

Titel: Livsstilsfaktorer, fekunditet og spontan abort

Forfattere:

Anne Lærke Spangmose, Rigshospitalet

Cecilia Brockmeier, Herlev Hospital

Helle Elbæk, Skive Fertilitetsklinik

Ida Engberg Jepsen, Sjællands Universitetshospital, Køge

Julie Lyngsø, Aarhus Universitet

Kathrine Birch Petersen, Sjællands Universitetshospital, Køge

Marie Louise Wissing, Sjællands Universitetshospital, Køge

Marte Saupstad, Rigshospitalet

Ulrik Schiøler Kesmodel, Aalborg Universitetshospital (Tovholder)

Korrespondance: Ulrik Schiøler Kesmodel (U.kesmodel@rn.dk)

Status:

Første udkast: 6. december 2019

Diskuteret på DFS dato:

Korrigeret udkast dato:

Endelig guideline dato:

Guideline skal revideres seneste dato:

Indholdsfortegnelse:

Indledning	3
<i>Definitioner og forkortelser</i>	4
Baggrund	4
<i>Kaffe</i>	4
<i>Tobak</i>	5
<i>Alkohol</i>	7
Litteratursøgningsmetode	8
<i>Kaffe</i>	8
<i>Tobak</i>	9
<i>Alkohol</i>	9
Resumé af kliniske rekommandationer	10
<i>Kaffe</i>	10
<i>Tobak</i>	10
<i>Alkohol</i>	11

PICO-spørgsmål 1 – Kaffe	11
<i>Hvilken mulig effekt har kvindens og mandens indtag af kaffe/koffein på fekunditet og risiko for spontan abort? ...</i>	<i>11</i>
<i>Resumé af evidens – for kvinder i baggrundsbefolkningen</i>	<i><u>12-11</u></i>
<i>Fekunditet og time-to-pregnancy</i>	<i><u>12-11</u></i>
<i>Spontan abort</i>	<i><u>13-12</u></i>
<i>Resumé af evidens – for mænd i baggrundsbefolkningen</i>	<i>13</i>
<i>Anbefalinger</i>	<i>14</i>
<i>Konklusion</i>	<i><u>15-14</u></i>
PICO-spørgsmål 2 – Kaffe	<u>15-14</u>
<i>Hvilken mulig effekt har kvindens indtag af kaffe/koffein på en succesfuld fertilitetsbehandling?</i>	<i>15</i>
<i>Resumé af evidens</i>	<i>15</i>
<i>Anbefalinger</i>	<i>15</i>
<i>Konklusion</i>	<i>16</i>
PICO-spørgsmål 3 – Kaffe	16
<i>Hvilken mulig effekt har mandens indtag af kaffe/koffein på succesfuld fertilitetsbehandling?</i>	<i>16</i>
<i>Resumé af evidens</i>	<i>16</i>
<i>Anbefalinger</i>	<i>17</i>
<i>Konklusion</i>	<i>17</i>
PICO-spørgsmål 4 – Tobak	17
<i>Hvilken mulig effekt har kvindens og mandens forbrug af tobak på fekunditeten og risikoen for spontan abort?</i>	<i>17</i>
<i>Resumé af evidens</i>	<i><u>18-17</u></i>
<i>Fekunditet og time-to-pregnancy</i>	<i>18</i>
<i>Spontan abort</i>	<i>19</i>
<i>Anbefalinger</i>	<i>20</i>
<i>Konklusion</i>	<i>20</i>
PICO-spørgsmål 5 – Tobak	20
<i>Hvilken mulig effekt har kvindens forbrug af tobak på en succesfuld fertilitetsbehandling?</i>	<i>20</i>
<i>Resumé af evidens</i>	<i>20</i>
<i>Fødsel af levende barn</i>	<i>21</i>
<i>Klinisk graviditet</i>	<i>22</i>
<i>Ekstrauterin graviditet</i>	<i>22</i>
<i>Spontan abort</i>	<i><u>23-22</u></i>
<i>Anbefalinger</i>	<i>23</i>
<i>Konklusion</i>	<i>23</i>
PICO-spørgsmål 6 – Tobak	23
<i>Hvilken mulig effekt har mandens forbrug af tobak på en succesfuld fertilitetsbehandling?</i>	<i>23</i>
<i>Resumé af evidens</i>	<i><u>24-23</u></i>
<i>Sædkvalitet</i>	<i>24</i>
<i>Graviditetsrate, fødselsrate og abortrate</i>	<i>24</i>
<i>Sammenfatning</i>	<i>25</i>
<i>Konklusion</i>	<i>25</i>

PICO-spørgsmål 7 – Alkohol	25
<i>Hvilken mulig effekt har kvindens og mandens forbrug af alkohol på fekunditeten?</i>	25
<i>Resumé af evidens</i>	26 25
Fekunditet og time-to-pregnancy	26 25
Spontan abort	26
<i>Anbefalinger</i>	26
<i>Konklusion</i>	27
PICO-spørgsmål 8 – Alkohol	27
<i>Hvilken mulig effekt har kvindens forbrug af alkohol på en succesfuld fertilitetsbehandling?</i>	27
<i>Resumé af evidens</i>	27
<i>Anbefalinger</i>	28
<i>Konklusion</i>	28
PICO-spørgsmål 9 – Alkohol	28
<i>Hvilken mulig effekt har mandens forbrug af alkohol på en succesfuld fertilitetsbehandling?</i>	28
<i>Resumé af evidens</i>	28
<i>Anbefalinger</i>	29
<i>Konklusion</i>	29
Referencer:	29
<i>Indledning</i>	29
<i>Kaffe</i>	29
Indledning	29
PICO-spørgsmål 1 – Kaffe, kvinder	30
PICO-spørgsmål 1 – Kaffe, mænd	32
PICO-spørgsmål 2 – Kaffe	32
PICO-spørgsmål 3 – Kaffe	33
<i>Tobak</i>	34
Indledning	34
PICO-spørgsmål 4 – Tobak	35
PICO-spørgsmål 5 – Tobak	36
PICO-spørgsmål 6 – Tobak	37
<i>Alkohol</i>	39
Indledning	39
PICO-spørgsmål 7 – Alkohol	40
PICO-spørgsmål 8 – Alkohol	41
PICO-spørgsmål 9 – Alkohol	42

Indledning

I Danmark bliver 9,8 % af fødselskohorten undfanget ved medicinsk assisteret reproduktion (1). Mange par der starter i fertilitetsbehandling, efterspørger råd til, hvordan de kan forbedre deres chancer for at få et barn. Specielt spørgsmål angående kost, alkohol- og rygevaner er hyppige. Denne guideline belyser associationen mellem henholdsvis kaffe, tobak og alkohol, og fekunditet (chancen for graviditet per måned, beregnet ud fra TTP), spontan abort samt resultater ved fertilitetsbehandling for kvinder og mænd.

For de undersøgte livsstilsfaktorer findes der et resumé af evidensen på området, vores anbefalinger og slutligt en konklusion. For fuldt indblik i litteraturen henvises til de tilhørende evidenstabeller i appendix samt referencelisten i bunden af denne anbefaling.

Formålet med denne guideline er at hjælpe klinikerer til sammen med patienten at træffe et informeret valg angående faktorer, som potentielt kan være med til at påvirke hans eller hendes fertilitet.

Definitioner og forkortelser

Assisted reproductive techniques (ART)	In-vitro fertilization (IVF)
DNA fragmentation index (DFI)	Odds ratio (OR)
Klinisk graviditet pr. cyklus (CPR)	Adjusted odds ratio (aOR)
Levende barn pr. cyklus/live birth rate (LBR)	Risk ratio (RR)
Fekunditets-odds ratio (FOR)	Konfidensinterval (CI)
Intrauterin insemination (IUI)	Randomiseret, kontrolleret forsøg (RCT)
Intracytoplasmatisk sperm injection (ICSI)	Time-to-pregnancy (TTP)

Baggrund

Kaffe

Danmark er et af de mest kaffedrikkende lande i verden med et gennemsnitligt forbrug på 3–4 kopper om dagen (1). Også blandt kvinder, der forsøger at opnå en graviditet og blandt gravide er kaffeindtag velkendt (2–3). Kaffe er hos de fleste hovedkilden til koffein (1,3,7-trimethylxanthin) (4), som er et af de hyppigst anvendte centralstimulantia.

Foruden kaffeprodukter som filterkaffe og espresso, findes koffein i en lang række produkter som te, cola, kakaomælk, energidrik og mørk chokolade (5). Koffein er en adenosin receptor antagonist og virker stimulerende på det centrale nervesystem. Studier har vist at koffein muligvis mindsker luteal-fase niveauer af østrogen og progesteron (6–8) og øger risikoen for kort menstruationscyklus (< 25 dage) (9). Andre studier har vist en beskyttende sammenhæng mellem et moderat koffeinindtag og ovulation (10).

Koffeinkilde	Mg koffein	Servering
Filterkaffe	85	125 ml
Espressokaffe	65	50 ml
Te	30	125 ml
Cola	50	180 ml
Kakaomælk	4	180 ml
Energidrik	op til 80	250 ml

Figur over koffeinindhold i forskellige koffeinkilder.

Kilde: Vidensråd for forebyggelse, Forebyggelse af nedsat frugtbarhed (17)

De første studier med ønske om at vise en sammenhæng mellem kaffe eller totalt koffeinindtag og fekunditet blev publiceret i 1970'erne. Siden da er både grundforskning, kliniske og epidemiologiske studier lavet med henblik på at be- eller afkræfte en mulig sammenhæng. Som mål for fekunditet har studier bl.a. kigget på time-to-pregnancy (TTP), fekunditets-odds ratio, forskellige sædparametre, assisted reproductive techniques (ART) succes rater osv. i hhv. baggrundsbefolkningen og blandt par i fertilitetsbehandling.

Svaghederne ved de publicerede studier har overordnet været at kvantificere det reelle indtag af koffein, da koffeinindholdet i forskellige former for kaffe og andre produkter varierer afhængigt af blandt andet fremstillingsmetode, styrke og kopstørrelse. Indrapportering af mængde indtaget koffein varierer også meget. Samtlige studier er baseret på selvrapporterede oplysninger om kaffe/koffeinindtag og enkelte studier har indhentet oplysninger om kaffeeksponering lang tid efter den aktuelle tidsperiode. Videre har de forskellige studier anvendt forskellige referencegrupper, hvor enkelte studier anvender ”ingen indtag” af kaffe/koffein som referencegruppe, mens andre har defineret referencegruppen som nederste halvdel, tertiel eller kvartil. Et studie har defineret indtag af kaffe som en binær variabel (ja/nej).

Definitionen af et ”stort dagligt koffeinindtag” samt forekomsten af forskellige confoundere varierer ligeledes meget globalt. Dette betyder at studierne kan være svære at sammenligne, og deres resultater svære at overføre til en dansk sammenhæng. Til sidst er der ingen af de anvendte studier der har taget højde for de interindividuelle forskelle i koffeinabsorption og metabolisme. På den anden side er det en stor styrke, at effekten af kaffe er så entydig på et globalt plan, hvor man må forvente forskellige eksponeringsniveauer af confoundere.

Det skal fremhæves, at evidensen på området overvejende er baseret på studier af kaffe, og at anbefaling i relation til andre koffeinholdige produkter derfor er baseret på formodning om, at effekten af kaffe skyldes koffein.

Fødevarestyrelsen anbefaler et dagligt indtag af koffein på højst 400 mg dagligt svarende til ca. 4 kopper kaffe dagligt (11).

Tobak

Tobak indeholder ca. 7000 forskellige stoffer. Blandt disse nikotin, som er et vanedannende neurotoxin, carbonmonooxid (kulilte) som blokerer blodets iltbindingsevne, tjærekondensat, som er

kræftfremkaldende, samt andre slimhindeirriterende stoffer. Foruden dette er flere hundrede af stofferne giftige, og ca. 70 er kræftfremkaldende (Kræftens Bekæmpelse).

Foruden tobaksrygning er der også en række andre former for tobaks- og nikotinprodukter, her i blandt nikotinsubstitutionspræparater, snus og e-cigaretter.

