3+: 1,04 (0,78; 1,38)</p> <p>D) Binge x1: 0,82 (0,62; 1,09) Binge x2: 1,06 (0,70; 1,59) Binge x3+: 1,56 (1,01; 2,40)</p> <p>*Justeret for: moders alder, paritet, tidligere spontan abort, kaffe indtag, rygning, tid til graviditet, BMI, beskæftigelses status.</p>	<p>Moderat</p> <p>⊕⊕⊕○</p>
<p>Windham et al.</p> <p>1992</p>	<p>Case-kontrol studie</p>	<p>Cases: kvinder 18+år, spontan abort ved gest alder 20 uger.</p> <p>Kontroller: bosiddende i</p>	<p>A) Moders alk forbrug: $< \frac{1}{2}$ drink/uge B) Faders alk. forbrug: $< \frac{1}{2}$ drink/uge</p>	<p>Spontan abort ved gest alder < 20 uger.</p>	<p><u>Informationsproblemer:</u> Moder rapporterer faders gennemsnitlige ugentlige alkoholforbrug. Blandt cases var dette oftere underrapporteret end blandt kontroller, og omvendt for overrapportering.</p>	<p>aOR* (95% CI):</p> <p>A) 1-3 genst/uge: 1,2 (0,92; 1,5) 4-6 genst/uge: 1,2 (0,81; 1,9) ≥ 7 genst/uge: 1,7 (0,95; 3,1)</p> <p>B) aOR** (95% CI):</p>	<p>Moderat</p> <p>⊕⊕⊕○</p>

<p>Californien, USA</p> <p>(17)</p>		<p>samme geografiske område, levedygtigt barn.</p> <p>Matchet på sidste menstruation og hospital</p>	<p>C) Ingen af forældrene drikker alkohol (obs, eksklusion af dem der drikker 1-3 genst/uge?)</p>		<p><u>Selektionsproblemer:</u> 81% af kvalificerede cases deltager. 88% af kvalificerede kontroller deltager.</p>	<p>1-6 genst/uge: 1,2 (0,95; 1,6) 7-13 genst/uge: 1,0 (0,74; 1,4) ≥ 14 genst/uge: 1,2 (0,84; 1,7)</p> <p>aOR*** (95% CI): C) > Genst/uge Kun mor drikker: 0,28 (0,06; 1,4) Kun far drikker: 0,87 (0,64; 1,2) Begge drikker: 1,5 (0,95; 2,2)</p> <p>*Justeret for: moders rygning, passiv rygning, moders alder og kvalme. **Justeret for: moders alder, moders rygestatus, passiv rygning, kvalme og moders alkoholforbrug. ***Justeret for: moders alder, moders aktiv/passiv rygning og kvalme</p>	
<p>Windham et al.</p> <p>1997</p> <p>Californien, USA.</p> <p>(18)</p>	<p>Prospektivt kohortestudie</p>	<p>Alkoholindtag før og under graviditet, genst/uge (første trimester), via telefon interview ≤ gest alder 13</p>	<p>Drikker ikke alkohol</p>	<p>Spontan abort < gest alder 20</p>	<p><u>Informationsproblemer:</u> Evt. misklassifikation af kvinder der oplyser at have drukket alkohol (mængde ikke angivet) siden sidste menstruation men som ikke har drukket alkohol i de to uger hvor eksponeringen fastlægges. Disse kategoriseres som "drikker ikke".</p> <p><u>Selektionsproblemer:</u> Alkoholindtag i studiepopulationen er lavt og kan både ses som udtryk for selektionsproblemer men også informationsproblemer i form af underrapportering.</p> <p>Tidlige spontane aborter ikke inkluderet.</p> <p>Lav rate af spontan abort studiepopulation muligvis ikke repræsentativ for alle gravide (især dem der ikke deltager i</p>	<p>aOR* (95% CI) 0.5 genst/uge: 1,9 (1,0; 3,8) 1-3 genst/uge: 1,0 (0,7; 1,5) >3 genst/uge: 2,3 (1,1; 4,5)</p> <p>*Justeret for: moders alder, tidligere spontan abort, gest alder ved interview, cigaret forbrug og koffein indtag i ugen før interview.</p>	<p>Moderat</p> <p>⊕⊕⊕○</p>

