

Alkoholkonsumtion under graviditet

Risker vid låg konsumtion

Riskvärderingsrapport



Denna titel kan laddas ner från: [Livsmedelsverkets sida för att beställa eller ladda ner material](#).

Citera gärna Livsmedelsverkets texter, men glöm inte att uppge källan. Bilder, fotografier och illustrationer är skyddade av upphovsrätten. Det innebär att du måste ha upphovsmannens tillstånd att använda dem.

© Livsmedelsverket, 2020.

Författare:
Jenny Aasa

Rekommenderad citering:
Livsmedelsverket. Aasa, J. 2021. L 2021 nr 09. Alkoholkonsumtion under graviditet. Risker vid låg konsumtion. Riskvärderingsrapport. Livsmedelsverkets rapportserie. Uppsala.

L 2021 nr 09
ISSN 1104-7089

Omslag: Livsmedelsverket

Förord

På Livsmedelsverkets webbplats finns flera råd som riktar sig till gravida och ammande. Under 2017–2020 genomför Livsmedelsverket en revision inom detta område. Ett av råden gäller alkoholkonsumtion under graviditeten, där kvinnor rekommenderas att avstå alkohol så fort de tror att de är gravida. En frekvent fråga till Livsmedelsverket från gravida är om mycket låga halter av alkohol, till exempel vid matlagning och vid konsumtion av drycker som innehåller lägre halter än 1,2 volymprocent, kan innebära en risk under graviditet.

Syftet med denna rapport är att besvara specifika frågor gällande risker för fostret/barnet vid konsumtion av alkohol under graviditeten, med speciellt fokus på låg konsumtion. Rapporten ska inte ses som en komplett genomgång av litteraturfältet. Rapporten presenterar en kunskapsöversikt som utgår från vetenskapligt underlag som har publicerats efter Livsmedelsverkets senaste råd (2008). Rapporten är ett underlag till de reviderade råd som Livsmedelsverket presenterar under 2020.

Ansvarig för rapportens innehåll är Jenny Aasa, toxikolog. Rapporten har granskats av Emma Halldin Ankarberg, Anneli Widenfalk båda toxikologer samt Stina Wallin Ottoson, teamchef för Team Toxikologi på Risk- och nyttovärderingsavdelningen. Ett tack till Jenny Asplund, utredare på Enheten för alkoholprevention, Folkhälsomyndigheten för värdefulla synpunkter på rapporten. Per Bergman, avdelningschef på Risk- och nyttovärderingsavdelningen, har godkänt publicering av rapporten.

Livsmedelsverket, 25 januari 2021.

Innehåll

Förord.....	3
Förkortningar.....	5
Sammanfattning.....	6
Summary	7
Alcohol consumption during pregnancy, risks at low consumption	7
Bakgrund	8
Nuvarande råd om alkoholkonsumtion för gravida	9
Sverige	9
Internationellt	9
Syfte.....	10
Metod.....	11
Litteratursökning	11
Urvalskriterier.....	11
Process för riskvärdering.....	12
Farokarakterisering	13
Fetalt alkoholsyndrom (FAS)	14
Missbildningar hos möss	16
Fetala alkoholspektrumstörningar (FASD)	16
Störning av motorisk och kognitiv utveckling samt beteende	16
Tillväxthämning, för tidig födsel och fosterdöd	17
Kognitiva förändringar hos möss och hos apor.....	19
Exponering av alkohol via livsmedel	20
Alkoholfria livsmedel.....	20
Riskkaraktärisering	21
Osäkerheter	22
Dos.....	22
Tidpunkt	22
Confounding factors (samverkande faktorer).....	22
Nedbrytningskapacitet och genetisk variation.....	23
Slutsatser	24
Referenser	25
Bilagor.....	30
1. Råd om alkohol vid graviditet (EU medlemsstater).....	30
2. Inkluderade vetenskapliga studier	33
FAS och andra missbildningar	33
Störning av motorisk och kognitiv utveckling samt beteende	35
Tillväxthämning och för tidig födsel.....	41

Förkortningar

CNS	centrala nervsystemet
FAS	fetal alcohol syndrome
FASD	fetal alcohol spectrum disorders
OR	odds ratio
PAE	prenatal alcohol exposure
PTB	preterm birth
SGA	small for gestational age

Sammanfattning

Den nuvarande rekommendationen för gravida i Sverige, och i många andra länder, är att avstå alkohol under graviditeten så snart misstanke om graviditet finns. Ändå föds det årligen ca 30 barn med allvarliga alkoholrelaterade skador i Sverige (data från perioden 2006–2013). Det finns ett stort behov av att sprida kunskap och råd till gravida om alkoholkonsumtion och relaterade risker för det ofödda barnet.

I den här rapporten har en sammanställning gjorts av forskningslitteratur (publicerad från och med 2008) som behandlar låg till måttlig alkoholkonsumtion under graviditet och risker för det ofödda barnet. Syftet med rapporten är att besvara specifika frågeställningar som exempelvis om mycket små alkoholmängder (i t.ex. mat) kan utgöra en risk. Totalt har 37 publikationer med epidemiologiska studier (originalstudier) inkluderats, där ett flertal olika effekter av låg prenatal alkoholexponering har studerats. Ett fåtal studier med djurmodeller har också inkluderats. Inga studier där man har undersökt effekter på foster/barn av konsumtion av livsmedel med mycket låga halter av alkohol, som till exempel i maträtter innehållande alkohol eller i drycker som underskrider 1,2 volymprocent, har identifierats.

En skada som framför allt förknippas med hög konsumtion av alkohol, men som också kan uppvisas vid lägre konsumtion, är fetalt alkoholsyndrom (FAS), vilket inkluderar karaktäristiska ansiktsdrag i kombination med tillväxthämning och effekter på det centrala nervsystemet (CNS). Alkoholexponerade barn (som exponerats i livmodern) kan även drabbas av tillväxthämning och för tidig födsel samt kognitiva störningar och beteendestörningar (symtom från CNS) utan att ha karaktäristiska ansiktsdrag. Alla effekter går under begreppet fetala alkoholspektrumstörningar (FASD). En ökad risk för missfall är också associerat med konsumtion av alkohol som är en teratogen, dvs. en yttre faktor som kan orsaka fosterskador. Teratogena effekter relaterade till alkohol kan uppstå när som helst under graviditeten; ingen period är riskfri. Samma typ av skador kan observeras både i djurmodeller och hos människor.

I den vetenskapliga litteraturen med studier av låg alkoholkonsumtion under graviditet och relaterade skador på barn finns det en stor osäkerhet om vilken den lägsta dosen är för att teratogena effekter ska kunna uppstå. Studier av samma effekt efter konsumtion av ungefär samma mängd alkohol redovisar motsägelsefulla slutsatser med både positiva och negativa observationer, det vill säga att vissa studier tyder på en skadlig effekt hos barnet medan andra inte kan påvisa någon effekt. En trolig orsak till de skilda slutsatserna är val av studiedesign, med exempelvis olika klassificeringar av dosgrupper, olika metoder för utvärdering samt skillnader i hur justering för samverkande faktorer (*confounders*) som till exempel demografi, socioekonomisk status, ålder eller utbildning har gjorts. Dessutom kan genetiska faktorer bidra till varierad känslighet hos olika individer, något man generellt inte har studerat i de inkluderade studierna.

Diskrepansen mellan resultat och utförande i studierna, samt individuella skillnader i känslighet, medför att det inte går att fastställa någon säker gräns för riskfri konsumtion av alkoholhaltiga drycker under graviditet. Sannolikt ökar risken för skador på barnet med ökad alkoholkonsumtion. Från studier där mat har tillagats (upphettats) med alkohol (öl eller vin) visas att alkoholnivåerna i en portion är mycket låga och därmed ger låg exponering och sannolikt mycket liten risk. Detsamma gäller konsumtion av drycker som innehåller alkoholhalter lägre än 1,2 volymprocent.

Summary

Alcohol consumption during pregnancy, risks at low consumption

The current recommendation to pregnant women in Sweden, and in many other countries, is to abstain from alcohol throughout the pregnancy. Nevertheless, about 30 children with severe alcohol-related effects are born annually in Sweden (data from 2006–2013). Thus, there is a great need of communicating knowledge and advice to pregnant women about alcohol consumption and related risks to the unborn child.

The current report summarises the scientific literature (published from 2008 and onwards) regarding low to moderate alcohol consumption during pregnancy and related risks to the unborn child. The aim of the report is to answer specific questions, such as if very small amounts of alcohol (in e.g. food) can cause a risk. In total, 37 publications with epidemiological studies (original studies) have been included, with several studied effects from low prenatal alcohol exposure. A few studies with animal models have also been included. No studies where the effects from consumption of very low amounts of alcohol, present in food from e.g. cooking with alcohol as an ingredient or in beverages that contains alcohol levels below 1.2 percent by volume, have been identified.