E-cigaretter er et forholdsvis nyt produkt, med mange forskellige typer på markedet med tusindvis af forskellige væsker. E-cigaretter indeholder, foruden nikotin, propylenglykol og glycerol/glycerin, som giver e-røgen fylde og får den til at ligne tobaksrøg.

Udbredelsen og brugen af E-cigaretter er stigende, men man kan endnu ikke sige noget præcist om sygdomsrisikoen ved E-cigaretter. Der er dog fundet kræftfremkaldende og sundhedsskadelige stoffer i e-røgen (Kræftens Bekæmpelse).

Nye studier tyder på, at brugen af E-cigaretter øger risikoen for hjerte-kar-sygdomme (1).

Snus er et tobaksprodukt, som ikke ryges, men anbringes i mund (eller næse). Foruden nikotin indeholder det mere end 30 kræftfremkaldende stoffer. Der er forskel på snusprodukter, hvorfor mængden af kræftfremkaldende stoffer varierer (Kræftens Bekæmpelse).

Pg.a. den manglende evidens om E-cigaretter, indgår der i denne guideline ikke yderligere beskrivelse af disse samt deres betydning for fertilitet.

Gennem de seneste årtier har andelen af rygere været faldende i Danmark, men er de seneste par år stagneret. I 2017 oplyste knap 17% at de ryger dagligt. Rygning er mest udbredt hos mænd. Således røg ca. 18,5 % af 25-44 årige mænd i 2017. . Blandt 25–34 årige kvinder røg 13,5 % og 15.3% af de 34-44 årige i 2017 (Danmarks Statistik).

Tobaksrygning er en af de vigtigste medvirkende årsager til hjerte-kar-sygdomme og kræft. Tobaksrygning kan relateres til 13.000–14.000 dødsfald om året i Danmark (Kræftens Bekæmpelse).

Foruden rygerens risici for det generelle helbred er rygning også en risikofaktor for en række komplikationer i graviditeten. Rygning øger risikoen for spontan abort, intrauterin væksthæmning, small for gestational age, placenta prævia, for tidlig fødsel samt intrauterin død (2).

Rygning har også betydning for det kommende barn, og rygning under graviditet påvirker mandligt afkom i form af nedsat sædkvalitet. Desuden tyder det på, at rygning kan have en generel effekt på

den kvindelige fertilitet (3). Føtal eksponering for tobak har også vist sig muligvis at have en negativ påvirkning på det reproduktive helbred (4).

På trods af rygningens indflydelse på fertilitet, graviditet og afkom er der en lav andel af kvindelige rygere, som er bekendt med disse risici. I et studie beskrives at 22% kvinder er klar over sammenhængen mellem rygning og infertilitet, til sammenligning med sammenhængen mellem rygning og hhv. lungekræft og hjertekarsygdomme, som hhv. 99% og 96% er klar over (5).

Alkohol

Alkoholforbrug blandt kvinder i fertil alder er almindeligt og en integreret del af manges livsstil. Færre end 16% af kvinder i alderen 16–49 år angiver, at de undlader at drikke alkohol, og ca. 60% drikker 1–7 genstande/uge (1).

Foruden risici for det generelle helbred ved alkohol overforbrug, er alkohol også en risikofaktor for en række komplikationer under graviditet. Alkoholoverforbrug (≥ 7 genstande/uge) øger risikoen for spontan abort, præ- og postnatal væksthæmning, præterm fødsel, føtalt alkoholsyndrom, medfødte misdannelser, neuropsykologiske-og motoriske udviklingsforstyrrelser og dødfødsel (2). De alkoholrelaterede skader kan muligvis forklares gennem påvirkning på celleniveau (3), og/eller ændring af niveauet af østradiol og testosteron (4). Episodisk højt alkoholforbrug (defineret som ≥ 5 genstande ved en enkelt lejlighed) ≥ 3 gange i tidlig graviditet er i et enkelt studie vist at øge risikoen for dødfødsel (men ikke spontan abort) (2). Et mindre gennemsnitligt alkoholforbrug (1-3 genstande/uge) menes ikke at have et sammenhæng med ovenstående graviditetskomplikationer (2).

Det er vigtigt at opspore de gravide som har et alkoholoverforbrug på et tidligt stadie, og Sundhedsstyrelsen og Dansk Selskab for Obstetrik og Gynækologis guideline anbefaler derfor, at alle gravide spørges om alkohol ved første graviditetsundersøgelse – hvis alkoholforbrug vurderes problematisk henvises til familieambulatoriet mhp. tværfaglig svangreomsorg (2). For par i fertilitetsbehandling spørges der ligeledes ind til alkoholforbrug inden opstart i behandling. I tilfælde af alkoholoverforbrug kan et støtteprogram motivere til reduktion i alkoholindtag (5).

Andelen af gravide som drikker alkohol efter erkendt graviditet, er faldet markant, fra ca. 70% i 1998 til ca. 17% i 2013. Ca. 15% af alle gravide rapporterede i 2014 et forbrug på <1 genstande/uge (2,6). Derimod er hyppigheden af episodisk højt forbrug kun faldet lidt fra godt 60% omkring 2000

til 40% i 2013 (6). Mange graviditeter er dog ikke planlagte, og en evt. justering i alkoholindtag gøres først efter erkendt graviditet.

I Danmark anbefaler Sundhedsstyrelsen at kvinder bør undgå alkohol, hvis de forsøger at opnå graviditet eller er gravide. I denne guideline gennemgås litteratur med ønske om at be- eller afkræfte en mulig sammenhæng mellem 1) alkoholforbrug/overforbrug og fekunditet, Time-to-pregnancy (TTP) samt spontan abort, 2) kvinders og mænds gennemsnitlige alkoholforbrug i relation til fertilitetsbehandling og sandsynligheden for graviditet og/eller levende fødsel samt spontan abort.

Litteratursøgningsmetode

Kaffe

Litteratursøgning afsluttet dato: 1. august 2019

Vi har søgt i PubMed og benyttet Søgeord/MESH terms: Coffee, Caffeine, Fertility, Subfertility, Reproduction, Time-to-Pregnancy, Preconception Care, Abortion, Pregnancy, Fecundability, Subfecundability, Miscarriage, Live-birth, Ongoing-pregnancy, Birth-rate, Infertility, Abortion, Spontaneous, Missed, Pregnancy Rate, Birth Rate

Følgende søgestreng er benyttet:

Søgning A: 2315 hits

```
"Coffee"[Mesh] OR "Caffeine"[Mesh] OR coffee[Text Word] OR caffein*[Text Word] AND (Fertility*[Text Word] OR Subfertility*[Text Word] OR Reproduction*[Text Word] OR "Time-to-Pregnancy"[Text Word] OR "Preconception Care"[Text Word] OR Abortion*[Text Word] OR Pregnancy*[Text Word] OR Fecundability*[Text Word] OR Subfecundability*[Text Word] OR Miscarriage*[Text Word] OR "Live-birth"[Text Word] OR "Ongoing-pregnancy"[Text Word] OR Birth-rate[Text Word] OR Infertility*[Text Word] OR "Fertility"[Mesh] OR "Reproduction"[Mesh] OR "Time-to-Pregnancy"[Mesh] OR "Preconception Care"[Mesh] OR "Abortion, Spontaneous"[Mesh] OR "Abortion, Missed"[Mesh] OR "Pregnancy"[Mesh] OR "Pregnancy Rate"[Mesh] OR "Birth Rate"[Mesh] OR "Infertility"[Mesh])
```

Søgning B: Søgning A indskrænket til humane studier (1410 hits)

Søgning C: Søgning A indskrænket til publicerings tidspunkt 01-01-2015–01-08-2019 (215 hits)

Endelig søgning: Søgning B + søgning C (1473 hits)

De 1473 artikler er screenet overfladisk ved titel og abstract, hvoraf 364 er fundet mere relevante. 69 artikler er grundigere gennemgået og fordelt i følgende grupper: kvinder/mænd, baggrundsbefolkningen/fertilitetsbehandling. Kun engelsksproget litteratur er gennemgået. Der er ligeledes søgt direkte på artikler, som der er henvist til i de læste artikler.

Tobak

Litteratursøgning afsluttet dato: 9. oktober 2019

Vi har søgt i PubMed og EMBASE og benyttet Søgeord/MESH terms: smoking, tobacco products, tobacco use, tobacco smoking, cigarette smoking, smoking cessation, vaping, electronic nicotine delivery systems, fertility, infertility, reproductive techniques, pregnancy rate, fertilization in vitro, birth rate, spontaneous abortion, miscarriage, ectopic pregnancy, semen, sperm.

Kun engelsksproget litteratur er gennemgået.

Der er fundet én guideline, NICE-guideline 'Fertility: assessment and treatment for people with fertility problems', med et kapitel om tobak og fertilitet.

Der er søgt i Cochrane: et review om livsstilsfaktorer. Der er søgt på Clinicaltrials.gov: Der er 8 studier (interventions- og observationelle studier) i gang/afsluttet omhandlende tobak og fertilitet/fertilitetsbehandling. Der er ligeledes søgt direkte på artikler, som der er henvist til i de læste artikler.

Alkohol

Litteratursøgning afsluttet dato: 1. november 2019.

Vi har søgt i PubMed og EMBASE fra databasernes start og frem til 9. september 2019.

Søgeord/MESH terms:

A) Time-to-Pregnancy OR Pregnancy OR Pregnan* AND Fertility OR Infertility OR fertil* OR infertil* OR conceiv* OR fecund* OR subfecund* OR subfertil* AND drinking behavior OR alcoholism OR alcohol* OR drinking habit*.

B) Abortion, spontaneous OR abortion* OR miscarriage* OR pregnancy loss* AND drinking behavior* OR alcoholism OR alcohol* OR drinking habit* AND fertility OR infertility OR fertil* OR infertile* OR conceiv OR fecund* OR subfecund* OR subfertil.

C) Alcohol drinking OR Alcohol-Induced Disorders OR Alcohol Consumption OR Alcoholic Beverages AND Reproductive Techniques OR Insemination OR Infertility, Female OR Fertility OR Pregnancy Rate OR Birth Rate OR Time-to-Pregnancy OR Fertility treatment OR IVF OR IUI OR ICSI OR FER OR Assisted reproduction OR In Vitro Fertilization.

Der er ligeledes søgt direkte på artikler, som der er henvist til i de læste artikler.