					rutinemæssig lægefaglig behandling).		
Zhang et al.	Prospektivt kohortestudie Obs: Interview gest uge 5-16.	Alkohol +/- i den første graviditetsmåned	Drikker ikke alkohol	Spontan abort	<u>Informationsproblemer:</u> Dikotom eksponering <u>Selektionsproblemer:</u> Tidlige spontane aborter ikke inkluderet	aRR* (95% CI) 1,27 (1,01; 1,61) aOR** 1,24 (0,87; 1,76) *Justeret for **Justeret for: Obs: tree-based two stage risk factor analysis	Moderat ⊕⊕⊕○
1996							
USA							
(19)							

Referencer:

1. Aliyu MH, Wilson RE, Zoorob R, Chakrabarty S, Alio AP, Kirby RS, et al. Alcohol consumption during pregnancy and the risk of early stillbirth among singletons. *Alcohol*. 2008 Aug;42(5):369–74.
2. Andersen A-MN, Andersen PK, Olsen J, Gronbaek M, Strandberg-Larsen K. Moderate alcohol intake during pregnancy and risk of fetal death. *Int J Epidemiol*. 2012 Apr;41(2):405–13.
3. Armstrong BG, McDonald AD, Sloan M. Cigarette, alcohol, and coffee consumption and spontaneous abortion. *Am J Public Health*. 1992 Jan;82(1):85–7.
4. Cavallo F, Russo R, Zotti C, Camerlengo A, Ruggenini AM. Moderate alcohol consumption and spontaneous abortion. *Alcohol Alcohol*. 1995 Mar;30(2):195–201.
5. Eggert J, Theobald H, Engfeldt P. Effects of alcohol consumption on female fertility during an 18-year period. *Fertil Steril* [Internet]. 2004 Feb;81(2):379–83. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L38223920>
6. Harlap S, Shiono PH. Alcohol, smoking, and incidence of spontaneous abortions in the first and second trimester. *Lancet* (London, England). 1980 Jul;2(8187):173–6.
7. Henriksen TB, Hjollund NH, Jensen TK, Bonde JP, Andersson A-M, Kolstad H, et al. Alcohol consumption at the time of conception and spontaneous abortion. *Am J Epidemiol*. 2004 Oct;160(7):661–7.
8. Kesmodel U, Wisborg K, Olsen SF, Henriksen TB, Secher NJ. Moderate alcohol intake in pregnancy and the risk of spontaneous abortion. *Alcohol Alcohol*. 2002;37(1):87–92.
9. Kline J, Shrout P, Stein Z, Susser M, Warburton D. Drinking during pregnancy and spontaneous abortion. *Lancet* (London, England). 1980 Jul;2(8187):176–80.
10. Maconochie N, Doyle P, Prior S, Simmons R. Risk factors for first trimester miscarriage - Results from a UK-population-based case-control study. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol* [Internet]. 2007;114(2):170–86. Available from:

- <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L46089446>
11. Nilsson SF, Andersen PK, Strandberg-Larsen K, Nybo Andersen A-M. Risk factors for miscarriage from a prevention perspective: A nationwide follow-up study. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol* [Internet]. 2014;121(11):1375–84. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L603769905>
 12. Parazzini F, Bocciolone L, La Vecchia C, Negri E, Fedele L. Maternal and paternal moderate daily alcohol consumption and unexplained miscarriages. *Br J Obstet Gynaecol*. 1990 Jul;97(7):618–22.
 13. Parazzini F, Bocciolone L, Fedele L, Negri E, La Vecchia C, Acaia B. Risk factors for spontaneous abortion. *Int J Epidemiol*. 1991 Mar;20(1):157–61.
 14. Parazzini F, Tozzi L, Chatenoud L, Restelli S, Luchini L, La Vecchia C. Alcohol and risk of spontaneous abortion. *Hum Reprod*. 1994 Oct;9(10):1950–3.
 15. Rasch V. Cigarette, alcohol, and caffeine consumption: risk factors for spontaneous abortion. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2003 Feb;82(2):182–8.
 16. Strandberg-Larsen K, Nielsen NR, Gronbaek M, Andersen PK, Olsen J, Andersen A-MN. Binge drinking in pregnancy and risk of fetal death. *Obstet Gynecol*. 2008 Mar;111(3):602–9.
 17. Windham GC, Fenster L, Swan SH. Moderate maternal and paternal alcohol consumption and the risk of spontaneous abortion. *Epidemiology*. 1992 Jul;3(4):364–70.
 18. Windham GC, Von Behren J, Fenster L, Schaefer C, Swan SH. Moderate Maternal Alcohol Consumption and Risk of Spontaneous Abortion. *Epidemiology* [Internet]. 1997;8(5):509–14. Available from: <http://www.jstor.org/stable/3702681>
 19. H. Z, M.B. B, Zhang H, Bracken MB. Tree-based, two-stage risk factor analysis for spontaneous abortion. *Am J Epidemiol* [Internet]. 1996 Nov;144(10):989–96. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L26383180>

Evidenstabel - Hvilken mulig effekt har kvinders indtag af alkohol på en succesfuld fertilitetsbehandling?

Forfatter, år, land	Studiedesign	Intervention /eksponering	Reference	Udfald	Bias	Risiko-estimat	Evidensniveau
Abadia 2017 USA (1)	Historisk kohortestudie 2006-2016 N=300 kvinder i IVF/ICSI behandling. Totalt 493 cykli	Alkoholforbrug 0.1-6 g/dgl., n=127 6.1-12g/dgl., n=63 12.1-24g/dgl, n=72 >24g/dgl.: 19 (selvrapporteret)	Intet alkoholindtag N= 54	Levende fødsel Biokemisk/klinisk graviditet		<p>Levende fødsel: NS (95% CI)</p> <p>Intet forbrug: 0.34 (0.2;0.52) 0.1-6 g/dgl.: 0.46 (0.36;0.57) 6.1-12g/dgl.: 0.41 (0.29;0.53) 12.1-24g/dgl.: 0.42 (0.31;0.55) >24g/dgl.: 0.41 (0.22;0.63)</p> <p>Klinisk/biokemisk graviditet: NS</p> <p>Justeret for: Alder, BMI, rygning, infertilitetsdiagnose, race, diæt og vitaminindtag (B12 og folsyre).</p>	<p>Udgangspunkt: Lavt (observationsstudie) Opgradering: Kontrollerer for confounders.</p> <p>Samlet vurdering: Moderat ⊕⊕⊕○</p>
Dodge 2017 USA (2)	Historisk kohortestudie 2004-2012 N=2134 kvinder i IVF behandling. Total 5028 cykli	Alkoholforbrug Sporadisk/social forbrug, n=1466 Dagligt forbrug, n=77 < 4 eller ≥4 genstand/uge 82% drak < 4 genstande/uge (selvrapporteret)	Intet alkoholindtag n= 591	Levende fødsel Spontan abort Klinisk/biokemisk graviditet		<p>Levende fødsel: Kumulativ incidens for levende fødsel over totalt 6 cykli NS. Intet forbrug: 51.3% Sporadisk forbrug: 54.7% Dagligt forbrug: 50.6%</p> <p>Klinisk/biokemisk graviditet: NS</p> <p>Spontan abort: aRR 2.3 (1.04-5.1) for dagligt alkoholforbrug (kun signifikant i 1 cyclus). NS for socialt alkoholforbrug.</p> <p>Ift. alkoholindtag <4 eller ≥4 genstand/uge: NS ift levende fødsler (aRR1.01 (0.80-1.28)), biokemisk/klinisk graviditet samt spontan abort</p>	<p>Udgangspunkt: Lavt (observationsstudie) Opgradering: kontrollerer for confounding. Nedgradering: -</p> <p>Samlet vurdering: Moderat ⊕⊕⊕○</p>

