**Guideline: Livsstilsfaktorer, fekunditet og spontan abort**

**Kommentarer og svar i forbindelse med høringsproces december 2019 – februar 2020**

|  |  |
| --- | --- |
| **Kommentarer** | **Svar** |
|  |  |
| Jakob Ingerslev:  Tobak, side 10: Bør altid frarådes.  Hvorfor bruger I for tobak en anden formulering en for de øvrige livsstilsfaktorer ? ex:  mindsket chance for at opnå spontan graviditet eller graviditet ved fertilitetsbehandling. | God observation. Formuleringerne for koffein og alkohol er nu justeret, sådan at de fremstår som egentlige anbefalinger. |
| Kaffe/koffein, side 15: op til 4: Måske har jeg ikke læst ordentlig på den bagved liggende litt., men der er jo et interval over 4 - hvad sker der der ? | Korrekt. Det er usikkert hvad et forbrug over 400 mg/dag sv.t. 4 kopper kaffe betyder, hvorfor vi alene konkluderer på betydningen af et forbrug op til denne grænse. |
|  |  |
| Nina La Cour Freiesleben:  I teksten står at det primært er baseret på koffein fra kaffeindtag, men i evidenstabellen står kaffe/koffein. Derfor: Kan vi være sikre på at der er effekt allerede fra ”alene” en kop kaffe om dagen? Eller er der risiko for at kvinderne der indgår i analyserne også har indtaget koffein fra andre kilder som ikke er kendte? Hvad er der korrigeret for? Er der korrigeret for nok confounders til at evidensniveauet klassificeres som moderat? (Synes det er meget vigtigt, især hvis anbefalingen ender anderledes end den fra SST) | Vi har slettet sætningen om, at evidensen overvejende er baseret på studier af kaffe, idet en lang række studier også inkluderer forbrug af andre koffeinholdige produkter.  Mht. confounding: Der er i vidt omfang korrigeret for almindelige confoundere som alder, bmi, tobak, alkohol og uddannelse. På denne baggrund har vi i guidelinegruppen diskuteret netop denne problemstilling allerede under udarbejdelsen i 2019 og fundet det relevant at gradere evidensniveauet for en række af studierne og samlet som moderat. |
|  |  |
| Henriette Svarre Nielsen:  Jeg synes det er dybt interessant om kaffe indtaget i graviditeten påvirker outcome. Specielt fordi en meget stor del af de gravide mister lysten til kaffe når de bliver gravide (jeg er selv den største kaffeelsker og det at miste lysten til kaffe har været lige så indikativt for graviditet som positiv hCG) og vedvarende kaffedrikning dermed kan være en indikator på at graviditeten ikke udvikles i stedet for årsag til tab.  Det skriver I i Lyngsøe 2017. *In the context of SAB, reverse causation has to be considered; a viable pregnancy might produce more pronounced pregnancy symptoms, resulting in greater aversion to coffee and thus a decreased caffeine intake. However, a clinically verified SAB may be diagnosed weeks after the actual fetal demise and thus the yet unrecognized pregnancy loss might be the cause of an increased caffeine consumption rather than the opposite – an increased consumption causing adverse reproductive outcomes. Six cohort studies out of the included 32 studies on SAB verified the presence of a pregnancy at the time of reporting exposure, thereby reducing the risk of reversed causation. Among these studies, an association between caffeine intake and SAB was indicated, albeit only statistically significant in three studies.*  I min optik er det disse studier der kan bruges til at afdække om der er sammenhæng mellem kaffe i graviditeten og outcome. Der er så vidt jeg kan læse artiklen ikke rapporteret en analyse af sammenhæng mellem kaffeindtag og outcome samlet for disse 6 studier.  Hvis disse studier peger på at en kop om dagen øger risikoen for tab er det ok men fordi der er associationer i studier der ikke har klare opdelinger af eksposition og outcome, om kaffen indtages i graviditeten og hvornår tabet sker  (altså virkelig har fjernet reversed causation) mener jeg man skal være påpasselig med en anbefaling om max 1 kop kaffe om dagen. | Problemstillingen med reverse causation er ikke begrænset til koffein men gælder i lige så høj grad sammenhængene mellem tobak og spontan abort og alkohol og spontan abort.  Som udgangspunkt må vi derfor gøre os klart, at hvis vi ikke mener at kunne konkludere noget om sammenhængen mellem koffein og spontan abort ud fra andet end studier, der med sikkerhed har verificeret en graviditet umiddelbart inden indsamling af eksponeringsoplysninger (koffein), må den samme argumentation gælde tobak og alkohol.  Vedr. de 6 studier omtalt i Lyngsø et al.: 5 af de 6 studier viste en øget risiko for spontan abort ved kaffeforbrug, heraf 3 signifikant øget risiko. Kun 2 af de 6 studier anvendte imidlertid kategoriseringer, der tillader skelnen omkring den relevante grænse på 100 mg/dag. Begge studier viste signifikant øget risiko for spontan abort ved forbrug på hhv. (A) 100-199 mg/dag (HR: 1,62 (95% CI: 1,19 – 2,22)) og (B) 100-299 mg/dag (RR: 2,0 (1,0 – 4,1)). Studie (B) viste desuden i en underanalyse stærkere sammenhæng for kvinder med kvalme end for kvinder uden kvalme.  På denne baggrund – (1) den samlede meta-analyse med statistisk signifikant sammenhæng for ≥100 mg/dag, hvilket i praksis bakkes op af (2) de to studier ovenfor, som kan kaste lys over denne konkrete grænse, og som oven i købet viser stærkere sammenhæng end meta-analysen - mener vi at have grund til at anbefale et indtag på <100 mg/dag.  Man kan alternativt argumentere, at det ikke er sikkert vist, at koffein er skadeligt på et niveau <300 mg/dag, som SST anbefaler. Denne anbefaling hviler imidlertid på tidligere meta-analyser, der inkluderede færre studier og IKKE tog forbehold for ovenstående problemstilling. SSTs anbefaling er dermed (heller) ikke valid.  I så fald må man konkludere, at vi ikke har baggrund for at anbefale noget. Det gælder i så fald også tobak og alkohol, hvor vi heller ikke har baggrund for at fremsætte en valid anbefaling.  Man kan så vælge at konkludere, at vi i mangel af anbefaling må læne os op af SSTs gældende anbefalinger på alle områder. I så fald er der ikke behov for en guideline. Man skal så også være opmærksom på, at SSTs anbefalinger ikke på nogen af områderne tager højde for endsige nævner reverse causation.  Guidelinegruppen fastholder på baggrund af litteraturgennemgangen, at anbefalingen som nævnt i guideline er valid, hviler på de kriterier for litteraturudvælgelse, som SST og DSOG har anvendt i andre anbefalinger (tobak og alkohol) og tidligere anbefalinger vedr. koffein. Disse anbefalinger hviler desuden på et forsigtighedsprincip, som også bør gælde her. |