Resumé af kliniske rekommandationer

Kaffe

		Evidensgraden
1	<p>Kvinder og mænd der ønsker at opnå spontan graviditet anbefales at drikke max. Koffeinindtag på op til 400 mg/dag (4 kopper kaffe), da et sådant forbrug for kvinder eller mænd er ikke <u>er</u> associeret med mindsket chance for at opnå spontan graviditet.</p> <p>Efter positiv graviditetstest: Kvinder rådes til at holde det daglige koffeinindtag < 100 mg/dag (<1 kop kaffe) grundet øget risiko for spontan abort.</p>	Moderat
2	<p>Kvinder der ønsker at opnå graviditet vha. fertilitetsbehandling anbefales at drikke max. Koffeinindtag på op til 400 mg/dag (4 kopper kaffe), da et sådant forbrug for kvinder er ikke <u>er</u> associeret med mindsket chance for at opnå graviditet i fertilitetsbehandling. Grundet en association mellem indtag af koffein og graviditetstab anbefales koffeinindtag < 100 mg/dag (<1 kop kaffe) efter cyklusstart. Ved positiv graviditetstest anbefales daglig koffeinindtag < 100 mg/dag (<1 kop kaffe).</p>	Moderat
3	<p>Mænd der ønsker at opnå graviditet vha. fertilitetsbehandling anbefales at drikke max. Koffeinindtag på op til 400 mg <u>koffein</u>/dag mænd (4 kopper kaffe), da et sådant forbrug er ikke <u>er</u> associeret med mindsket chance for at opnå graviditet i fertilitetsbehandling.</p>	Moderat

Tobak

		Evidensgraden
1	<p>Aktiv og passiv rygning, e-cigaretter og røgfri tobak frarådes til kvinder/par som forsøger at opnå graviditet.</p>	Moderat
2	<p>Kvinder/par som ryger, og som forsøger at opnå graviditet, skal tilbydes hjælp til rygestop eller ophør med forbrug af e-cigaretter/ røgfri tobak. De skal rådgives om, hvordan de undgår passiv rygning.</p>	Moderat

3	Aktiv og passiv rygning, e-cigaretter og røgfri tobak frarådes til kvinder/par som har opnået graviditet pga. risiko for spontan abort	Moderat
4	Rygestop anbefales hos mænd der planlægger graviditet.	Moderat

Alkohol

		Evidensgraden
1	<u>Kvinder der ønsker at opnå graviditet anbefales et Aalkoholindtag på <7 genstande om ugen, da et sådant forbrug for kvinder er ikke er</u> associeret med mindsket chance for at opnå spontan graviditet eller graviditet ved fertilitetsbehandling.	Moderat
2	Ved forbrug på 4–6 genstande om ugen oplyses om mulig øget risiko for tidlig spontan abort. Påmindelse om Sundhedsstyrelsens anbefalinger.	Moderat
3	Episodisk højt alkoholforbrug (≥ 5 genstande ved en enkelt lejlighed) <u>frarådes ikke, da dette er ikke er</u> associeret med mindsket chance for at opnå graviditet ved fertilitetsbehandling eller med risiko for spontan abort.	Moderat
4	<u>Mænd der ønsker at opnå graviditet anbefales et Aalkoholindtag på <14 genstande om ugen, da et sådant forbrug for mænd er ikke er</u> associeret med mindsket chance for at opnå spontan graviditet eller graviditet ved fertilitetsbehandling	Moderat

PICO-spørgsmål 1 – Kaffe

Problemstilling:

Hvilken mulig effekt har kvindens og mandens indtag af kaffe/koffein på fekunditet og risiko for spontan abort?

P: Fertile kvinder og mænd med graviditetsønske

I: Indtag af kaffe/koffein

C: Fertile kvinder og mænd der ikke drikker kaffe/koffein

O: Time-to-pregnancy (TTP), fekunditets-odds ratio (FOR), spontan abort

Resumé af evidens – for kvinder i baggrundsbefolkningen

Fekunditet og time-to-pregnancy

For kvinder i baggrundsbefolkningen er litteraturen overvejende entydig. 12 (1–12) ud af 16 studier finder ingen negativ sammenhæng mellem koffeinindtag og fekunditet (1–16). 1 studie finder en nedsat risiko for lang time-to-pregnancy (TTP) ved et kaffeindtag ≥ 1 kop kaffe om dagen (12). Hvorimod 4 studier finder en øget risiko for lang TTP mellem koffeinindtag og fekunditet (13–16).

De ovennævnte studier er samlet i et systematisk review og metaanalyse fra 2017 (17). Dog er kun 5 af studierne inkluderet i metaanalysen, som beskæftiger sig med en dosisrespons sammenhæng mellem koffeinindtag og fekunditet (1, 2, 6, 7, 13). Resten af studierne er inkluderet i det systematiske review. Metaanalysen finder **ingen sammenhæng** mellem indtag af koffein og risiko for øget TTP, således heller ingen dosisresponsammenhæng.

Studier, der rapporterer om en negativ association mellem koffeinindtag og fekunditet:

Cole et. al, 2005 finder en mindsket chance for graviditet pr måned: dette studie er dog kun baseret på 41 gravide kvinder og chancen for graviditet er kun nedsat i analyser på parrets samlede indtag af kaffe målt som serveringer per måned. Det er ikke angivet hvordan en servering er defineret.

Hvis ≥ 111 serveringer per måned da aHR 0.25 [95% CI 0.10; 0.63] (13).

Bolumar et. al, 1997 finder en øget risiko for subfekunditet (≥ 9.5 måneder) men kun i forbindelse med første graviditet (koffeinindtag ≥ 500 mg/dag, aOR 1.45 [95% CI 1.01; 2.04]) og ikke i forbindelse med seneste graviditet (aOR 1.32 [95% CI 0.94, 1.86]) (14). I analyser på første graviditet er risikoen for subfekunditet kun signifikant større i analyser hvor ikke-rygere og rygere er analyseret sammen (med justering for rygning), og ikke i analyser hvor der er stratificeret for rygning (ikke-rygere aOR 1.38 [95% CI 0.85; 2.23]), rygere aOR 1.56 [95% CI 0.92; 2.63]) (14).

Hassan et. al, 2004 finder en øget risiko for subfekunditet (> 12 måneder) hvis kvindens koffeinindtag er ≥ 7 kopper dagligt (både kaffe og te er inkluderet) sammenlignet med indtag af < 7 kopper dagligt. Hassan et. al, finder dog ingen forskel i gennemsnitlig tid til graviditet mellem kvinder der drikker < 7 og ≥ 7 kopper dagligt (15).

Olsen et. al, 1991 finder en øget risiko for subfekunditet (> 12 måneder) blandt rygere (aOR 1.35 [95% CI 1.02; 1.48]) men ikke blandt ikke-rygere ved indtag af > 8 kopper dagligt (både kaffe og te er inkluderet). Olsen et. al, 1991 finder dog ingen øget risiko for subfekunditet (> 6 eller > 12 måneder) ved kaffeindtag mellem 4–7 kopper dagligt hverken for ikke-rygere eller rygere (16).

Der er således stor variation mellem de negative fund som studierne præsenterer.

Spontan abort

Resultaterne fra 27 studier er samlet i en metaanalyse fra 2017 (17). Der ses en **klar dosisrespons sammenhæng** mellem koffeinindtag og risikoen for spontan abort. Allerede ved 100 mg koffein/dagligt (1 kop/dagligt) ses en øget risiko for spontan abort med en risk ratio (RR) 1.08 (95% CI 1.03; 1.13), risikoen øges til RR 1.37 (95% CI 1.19; 1.57) ved et dagligt indtag på 300 mg koffein og RR 2.32 (95% CI 1.62; 3.31) ved et dagligt indtag på 600 mg koffein.

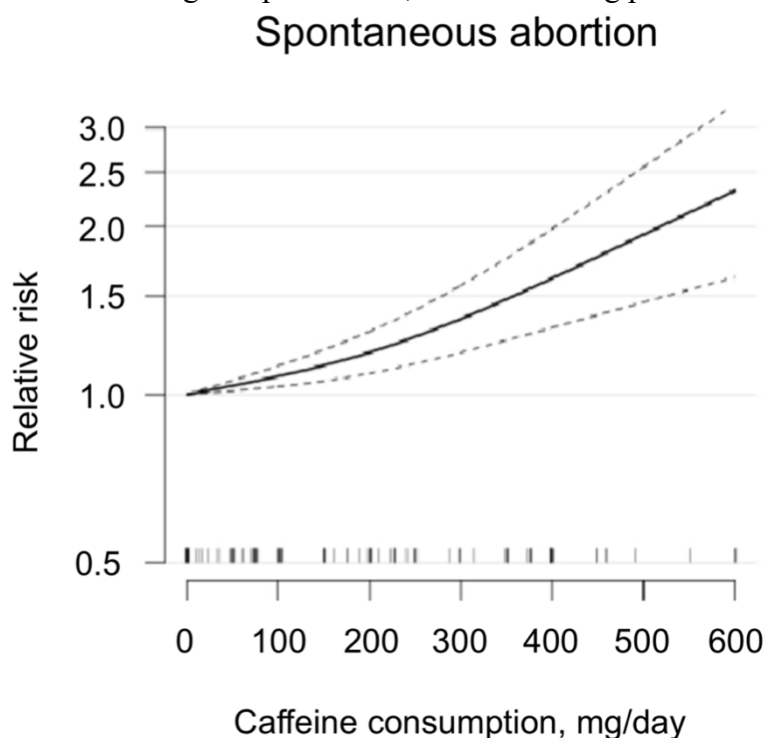
Sundhedsstyrelsen anbefaler et dagligt indtag af max 3 kopper kaffe om dagen svarende til 300 mg koffein. Denne anbefaling bygger på WHO's anbefalingerne på området, som baserer sig på to ældre metaanalyser begge publiceret i

2015 (18–19). Chen et. al, 2015 har inkluderet 14 studier i deres metaanalyse og finder en signifikant øget risiko for spontan abort ved et koffeinindtag > 350 mg dagligt (18).

Li. et. al, 2015 har inkluderet 28 studier i deres metaanalyse og finder en signifikant øget risiko for spontan abort ved et koffeinindtag > 150 mg dagligt (19). I denne DFS-guideline har vi valgt at basere vores

anbefalinger på en nyere metaanalyse fra 2017 (17). Lyngsø et. al, 2017 finder grundlæggende estimater, som

modsvare estimaterne i de to ældre metaanalyser (17). Lyngsø et. al, 2017 baserer sine resultater på dobbelt så mange studier som Chen et. al, hvorfor estimaterne bliver signifikante for selv 100 mg koffein om dagen. Den nye metaanalyse giver anledning til revision af anbefalingerne.



Graf over sammenhæng mellem koffeinindtag og risiko for spontan abort.
Kilde: Lyngsø et al., 2017 (17)

~~Det skal fremhæves, at evidensen på området både gældende fekunditet og spontan abort overvejende er baseret på studier af kaffe, og at anbefaling i relation til andre koffeinholdige produkter derfor er baseret på en formodning om, at effekten af kaffe skyldes koffein.~~

Resumé af evidens – for mænd i baggrundsbefolkningen

Litteraturen vedrørende associationen mellem indtag af kaffe/koffein og indvirkning på fekunditet hos mænd i baggrundsbefolkningen er tvetydig. Tre (1–3)/(4,5) ud af fem studier som har

undersøgt associationen mellem fekunditet, og indtag af kaffe og/eller koffein, finder en negativ association mellem indtag af kaffe og/eller koffein og chancen for at blive gravid i en enkelt måned. Et af studierne finder dog kun en negativ association med et højt samlet koffein indtag for parret, og ikke for manden alene (1). Nummer to studie finder kun en negativ association mellem indtag af koffein og fekunditet, og ikke mellem indtag af kaffe og fekunditet (2). For det sidste studie blev der kun sæt en negativ association mellem fekunditet og indtag af kaffe ved indtag af over 3 kopper per dag og tilsvarende ved et koffein indtag svarende til 7 kopper kaffe dagligt. For begge estimater var konfidensintervallerne tæt på 1 (3).

I forhold til sædkvalitet har fire studier kigget på klassiske parametre for sædkvalitet, herunder totalt antal celler, koncentration, volumen, motilitet og morfologi (6–9). To studier finder at indtag af kaffe øger motiliteten i sædcellerne (8,9), medens de resterende studier ikke finder nogen association mellem indtag af kaffe og koffein og sædkvalitet. Et af de to studier der har fundet en relation mellem sædmotilitet og indtag af koffein, har ikke justeret sine analyser for potentielle confoundere (8). Til sidst finder et enkelt studie at koffeinindtag kan være med til at øge serumkoncentration af testosteron (7).

Således er der muligvis en svag negativ association mellem mandens indtag af kaffe og fekunditet, medens den positive association mellem sædmotilitet og kaffe ikke er konsistent i de studier som har undersøgt relationen mellem sædkvalitet og indtag af kaffe/koffein.

På baggrund af den gennemgåede litteratur er der ikke grund til at anbefale restriktioner i kaffeindtag for mænd i baggrundsbefolkningen som sammen med partner har et graviditetsønske.

Anbefalinger

		Evidensgraden
1	Evidens for at kvindens koffeinindtag øger time-to-pregnancy	Moderat
2	Evidens for at kvindens koffeinindtag er associeret med nedsat fekunditet	Moderat
3	Evidens for at koffeinindtag, i graviditet, øger risikoen for spontan abort	Moderat
4	Evidens for at mandens koffeinindtag øger time-to-pregnancy	Lav
5	Evidens for at mandens koffeinindtag er associeret med nedsat fekunditet	Lav

Konklusion

Der er god evidens for at et kaffeindtag på op til 4 kopper per dag ikke påvirker chancen for graviditet eller levende fødsel blandt kvinder og mænd i baggrundsbefolkningen, der forsøger at blive gravide uden brug af fertilitetsbehandling i forhold til kvinder og mænd der ikke drikker kaffe.