						Justeret for: alder, BMI, rygning, kaffe.	
Firns 2015 Australia (3)	Historisk kohortestudie 1997-1998 N=351 par i IVF behandling	Alkoholforbrug Mean: 3 genstand/uge Selvrapporteret i dagbog fra dag 4 til 10 i IVF cyklus	Intet alkoholindtag	Levende fødsel Antal oocytter Biokemisk graviditet Spontan abort	Uhensigtsmæssig opdeling af alkohol eksponering, angiver ej antal genstande. Angiver ikke antal i respektive gruppe. Privat klinik. Non-respons bias (80.1% afleverede dagbog)	Levende fødsel: NS Antal oocytter: NS Biokemisk graviditet: NS Spontan abort: NS Data præsenteres ikke i artikel.	Udgangspunkt: Lav (observationsstudie) Opgradering: - Nedgradering: Uhensigtsmæssig opdeling af alkoholeksponering, angiver ej antal i hver gruppe Samlet vurdering: Lavt ⊕⊕○○
Huang 2012 USA (4)	Prospektivt multicenter kohortestudie 1991-1997 Sekundær analyse fra data fra et RTC (4 gruppe(8)r: ICI/IUI/COS-ICI/COS-IUI hos par med uforklarlig infertilitet eller mandlig faktor N=664 par under IUI/ICSI behandling, maks. 4 cykli	Alkoholforbrug Aldrig (ref; <1 genstand/uge) Ophørt (≥1 genstande/uge) for >1 md. Siden), n=128 Aktuelt forbrug (≥1genstande/uge aktuelt), n=274 (selvrapporteret)	Intet alkoholindtag (eller <1 genstande/uge) N=260	Levende fødsel Biokemisk graviditet Spontan abort	Angiver ikke mulig effekt ved eksponering af større mængder alkohol. Non-respons bias (totalt 71% udfyldte spørgeskema)	Signifikant flere levende fødsler ved ophørt forbrug: aOR 2.1 (1.2-3.7) ; ikke ved aktuelt forbrug aOR 0.9 (0.7-1.5). Signifikant flere graviditeter ved tidligere alkoholforbrug: aOR 1.9 (1.1-3.2) ; ikke ved aktuelt forbrug aOR 1.2 (0.7-1.9). Spontan abort: NS Justeret for: alder, BMI, uddannelsesniveau, kaffeindtag, rygning, partitet.	Udgangspunkt: Lav (observationsstudie) Opgradering: Kontrol for confounding. Samlet vurdering: Moderat ⊕⊕⊕○
Klonoff-Cohen 2003	Multicenter Historisk kohortestudie 1993-1997	Alkoholforbrug for og under IVF behandling, samt under evt. graviditet	Intet alkoholindtag	Levende fødsel Antal oocytter aspirerede, antal embryos transfererede,	Ingen systematiske fund, med mange	Levende fødsel: NS Klinisk/biokemisk graviditet: NS	Udgangspunkt: Lav (observationsstudie) Opgradering: - Nedgradering: mange risikoestimat,