One adverse effect that is mainly associated with high consumption of alcohol, but which can also appear at lower consumption, is fetal alcohol syndrome (FAS), which includes facial dysmorphism in combination with growth deficiency and abnormalities of the central nervous system (CNS). Alcohol exposed children (*in utero*) can also be affected by growth deficiency and preterm birth as well as impaired cognition and behaviour (abnormalities of the CNS) without having the characteristic facial features. All effects are collected under the umbrella term ‘fetal alcohol spectrum disorders’ (FASD). An increased risk for miscarriage is also associated with alcohol consumption. Alcohol is a teratogen, which is an external factor that can cause birth defects. Teratogenic effects associated with alcohol can appear at any time during pregnancy; no period is safe. The same type of adverse effects can be observed in both animal models and in humans.

In the scientific literature with studies of effects associated with low prenatal alcohol consumption there are large uncertainties about what the lowest dose is for teratogenic effects to occur. Studies of the same outcome after about the same amount of consumed alcohol result in contradictory conclusions, with both positive and negative observations, that is that some studies demonstrate an adverse effect of the child, while others cannot show any effect. A probable cause for the various conclusions is the choice of different study designs, with for example differences in classification of dose groups, evaluation methods and how confounding factors have been adjusted for. Examples of confounding factors are demography, socioeconomic status, age and education. Also, genetic factors can contribute to individual sensitivity, something that is not generally investigated in the included studies.

The discrepancy between the results from the studies, as well as individual sensitivity, imply that a reliable limit for a safe consumption of alcoholic beverages during pregnancy cannot be determined. The risk for negative effects on the child will likely increase with increased alcohol consumption. From studies where food has been cooked (heated) with alcohol (beer or wine) it is shown that the alcohol concentration in one portion is very low, and accordingly give a low exposure and probably a very low risk. The same apply to consumption of beverages that contains alcohol concentrations below 1.2 percent by volume.

N.B. The title of the publication is translated from Swedish, however no full version of the publication has been produced in English.

Bakgrund

Den högsta alkoholkonsumtionen i världen är i Europa, där uppskattningsvis 59,9 % av alla kvinnor dricker alkohol regelbundet (WHO, 2016). Andelen som fortsätter att dricka under graviditeten varierar mellan länder. Globalt har alkoholkonsumtion under graviditeten uppskattats till 9,8 %. Den högsta andelen finns i Europa (25,2 %) och den lägsta i östra Medelhavsområdet (0,2 %). De länder som har högst uppskattad prevalens av kvinnor som fortsätter att konsumera alkohol under graviditeten är Ryssland (36,5 %), Storbritannien (41,3 %), Danmark (45,8 %), Vitryssland (46,6 %) och Irland (60,4 %) (Popova et al., 2017).

Det är väl känt att alkohol är fosterskadande och andelen alkoholskadade barn korrelerar väl med prevalensen av gravida som konsumerar alkohol. Den högsta andelen barn med fetalt alkoholsyndrom (FAS) är högst i Europa (3,74 per 1000 individer) och lägst i östra Medelhavsområdet (0,02 per 1000 individer) (Popova et al., 2017). Detsamma gäller fetala alkoholspektrumstörningar (FASD) som är ett paraplybegrepp som innefattar fosterskador som kan vara orsakade av mammans alkoholkonsumtion. Högst andel barn med FASD finns i Europa (19,8 per 1000 individer) och lägst i östra Medelhavsområdet (0,1 per 1000 individer) (Lange et al., 2017). På en global nivå är prevalensen 1,46 per 1000 individer för FAS och 7,7 per 1000 individer för FASD.

Som jämförelse har andelen kvinnor i Sverige som druckit alkohol under graviditeten rapporterats till 5,5 % (N=1594) i en studie (Skagerström et al., 2013) och 7,2 % (N=886) i en annan (Mårdby et al., 2018). Det skattas att det årligen föds mellan 400 och 1000 barn i Sverige med någon sorts alkoholrelaterad skada (FASD), varav mellan 100 och 200 med fetalt alkoholsyndrom, FAS (Folkhälsomyndighetens webbplats, 2019). Dessa skattningar bygger på en gammal siffra (år 1979) om att prevalensen för FAS i Sverige är 1,7 per 1000 individer, och att risken för FASD är 4 till 5 gånger högre (Socialstyrelsen, 2016). Under perioden 2006–2013 föddes det i genomsnitt 30 personer per år med FAS-diagnos (totalt 235 personer), alltså lägre prevalens (ca 0,3 per 1000) än vad som skattats från äldre statistik. Det finns dock sannolikt ett stort mörkertal då många av de barn som föds med alkoholskador inte har de typiska ansiktsdragen för FAS och därmed inte får någon diagnos.

Livsmedelsverkets upplysningstjänst kontaktas frekvent med frågor om alkoholkonsumtion i mycket små mängder, till exempel om man använder alkohol i matlagning eller om man konsumerar drycker med alkoholhalt som underskrider 1,2 volymprocent, kan innebära en risk under graviditeten. Det finns ett stort behov av att myndigheter kommunicerar kunskap och råd om alkoholkonsumtion till gravida. Det senaste underlaget för råd om alkohol under graviditet från en myndighet togs fram av Livsmedelsverket 2008.

Nuvarande råd om alkoholkonsumtion för gravida

Sverige

Hittills i Sverige har man ansett att det inte går att fastställa en gräns för en säker alkoholkonsumtion under graviditeten och därför finns en konsensus om nolltolerans mot alkohol under graviditet. I Sverige rekommenderar man alla gravida kvinnor att avstå från alkohol helt och hållet under graviditeten (se Tabell 1).

Tabell 1. Nuvarande rekommendationer om alkohol och gravida i Sverige, delar av texter plockat från webbplats eller rapport.

Livsmedelsverket ^a	Socialstyrelsen ^b
"Alkohol passerar över till ditt barn via moderkakan. Fostret är känsligare för alkohol än vad du är, så avstå från alkohol så snart du tror att du är gravid. Alkoholkonsumtion kan leda till missfall och olika typer av skador på fostret och forskningen har inte kunnat slå fast en nivå av alkohol-konsumtion som är riskfri för fostret. (...)"	"Alkoholexponering kan ha skadliga effekter på fosterutvecklingen och ge livslånga komplikationer. Hur känsligt fostret är för alkohol beror dels på mängden alkohol, dels på tidpunkten under fosterutvecklingen samt av genetiska faktorer. Det går därmed inte att ange någon säker gräns för alkoholkonsumtion under graviditet. I Sverige rekommenderas alla gravida kvinnor att avstå helt från alkohol under graviditeten, och all konsumtion av alkohol ses som riskbruk (...)"

^a Från Livsmedelsverkets webbplats, 18 november 2019, ^b Från Socialstyrelsens "Nationella riktlinjer för prevention och behandling vid ohälsosamma levnadsvanor (2018).

Internationellt

Livsmedelsverket skickade ut en fråga till andra medlemsstaters livsmedelsmyndigheter inom EU under 2019 för att undersöka om/hur deras råd till gravida ser ut när det gäller alkoholkonsumtion. En genomgång av svaren från de medlemsländer som har svarat (N=14) visar att majoriteten avråder från att dricka alkohol under graviditeten (se Bilaga 1). De som inte direkt ger ett sådant råd ger ändå information kring riskerna med att konsumera alkohol under graviditeten. En tabell med de senaste råden om alkoholkonsumtion för gravida (och ammande) från myndigheter i olika länder (N=55 den 10 dec 2019) finns publicerade på webbplatsen för organisationen International Alliance for Responsible Drinking (IARD, 2019).

Syfte

På Livsmedelsverkets webbplats finns flera råd som riktar sig till gravida och ammande. Under 2017–2020 genomför Livsmedelsverket en revision av dessa råd, baserat på uppdaterat vetenskapligt underlag. Denna rapport syftar till att besvara specifika frågor (nedan) gällande konsumtion av alkohol under graviditet och risker för det ofödda barnet, med speciellt fokus på risker vid låg konsumtion av alkohol. Rapporten ska inte ses som en komplett genomgång av litteraturen om alkohol och graviditet.

Specifika frågor som önskas besvaras (Dnr: 2017/01784):

- Vilka fysiologiska/medicinska effekter/risker finns det för barnet om mamman dricker alkohol under graviditet?
- Hur stora alkoholmängder och i vilka perioder under graviditeten är alkohol skadligt?
- Kan mycket låga alkoholmängder, i t ex drycker <1,2 volymprocent, utgöra en risk under graviditet?
- Hur mycket alkohol finns kvar i t.ex. rödvinssås och grytor efter kokning och kan dessa alkoholmängder innebära en risk under graviditeten?