PICO-spørgsmål 2 – Kaffe

Problemstilling:

Hvilken mulig effekt har kvindens indtag af kaffe/koffein på en succesfuld fertilitetsbehandling?

P: Kvinder der påbegynder fertilitetsbehandling

I: Indtag af kaffe/koffein

C: Kvinder der påbegynder fertilitetsbehandling og ikke drikker kaffe/koffein

O: Primære udfald: Klinisk graviditet, levende fødsel, spontan abort.

Resumé af evidens

For kvinder i IVF- eller ICSI-behandling er litteraturen overvejende entydig: 6 (1–6) ud af i alt 7 kohorte studier finder ingen sammenhæng mellem et dagligt kaffe-/koffeinindtag og chancen for at opnå en klinisk graviditet eller levende fødsel. Det eneste tidligere studie (7) som har antydnet en potentiel skadelig effekt af kaffe/koffein på en succesfuld behandling inkluderede en lille studiepopulation og medtog desuden gamete intrafallopian transfer (GIFT) og zygote intrafallopian transfer (ZIFT)-behandling, hvilket mindsker sammenligneligheden med den øvrige litteratur. For kvinder der modtager IUI behandling er en mulig sammenhæng mellem kaffeindtag og en succesfuld fertilitetsbehandling kun undersøgt i to kohorte studier. Huang et al. (8) fandt en højere chance for at opnå både en graviditet og levende fødsel blandt kvinder, der tidligere havde drukket kaffe eller te, men studiepopulationen var selekteret og de fandt ingen sammenhæng for kvinder med et nuværende indtag. I tråd hermed fandt Lyngsø et al. (6) at danske kvinder i IUI-behandling med et kaffeindtag på 1-5 kopper per dag havde 49% højere chance for at opnå en klinisk graviditet og 53% højere chance for at opnå en levende fødsel i forhold til kvinder der ikke drak kaffe. Risikoen for spontan abort blandt kvinder i fertilitetsbehandling kan ikke vurderes pga. manglende rapportering af udfaldet.

Anbefalinger

		Evidensgraden
1	Et dagligt indtag af kaffe/koffein på op til 4 kopper mindsker ikke chancen for at opnå en klinisk graviditet blandt kvinder i fertilitetsbehandling	Moderat
2	Et dagligt indtag af kaffe/koffein på op til 4 kopper mindsker ikke chancen for at opnå en levende fødsel blandt kvinder i fertilitetsbehandling	Moderat

Konklusion

Der er god evidens for at et kaffeindtag på op til 4 kopper per dag ikke påvirker chancen for en succesfuld fertilitetsbehandling (klinisk graviditet eller levende fødsel) blandt kvinder i fertilitetsbehandling i forhold til kvinder der ikke drikker kaffe.

PICO-spørgsmål 3 – Kaffe

Problemstilling:

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

P: Mænd der påbegynder fertilitetsbehandling

I: Indtag af kaffe/koffein

C: Mænd der påbegynder fertilitetsbehandling og ikke drikker kaffe/koffein

O: Klinisk graviditet, levende fødsel, spontan abort evt. sædkvalitet

Resumé af evidens

For mænd i fertilitetsbehandling er litteraturen meget begrænset, men overvejende entydig. Kun et (1) ud af fem studier (2–5) som undersøgte associationen mellem mandens koffeinindtag og graviditet samt chancen for levende fødsel, fandt en negativ association. Det samme studie fandt også en negativ association mellem indtag af koffein og sandsynlighed for befrugtning og implantation.

I forhold til sædkvalitet har syv studier kigget på klassiske parametre for sædkvalitet, herunder totalt antal celler, koncentration, volumen, motilitet, morfologi, akrosomreaktion og DNA Fragmentation Index (DFI) (1,2,4,6–9). Et enkelt studie fandt en positiv association mellem indtag af kaffe og sædmotilitet, men der mangler en klar dosis-responsammenhæng. Ligeledes blev der i samme studie fundet en association mellem kaffeindtag og abnormal sædmorfologi, men igen

dosis-responsammenhæng er påvist(6). Et enkelt studie fandt at kaffeindtag over 900 ml/dag reducerer det totale antal sædceller samt at kaffeindtag over 550 ml/dag medfører et nedsat sædprøve-volumen (8). Til sidst har en enkelt studie undersøgt relationen mellem sæd-aneuploidi og koffein og fundet en relation mellem koffeinindtag og mangel på kromosom X eller Y samt et ekstra kromosom 18. Der var ikke påvist en dosis-respons sammenhæng (10).

Således er der kun et enkelt studie, der viser en negativ association mellem indtag af koffein og sandsynlighed for levende fødsel. Af studierne på koffeins indvirkning på sædkvalitet hos mænd i fertilitetsbehandling, er fundene ikke konsistente, og der mangler dosis-respons sammenhænge. Det er muligt at et stort kaffeindtag (> 5 kopper/dag) kan nedsætte antal celler og reducere sædvolumenet, men dette er foreløbig kun vist i et enkelt studie på mænd i fertilitetsbehandling.

Ud i fra de per dags dato foreliggende studier, ses der ikke at være grund til at anbefale restriktioner i indtag af kaffe for mænd i fertilitetsbehandling.

Anbefalinger

		Evidensgraden
1	Evidens for at mandens koffeinindtag nedsætter chancen for klinisk graviditet og levende fødsel	Lav
2	Evidens for at mandens koffeinindtag ændrer hans sædkvalitet i henhold til WHO's kriterier.	Lav

Konklusion

Ud i fra de per dags dato foreliggende studier, ses der ikke at være grund til at anbefale restriktioner i indtag af kaffe for mænd i fertilitetsbehandling.

PICO-spørgsmål 4 – Tobak

Problemstilling:

Hvilken mulig effekt har kvindens og mandens forbrug af tobak på fekunditeten og risikoen for spontan abort?

P: Fertile kvinder og mænd med graviditetsønske

I: Forbrug af tobaksprodukter

C: Fertile kvinder og mænd der ikke anvender tobaksprodukter

O: Time-to-pregnancy (TTP), fekunditets-odds ratio (FOR), spontan abort

Resumé af evidens

Som beskrevet i 'Smoking and infertility: a committee opinion' fra the American Society for Reproductive Medicine 2018, er der generelt enighed i litteraturen om, at rygning påvirker fertilitet i en negativ retning (8).

Samme review har vurderet kausaliteten, som er værd at opridse her:

- **Styrke:** Associationen mellem rygning og øget risiko for infertilitet er statistisk signifikant, men ikke særlig stærk i de fleste studier.
- **Konsistens:** Associationen mellem rygning og nedsat fertilitet er konsistent gennem studierne
- **Dosis-respons:** Et antal studier har vist at rygning har et dosisafhængigt skadeligt respons på fertilitet
- **Specificitet:** Specificiteten af associationen mellem rygning og infertilitet er ikke stærk. Stadig sandsynligt at andre confounders spiller en rolle.
- **Biologisk plausibilitet:** Evidens som giver biologisk plausibel forklaring på den skadelige effekt af rygning på ovarier, oocytter og det reproduktive system.

Fekunditet og time-to-pregnancy

TTP udgør et godt sammenligneligt mål for fekunditeten i en fertil population.

Der findes ingen RCT'er omhandlende rygning vs. ingen rygning og TTP (dette både umuligt og uetisk at udføre). Men der er lavet flere omfattende reviews og metanalyser. Disse indeholder alle observationelle studier.

I et systematisk review (9) fra 1996, som indeholder 13 relevante studier om rygning og naturlig konception, finder man en negativ association mellem rygning og fekunditet i 12 ud af 13 studier (odds ratio (OR) 0.33–1.00 for konception eller levende fødsel).

I en større metaanalyse (10) fra 1998, som indeholder 12 studier, udvalgt efter strikse kriterier fra 1966–1997 finder man en samlet odds ratio for infertilitet for rygere sammenlignet med ikke rygere på 1.6 (95% CI 1.34; 1.91).

I kohortestudierne fra metaanalysen er odds-ratioen på forsinket konception (> 1 år) på 1.42 (95% CI 1.27; 1.58) for rygere sammenlignet med ikke rygere.

Efter denne metaanalyse fra 1998 er der flere populationsbaserede studier som har vist samme negative sammenhæng mellem rygning og fertilitet/time-to-pregnancy.

Et stort populationsbaseret studie (11) fra 2000, hvor der er justeret for confoundere som alder, BMI, alkohol mv. ses, at forsinket tid til konception (målt både som > 6 måneder og > 12 måneder) er signifikant associeret med både aktiv- og passiv rygning.

For aktivt rygende kvinder ses en odds ratio (OR 1.23 [95% CI 0.98; 1.49]) for tid til konception > 6 måneder, og en odds ratio (OR 1.54 [95% CI 1.19; 2.01]) for tid til konception > 12 måneder sammenlignet med ikke rygere.

For passivt rygende kvinder er odds ratio (OR 1.17 [95% CI 1.02; 1.37]) for tid til konception > 6 måneder, og en odds ratio (OR 1.14 [95% CI 0.92; 1.42]) for tid til konception > 12 måneder, sammenlignet med kvinder ikke udsat for passiv rygning. Endvidere er tid til konception stigende med det daglige antal cigaretter.

I et dansk prospektivt kohorte studie (12) fra 2014 har rygere med anamnese > 10 pakkeår en nedsat fekunditet (fekunditets odds ratio [FOR] 0.85 [95% CI 0.72; 1.00]) sammenlignet med kvinder som aldrig har røget. Endvidere har ex-rygere med anamnese > 10 pakkeår reduceret fekunditet, uanset hvornår de holder op med at ryge (1–1.9 år FR, 0.83 [95% CI 0.54; 1.27], >= 2 år, FR, 0.73 [95% CI 0.53; 1.02]). Der påvises ingen signifikant association mellem passiv rygning og fekunditets ratio.

I et mindre amerikansk populationsbaseret studie (13) fra 2016 hvor parrenes forbrug af cigaretter, cigarer og snus og TTP undersøges, er både mandlig- (FOR 0.41 [95% CI 0.24; 0.68]) og kvindelig- (FOR 0.53 [95% CI 0.33; 0.85]) rygning signifikant associeret med længere TTP.

Samtidigt forbliver mandlig rygning fortsat signifikant efter justering for partners rygestatus (FOR 0.46 [95% CI 0.27; 0.79]).

Spontan abort

Et systematisk review (9) fra 1996, peger på en generelt lille øget risiko for spontan abort hos rygere OR i de enkelte studier mellem 0.83 og 1.8. Studierne i dette review er dog præget af heterogenitet i forhold til confounderkontrol.

I en metaanalyse (15) fra 2013 som inkluderede 98 artikler finder de en signifikant øget risiko for spontan abort blandt gravide der røg (uanset mængde og hvornår), sammenholdt med gravide som ikke ryger, med en relativ risiko ratio (RRR) på 1.23 (95% CI 1.16; 1.30) (n = 50 studier).

Desuden finder de at risikoen for spontan abort øges med 1% for hver cigaret, som ryges dagligt.

De finder desuden at ex-rygere ikke har højere risiko for spontan abort sammenlignet med kvinder som aldrig har røget RRR 0.90 (95% CI 0.69; 1.16) (n = 7 studier).

Anbefalinger

		Evidensgraden
1	Evidens for at rygning øger "Time-to-pregnancy"	Moderat
2	Evidens for rygning hos kvinder er associeret med nedsat fekunditet	Moderat
3	Tyder på at kvinders udsættelse for passiv rygning øger "Time to konception"	Lav
4	Evidens for at rygning, i graviditet, øger risikoen for spontan abort	Moderat

Konklusion

Der er god evidens for, at prævalensen for infertilitet er høj hos rygere, sammenlignet med ikke-rygere. Den kvindelige (og nok også den mandlige) fekunditet er lav, og time-to-pregnancy lang hos rygere sammenlignet med ikke-rygere.