<p>USA</p> <p>(5)</p>	<p>N= 221 par i IVF/GIFT beh. Primær/sek. infertilitet + kvindelig faktor.</p>	<p>Type, mængde og frekvens (se neden under). 1 år (69%), 1 måned (55%) 1 uge (26%), 1 dag (5%) inden det 1 besøg. Desuden ugen op til behandling start (7%) samt forbrug under behandlingsugen (6%). (selvrapporteret)</p>		<p>spontan abort, flerfolds graviditet, biokemisk/klinisk graviditet, GA ved fødsel, vægt.</p>	<p>risikoestimate r (ca 100 stk).</p> <p>Privat klinik Non-respons bias (80% afleverede spørgeskema)</p> <p>Recall bias</p>	<p>Antal oocytter aspirerede: NS for tidsintervallen måned, uge og dagen inden opstart af cyklus. Signifikant for >1 genstand dgl. år op til IVF aRR 0.87 (0.77-0.98)</p> <p>Spontan abort: NS for tidsintervallen året, måned, og dagen inden opstart af cyklus. Signifikant for alkoholindtag > 1 genstande dgl ugen op til IVF aRR 2.21(1.09-4.49).</p>	<p>uden systematiske fund. Recall bias</p> <p>Samlet vurdering: Lavt ⊕⊕○○</p>
<p>Lyngsø</p> <p>2019</p> <p>Denmark</p> <p>(6)</p>	<p>Prospektiv kohortestudie 2010-2015 n=1708 i ART behandling IUI: 1511 cykli IVF/ICSI: 2870 cykli FET: 1355 cykli</p>	<p>Alkoholforbrug IUI: 1-2/uge: 42.7 % >3/uge: 25.5 % IVF/ICSI: 1-2/uge: 36.0 % 3-7/uge: 19.2 % >7/uge: 3.3% Binge drinking, ≥5 genstande ved et tilfælde Selvrapporteret</p>	<p>Intet alkoholindtag IUI: 31.7% IVF/ICSI: 41.5%</p>	<p>Levende fødsel Klinisk graviditet</p>		<p>Levende fødsel: NS IUI: 3-7 genstande/uge, aRR 1.20 (0.76;1.91)</p> <p>IVF/ICSI: 3-7/uge, aRR 0.95 (0.75;1.20)</p> <p>Binge drinking og levende fødsel: NS</p> <p>IUI: ≥ 2 binge drinking episoder/md. aRR 1.31 (0.42;4.08)</p> <p>IVF/ICSI: 2 binge drinking episoder/md. aRR 1.16 (0.68;1.99)</p> <p>Klinisk graviditet: NS</p> <p>Justeret for: alder, BMI, rygning, kaffeindtag, kronisk sygdom, uddannelsesniveau, paritet, mandligt alkoholindtag.</p>	<p>Udgangspunkt: Lav (observationsstudie) Opgradering: Kontrol for confounding.</p> <p>Samlet vurdering: Moderat ⊕⊕⊕○</p>
<p>Matalliotakis</p>	<p>Case-kontrolstudie</p>	<p>Alkoholforbrug (YES/NO)</p>	<p>Intet alkoholindtag</p>	<p>Graviditet</p>	<p>Signifikant flere kvinder</p>	<p>Ingen forskel på alkoholforbrug i de to grupper.</p>	<p>Udgangspunkt: Lavt (observationsstudie)</p>