Metod

Litteratursökning

För litteraturgenomgången har sökningar av vetenskapliga artiklar gjorts i databasen PubMed under oktober/november 2019 (söksträng #1) samt under februari 2020 (söksträng #2). Livsmedelsverkets senaste råd om alkohol till gravida togs fram 2008. Sökningarna i denna rapport har fokuserats på litteratur från och med 2008. Förutom sökningar i PubMed har relevanta studier från referenslistor (från artiklar och rapporter) också inkluderats. Utöver vetenskapliga artiklar har rapporter och texter på webbplatser från myndigheter och relevanta organisationer både i Sverige och internationellt gått igenom. Urvalskriterierna diskuteras nedan. Totalt har 37 originalstudier inkluderats. Flera studier har analyserat flera utfall.

Urvalskriterier

Artiklar publicerade på engelska från och med 2008 har inkluderats om de har studerat risker för skada på foster och/eller barn vid definierad (enligt respektive studie) låg till måttlig alkoholkonsumtion och där mängden alkohol har varit angiven i antal glas eller gram per dag eller per vecka. Kohortstudier (*prospective, longitudinal, retrospective, follow-up*) har inkluderats där studiedesignen och val av metod har beskrivits, och som inkluderar kontrollgrupper som inte har konsumerat alkohol under graviditeten. För att anses uppnå acceptabel kvalitet ska studierna också ha justerat för samverkande faktorer (*confounders*), som till exempel demografi, socioekonomisk status, ålder, utbildning, mental status, rökning. Ytterligare systematisk genomgång av kvaliteten av respektive studie, med hjälp av exempelvis ett bedömningsverktyg som Newcastle-Ottawa Scale (NOS), har inte gjorts.

#1 Söksträng i PubMed (totalt 257 träffar)

("low alcohol intake" OR "low alcohol consumption" OR "very low alcohol intake" OR "very low alcohol consumption") AND ("Fetal Alcohol Spectrum Disorders"[Mesh] OR FASD OR "Infant, newborn/physiology"[Mesh] OR "Fetus/drug effects"[Mesh] OR "Fetus/physiology"[Mesh] OR "Pregnancy Outcome/epidemiology"[Mesh] OR "Maternal Exposure/statistics and numerical data"[Mesh] OR "Prenatal Exposure Delayed Effects"[Mesh] OR "Prenatal Exposure Delayed Effects/etiology"[Mesh] OR "Pregnancy Outcome"[Mesh] OR "Pregnancy Trimester, First"[Mesh]) AND ("2008/01/01"[PDAT] : "2019/10/25"[PDAT])

#2 Söksträng i PubMed (totalt 293 träffar)

("low alcohol intake" OR "low alcohol consumption" OR "very low alcohol consumption" OR "Alcohol Drinking"[Mesh]) AND ("Fetal Alcohol Spectrum Disorders"[Mesh] fetus [Title/Abstract] OR FASD OR "Infant, newborn/physiology"[Mesh] OR infant [Title/Abstract] OR child*[Title/Abstract] "Fetus/drug effects"[Mesh] OR "Fetus/physiology"[Mesh] OR "Pregnancy Outcome/epidemiology"[Mesh] pregnancy[Title/Abstract] OR "Maternal Exposure/statistics and numerical data"[Mesh] OR "Prenatal Exposure Delayed Effects"[Mesh] OR "Prenatal Exposure Delayed Effects/etiology"[Mesh] OR "Pregnancy Outcome"[Mesh] OR "Pregnancy Trimester, First"[Mesh]) AND ("Cohort Studies"[Mesh] OR "Mendelian Randomization Analysis"[Mesh] OR "Comparative Study" [Publication Type] OR cohort[Title/Abstract] OR cohorts[Title/Abstract] OR natural experiment [Title/Abstract] OR natural experiments[Title/Abstract] OR follow-up stud*[Title/Abstract] OR "Meta-Analysis" [Publication Type] OR "Prospective Studies"[Mesh]) AND ("2008/01/01"[PDAT] : "2020/02/03"[PDAT])

En frågeställning inför denna sammanställning var att undersöka effekter av alkohol vid mycket låga doser, motsvarande halter på <1,2 volymprocent i mat och dryck. För att komplettera studierna i människa gjordes även en sökning på studier av alkohol som är gjorda i gnagare, vilka är vanliga djurmodeller för prenatal alkoholexponering och effekter.

Process för riskvärdering

En riskvärdering består av fyra steg; faroidentifiering, farokaraktärisering, exponeringsuppskattning och riskkaraktärisering. I den här rapporten har faroidentifieringen exkluderats då alkohol (etanol) är ett ämne som är väl känt för alla. Vidare har exponering diskuterats i samband med farokaraktäriseringen i stället för att ha ett eget kapitel, förutom ett kort stycke om exponering via tillagad mat och via alkoholfria drycker (<1,2 volymprocent).

Farokarakterisering

I denna sammanställning har både effekter av alkohol i djurmodeller och i humanstudier tagits med, med tyngdpunkt på studierna i människa. En fördel med djurmodeller är att betingelser kan kontrolleras och att man kan bestämma dos-responssamband. Vid prenatal alkoholexponering har man kunnat påvisa att typ av effekt stämmer överens mellan djur och människor men att den kvantitativa aspekten skiljer. Det krävs alltså olika mängd alkohol för olika djurarter för att uppnå samma blodkoncentration, men det kan också krävas olika blodkoncentrationer för att observera samma effekt (diskuteras till exempel av Driscoll et al., 1990). Vetskap om blodkoncentrationen möjliggör en bättre jämförelse mellan arter då man i större grad kan bortse från skillnader mellan djurslag i biotillgänglighet och metabolism. Tyvärr finns inte den informationen rutinmässigt tillgänglig hos gravida människor.

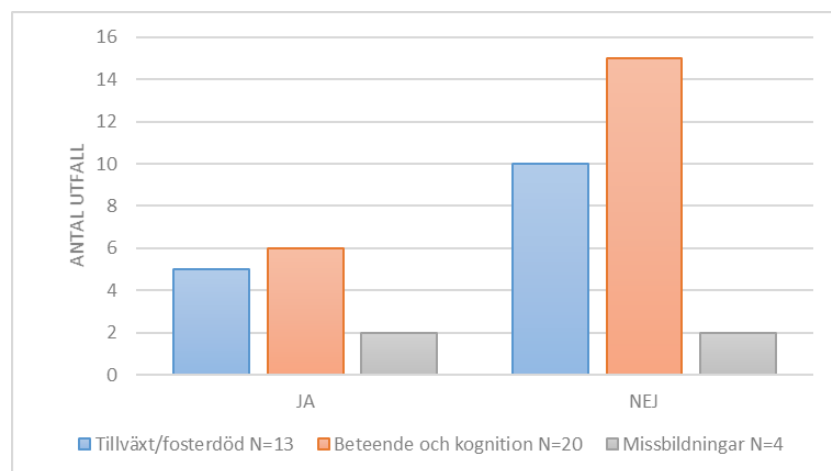
I en artikel av Patten et al. (2014) jämförs djurmodeller för studier av FASD. Gnagare (råttor, möss, marsvin) är det mest använda djurslaget för studier av alkohols effekt på foster. En viktig aspekt att ta hänsyn till vid studier i djurmodeller (gnagare) är att faserna för hjärnans utveckling skiljer sig jämfört med den hos människor, mycket beroende på att tiden för graviditet/dräktighet är olika. För människor sker utvecklingen av hjärnans olika delar utspritt under de tre trimestrarna, varav tillväxten och kognitiv utveckling även fortsätter under de två första levnadsåren. Dräktigheten för gnagare är mycket kortare, 68 dagar för marsvin och 18–23 dagar för möss och råttor. För marsvin sker de tre trimesterekvivalenterna i huvudsak innan födsel men för möss och råttor sker den tredje trimesterekvivalenten, motsvarande tillväxten av hjärnan och den snabba kognitiva utvecklingen hos människor, efter födsel (dag 1–14).