PICO-spørgsmål 5 – Tobak

Problemstilling:

Hvilken mulig effekt har kvindens forbrug af tobak på en succesfuld fertilitetsbehandling?

P: Kvinder der påbegynder fertilitetsbehandling

I: Forbrug af tobaksprodukter

C: Kvinder der påbegynder fertilitetsbehandling og ikke anvender tobaksprodukter

O: Primære udfald: Klinisk graviditet, levende fødsel, spontan abort.

Resumé af evidens

I det følgende gennemgås evidensen for rygningens indvirkning på outcome af assisteret reproduktion - ART (reagensglasbehandling, ægdonation, *Gamete intrafallopian tube transfer*) i form af fødsel af

levende barn pr. cyklus (LBR), klinisk graviditet pr. cyklus (CPR - bekræftet ongoing graviditet ved UL) og spontan abort pr. cyklus (før 20. graviditetsuge).

Der findes ingen randomiserede studier, der omhandler rygning og ART. Studierne er observationelle og flere er mere 15–20 år gamle. Tre metaanalyser (1–3) har beskrevet en negativ effekt af rygning på succesraten ved IVF. Augood et. al, finder i deres metaanalyse baseret på 9 studier en nedsat chance for graviditet ved IVF på OR 0.66 (95% CI 0.49; 0.88). En nyere metaanalyse af syv studier fra 2007 viser en næsten dobbelt så stor chance for graviditet ved første IVF-cyklus hos ikke-rygere sammenlignet med rygere (OR 1.79 [95% CI 1.24; 2.59]) (4). Et veludført, amerikansk, prospektivt studie fra 2001 (5) analyserede mængde, hyppighed og varighed af eksponering for rygning blandt 221 par på forskellige tidspunkter (inklusive livstidseksponering, antal uger før behandling og under procedurerne). De viste i deres multiple regressions analyse, at for en kvinde, der har røget, var det mere sandsynligt, at det ikke lykkedes hende at blive gravid, (RR 2.71 [95% CI 1.37; 5.35]) eller at opnå en levende fødsel (RR 2,51 [95% CI 1.11; 5.67]) med ART sammenlignet med en ikke-ryger. Denne association var stadig signifikant, når der blev justeret for alder, race, uddannelse og andre mulige confoundere. For hvert år en kvinde ryger øges hendes risiko for ART uden graviditet pr cyklus med 9% (95% CI 1.0; 1.16, P = 0.02).

Tilsvarende har man set en negativ effekt af rygning ved ægdonation. Recipienter, der ryger moderat til meget har nedsat chance for at opnå graviditet ift. rygere med lavt forbrug og ikke-rygere (hhv. 34,1% mod 52,2%, P = 0.02). Disse resultater antyder, at rygning kan have en effekt på modtageligheden af slimhinden i uterus for befrugtede embryoner, og hermed nedsætte chancen for graviditet ved ART (4).

Det er fortsat usikkert, hvordan rygning påvirker de reproduktive processer negativt. Studier har vist, at rygere har behov for øget gonadotropin til ovariestimulation, lavere østradiol, forhøjet testosteron, færre oocytter ved aspiration, øget risiko for afløsning af cyklus, tykkere zona pellucida, lavere implantationsrate og øget risiko for manglende fertilisering (1,3,5–7).

Fødsel af levende barn

En engelsk metaanalyse fra 2009 har undersøgt, hvor stor påvirkning rygning har på chancen for levende født barn (LBR) ved ART (8). Baseret på fire studier og 3252 cykli hos rygere

sammenlignet med 4213 cykli hos ikke-rygere fandt forfatterne en signifikant lavere LBR pr. cyklus (OR 0.54 [95% CI 0.30; 0.99]). Ved en sensitivitetanalyse ift. alder forsvandt denne forskel i LBR. En kinesisk metaanalyse fra 2018 inkluderede 7 studier med 3585 cykli hos rygere og 5266 cykli hos ikke-rygere. Dog blev der ikke skelnet ml. tidligere rygere og ikke-rygere. Metaanalysen viste en signifikant lavere LBR pr. cyklus hos rygerne (OR = 0.52 [95% CI 0.37; 0.74]), men stor heterogenitet blandt studierne (9). En anden metaanalyse publiceret samme år fandt lignende resultat ud fra 7 studier (inklusion af seks samme studier) med 3407 ryger cykli og 4738 ikke-ryger cykli. Rygerne havde næsten 40% lavere chance for LBR (OR = 0.59 [95% CI 0.44; 0.79]) (10).

Klinisk graviditet

Waylen et. al, 2009 inkluderede 18 studier med 1284 ryger-cykli og 4213 ikke-ryger cykli for at undersøge, om chancen for klinisk graviditet var nedsat hos rygere. Forfatterne fandt en signifikant lavere chance for en levendedygtig klinisk graviditet hos rygerne sammenlignet med ikke-rygerne (OR 0.56 [95% CI 0.43; 0.73]) (8).

Zhang et. al, 2018 inkluderede 24 studier med 1647 ryger-cykli matchet med 4367 ikke-ryger cykli. Resultatet var næsten identisk med fundet 9 år tidligere (OR 0.59 [95% CI 0.51; 0.68]). Grundet heterogeniteten af studierne og den manglende korrigering for behandlingstype og alder foretog forfatterne til den italienske metaanalyse fra samme år to sub-gruppeanalyser for IVF only og alder under 35 år (10). I den første subgruppe – IVF only – fandt forfatterne fortsat signifikant lavere CPR (OR 0.52, 95% CI 0.39; 0.68). I subgruppeanalysen for kvinder under 35 år fandt de samme påvirkning af rygning (OR 0.52 [95% CI 0.40; 0.68]), men her med noget mindre heterogenitet.

Ekstrauterin graviditet

Kun få studier omhandler rygning og risiko for ekstrauterin graviditet hos ART patienter. Waylen finder i sin metaanalyse på 3 studier, der inkluderer 10 rygere vs. 41 ikke rygere en signifikant højere risiko for ekstrauterin graviditet (OR 15.69 [95% CI 2.87; 85.76]) (8). Som det ses på resultatet af analysen, er konfidensintervallet meget bredt. Et nyere studie fra Canada i 2011 lavede en retrospektiv analyse ved journalgennemgang på 385 kvinder med ekstrauterin graviditet på et enkelt center fra 2003 til 2008 (11). Atten kvinder havde en ekstrauterin graviditet efter IVF svarende til 4,9%. Heraf var der kun en enkelt kvinde, der røg, hvilket gav en OR på 0,55 (95% CI 0,07; 4.44). Til gengæld fandt forfatterne en signifikant sammenhæng ml. tubafaktor og ekstrauterin graviditet, samt tidl. kirurgi for endometriose og kirurgi (11).

Spontan abort

Et nyligt australsk prospektivt kohorte studie fra 2015 undersøgte risikoen for spontan abort blandt 351 par i IVF behandling fra januar 1997 til august 1998, . Via et spørgeskema fra 4. til 10. cyklusdag skulle de udfylde et spørgeskema med livsstilsfaktorer – herunder rygning. Der var ingen sammenhæng mellem spontan abort og antallet af år en kvinde havde røget eller nikotinniveauet (12). Dette fund forklares med, at kvinderne ændrer rygevaner, når de får en positiv graviditetstest samt, at antallet er rygere kun var 68 kvinder. Til gengæld fandt de en signifikant sammenhæng mellem paternal rygning og spontan abort. Dette studie var ikke inkluderet i de tre metaanalyser. Alle tre metaanalyser finder derimod øget risiko for spontan abort hos rygere. Waylen et al (2009) finder en mere end dobbelt så stor risiko for rygere baseret på 7 studier (211 ryger-cykli vs. 1688 ikke-ryger cykli) (OR 2.65, 95% CI 1.33; 5.30). Zhang et. al, 2008 får ligeledes en OR 2.48 (95% CI 1.79; 3.43) (8 studier, 222 ryger-cykli vs. 1534 ikke-ryger cykli) med lav heterogenitet. I subgruppe analysen hos Budani et al. forsvinder den signifikante forskel hos IVF only (OR 2.11 [95% CI 0.72; 6.20]), hvorimod forfatterne hos kvinderne under 35 år fortsat finder en signifikant forskel – og med meget lav heterogenitet i de fem inkluderede studier (OR 2.14 [95% CI 1.41; 3.26]).

Anbefalinger

		Evidensgraden
1	Rygning nedsætter chancen for LBR ved assisteret reproduktion	Moderat
2	Rygning nedsætter chancen for CP ved assisteret reproduktion	Moderat
3	Rygning øger risikoen for spontan abort ved assisteret reproduktion	Lav
4	Rygning øger risikoen for graviditet uden for livmoderen	Meget lav

Konklusion

Der er solid evidens for, at rygning nedsætter chancen for LBR og CP , samt øger risikoen for spontan abort og graviditet uden for livmoderen.

PICO-spørgsmål 6 – Tobak

Problemstilling:

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

P: Mænd der påbegynder fertilitetsbehandling

I: Forbrug af tobaksprodukter

C: Mænd der påbegynder fertilitetsbehandling og ikke anvender tobaksprodukter

O: Klinisk graviditet, levende fødsel, spontan abort

Resumé af evidens

Effekten af mænds rygning på udfaldet af fertilitetsbehandling er ikke lige så klar som de uomtvisteligt skadelige virkninger af tobaksrygning på den kvindelige fertilitet.

Tobaksrygning er en af mange miljøfaktorer som kan påvirke DNA methylering i sædceller (1), oxidativt stress i sædvæske og sædceller (2) samt DNA-fragmentering (3). Paternel rygning er desuden associeret til øget perinatal mortalitet, intrauterin væksthæmning, cancer i barnealderen og neurologiske udviklingsforstyrrelser (4). Der er tale om små, men dog signifikante risikoestimer i størrelsesordenen 1,05–1,5. Disse molekylære og epidemiologiske studier peger på at paternel rygning kan være skadelig ikke kun for den mandlige fertilitet, men også for afkommet.

Sædkvalitet

Tre metaanalyser konkluderer, at rygning nedsætter sædkvalitet målt ved WHO's kriterier for sædanalyse (5–7). Mænd der ryger har altså større risiko for nedsat total antal sædceller, nedsat antal progressivt motile samt øget antal abnorme sædceller. Effekten af rygning på sædkvalitet er dog lille, og ofte vil sædkvaliteten stadig vurderes at være i normal-området. De studier, der indgår i metaanalyserne, er små og heterogene. Nogle inkluderer både fertile og infertile mænd, og mange af studierne finder ingen effekt af rygning på sædkvaliteten. Desuden er WHO's kriterier for sædanalyse løbende ændret.

Den klassiske sædanalyse efter WHO's kriterier fanger ikke nødvendigvis de skader, som rygning medfører på sædcellerne: Et prospektivt studie af 340 par henvist til fertilitetsbehandling viste, at mænd med højt cotinin (nedbrydningsprodukt fra nikotin) i sædvæsken havde højere oxidativt stress, højere forekomst af DNA-fragmentering i sædceller og øget apoptose af sædcellerne (3). Der er kommet en øget bevågenhed omkring DNA-fragmentering i sædceller. Fire nye studier viser, at øget DNA fragmentering i sædceller er associeret til nedsat graviditetschance og øget abortrate ved IVF/ICSI (8–11).

Graviditetsrate, fødselsrate og abortrate

Studier som undersøger sammenhængen mellem mænds rygning og IVF/ICSI-behandling finder ingen effekt af mænds rygning på hverken graviditetsrate, fødselsrate eller abortrate (12–18). Nogle

af studierne bruger selvrapporteret rygerstatus, mens andre måler cotinin i sædvæske eller urin. Det er hyppigt, at både manden og kvinden i et par er rygere, hvilket gør det vanskeligt at isolere effekten af mandlig rygning. Disse forhold kan være årsagen til, at man i disse studier ikke ser en skadelig effekt af mandlig rygning på IVF/ICSI-behandling.