<p>2008, USA/Greece (7)</p>	<p>1996-2002, samtlige deltagere gennemgik laparoskopi og efterfølgende IVF/ICSI. n=151 opnåede graviditet, 183 cykli med graviditet, 134 cykli uden graviditet n=146 som ikke opnåede graviditet. Totalt 288 cykli.</p>	<p>Gravid: 33.7% Ikke gravid: 66.3% (journaloplysninger samt mundtligt)</p>	<p>Gravid:27% Ikke gravid:73%</p>		<p>>37år i ikke-gravid gruppe. Antal genstande ikke vurderet (alkoholforbrug: YES/NO). Mangler at kontrollere for confounders.</p>		<p>Nedgradering: vurderer kun alkoholforbrug YES/NO, mangler confounding kontrol. Samlet vurdering: Meget lavt ⊕○○○</p>
<p>Rossi 2011 USA (8)</p>	<p>Historisk kohortestudie 1994-2003 N= 2545 par i IVF behandling. Totalt 4729 cykli.</p>	<p>Alkoholforbrug for opstart af 1 IVF behandling. > 4 genstande/uge Forbrug pr. dag el. uge eller begge. Type af alkohol. <1/uge: 55% 1-6/uge: 41% Dagligt forbrug: 4% (selvrapporteret)</p>	<p>Intet alkoholindtag eller < 4 genstande/ uge</p>	<p>Levende fødsel vs spontan abort Embryo transfer vs ingen embryo til transfer Biokemisk graviditet vs mislykket implantation Østradiol niveau</p>	<p>Data der ikke er vist. Privat klinik. Betaling for deltagelse.</p>	<p>Levende fødsel (vs spontan abort): signifikant færre levende fødsler ved alkoholindtag ≥ 4 genstande/uge. aOR 0.84 (0.71-0.99) især ved forbrug af hvidvin aOR 0.83 (0.70-0.98) Levende fødsel: signifikant færre levende fødsel, hvis både kvinden og manden indtager ≥ 4 genstande/uge aOR 0.79 (0.66-0.96). Non-NS hvis den ene ikke drikker alkohol. Ingen embryo til transfer (vs. embryos til transfer) ved ≥4 genstande/uge: aOR 1.48 (1.13-1.95) Østradiol niveau ved start af IVF var signifikant lavere ved ≥4 genstand/uge (1.732 vs. 1.602, p=0.002)</p>	<p>Udgangspunkt: Lav (observationsstudie) Opgradering: - Nedgradering: - Samlet vurdering: Lavt ⊕⊕○○</p>
<p>Vittrup 2017 Denmark (9)</p>	<p>Historisk registerbaseret kohortestudie 2006-2010 N=12.981 i ART behandling Totalt 29.834 cykli</p>	<p>Alkoholforbrug 1-2/uge: n=7541 3-7/uge: n=4842 > 7/uge: n=872 (selvrapporteret + indhentet mundtligt)</p>	<p>Intet alkoholindtag n=16.579</p>	<p>Levende fødsel</p>		<p>Levende fødsel: NS 3-7/uge: aOR 0.99 (0.91;1.08) > 7/uge: aOR 1.02 (0.85;1.22) Justeret for: alder, rygning, BMI.</p>	<p>Udgangspunkt: Lav (observationsstudie) Opgradering: Kontrol for confounding. Nedgradering: Samlet vurdering: Moderat ⊕⊕⊕○</p>

Zaadstra 1994 Holland (10)	Prospektivt kohortestudie 1986- 1988 N=500, i donor IUI	Alkoholforbrug >10/uge: n= 38 <10/uge: n=292 (selvrapporteret)	Intet alkoholindtag N=159	Positivt graviditetstest		Pos graviditetstest: NS >10/uge: aHR 1.25 (0.77;2.03) Justeret for: alder, BMI, uddannelsesniveaue, cyklus karakteristika, paritet.	Udgangspunkt: Lavt (observationsstudie) Opgradering: Kontrol for confounding. Samlet vurdering: Moderat ⊕⊕⊕○
---	--	---	---------------------------------	-----------------------------	--	--	--