Hos människa passerar alkohol över till fostret via moderkakan, vilken börjar bildas innan man ens vet att man är gravid. Koncentrationen av alkohol i blodet blir densamma hos fostret som hos modern, eller till och med högre då fostret inte har förmågan att bryta ner eller eliminera alkohol i samma grad. Alkohol är fosterskadande under hela graviditeten. Tidpunkten för konsumtion av alkohol under graviditeten är avgörande för *vilken typ* av skada/effekt man observerar. De sex första veckorna av graviditeten (embryofasen) är associerade till specifika alkoholskador såsom fetalt alkoholsyndrom (FAS). Också utvecklingen av hjärtat kan påverkas under embryofasen liksom det centrala nervsystemet, CNS och hjärnan (O'Neil, 2011). CNS och hjärnans utveckling är fortsatt sårbara också under resten av graviditeten. Från den åttonde veckan och under resten av graviditeten finns också en ökad risk för tillväxthämning. Spontan abort (missfall), ofta innan kvinnan vet om att hon är gravid, är också associerat med alkoholkonsumtion.

Graden av skada är individuell och beror av fler faktorer än bara mängden alkohol, där bland annat den genetiska uppsättningen för metaboliserande enzymer som bryter ner alkohol är ett exempel. Det har observerats i studier av 84 tvilling/syskonpar (mono/dizygota tvillingspar, hel/halvsyskon) att effekten av kvinnans alkoholkonsumtion kan ge olika utfall beroende på barnens genetiska uppsättning (Astley Hemingway et al., 2019).

Nedan följer en sammanfattning om studerade effekter hos barn till mödrar som har haft en låg till måttlig konsumtion av alkohol under graviditeten. Antalet inkluderade studier per studerad kategori av effekt ses i Figur 1. I Bilaga 2 finns mer detaljerad information om alla inkluderade studier och deras respektive utfall med fokus på de(n) lägsta alkoholkonsumtionen som har definierats i respektive studie

(kort sammanfattning). Det saknas en harmoniserad definition av vad låg och måttlig konsumtion innebär och varje inkluderad studie har använt en egen definition. I djurmodeller antar man blodkoncentrationer kring 80–150 mg/dl som låg till måttlig konsumtion (Patten et al., 2014). I de inkluderade humanstudierna anges oftast ett intervall för konsumtion. Definitionen av en låg konsumtion varierar från <1 standardglas per vecka ända upp till 7 standardglas per vecka och en måttlig konsumtion mellan 5–10 standardglas per vecka. Ett standardglas definieras innehålla olika mängd alkohol beroende på var studien har gjorts. I Sverige innehåller ett definierat standardglas (15 cl vin, 33 cl starköl, 4 cl starksprit) 12 g ren alkohol, medan ett standardglas i USA och Australien innehåller 14 g respektive 10 g alkohol. I Storbritannien talar man ofta om enheter, där en enhet innehåller 8 g ren alkohol. I denna rapport har alkoholkonsumtionen angivits som antal gram alkohol för att underlätta jämförelser mellan studier.



Figur 1. Antal inkluderade studier per studerad kategori av effekt vid låg prenatal alkohol-konsumtion och antalet positiva (JA) och negativa (NEJ) utfall, dvs. observerad effekt eller ej.

Fetalt alkoholsyndrom (FAS)

Den mest allvarliga effekten som har observerats hos barn till alkoholkonsumerande mödrar är fetalt alkoholsyndrom (FAS), som beskrevs redan 1973 (Jones and Smith, 1973). Förutom en alkoholkonsumtion hos modern är de medicinska diagnoskriterierna tillväxthämning, karaktäristiska ansiktsdrag och symtom från det centrala nervsystemet (CNS), se Tabell 2 (från FAS-portalens webbplats). En fullständig FAS-diagnos är starkt associerad med hög alkoholkonsumtion hos modern, under långa perioder och/eller en stor mängd vid enstaka tillfällen. Blodkoncentrationer av etanol hos modern över 200 mg/dl anses vara associerat till FAS. Det kan jämföras med att en gravid kvinna (68 kg) dricker en flaska vin på två timmar vilket ger 200 mg/dl.

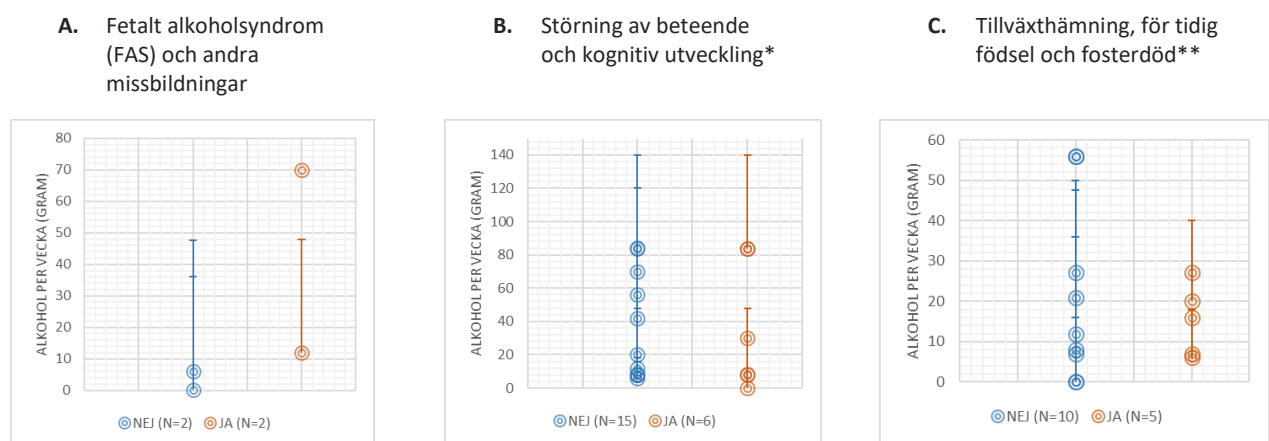
Tabell 2. Diagnoskriterier för fetalt alkoholsyndrom (FAS) förutom alkoholkonsumtion.

Kriterium	Innebörd
Tillväxthämning	vikt/längd/huvudomfång under 10:e percentilen
Karaktäristiska ansiktsdrag	Ex. korta ögonspringor, lång överläpp med utslätad fåra och smalt läpprött
Symtom från CNS	Ex. hyperaktivitet, koncentrationssvårigheter och intellektuell funktionsnedsättning

Endast ett fåtal studier (human) har hittats där man har studerat associationen mellan låg alkoholkonsumtion och Figur 2A). I en studie med positivt utfall som hade angivit ”låg konsumtion” till 12–48 g/vecka, alltså 1–4 glas/vecka, hade 308 av 561 (55 %) 5-åriga barn till alkoholkonsumerande mödrar tre karaktäristiska ansiktsdrag för FAS, vilka hade definierats som diagnoskriterier (Kesmodel et al., 2019). Av dessa barn klassades 10 st. som ”moderate FAS phenotype” (N=9) eller ”severe FAS phenotype” (N=1). Risken för att födas med de karaktäristiska ansiktsdragen för FAS var 8,5 ggr högre för de barn vars mödrar hade konsumerat i genomsnitt 12–48 g/vecka under den första trimestern jämfört med de som inte hade någon alkoholkonsumtion (kontrollgrupp). Graden av förändring i ansiktsdrag korrelerade med tillväxthämning och CNS-påverkan (IQ), även om utfallet inom dessa kriterier låg inom det normala intervallet. Symtom från CNS kunde inte studeras till fullo på grund av barnens låga ålder. Barnen klassades med partiell FAS. För att kunna utesluta/tillskriva FAS skulle ytterligare beteendetester behöva göras vid en högre ålder.

I en annan studie, av 12 månader gamla barn (N=415), där en låg konsumtion var definierat som ≤ 20 g per tillfälle och ≤ 70 g/vecka kunde också en association göras till utvecklingen av ansiktets form (Muggli et al., 2017). Konsumtion under den första trimestern ansågs kritiskt. I ytterligare en studie kunde man däremot inte observera någon ökning av missbildningar hos nyfödda barn vars mödrar i genomsnitt konsumerade en så låg dos som 7,6 g/vecka (N=1667), men med stor spridning (0,09–47,5 g/vecka), under hela graviditeten (Han et al., 2012). Detsamma gällde i en studie av påverkan på hjärtats anatomi vid prenatal alkoholexponering, där ingen effekt kunde påvisas vid konsumtion av i genomsnitt 6 till >36 g/vecka (Strandberg-Larsen et al., 2011).

Även om studierna är få så visar de att det finns en risk att missbildningar kan uppstå redan vid lägre konsumtionsnivåer. Det sambandet har också observerats i studier på gnagare, se nedan.



* En studie rapporterar positivt utfall på beteendestörning men negativt utfall på kognitiv utveckling, **Två studier rapporterade både positivt (JA) och negativt (NEJ) utfall.