Sammenfatning

		Evidensgraden
1	Rygning hos manden nedsætter sædkvaliteten målt ved WHO's kriterier.	Moderat
2	Rygning hos manden øger DNA fragmenterings Index (DFI) i sædceller.	Lav
3	Rygning hos manden er ikke direkte associeret med en negativ effekt på graviditetschance, fødselsrate og abortrate ved assisteret reproduktion, men en sammenhæng kan ikke udelukkes pga. væsentlige metodeproblemer i studierne.	Lav

Konklusion

Rygning hos manden nedsætter sædkvaliteten målt ved WHO's kriterier for sædanalyse. Rygning medfører øget oxidativt stress og øget DNA-fragmentering i sædceller. Øget sperm DFI er associeret med øget risiko for spontan abort, børnecancer og neurologiske udviklingsforstyrrelser såsom ADHD.

På denne baggrund må man anbefale rygestop hos mænd der planlægger graviditet.

PICO-spørgsmål 7 – Alkohol

Problemstilling:

Hvilken mulig effekt har kvindens og mandens forbrug af alkohol på fekunditeten?

P: Fertile kvinder og mænd med graviditetsønske

I: Indtag af alkohol

C: Fertile kvinder og mænd der A) ikke drikker alkohol, eller B) drikker små mængder alkohol

O: Time-to-pregnancy (TTP), fekunditets-odds ratio (FOR), spontan abort

Resumé af evidens

Fekunditet og time-to-pregnancy

Kvinder: 11 studier i alt (1–11); 7 studier viste **ingen sammenhæng** (1–3, 5–6, 10–11); 2 viste **nedsat risiko for lang time-to-pregnancy (TTP)** ved forbrug på hhv. ½+/uge for vindrikkere (9) og >7–14/uge (8) (dvs. **positiv effekt af lille forbrug**) og **øget risiko ved afholdenhed** (8–9); 2 viste nedsat graviditetschance ved forbrug på hhv. ≥8/uge (3); 1–7,5/uge (7) og 1+/uge (4).

Mænd: 4 studier i alt (2–5); 3 viste **ingen sammenhæng** (2–4), 1 viste **længere TTP** ved >20 genstande/uge svarende til ca. 3/dag (5).

Spontan abort

Metaanalyser af sammenhængen mellem alkoholforbrug og hyppige obstetriske udfald har tidligere vist, at studier, der ikke kontrollerer for confoundere, generelt viser stærkere sammenhænge end studier, der forsøger at korrigerer for confoundere. Der foreligger en enkelt, ny metaanalyse om alkohol og spontan abort, som bekræfter dette. Vurderingen af risikoen for spontan abort er derfor i denne guideline alene baseret på studier, der har justeret for confoundere.

Både DSOG-guideline og SST anbefaler, at man ved forbrug på 1–3 genstande/uge ikke foretager sig yderligere med udgangspunkt i en vurdering af, at der **ikke menes at være en sammenhæng på dette niveau**. Ved forbrug 4–6 genstande/uge vurderer begge det muligt, at der måske kan være en sammenhæng, hvorfor der i 1. trimester bør informeres om mulig sammenhæng. Ved et forbrug på ≥7 genstande/uge = 1 per dag vurderes der at være en sikker sammenhæng, og der bør i følge DSOG-guideline og SST henvises til Familieambulatorium (12,13).

Sammenhængen mellem enkeltstående episoder med episodisk højt forbrug og spontan abort er vurderet i ét (dansk) studie (14). Der var **ingen sammenhæng**.

Anbefalinger

	Fekunditet	Evidensgraden
1	Kvinder der ønsker graviditet anbefales de generelle og gældende råd fra Sundhedsstyrelsen: < 7 genstande om ugen	Moderat
2	Mænd anbefales de generelle og gældende råd fra Sundhedsstyrelsen: < 14 genstande om ugen	Moderat

	Spontan abort	
3	Ved forbrug på 4–6 genstande per uge oplyses om mulig øget risiko for tidlig spontan abort ved første henvendelse til sundhedsvæsenet. Påmindelse om Sundhedsstyrelsens anbefalinger.	Moderat

Konklusion

Gennemsnitligt alkoholindtag på <7 genstande om ugen for kvinder og <14 genstande om ugen for mænd er ikke associeret med mindsket chance for at opnå spontan graviditet. Ved forbrug på ≥ 7 genstande om ugen er der øget risiko for spontan abort. Ved 4–6 genstande om ugen er der mulig øget risiko for tidlig spontan abort. Ved forbrug på 1-3 om ugen vurderes der ikke at være øget risiko for tidlig spontan abort. Episodisk højt alkoholforbrug (≥ 5 genstande ved en enkelt lejlighed) er ikke associeret med risiko for spontan abort.

PICO-spørgsmål 8 – Alkohol

Problemstilling:

Hvilken mulig effekt har kvindens forbrug af alkohol på en succesfuld fertilitetsbehandling?

P: Kvinder der påbegynder fertilitetsbehandling

I: Indtag af alkohol

C: Kvinder der påbegynder fertilitetsbehandling og A) ikke drikker alkohol, eller B) drikker små mængder alkohol

O: Primære udfald: Klinisk graviditet, levende fødsel, spontan abort.

Resumé af evidens

Ti studier har vurderet sammenhængen mellem kvinders gennemsnitlige alkoholforbrug i relation til fertilitetsbehandling og sandsynligheden for graviditet og/eller levende fødsel (1–10). Ni studier så på IVF/ICSI (1–3, 5, 7–9), to på IUI-behandling (4,6). Overordnet set finder **ingen af studierne en sammenhæng med aktuelt forbrug**. Et studie viser en tilsyneladende sammenhæng ved forbrug ≥ 4 genstande/uge, men kun hvis den mandlige partner drikker på samme niveau, hvilket tyder på confounding (8). Et (dansk) studie har vurderet sammenhængen mellem episodisk højt forbrug i måneden op til baseline før både IVF og IUI-behandling og sandsynligheden for levende fødsel. Der var **ingen sammenhæng** for nogen af behandlingstyperne (3). Tre af de ti studier har vurderet risikoen for spontan abort efter fertilitetsbehandling (2,6,8). To studier viste ingen sammenhæng

(6,8). Et studie viste øget risiko ved dagligt forbrug (aRR:2,3 [95% CI 1,04; 5,10]) men ikke ved ugentligt forbrug (2).

Anbefalinger

		Evidensgraden
1	Kvinder, der planlægger fertilitetsbehandling anbefales de generelle og gældende råd fra Sundhedsstyrelsen: Kvinder bør holde sig under 7 genstande om ugen	Moderat

Konklusion

Gennemsnitligt alkoholindtag på <7 genstande om ugen for kvinder er ikke associeret med mindsket chance for at opnå graviditet ved fertilitetsbehandling. Episodisk højt alkohol forbrug (≥ 5 genstande ved en enkelt lejlighed) er ikke associeret med mindsket chance for at opnå graviditet ved fertilitetsbehandling.

PICO-spørgsmål 9 – Alkohol

Problemstilling:

Hvilken mulig effekt har mandens forbrug af alkohol på en succesfuld fertilitetsbehandling?

P: Mænd der påbegynder fertilitetsbehandling

I: Indtag af alkohol

C: Mænd der påbegynder fertilitetsbehandling og A) ikke drikker alkohol, eller B) drikker små mængder alkohol

O: Klinisk graviditet, levende fødsel, spontan abort

Resumé af evidens

Der foreligger få observationsstudier om mænds alkoholforbrug og resultater af fertilitetsbehandling (1–4). To studier viste **ingen signifikante sammenhænge** i forhold til sandsynligheden for levende fødsel (1,2).

Et studie viste **nedsat graviditetschance** ved et alkoholforbrug ≥ 4 genstande/uge hos manden.

Associationen er betinget af, at kvinden drak på samme niveau og indikerer således problemer med

confounding (4). Et studie viste øget risiko for ikke at opnå et levende barn ved dagligt forbrug, OR 2,28 (95% CI 1,08; 4,80) (3).

Flere studier har vurderet sammenhængen mellem alkoholforbrug og sædkvalitet. Hovedparten finder **ingen sammenhæng** (1,3).

Anbefalinger

		Evidensgraden
1	I forhold til sædkvalitet kan mænd der gennemgår fertilitetsbehandling anbefales de gældende råd fra Sundhedsstyrelsen: Mænd bør holde sig under 14 genstande om ugen.	Meget lav

Konklusion

Alkoholindtag på <14 genstande om ugen for mænd er ikke associeret med mindsket chance for at opnå spontan graviditet ved fertilitetsbehandling

Referencer:

Indledning

1. Sundhedsdatastyrelsen. Assisteret reproduktion - Tal og analyse 2017 . 2019. Available from: <https://sundhedsdatastyrelsen.dk/da/tal-og-analyser/analyser-og-rapporter/andre-analyser-og-rapporter/assisteret-reproduktion>

Kaffe

Indledning

1. Hermansen K, Bech BH, Dragsted LO, Hyldstrup L, Jørgensen K, Larsen ML *et al.* “Kaffe, sundhed og sygdom”, Vidensråd for Forebyggelse [Coffee, health and disease]. In. Vol. 2017: Vidensråd for forebyggelse, 2015.
2. Hatch EE, Wise LA, Mikkelsen EM, Christensen T, Riis AH, Sorensen HT *et al.* Caffeinated beverage and soda consumption and time to pregnancy. *Epidemiology* 2012;23:393-401.
3. Bracken MB, Triche EW, Belanger K, Hellenbrand K, Leaderer BP. Association of maternal caffeine consumption with decrements in fetal growth. *Am J Epidemiol* 2003;157:456-66.
4. Frary CD, Johnson RK, Wang MQ. Food sources and intakes of caffeine in the diets of persons in the United States. *J Am Diet Assoc* 2005;105:110-3.

5. Vidensråd for forebyggelse, Forebyggelse af nedsat frugtbarhed, http://www.vidensraad.dk/sites/default/files/vidensraad_nedsatfrugtbarhed_digital_update-1.pdf, dato: d. 15 november, 2019.
6. Kotsopoulos J, Eliassen AH, Missmer SA, Hankinson SE, Tworoger SS. Relationship between caffeine intake and plasma sex hormone concentrations in premenopausal and postmenopausal women. *Cancer* 2009;115:2765-74.
7. Schliep KC, Schisterman EF, Mumford SL, Pollack AZ, Zhang C, Ye A *et al.* Caffeinated beverage intake and reproductive hormones among premenopausal women in the BioCycle Study. *Am J Clin Nutr* 2012;95:488-97.
8. Lawson CC, LeMasters GK, Levin LS, Liu JH. Pregnancy hormone metabolite patterns, pregnancy symptoms, and coffee consumption. *Am J Epidemiol* 2002;156:428-37.
9. Fenster L, Quale C, Waller K, Windham GC, Elkin EP, Benowitz N *et al.* Caffeine consumption and menstrual function. *American Journal of Epidemiology* 1999;149:550-7.
10. Schliep KC, Schisterman EF, Wactawski-Wende J, Perkins NJ, Radin RG, Zarek SM *et al.* Serum caffeine and paraxanthine concentrations and menstrual cycle function: correlations with beverage intakes and associations with race, reproductive hormones, and anovulation in the BioCycle Study. *Am J Clin Nutr* 2016;104:155-63.
11. Fødevarestyrelsen, Koffein i fødevarer, <https://www.foedevarestyrelsen.dk/Leksikon/Sider/Koffein.aspx>, dat0: 15 november, 2019

PICO-spørgsmål 1 – Kaffe, kvinder

1. Alderete E, Eskenazi B, Sholtz R. Effect of cigarette smoking and coffee drinking on time to conception. *Epidemiology*. 1995;6:403-8.
2. Caan B, Quesenberry CP, Jr., Coates AO. Differences in fertility associated with caffeinated beverage consumption. *Am J Public Health*. 1998;88:270-4.
3. Chavarro JE, Rich-Edwards JW, Rosner BA, Willett WC. Caffeinated and alcoholic beverage intake in relation to ovulatory disorder infertility. *Epidemiology*. 2009;20:374-81.
4. Curtis KM, Savitz DA, Arbuckle TE. Effects of cigarette smoking, caffeine consumption, and alcohol intake on fecundability. *Am J Epidemiol*. 1997;146:32-41.
5. Florack EI, Zielhuis GA, Rolland R. Cigarette smoking, alcohol consumption, and caffeine intake and fecundability. *Prev Med*. 1994;23:175-80.
6. Hakim RB, Gray RH, Zacur H. Alcohol and caffeine consumption and decreased fertility. *Fertil Steril*. 1998;70:632-7.