Referencer

1. Abadia L, Chiu YH, Williams PL, Toth TL, Souter I, Hauser R, et al. The association between pre-treatment maternal alcohol and caffeine intake and outcomes of assisted reproduction in a prospectively followed cohort. *Hum Reprod.* 2017;32(9):1846-54.
2. Dodge LE, Missmer SA, Thornton KL, Hacker MR. Women's alcohol consumption and cumulative incidence of live birth following in vitro fertilization. *J Assist Reprod Genet.* 2017;34(7):877-83.
3. Firns S, Cruzat VF, Keane KN, Joesbury KA, Lee AH, Newsholme P, et al. The effect of cigarette smoking, alcohol consumption and fruit and vegetable consumption on IVF outcomes: a review and presentation of original data. *Reprod Biol Endocrinol.* 2015;13:134.
4. Huang H, Hansen KR, Factor-Litvak P, Carson SA, Guzick DS, Santoro N, et al. Predictors of pregnancy and live birth after insemination in couples with unexplained or male-factor infertility. *Fertil Steril.* 2012;97(4):959-67.
5. Klönoff-Cohen H, Lam-Kruglick P, Gonzalez C. Effects of maternal and paternal alcohol consumption on the success rates of in vitro fertilization and gamete intrafallopian transfer. *Fertil Steril.* 2003;79(2):330-9.
6. Lyngso J, Ramlau-Hansen CH, Bay B, Ingerslev HJ, Strandberg-Larsen K, Kesmodel US. Low-to-moderate alcohol consumption and success in fertility treatment: a Danish cohort study. *Hum Reprod.* 2019;34(7):1334-44.
7. Matalliotakis I, Cakmak H, Arici A, Goumenou A, Fragouli Y, Sakkas D. Epidemiological factors influencing IVF outcome: Evidence from the Yale IVF program. *J Obstet Gynaecol.* 2008;28(2):204-8.
8. Rossi BV, Berry KF, Hornstein MD, Cramer DW, Ehrlich S, Missmer SA. Effect of alcohol consumption on in vitro fertilization. *Obstet Gynecol.* 2011;117(1):136-42.
9. Vittrup I, Petersen GL, Kamper-Jorgensen M, Pinborg A, Schmidt L. Male and female alcohol consumption and live birth after assisted reproductive technology treatment: a nationwide register-based cohort study. *Reprod Biomed Online.* 2017;35(2):152-60.
10. Zaadstra BM, Looman CW, te Velde ER, Habbema JD, Karbaat J. Moderate drinking: no impact on female fecundity. *Fertil Steril.* 1994;62(5):948-54.

Evidenstabel - Hvilken mulig effekt har mænds indtag af alkohol på en succesfuld fertilitetsbehandling?

Forfatter, år, land	Studiedesign	Intervention/eksponering	Reference	Udfald	Bias	Risiko-estimat	Evidensniveau
Borges et al. 2018 Brazil (1)	Historisk kohortestudie okt. 2015- dec.2016 N= 233 ♂ i første ICSI cyklus	Ugentligt alkoholforbrug 1-2/uge > 2/uge "occasional" Selvrapporteret	Intet alkoholforbrug	Levende fødsel Sædparametre Fertilisationsrate Blastocystformationsrate	Selvrapportering Lavt antal Meget uklart hvem der tilhører hvilken gruppe.	Levende fødsel: NS Antal sædceller + DNA fragmentering påvirkedes neg (B:-12.527, slope: 42.255, p=0.040) (B: 5.833, slope:9.680, p=0.002) Øvrige sædparametre: NS Fertilisationsraten samt blastocystformationsraten påvirkedes negativt (B: -3.617, slope: 20.138, p=0.041 – B: -34.801, slope: 30.044, p=0.042) Justeret for: alder samt antal udtagne og injicerede oocytter.	Meget lavt ⊕○○○
Jong et al. 2014 The Netherlands (2)	163 deltagere, hvoraf 121 fertile med gravide partnere samt 42 subfertile med normalt sædcelleantal men med ekstremt nedsat motilitet.	Alkoholforbrug (selvrapporteret) Sædprøver, indsamlet efter 3 dages abstinensid	Intet alkoholforbrug	Levende fødsel Sædparametre: Volumen, antal, progressivt motile, non-motile samt morfologi	Selvrapportering Lavt antal Ikke angivet hvornår i forløbet sædprøverne blev indsamlet	Levende fødsel: NS Sædparametrene: NS Justeret for: alder samt BMI.	Meget lavt ⊕○○○
Klonoff-Cohen et al.	Multicenter	Alkoholforbrug før og under IVF behandling,	Intet alkoholindtag	Levende fødsel Antal sædceller,	Ingen systematiske fund men mange	Risiko for ikke at opnå levende fødsel:	Lavt ⊕⊕○○