Figur 2. Antal studier (N) och lägsta alkoholmängd per vecka hos gravida som har påvisat FASD-effekt (JA) eller inte (NEJ). Staplarna indikerar ett intervall av respektive studies definition av låg eller måttlig konsumtion (om preciserat). **A.)** Fetalt alkoholsyndrom (FAS) eller/och andra missbildningar, **B.)** Effekt på kognitiv utveckling och beteende, **C.)** Effekt på tillväxt, för tidig födsel och fosterdöd. Ett standardglas vin eller öl motsvarar 12 g.

Missbildningar hos möss

I en litteratursammanställning (*review*) av Petrelli et al. (2018) ges en överblick över musmodeller och vilka FASD-effekter som är kopplade till när (trimesterekvivalent) den prenatala alkoholexponeringen skedde. Hos möss är de allvarligaste formerna av missbildningar i ansiktet (FAS-fenotyp) associerat till den första trimesterekvivalenten (dag 0–10 av dräktigheten). De inkluderade musstudierna med positiva utfall för missbildningar hade doserats intraperitonealt (injektion i bukhålan) och hade blodkoncentrationer högre än 200 mg/dl. Störningar i beteende hos möss är enligt författarna associerat till den tredje trimesterekvivalenten (dag 1–10 efter födsel).

Man har också observerat missbildningar i ansiktet hos möss vid lägre blodkoncentrationer. I en studie av Anthony et al. (2010) jämfördes två olika understammar till C57BL/6-möss som exponerades kroniskt med alkohol (i flytande föda). De uppmätta blodkoncentrationerna var i medeltal 50 ± 5 mg/dl för den ena stammen och 21 ± 6 för den andra (motsvarande ca 1-2 glas vin). Olika förändringar i ansiktets morfologi till olika grad och på olika ställen i ansiktet observerades i de båda musstammarna.

Fetala alkoholspektrumstörningar (FASD)

Fetala alkoholspektrumstörningar (FASD) är ett samlingsbegrepp (paraplybegrepp) för olika skador hos barnet som kan ha orsakats av moderns alkoholkonsumtion under graviditet. Fetalt alkoholsyndrom (FAS) ryms under detta begrepp och är den allvarligaste formen av skada som också har en medicinsk diagnos (beskrivet ovan). Nedan följer en sammanfattning av inkluderade studier av låg alkoholkonsumtion och association till störningar av motorik, kognition och beteende samt effekter som tillväxthämning och för tidig födsel.

Störning av motorisk och kognitiv utveckling samt beteende

Att studera effekterna på CNS hos barn som exponerats för alkohol under fosterstadiet är svårare än att visuellt observera en fysisk skada som missbildning i ansiktet eller absoluta tillväxtnått på barnet. Denna svårighet beror bland annat av att det även finns andra (samverkande) faktorer än alkohol som kan orsaka sådana effekter, vilka det kanske inte alltid tas hänsyn till vid en orsak-sambandsanalys. Skador på CNS kan yttra sig i form av ett flertal effekter, såsom till exempel intellektuell funktionsnedsättning (t.ex. lägre IQ, brister i slutledningsförmåga, abstrakt tänkande, omdöme och inlärningssvårigheter), uppmärksamhetsproblem/hyperaktivitet samt språkliga och motoriska problem. Intellektuell funktionsnedsättning och motoriska/sensoriska problem är kopplat till en hög alkoholexponering tidigt i graviditeten, samma som för FAS (Coles, 1994). Övriga effekter kan vara subtila och associeras ofta till en lägre konsumtion. Effekter på den kognitiva utvecklingen (begåvning/inlärningsförmåga) kan påvisas efter alkoholkonsumtion i alla tre trimestrar.

Majoriteten av de inkluderade studierna kommer till samma slutsats, att låg konsumtion av alkohol under graviditeten inte påverkar barnets motorik, beteendeutveckling eller kognitiva förmåga (Figur 2B). Det var stor spridning mellan vad en låg konsumtion i de olika studierna definierades som, mellan <8 g/vecka (Sayal et al., 2013) och ända upp till intervallet 20–120 g/vecka (Robinson et al., 2010).

I sex av de inkluderade studierna har man kunnat observera associationer mellan prenatal alkoholexponering och effekter på kognition och beteende (Figur 2B). Några studier undersökte lite yngre barn, där man i en studie till exempel kunde se en koppling mellan en konsumtion av en

alkoholmängd om 84–140 g/vecka (måttlig konsumtion enligt studien) under hela graviditeten och barns (6 månader) förmåga att kontrollera känslor (Bakhireva et al., 2018). I en annan studie såg man en effekt på barns mentala utveckling redan vid en konsumtion av alkohol lägre än 8 g/vecka under den första trimestern (Sayal et al., 2007). Effekten var statistiskt signifikant endast hos flickor vid alla tester som gjordes vid 47, 81, 93–108 månaders ålder. Då ingen dosberoende effekt kunde observeras i kombination med att effekten enbart observerades hos flickor ansåg författarna att resultaten var preliminära. Samma forskargrupp gjorde en uppföljningsstudie med samma kohort när barnen var 11 år, med en liknande effektanalys (Sayal et al., 2013). Slutsatsen från den studien var att det inte finns några bevis för effekter på mental hälsa och inläring vid låg konsumtion, även om flickor också vid denna ålder uppvisade en del effekter, såsom hyperaktivitet och uppmärksamhetsproblem (inte dosberoende). I ytterligare en studie av små barn, 9 månader upp till 2 år, kunde man observera en association mellan låg prenatal alkoholexponering (upp till 30 g/vecka, dvs. ca 3 glas/vecka), framför allt innan graviditeten var känd, och beteende såsom temperament, mindre fokus och mindre interaktion med andra (Schoeps et al., 2018). Effekterna var större vid 9 månader jämfört med vid 2 år.

Det diskuteras att man vid låg ålder inte kan fånga upp alla effekter på den kognitiva förmågan, att det krävs en större mognad socialt och emotionellt vilket utvecklas med tiden (Skogerbø et al., 2013). Det är alltså viktigt att man har valt en utvärderingsmetod passande barnens ålder för att fånga upp eventuella effekter. Detta betyder att störningar i den kognitiva utvecklingen och i beteende kan uppkomma i senare ålder trots en avsaknad av effekt hos yngre barn. På motsvarande sätt behöver inte en observerad effekt i ett yngre barn vara synonymt med en permanent skada, beroende på hjärnans plasticitet och kompensatoriska mekanismer.

I tre av de inkluderade studierna har man studerat kognition och beteende hos lite äldre barn kopplat till låg prenatal alkoholexponering. I en studie kunde lägre IQ påvisas hos 8-åringar vars mödrar konsumerat i snitt 8–48 g alkohol per vecka under graviditeten (Lewis et al., 2012). I två av studierna observerades en koppling mellan uppförandeproblem hos 4–12-åriga barn samt ADHD hos 12-åringar vid en genomsnittlig prenatal exponering för alkohol om 0–48 g/vecka (Murray et al., 2016) respektive upp till 84 g/vecka (Pagnin et al., 2019). I studien av Murray et al. undersökte man också genetiska varianter (genotyp) av alkoholnedbrytande enzymer hos barnen (mendelsk randomiseringsstudie), där barnen vars mödrar hade konsumerat alkohol hade fler genetiska varianter jämfört med kontrollgruppen. Fördelen med att undersöka genetiska variationer är att utfallet är oberoende av omgivningsfaktorer.

Tillväxthämning, för tidig födsel och fosterdöd

Alkoholexponering under graviditet kan påverka fostrets tillväxt och ge en ökad risk för tidig födsel (innan vecka 37). Dessa absoluta mått är enkla att studera då längd, vikt och mått på huvudomfång rutinmässigt tas på nyfödda barn. Slutsatserna från de inkluderade studierna (Figur 2C) i denna rapport där olika tillväxteffekter har studerats vid låga doser av alkohol är inte samstämmiga. Många av de inkluderade studierna rapporterar att det inte finns någon förhöjd risk för tillväxthämning vid någon alkoholkonsumtion under graviditeten, vid respektive lägsta undersökta konsumtionsnivå, medan andra studier kan påvisa en förhöjd risk för tillväxthämning. Vad som benämns som låg konsumtion skiljer mellan studierna, från <10 g/vecka till ett intervall om 0–50 g/vecka.