7. Hatch EE, Wise LA, Mikkelsen EM, Christensen T, Riis AH, Sorensen HT, et al. Caffeinated beverage and soda consumption and time to pregnancy. *Epidemiology*. 2012;23:393-401.
8. Í Soylu L, Jensen A, Juul KE, Kesmodel US, Frederiksen K, Kjaer SK, et al. Coffee, tea and caffeine consumption and risk of primary infertility in women: a Danish cohort study. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2018;97:570-6.
9. Jensen TK, Henriksen TB, Hjollund NH, Scheike T, Kolstad H, Giwercman A, et al. Caffeine intake and fecundability: a follow-up study among 430 Danish couples planning their first pregnancy. *Reprod Toxicol*. 1998;12:289-95.
10. Joesoef MR, Beral V, Rolfs RT, Aral SO, Cramer DW. Are caffeinated beverages risk factors for delayed conception? *Lancet*. 1990;335:136-7.
11. Wesselink AK, Wise LA, Rothman KJ, Hahn KA, Mikkelsen EM, Mahalingaiah S, et al. Caffeine and caffeinated beverage consumption and fecundability in a preconception cohort. *Reprod Toxicol*. 2016;62:39-45.
12. Spinelli A, Figa-Talamanca I, Osborn J. Time to pregnancy and occupation in a group of Italian women. *Int J Epidemiol*. 1997;26:601-9.
13. Cole DC, Wainman B, Sanin LH, Weber JP, Muggah H, Ibrahim S. Environmental contaminant levels and fecundability among non-smoking couples. *Reprod Toxicol*. 2006;22:13-9.
14. Bolumar F, Olsen J, Rebagliato M, Bisanti L. Caffeine intake and delayed conception: a European multicenter study on infertility and subfecundity. European Study Group on Infertility Subfecundity. *Am J Epidemiol*. 1997;145:324-34.
15. Hassan MA, Killick SR. Negative lifestyle is associated with a significant reduction in fecundity. *Fertil Steril*. 2004;81:384-92.
16. Olsen J. Cigarette smoking, tea and coffee drinking, and subfecundity. *Am J Epidemiol*. 1991;133:734-9.
17. Lyngsø J, Ramlau-Hansen CH, Bay B, Ingerslev HJ, Hulman A, Kesmodel US. Association between coffee or caffeine consumption and fecundity and fertility: a systematic review and dose-response meta-analysis. *Clin Epidemiol*. 2017;15:699-719.
18. Chen LW, Wu Y, Neelakantan N, Chong MF, Pan A, van Dam RM. Maternal caffeine intake during pregnancy and risk of pregnancy loss: a categorical and dose–response meta-analysis of prospective studies. *Public Health Nutr*. 2016;19:1233-44.

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

PICO-spørgsmål 1 – Kaffe, mænd

1. Cole DC, Wainman B, Helena L, Weber J, Muggah H, Ibrahim S. Environmental contaminant levels and fecundability among non-smoking couples &. 2006;22:13–9.
2. Florack EIM, Zielhuis GA, Rolland R. Cigarette smoking, alcohol consumption, and caffeine intake and fecundability.pdf. 1994;
3. Jensen T, Henriksen T, Hjollund N, Scheik T, Kolstad H, Giwercman A, et al. Caffeine intake and fecundability: A follow-up study among 430 Danish couples planning their first pregnancy. *Reprod Toxicol.* 1998;12(3):289–95.
4. Wesselink AK, Wise LA, Rothman KJ, Hahn KA, Mikkelsen EM, Mahalingaiah S, et al. Caffeine and caffeinated beverage consumption and fecundability in a preconception cohort. *Reprod Toxicol.* 2016;62:39–45. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.reprotox.2016.04.022>
5. Curtis KM, Savitz DA, Arbuckle TE. Effects of Cigarette Smoking , Caffeine Consumption , and Alcohol Intake on Fecundability. 1997;146(1):32–41.
6. Jensen TK, Swan SH, Skakkebaek NE, Rasmussen S, Jørgensen N. Caffeine intake and semen quality in a population of 2,554 young danish men. *Am J Epidemiol.* 2010;171(8):883–91.
7. Ramlau-Hansen CH, Thulstrup AM, Bonde JP, Olsen J, Bech BH. Semen quality according to prenatal coffee and present caffeine exposure : two decades of follow-up of a pregnancy cohort. *Hum Reprod.* 2008;23(12):2799–805.
8. Sobreiro BP, Lucon AM, Paqualotto FF, Hallak J, Athayde KS, Arap S. Semen analysis in fertile patients undergoing vasectomy : reference values and variations according to age , length of sexual abstinence , seasonality , smoking habits and caffeine intake. *Sao Paulo Med J.* 2005;
9. Yang H, Chen Q, Zhou N, Sun L, Bao H, Al. E. Lifestyles Associated With Human Semen Quality : Results From MARHCS Cohort Study in Chongqing, China. 2015;94(28):1–12.

PICO-spørgsmål 2 – Kaffe

1. Al-Saleh I, El-Doush I, Grisellhi 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.
2. 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.
 3. 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.
 4. Machtinger 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.
 5. 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.
 6. 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.
 7. 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.
 8. 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.

PICO-spørgsmål 3 – Kaffe

1. Karmon A, Toth T, Chiu Y-H, Gaskins A, Tanrikut C, Wright D, et al. Male caffeine and alcohol intake in relation to semen parameters and in vitro fertilization outcomes among fertility patients. Andrology. 2017;
2. Braga DPDAF, Halpern G, Figueira RDCS, Setti AS, Iaconelli A, Borges E. Food intake and social habits in male patients and its relationship to intracytoplasmic sperm injection outcomes. Fertil Steril. 2012;97(1):53–9.
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 Mar;1(1):29–34.
4. 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(7):1746–54.
5. Ricci E, Noli S, Cipriani S, Vecchia I La, Chiaffarino F, Id SF, et al. Maternal and Paternal Caffeine Intake and ART Outcomes in Couples Referring to an Italian Fertility Clinic : A Prospective Cohort. :1–9.
 6. Jurewicz J, Radwan M, Sobala W, Ligocka D, Bochenek M, Hanke W. Lifestyle and semen quality : role of modifiable risk factors. *Syst Biol Reprod Med.* 2014;60:43–51.
 7. Pokhrel G, Yihao S, Wangcheng W, Khatiwada SU, Zhongyang S, Jianqiao Y, et al. The impact of sociodemographic characteristics, lifestyle, work exposure and medical history on semen parameters in young Chinese men: A cross-sectional study. *Andrologia* . 2019 May 27 [cited 2019 Jun 21];e13324. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/and.13324>
 8. Shi X, Pui C, Chan S, Waters T, Chi L, Yiu D, et al. Lifestyle and demographic factors associated with human semen quality and sperm function. *Syst Biol Reprod Med* . 2018;64(5):358–67. Available from: <https://doi.org/10.1080/19396368.2018.1491074>
 9. Wogatzky J, Wirleitner B, Stecher A, Vanderzwalmen P, Neyer A, Spitzer D, et al. The combination matters - distinct impact of lifestyle factors on sperm quality : a study on semen analysis of 1683 patients according to MSOME criteria. 2012;2–10.
 10. Jurewicz J, Sobala W, Jakubowski L, Hawu W, Ula A, Hanke W. Lifestyle factors and sperm aneuploidy. 2014;4:0–9.

Tobak

Indledning

1. Lee WH, Ong SG, Zhou Y, Tian L, Bae HR, Baker N, et al. Modeling Cardiovascular Risks of E-Cigarettes With Human-Induced Pluripotent Stem Cell–Derived Endothelial Cells. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73(21):2722–37.
2. ACOG. Smoking Cessation During Pregnancy Committee on Obstetric Practice. *Am Coll Obstet Gynecol* . 2017;130(4):200–4. Available from: <https://www.acog.org/-/media/Committee-Opinions/Committee-on-Obstetric-Practice/co721.pdf?dmc=1&ts=20180406T1023047092>
3. Camlin NJ, Jarnicki AG, Vanders RL, Walters KA, Hansbro PM, McLaughlin EA, et al. Grandmaternal smoke exposure reduces female fertility in a murine model, with great-grandmaternal smoke exposure unlikely to have an effect. *Hum Reprod.* 2017;32(6):1270–81.

4. Håkonsen LB, Ernst A, Ramlau-Hansen CH. Maternal cigarette smoking during pregnancy and reproductive health in children: A review of epidemiological studies. *Asian J Androl.* 2014;16(1):39–49.
5. Roth LK, Taylor HS. Risks of smoking to reproductive health: Assessment of women’s knowledge. *Am J Obstet Gynecol.* 2001;184(5):934–9.

PICO-spørgsmål 4 – Tobak

1. Lee WH, Ong SG, Zhou Y, Tian L, Bae HR, Baker N, et al. Modeling Cardiovascular Risks of E-Cigarettes With Human-Induced Pluripotent Stem Cell–Derived Endothelial Cells. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73(21):2722–37.
2. Sundhedsstyrelsen. Danskernes Sundhed - Den Nationale Sundhedsprofil . Danskernes Sundhed – Den Nationale Sundhedsprofil 2017. 2018. 3–121 p. Available from: [https://www.sst.dk/~media/EAB50E1A9DD84D1D822308CE397AD19D.ashx](https://www.sst.dk/~/media/EAB50E1A9DD84D1D822308CE397AD19D.ashx)
3. Nielsen HS, Schmidt L, Nyboe Andersen A, Birch Petersen K, Gyrd-Hansen D, Jensen TK, Juul A KL. Forebyggelse af nedsat frugtbarhed. Copenhagen; 2016.
4. ACOG. Smoking Cessation During Pregnancy Committee on Obstetric Practice. *Am Coll Obstet Gynecol.* 2017;130(4):200–4. Available from: <https://www.acog.org/-/media/Committee-Opinions/Committee-on-Obstetric-Practice/co721.pdf?dmc=1&ts=20180406T1023047092>
5. Camlin NJ, Jarnicki AG, Vanders RL, Walters KA, Hansbro PM, McLaughlin EA, et al. Grandmaternal smoke exposure reduces female fertility in a murine model, with great-grandmaternal smoke exposure unlikely to have an effect. *Hum Reprod.* 2017;32(6):1270–81.
6. Håkonsen LB, Ernst A, Ramlau-Hansen CH. Maternal cigarette smoking during pregnancy and reproductive health in children: A review of epidemiological studies. *Asian J Androl.* 2014;16(1):39–49.
7. Roth LK, Taylor HS. Risks of smoking to reproductive health: Assessment of women’s knowledge. *Am J Obstet Gynecol.* 2001;184(5):934–9.
8. Penzias A, Bendikson K, Butts S, Coutifaris C, Falcone T, Gitlin S, et al. Smoking and infertility: a committee opinion. *Fertil Steril.* 2018;110(4):611–8.
9. Wallach EE, Hughes EG, Brennan BG. Does cigarette smoking impair natural or assisted fecundity? Supported by the Health Protection Branch of Health and Welfare Canada, Ottawa, Ontario, Canada. *Fertil Steril* 1996;66(5):679–89. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0015-0282\(16\)58618-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0015-0282(16)58618-X)

10. Augood C, Duckitt K, Templeton AA. Smoking and female infertility: A systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod.* 1998;13(6):1532–9.
11. Hull MGR, North K, Sc M, Taylor H. Delayed conception and active and passive smoking. *Reproductive Endocrinol* 2000;74(4).
12. Radin RG, Hatch EE, Rothman KJ, Mikkelsen EM, Sørensen HT, Riis AH, et al. Active and passive smoking and fecundability in Danish pregnancy planners. *Fertil Steril* . 2014;102(1):183-191.e2. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2014.03.018>
13. Sapra KJ, Barr DB, Maisog JM, Sundaram R, Buck Louis GM. Time-to-pregnancy associated with couples' use of tobacco products. *Nicotine Tob Res.* 2016;18(11):2154–61.
14. Waylen AL, Metwally M, Jones GL, Wilkinson AJ, Ledger WL. Effects of cigarette smoking upon clinical outcomes of assisted reproduction: A meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2009;15(1):31–44.
15. Pineles BL, Park E, Samet JM. Systematic review and meta-analysis of miscarriage and maternal exposure to tobacco smoke during pregnancy. *Am J Epidemiol.* 2014;179(7):807–23.