<p>2003 USA (3)</p>	<p>Historisk kohortestudie 1993-1997 N= 221 par i IVF/GIFT beh. Primær/sek. infertilitet + kvindelig faktor.</p>	<p>samt under evt. graviditet Type, mængde og frekvens (se neden under). 1 år (69%), 1 måned (55%) 1 uge (26%), 1 dag (5%) inden det 1 besøg. Desuden ugen op til behandling start (7%) samt forbrug under behandlingsugen (6%). (selvrapportert)</p>		<p>motilitet, morfologi, antal fertilisrede oocytter, antal embryos transfererede, opnået graviditet, flerfolds graviditet, GA ved fødsel</p>	<p>risikoestimer ca. 100 stk. Privat klinik Non-respons bias (80% afleverede spørgeskema) Recall bias</p>	<p>+12 g alkohol 1 mdr. før fertilitetsbehandling: OR: 2,28 (95% CI: 1,08;4,80) +12 g alkohol 1 uge før fertilitetsbehandling: OR: 2,43 (95% CI: 1,03;5,70)</p> <p>Antal sædceller, motilitet, morfologi, antal fertilisrede oocytter, antal embryos transfererede, opnået graviditet, flerfolds graviditet, GA ved fødsel: NS</p> <p>Justeret for: tobaksforbrug, alder, race, uddannelsesniveau, paritet, infertilitetstype, ART-procedure, antal forsøg ART.</p>	
<p>Rossi et al. 2015 USA (4)</p>	<p>Historisk kohortestudie 1994-2003 N= 2545 par i IVF behandling. Totalt 4729 cykli.</p>	<p>Alkoholforbrug før opstart af 1. IVF-behandling. > 4 genstande/uge Forbrug pr. dag el. uge eller begge. Type af alkohol. <1/uge: 33% 1-6/uge: 58% Dagligt forbrug: 90% (selvrapportert)</p>	<p>Intet alkoholindtag eller < 4 genstande/ uge</p>	<p>Levende fødsel vs spontan abort Fertilitet Implantation</p>	<p>Data der ikke er vist Privat klinik Betalingsfor deltagelse</p>	<p>Levende fødsel ved alle typer alkohol samlet: NS</p> <p>Levende fødsel ved dagligt øl indtag: OR: 0,65 (95% CI: 0,48; 0,89)</p> <p>Levende fødsel: signifikant færre levende fødsel, hvis både kvinden og manden indtager ≥ 4 genstande/uge aOR 0.79 (0.66-0.96). Non-NS hvis kun den ene drikker alkohol mens den anden ikke gør. Tyder på confounding</p> <p>Mislykket fertilisation: >4 gnst./uge: OR: 1,36</p>	<p>Lavt ⊕⊕○○</p>

						<p>(95% CI: 1,06; 1,74)</p> <p>Mislykket implantation: Dagligt øl indtag: OR: 1,36 (95% CI: 1,04; 1,78)</p> <p>Justeret for: alder, BMI, cyklusnummer samt cigaretforbrug.</p>	
--	--	--	--	--	--	---	--

Referencer:

1. Borges EJ, Braga DP de AF, Provenza RR, Figueira R de CS, Iaconelli AJ, Setti AS. Paternal lifestyle factors in relation to semen quality and in vitro reproductive outcomes. *Andrologia*. 2018 Nov;50(9):e13090.
2. de Jong AME, Menkveld R, Lens JW, Nienhuis SE, Rhemrev JPT, A.M.E. de J, et al. Effect of alcohol intake and cigarette smoking on sperm parameters and pregnancy. *Andrologia* [Internet]. 2014 Mar;46(2):112–7. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L372297301>
3. Klonoff-Cohen H, Lam-Kruglick P, Gonzalez C. Effects of maternal and paternal alcohol consumption on the success rates of in vitro fertilization and gamete intrafallopian transfer. *Fertil Steril* [Internet]. 2003 Feb;79(2):330–9. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L36144057>
4. Rossi B V, Berry KF, Hornstein MD, Cramer DW, Ehrlich S, Missmer SA, et al. Effect of alcohol consumption on in vitro fertilization. *Obstet Gynecol* [Internet]. 2011 Jan;117(1):136–42. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L361023790>