I en kohort med ca 7000 gravida drog man slutsatsen att en låg till måttlig konsumtion (upp till 36 gram alkohol per vecka, motsvarande 3 glas/vecka) inte innebär någon förhöjd risk för tillväxthämning (Bakker et al., 2010). Vid ungefär motsvarande konsumtionsnivå kunde en ökad risk för låg födelsevikt

observeras i två andra studier (Sbrana et al., 2016: mediankonsumtion ca 27 g/vecka; Meyer-Leu et al., 2011: 20–40 g/vecka). I en liten kohort av japanska individer såg man en förhöjd risk, OR 2,58 (CI 1,004–5,80), för tidig födsel i den grupp (N=72) som i genomsnitt konsumerade minst 1 gram alkohol per dag, dvs. 7 g/vecka vilket motsvarar ungefär ett halvt glas vin per vecka (Miyake et al., 2014). Intervallet för alkoholkonsumtion för alla deltagare i studien låg mellan 0–11,7 g/dag och 95:e percentilen låg på 0,84 g/dag. En stor andel av den asiatiska populationen har en lägre kapacitet för nedbrytning av alkohol på grund av andra genotyper för de nedbrytande enzymerna (se Eng et al., 2007), vilket skulle kunna förklara utfallet vid den låga alkoholhalten som observerades i studien av Miyake et al. I en studie av Nykjaer et al. (2014) hade man också grupperat alkoholkonsumtionen på liknande sätt, ≤ 2 enheter/vecka och > 2 enheter/vecka (motsvarande ≤ 16 g/vecka och > 16 g/vecka). Den grupperingen gjordes för att spegla den dåvarande rekommendationen om maximalt 2 glas i veckan för gravida, som gavs av UK Department of Health ("Alcohol and pregnancy", 2008). I studien av Nykjaer et al. undersöktes effekter av alkoholkonsumtion både innan graviditet liksom i varje trimester separat. Man såg att det fanns en förhöjd risk för tillväxthämning och för tidig födsel i båda grupperna som konsumerade alkohol, att följa rekommendationerna var alltså inte riskfritt. En starkare association observerades mellan tillväxthämning och gruppen som konsumerade mer än 16 g/vecka, både innan graviditet och under trimester 1–2. Generellt var alkoholkonsumtion under den första trimestern den känsligaste perioden för både tillväxt och för tidig födsel. Storbritannien har sedan 2016 en ny rekommendation som säger att det säkraste alternativet för gravida är att avstå alkohol (Se Bilaga 1).

Risken för spontan abort (missfall) och fosterdöd vid alkoholkonsumtion under graviditet har också undersökts i flera studier. I en stor kohort (N=91 843), observerade man att alkoholkonsumtion under tidig graviditet (innan vecka 16) ökade risken för missfall och dödfödsel, med ett dosberoende samband under den första trimestern (Andersen et al., 2012). Riskkvoten för missfall i den första trimestern varierade mellan 1,05 i den lägsta konsumtionsgruppen (6–18 g/vecka) till 2,82 i den högsta (≥ 24 g/vecka). Risk för dödfödsel observerades enbart hos de som konsumerade ≥ 24 g/vecka. I ett par andra studier (N=1061), av Avalos et al. (2014; 2009), kunde man däremot inte observera någon ökad risk för missfall vid en konsumtionsnivå ända upp till 56 g/vecka (ca 4 glas/vecka). I ytterligare en annan kohort (N=3507) jämförde man en grupp gravida som i genomsnitt konsumerade mycket mindre per vecka, 7,6 g/vecka, men med en ganska stor spridning (0,09–47,5 g/vecka) med en kontrollgrupp (Han et al., 2012). Ingen skillnad kunde observeras här heller mellan exponerade och icke-exponerade i risken för dödfödsel eller någon annan studerad effekt (tillväxt, för tidig födsel, missbildningar eller kromosomavvikelser). I en av de inkluderade studierna studerades sambandet mellan alkoholkonsumtion och preeklampsi (havandeskapsförgiftning), som kan ge en förhöjd risk för fosterdöd (McCarthy et al., 2013). Ingen riskökning observerades för kvinnorna i någon konsumtionsgrupp (8–16 g upp till mer än 112 g/vecka).

Som redan nämnts är resultaten alltså inte samstämmiga mellan de olika studierna, vilket också bekräftas från publicerade metaanalyser (Mamluk et al., 2017; Strandberg-Larsen et al., 2017; Patra et al., 2011). Det finns överlapp mellan konsumtionsmängderna i de studier som påvisar effekt eller ej. Potentiella orsaker till detta diskuteras under rubriken osäkerheter senare i rapporten. Alla inkluderade studier med fler detaljer beskrivna finns listade i Bilaga 2.

Kognitiva förändringar hos möss och hos apor

Beteendeförändringar kopplat till alkoholexponering under fosterstadiet har också observerats i möss. Vid blodkoncentrationer kring ca 100 mg/dl har man sett en fördröjd kognitiv utveckling för motoriska utmaningar samt hypoaktivitet hos möss (Schambra et al., 2016; 2015). Mekanistiska data på skador på nervsystemets utveckling från råttor har använts för att modellera motsvarande effekt hos apor och människor (Gohlke et al., 2008). Vid mätning av förlust av nervceller visar modellen att apor och människor är känsligare än råttor, där samma effekt erhöles vid en maximal blodkoncentration på 20 mg/dl jämfört med 100 mg/dl som också var den blodkoncentration som uppmättes i mössen ovan. En blodkoncentration på 20 mg/dl uppnås efter ett glas vin inom en timme för en kvinna på ungefär 60 kg.

Liksom hos människor kan också inlärningsförmågan hos djur påverkas av alkohol. Det har visats i bland annat en dos-responsstudie hos råttor som vid fosterstadiet exponerades för en blodkoncentration på 30 mg/dl (uppmätt hos den dräktiga honan), och troligen redan vid en lägre koncentration, och fick svårigheter att hitta en plattform i en simbassäng (Savage et al., 2002). Inlärningssvårigheten diskuterades vara kopplad till de dosberoende effekter på frisläppning av signalsubstanser från hippocampus som också observerades i råttorna.

Ungefär samma nivå av blodkoncentration (20–50 mg/dl), som motsvarar ungefär 1-2 glas vin, har mätts upp hos rhesusapor en timme efter alkoholkonsumtion (0,6 g alkohol/kg kroppsvikt dagligen under hela dräktigheten) (Schneider et al., 1997). Problem med uppmärksamhet och sämre motorik (minskad muskeltonus) observerades hos ungarna som hade exponerats *in utero* (N=10) jämfört med de icke-exponerade (N=13).

Exponering av alkohol via livsmedel

Alkoholhalten i tillagad mat är generellt sett väldigt låg. I en dansk studie undersöktes alkoholhalten i olika typer av tillagade maträtter enligt recept, nio som innehöll öl och en som innehöll vin (Ryapushkina et al., 2016). Halterna av alkohol varierade från icke detekterbart upp till 2,62 volymprocent och 2,48 viktprocent. Den högsta motsvarande mängden alkohol per portion motsvarade ungefär 1,3 g. Den uppskattade blodkoncentrationen efter en konsumtion av 1 g alkohol motsvarar ungefär 2–3 mg/dl, vilket har beräknats i en annan studie där konsumtion av plumpudding undersöktes (Brieger et al., 2014). Som jämförelse uppnås ca 20 mg/dl efter ett glas vin för en kvinna på ca 60 kg.

Koncentrationen (volymprocent) av alkohol i tillagad mat är i huvudsak beroende av slutvolymen, vilken indirekt beror av koktid och då också av temperatur och dimension på kokkärl. Att koka med eller utan lock påverkar också alkoholhalten, där kokning med lock faktiskt har visat sig reducera koncentrationen mer i relation till volym än vid kokning utan lock, vilket observerats i en studie med tillagning av buljong blandat med öl (Snitkjær et al., 2017). Orsaken till detta motsägelsefulla resultat är att de fysikalkemiska egenskaperna för etanol ändras när locket ligger på. I studien av Snitkjær et al. visade de att det tar längre tid att koka bort alkoholen när den finns närvarande i en mer komplex matris (buljong) jämfört med i enbart vatten. Detta beror sannolikt på att alkohol kan interagera med och fördelas till de olika beståndsdelarna i maten (buljongen i detta exempel). Samma forskargrupp utredde hur smaken upplevdes om vin reducerades innan det tillsattes till reducerad buljong, som ett alternativ till att koka bort alkoholen utan att påverka slutvolymen i exempelvis en rödvinssås (Snitkjær et al., 2011). En slutsats från den studien var att smakupplevelsen skilde sig jämfört med när vin och buljong tillagas tillsammans.