PICO-spørgsmål 5 – Tobak

1. Wallach EE, Hughes EG, Brennan BG. Does cigarette smoking impair natural or assisted fecundity? Supported by the Health Protection Branch of Health and Welfare Canada, Ottawa, Ontario, Canada. *Fertil Steril* . 1996;66(5):679–89. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0015-0282\(16\)58618-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0015-0282(16)58618-X)
2. Augood C, Duckitt K, Templeton AA. Smoking and female infertility: A systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod.* 1998;13(6):1532–9.
3. Feichtinger W, Papalambrou K, Poehl M, Krischker U, Neumann K. Smoking and in vitro fertilization: A meta-analysis. *J Assist Reprod Genet.* 1997;14(10):596–9.
4. Soares SR, Simon C, Remohí J, Pellicer A. Cigarette smoking affects uterine receptiveness. *Hum Reprod.* 2007;22(2):543–7.
5. Klonoff-Cohen H. Effects of female and male smoking on success rates of IVF and gamete intra-Fallopian transfer. *Hum Reprod.* 2001;16(7):1382–90.
6. Cooper GS1, Baird DD, Hulka BS, Weinberg CR, Savitz DA H CJ. Follicle-stimulating hormone concentrations in relation to active and passive smoking. *Obs Gynecol.* 1995;
7. Penzias A, Bendikson K, Butts S, Coutifaris C, Falcone T, Gitlin S, et al. Smoking and infertility: a committee opinion. *Fertil Steril.* 2018;110(4):611–8.
8. Waylen AL, Metwally M, Jones GL, Wilkinson AJ, Ledger WL. Effects of cigarette smoking

-
- upon clinical outcomes of assisted reproduction: A meta-analysis. *Hum Reprod Update*. 2009;15(1):31–44.
9. Zhang RP1, Zhao WZ2, Chai BB3, Wang QY4, Yu CH1, Wang HY3, Liu L3, Yang LQ5 ZS. The effects of maternal cigarette smoking on pregnancy outcomes using assisted reproduction technologies: An updated meta-analysis. *J Gynecol Obs Hum Reprod*. 2018;
 10. Budani MC1, Fensore S2, Di Marzio M3 TG. Cigarette smoking impairs clinical outcomes of assisted reproductive technologies: A meta-analysis of the literature. *Reprod Toxicol*. 2018;
 11. Malak M, Tawfeeq T, Holzer H TT. Risk factors for ectopic pregnancy after in vitro fertilization treatment. *J Obs Gynaecol Can*. 2011;
 12. Firms 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(1):1–13. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12958-015-0133-x>

PICO-spørsmål 6 – Tobak

1. Kobayashi N, Miyauchi N, Tatsuta N, Kitamura A, Okae H, Hiura H, et al. Factors associated with aberrant imprint methylation and oligozoospermia. *Sci Rep* . 2017 [cited 2019 Oct 27];7:42336. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28186187>
2. Guz J, Gackowski D, Foksinski M, Rozalski R, Zarakowska E, Siomek A, et al. Comparison of oxidative stress/DNA damage in semen and blood of fertile and infertile men. *PLoS One* . 2013 [cited 2019 Oct 27];8(7):e68490. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23874641>
3. Ranganathan P, Rao KA, Thalaivarasai Balasundaram S. Deterioration of semen quality and sperm-DNA integrity as influenced by cigarette smoking in fertile and infertile human male smokers-A prospective study. *J Cell Biochem* . 2019 Feb 18 [cited 2019 Oct 27]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30779221>
4. Oldereid NB, Wennerholm U-B, Pinborg A, Loft A, Laivuori H, Petzold M, et al. The effect of paternal factors on perinatal and paediatric outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update* . 2018 May 1 [cited 2019 Jul 12];24(3):320–89. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29471389>
5. Li Y, Lin H, Li Y, Cao J. Association between socio-psycho-behavioral factors and male semen quality: systematic review and meta-analyses. *Fertil Steril* . 2011 Jan [cited 2019 Oct 27];95(1):116–23. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20674912>

6. Sharma R, Harlev A, Agarwal A, Esteves SC. Cigarette Smoking and Semen Quality: A New Meta-analysis Examining the Effect of the 2010 World Health Organization Laboratory Methods for the Examination of Human Semen. *Eur Urol* . 2016 [cited 2019 Oct 27];70(4):635–45. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27113031>
7. Bundhun PK, Janoo G, Bhurtu A, Teeluck AR, Soogund MZS, Pursun M, et al. Tobacco smoking and semen quality in infertile males: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health* . 2019 Jan 8 [cited 2019 Oct 27];19(1):36. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30621647>
8. Borges E, Zanetti BF, Setti AS, Braga DP de AF, Provenza RR, Iaconelli A. Sperm DNA fragmentation is correlated with poor embryo development, lower implantation rate, and higher miscarriage rate in reproductive cycles of non-male factor infertility. *Fertil Steril* . 2019 Sep [cited 2019 Oct 27];112(3):483–90. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31200969>
9. McQueen DB, Zhang J, Robins JC. Sperm DNA fragmentation and recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril* . 2019 Jul [cited 2019 Oct 27];112(1):54–60.e3. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31056315>
10. Jerre E, Bungum M, Evenson D, Giwercman A. Sperm chromatin structure assay high DNA stainability sperm as a marker of early miscarriage after intracytoplasmic sperm injection. *Fertil Steril* . 2019 Jul [cited 2019 Oct 27];112(1):46–53.e2. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31043234>
11. Siddhartha N, Reddy NS, Pandurangi M, Muthusamy T, Vembu R, Kasinathan K. The Effect of Sperm DNA Fragmentation Index on the Outcome of Intrauterine Insemination and Intracytoplasmic Sperm Injection. *J Hum Reprod Sci* . [cited 2019 Oct 27];12(3):189–98. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31576075>
12. Cinar O, Dilbaz S, Terzioglu F, Karahalil B, Yücel C, Turk R, et al. Does cigarette smoking really have detrimental effects on outcomes of IVF? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. Elsevier Ireland Ltd; 2014;174(1):106–10.
13. Vinnakota C, Cree L, Peek J, Morbeck DE. Incidence of high sperm DNA fragmentation in a targeted population of subfertile men. *Syst Biol Reprod Med*. Informa UK Limited; 2019 Sep 24;1–7.
14. Kim H, Kim SK, Yu EJ, Lee JR, Jee BC, Suh CS, et al. The prevalence of positive urinary cotinine tests in Korean infertile couples and the effect of smoking on assisted conception outcomes. *Clin Exp Reprod Med* . 2015 Dec [cited 2019 Oct 27];42(4):136–42. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26816872>

15. Vanegas JC, Chavarro JE, Williams PL, Ford JB, Toth TL, Hauser R, et al. Discrete survival model analysis of a couple's smoking pattern and outcomes of assisted reproduction. *Fertil Res Pract*. Springer Nature; 2017 Dec;3(1).
16. Yang H, Li G, Jin H, Guo Y, Sun Y. The effect of sperm DNA fragmentation index on assisted reproductive technology outcomes and its relationship with semen parameters and lifestyle. *Transl Androl Urol* . 2019 Aug [cited 2019 Oct 27];8(4):356–65. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31555559>
17. Fuentes A, Muñoz A, Barnhart K, Argüello B, Díaz M, Pommer R. Recent cigarette smoking and assisted reproductive technologies outcome. *Fertil Steril*. 2010 Jan 1;93(1):89–95.
18. Fréour T, Massart P, García D, Vassena R, Rodríguez A. Revisiting the association between smoking and female fertility using the oocyte donation model. *Reprod Biomed Online* . 2018 Nov [cited 2019 Aug 28];37(5):564–72. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30366838>

Alkohol

Indledning

1. Sundhedsstyrelsen, Alkoholforbrug blandt gravide og kvinder i den fertile alder i Danmark. Københavns Universitet for Sundhedsstyrelsen, 2015.
2. DSOG, Alkohol og graviditet. National guideline. <https://static1.squarespace.com/static/5467abcce4b056d72594db79/t/57c2bb426b8f5bf91e0e53d7/1472379715925/Alkohol+og+graviditet+2016.pdf>
3. Sundhedsstyrelsen. Graviditet og alkohol. Forebyggelse og Sundhedsfremme 1999/15. København 1999.
4. Schliep KC, Zarek SM, Schisterman EF, Wactawski-Wende J, Trevisan M, Sjeerda LA, Perkins NJ, Mumford SL. Alcohol intake, reproductive hormones, and menstrual cycle function: a prospective cohort study. *Am J Clin Nutr* 2015;102:933-942
5. Brooke V. Rossi et al. In Vitro Fertilization Outcome and Alcohol Consumption in At-Risk Drinkers: The Effects of a Randomized Intervention. *AM J Addict*. 2013 September; 22(5): 481-485.

6. Kesmodel US, Petersen GL, Henriksen TB, Strandberg-Larsen K. Time trends in alcohol intake in early pregnancy and official recommendations in Denmark, 1998-2013. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2016;95(7):803-10.

PICO-spørgsmål 7 – Alkohol

1. Olsen J, Rachootin P, Schiødt A V, Damsbo N. Tobacco use, alcohol consumption and infertility. *Int J Epidemiol.* 1983 Jun;12(2):179–84.
2. 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>
3. 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>
4. 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>
5. 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>
6. 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>
7. 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.
8. Hakim RB, Gray RH, Zacur H, R.B. H, R.H. G, H. Z. 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>
9. Juhl M, Nyboe Andersen AM, Gronbaek M, Olsen J, M. J, A.-M.N. A, et al. 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>
10. Juhl M, Olsen J, Andersen A-MN, Gronbaek M, M. J, J. O, et al. 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>
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>
12. DSOG, Alkohol og graviditet. National guideline.
<https://static1.squarespace.com/static/5467abcce4b056d72594db79/t/57c2bb426b8f5bf91e0e53d7/1472379715925/Alkohol+og+graviditet+2016.pdf>
13. Sundhedsstyrelsen. Forebyggelse af rusmiddelskader hos fostre. Sundhedsstyrelsen 2018.
14. 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.

PICO-spørgsmål 8 – Alkohol

1. Abadia L, Chiu Y-H, 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 Sep;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 Jul;34(7):877–83. Available from:
<http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L615575709>
3. 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 Jul;34(7):1334–44.
4. Zaadstra BM, Looman CW, te Velde ER, Habbema JD, Karbaat J. Moderate drinking: No impact on female fecundity. *Fertil Steril* . 1994 Nov;62(5):948–54. Available from:
<http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L24328220>
5. 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 Feb;28(2):204–8.
6. 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 Apr;97(4):959–67.
 7. 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* . 2003 Feb;79(2):330–9. Available from:
<http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L36144057>
 8. 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* . 2011 Jan;117(1):136–42. Available from:
<http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L361023790>
 9. Firms 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 Dec;13(1):134. Available from:
<http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L607259846>
 10. 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 Aug;35(2):152–60.

PICO-spørgsmål 9 – Alkohol

1. 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* . 2014 Mar;46(2):112–7. Available from:
<http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L372297301>
2. 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.
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 . 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 . 2011 Jan;117(1):136–42.

Available from:

<http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L36102379>

0