Alkoholfria livsmedel

Det finns många livsmedel som innehåller låga halter av alkohol. Alkoholhalten behöver inte anges för de drycker som innehåller halter lägre än 1,2 volymprocent (förordning (EU) nr. 1169/2011). Till exempel innehåller Kefir 0,1 % alkohol (från Arlas webbsida), vilket innebär att en liter innehåller 0,8 g alkohol ($1\text{ l} \times 0,001 \times 0,789\text{ g/ml}$). Alkoholfri öl eller cider innehåller max 0,5 % (från Systembolaget webbsida). En 33 cl alkoholfri öl/cider innehåller därmed max 1,3 g alkohol. I fruktjuicer från olika märken har man mätt upp alkoholhalter mellan 0,16–0,73 g/l för apelsinjuice och 0,06–0,66 g/l för äppeljuice (Gorgus et al., 2016). Som jämförelse krävs det att man äter 15 liter Kefir eller dricker drygt 9 st. 33 cl-flaskor med alkoholfri öl/cider för att komma upp i samma alkoholmängd som ett standardglas med vin (12 g). För juicerna krävs det ännu större volymer, 16–75 liter apelsinjuice och 18–200 liter äppeljuice.

Mängden uppskattad alkohol som man får i sig från mat innehållande låga halter av alkohol eller från alkoholfria drycker är alltså väldigt liten. För att uppnå alkoholhalter där effekter på fostret har observerats krävs i de flesta fall orimligt stor konsumtion av dessa livsmedel, i nivå med ovanstående siffror (se mer om konsumtionsnivåer och effekter i kapitlet Farokarakterisering).

Riskkaraktärisering

En kvalitativ riskkaraktärisering har gjorts genom en sammanvägd bedömning av de observerade effekterna i relation till prenatal alkoholexponering från de inkluderade studierna.

Fosterskador av samma karaktär till följd av alkoholexponering kan påvisas i både djurmodeller och i humanstudier. Påvisade effekter är bland annat missbildning och tillväxthämning, störd beteende- och kognitiv utveckling, samt ökad risk för tidig födsel eller spontan abort (missfall). Dock finns det motsägelsefulla slutsatser mellan olika studier av samma undersökta effekt vid liknande alkoholkonsumtion hos modern. Vissa studier tyder på en negativ effekt på barnet medan andra inte kan påvisa någon effekt. Studiedesignen liksom individuell känslighet på grund av genetiska skillnader är troliga faktorer till de olika slutsatserna, vilka diskuteras i kapitlet om osäkerheter.

Många studier har fokuserat på effekter av alkohol tidigt i graviditeten (första trimestern), men effekter av alkohol kan observeras oavsett vilken tidpunkt under graviditeten som konsumtionen har skett. Organens (bland annat hjärnans) utveckling sker i olika stadier under hela graviditeten.

Skillnaderna mellan resultaten i studierna samt individuell känslighet medför att en säker gräns för riskfri konsumtion av alkoholhaltiga drycker under graviditeten inte går att fastställa. Detsamma konstateras av många vetenskapliga studier, vilket också betonas i en nyligen publicerad översikt kring alkohol och risker vid graviditet och amning (Andreasson et al., 2020). Sannolikt är risken för skada hos det ofödda barnet större med ökad alkoholkonsumtion hos modern. När det gäller konsumtion av livsmedel som har tillagats (hettats upp) med alkohol (öl eller vin) är dock risken för skada sannolikt låg. Alkoholnivåerna i en portion är mycket låga, vilket ger en låg exponering. Detsamma gäller konsumtion av drycker som kan innehålla låga halter av alkohol utan att behöva vara exakt angivet (lägre än 1,2 volymprocent), som till exempel Kefir och juicer samt ”alkoholfria” drycker som innehåller maximalt 0,5 volymprocent alkohol.

Osäkerheter

I studier rapporteras ofta effekter hos foster/barn i korrelation till antal (standard)glas alkohol som modern konsumerat under graviditeten. I denna litteraturgenomgång har det rapporterats om både positiva och negativa utfall¹ vid till synes samma konsumtionsnivåer av alkohol. Olika studiedesign är en trolig orsak till skilda resultat varav några aspekter diskuteras nedan.

Dos

Det är vanligt att beräkningen av alkoholkonsumtion sammanställs från självrapporterade data från den gravida modern, vilket skulle kunna medföra en underrapportering och/eller svårighet att upprätthålla korrekt rapportering under en lång tid, särskilt tillbaka i tiden. Svaren om alkoholkonsumtion grupperas oftast i konsumtionsnivåer i form av intervall av antal standardglas per vecka. Det saknas en standardiserad definition på hur många glas (eller gram) som motsvarar låg, måttlig och hög konsumtion vilket gör att författarna till varje studie gör en egen bedömning. I de studier som har inkluderats i denna rapport har låg konsumtion definierats från <1 glas per vecka upp till 3–7 glas per vecka. Dryckesvolymen på ett standardglas varierar dessutom mellan länder och därmed också halten alkohol. I Sverige motsvarar ett standardglas 12 g alkohol medan det i Storbritannien, Australien och i USA motsvarar 8 g respektive 10 g och 14 g. Att gruppera antal glas per vecka innebär att information kring dryckesmönster under en vecka (konsumtion varje dag eller allt vid ett tillfälle) riskerar att försvinna då det inte alltid är specificerat. Dessutom vet man inte om en eventuell effekt beror av den lägre eller högre konsumtionen i det givna intervallet. En anledning till att man gör grupperingar är antagligen för att ha tillräckligt stort underlag med mödrar/barn i respektive konsumtionsgrupp, men sammantaget blir det svårt att jämföra studier.

Tidpunkt

En annan faktor som är avgörande för utfallet är under vilken trimester som konsumtionen av alkohol har skett. Fostrets utveckling sker i olika stadier under graviditeten och är som känsligast tidigt under den första trimestern, då bland annat bildning av organ sker, vilket ger en ökad risk för missbildningar vid alkoholkonsumtion. Under resten av graviditeten finns en ökad risk för både minskad tillväxt och effekter på hjärnans utveckling. I de inkluderade studierna i denna rapport har utfallen korrelerats till exponering både med fokus på tidigt i och under hela graviditeten.

Confounding factors (samverkande faktorer)

Alla inkluderade studier har kontrollerat för s.k. confounding factors. Generellt är de faktorer som ofta anses mest relevanta till exempel livsstilsfaktorer och sociodemografisk/ekonomisk status. Tvetydigheten i resultat mellan studier skulle eventuellt kunna förklaras genom att det finns en variation

¹ Positiva och negativa utfall innebär att skadliga effekter har påvisats (positiva) eller har inte påvisats (negativa) hos alkoholexponerade barn.

i vilka confounding factors som har beaktats. Det finns en risk att bakgrundsfaktorer som man inte har tagit hänsyn till maskerar effekter (Niclasen, 2014).

Nedbrytningskapacitet och genetisk variation

Olika nedbrytningskapacitet av alkohol hos mödrar (och barn) ger en variation i blodkoncentrationer och därmed en variation i känslighet för fosterskada. Burd et al. (2012) har jämfört alkohols nedbrytningskapacitet hos mödrar och barn. Det huvudsakliga nedbrytande enzymet, alkoholdehydrogenas, kan detekteras hos fostret först efter två månaders graviditet och har endast 5 till 10 % av moderns enzymaktivitet. I samma översikt har också blodkoncentrationen av alkohol och dess eliminationshastighet sammanställts från nyfödda och mödrar. Blodkoncentrationen var jämförbar mellan barnen och mödrarna, medan barnens eliminationshastighet var 83,5 % (medelvärde) av mödrarnas. En trolig förklaring till det är att bildandet av bland annat alkoholdehydrogenas ännu inte är fullständig. Ingen koppling till fosterskada gjordes i den översikten, och inte heller till genetiska skillnader som också kan vara en faktor till olika kapacitet i nedbrytning. Det är inte vanligt att blodkoncentrationen hos mödrar och barn mäts och det har inte heller gjorts hos mödrarna eller barnen i de inkluderade studierna i denna sammanställning.

Förutom skillnad i nedbrytningskapacitet mellan mödrar och barn finns det skillnader mellan individer och mellan befolkningsgrupper i olika delar av världen, där till exempel en relativt stor proportion av befolkningen i östra Asien (Korea, Kina, Japan) har hög förekomst av specifika genotyper för en typ av alkoholnedbrytande enzymer, vilket kan ge en lägre kapacitet att bryta ner alkohol och därmed en ökad risk för effekter av alkohol. Att den genetiska uppsättningen spelar roll har, som nämnts tidigare, visats i studier av tvillingar/syskonpar, där en ökad likhet i genomet korrelerade linjärt till ökad förekomst av FASD.

Slutsatser

Totalt har 37 studier inkluderats där låg konsumtion av alkohol under graviditet och dess effekter på fostret/barnet har undersökts. Ett fåtal studier med djurmodeller har också tagits med.

- Den vetenskapliga litteraturen visar att alkoholkonsumtion hos gravida kvinnor kan skada foster. Observerade effekter är missbildningar, störningar på kognition och beteende, tillväxthämning, för tidig födsel och missfall.
- Effekter av alkohol på fostrets utveckling kan observeras efter alkoholkonsumtion som skett när som helst under hela graviditeten.
- Samma spektrum av skador av alkohol kan observeras i både djurmodeller som hos människor. I djur mäter man blodkoncentrationen av alkohol vilket gör att man kan erhålla ett dos-responssamband. Blodkoncentrationer mäts inte rutinmässigt på gravida kvinnor.
- Det finns stora osäkerheter i den vetenskapliga litteraturen om effekter associerade med *låg* alkoholkonsumtion hos människa. Studier som undersökt effekter på barn drar olika slutsatser om alkoholexponering under fosterperioden vid liknande alkoholkonsumtion hos modern. Vissa tyder på en negativ effekt på barnet medan andra inte kan påvisa någon effekt.
- Olika studiedesign är en trolig orsak till diskrepans i slutsatser mellan studier, men känslighet och därmed risker kan också vara individuella på grund av genetiska skillnader.
- Diskrepansen mellan studierna, samt individuella skillnader i känslighet, medför att en säker gräns för riskfri konsumtion av alkoholhaltiga drycker under graviditet inte går att fastställa. Sannolikt ökar risken för skada på det ofödda barnet med ökad konsumtion även av mindre mängder alkohol.
- Inga studier där effekten på foster av konsumtion av drycker med *mycket låga* halter av alkohol (lägre än 1,2 volymprocent) har undersökts har hittats.
- Det är sannolikt mycket liten risk att äta mat som har tillagats (upphettats) med alkohol som en ingrediens (öl eller vin) då alkoholnivåerna i en portion är mycket låga, vilket ger en låg exponering. Detsamma gäller konsumtion av drycker som kan innehålla låga halter av alkohol utan att behöva vara exakt angivet (lägre än 1,2 volymprocent), som t.ex. Kefir och juicer samt ”alkoholfria” drycker med låga halter av alkohol (max 0,5 volymprocent).

Referenser

- Alati, R., Davey Smith, G., Lewis, S. J., Sayal, K., Draper, E. S., Golding, J., Fraser, R. & Gray, R. 2013. Effect of prenatal alcohol exposure on childhood academic outcomes: contrasting maternal and paternal associations in the ALSPAC study. *PLoS One*, 8, e74844.
- Andersen, A. M., Andersen, P. K., Olsen, J., Grønbaek, M. & Strandberg-Larsen, K. 2012. Moderate alcohol intake during pregnancy and risk of fetal death. *International Journal of Epidemiology*, 41, 405-413.
- Andreasson S, Chikritzhs T, Dangardt, F, Holder H, Naimi T, Stockwell T (2020) Alkohol, graviditet och spädbarns hälsa – ett gemensamt ansvar, Alkoholen och samhället 2020. Stockholm: Svensk sjuksköterskeförening, SFAM, SAFF, CERA & IOGT-NTO.
- Anthony, B., Vinci-Booher, S., Wetherill, L., Ward, R., Goodlett, C. & Zhou, F. C. 2010. Alcohol-induced facial dysmorphism in C57BL/6 mouse models of fetal alcohol spectrum disorder. *Alcohol*, 44, 659-71.
- Astley Hemingway, S. J., Bledsoe, Julia M., Davies, Julian K., Brooks, Allison, Jirikowic, Tracy, Olson, Erin M., Thorne John C. 2019. Twin study confirms virtually identical prenatal alcohol exposures can lead to markedly different fetal alcohol spectrum disorder outcomes-fetal genetics influences fetal vulnerability. *Advances in Pediatric Research*, 5.
- Avalos, L. A., Kaskutas, L. A., Block, G. & Li, D. K. 2009. Do multivitamin supplements modify the relationship between prenatal alcohol intake and miscarriage? *Am J Obstet Gynecol*, 201, 563 e1-9.
- Avalos, L. A., Roberts, S. C., Kaskutas, L. A., Block, G. & Li, D. K. 2014. Volume and type of alcohol during early pregnancy and the risk of miscarriage. *Subst Use Misuse*, 49, 1437-45.
- Bakhireva, L. N., Lowe, J., Garrison, L. M., Cano, S., Leyva, Y., Qeadan, F. & Stephen, J. M. 2018. Role of caregiver-reported outcomes in identification of children with prenatal alcohol exposure during the first year of life. *Pediatr Res*, 84, 362-370.
- Bakker, R., Plumgraaff, L. E., Steegers, E. A., Raat, H., Tiemeier, H., Hofman, A. & Jaddoe, V. W. 2010. Associations of light and moderate maternal alcohol consumption with fetal growth characteristics in different periods of pregnancy: the Generation R Study. *Int J Epidemiol*, 39, 777-89.
- Bay, B., Stovring, H., Wimberley, T., Denny, C. H., Mortensen, E. L., Eriksen, H. L. & Kesmodel, U. S. 2012. Low to moderate alcohol intake during pregnancy and risk of psychomotor deficits. *Alcohol Clin Exp Res*, 36, 807-14.
- Brieger, D. G., Amir, A. B., Punch, G. J., Lim, C. S. & Toh, J. 2014. What proof is in your Christmas pudding? Is caring under the influence possible? *Med J Aust*, 201, 702-4.
- Burd, L., Blair, J. & Dropps, K. 2012. Prenatal alcohol exposure, blood alcohol concentrations and alcohol elimination rates for the mother, fetus and newborn. *J Perinatol*, 32, 652-9.
- Coles, C. 1994. Critical periods for prenatal alcohol exposure: Evidence from animal and human studies. *Alcohol Health & Research World*, 18(1), 22-29.
- Driscoll, C. D., Streissguth, A. P. & Riley, E. P. 1990. Prenatal alcohol exposure: comparability of effects in humans and animal models. *Neurotoxicol Teratol*, 12, 231-7.
- Eliassen, M., Tolstrup, J. S., Nybo Andersen, A. M., Gronbaek, M., Olsen, J. & Strandberg-Larsen, K. 2010. Prenatal alcohol exposure and autistic spectrum disorders--a population-based prospective study of 80,552 children and their mothers. *Int J Epidemiol*, 39, 1074-81.
- Eng, M. Y., Luczak, S. E. & Wall, T. L. 2007. ALDH2, ADH1B, and ADH1C Genotypes in Asians: A Literature Review. *Alcohol Res Health*, 30, 22-7.
- Falgreen Eriksen, H. L., Mortensen, E. L., Kilburn, T., Underbjerg, M., Bertrand, J., Stovring, H., Wimberley, T., Grove, J. & Kesmodel, U. S. 2012. The effects of low to moderate prenatal alcohol exposure in early pregnancy on IQ in 5-year-old children. *BJOG*, 119, 1191-200.

Gallagher, C., McCarthy, F. P., Ryan, R. M. & Khashan, A. S. 2018. Maternal Alcohol Consumption During Pregnancy and the Risk of Autism Spectrum Disorders in Offspring: A Retrospective Analysis of the Millennium Cohort Study. *J Autism Dev Disord*, 48, 3773-3782.

Gohlke, J. M., Griffith, W. C. & Faustman, E. M. 2008. Computational models of ethanol-induced neurodevelopmental toxicity across species: Implications for risk assessment. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol*, 83, 1-11.

Gorgus, E., Hittinger, M. & Schrenk, D. 2016. Estimates of Ethanol Exposure in Children from Food not Labeled as Alcohol-Containing. *J Anal Toxicol*, 40, 537-42.

Han, J. Y., Choi, J. S., Ahn, H. K., Kim, M. H., Chung, J. H., Ryu, H. M., Kim, M. Y., Yang, J. H. & Nava-Ocampo, A. A. 2012. Foetal and neonatal outcomes in women reporting ingestion of low or very low alcohol intake during pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 25, 2186-9.

IARD (International Alliance for Responsible Drinking), 2019. *Drinking guidelines for pregnancy and breastfeeding*. Retrieved from <https://iard.org/science-resources/detail/Drinking-Guidelines-for-Pregnancy-and-Breastfeedin>.

Jones, K. L. & Smith, D. W. 1973. Recognition of the fetal alcohol syndrome in early infancy. *Lancet*, 302, 999-1001.

Kelly, Y., Sacker, A., Gray, R., Kelly, J., Wolke, D. & Quigley, M. A. 2009. Light drinking in pregnancy, a risk for behavioural problems and cognitive deficits at 3 years of age? *Int J Epidemiol*, 38, 129-40.

Kelly, Y., Iacovou, M., Quigley, M. A., Gray, R., Wolke, D., Kelly, J. & Sacker, A. 2013. Light drinking versus abstinence in pregnancy - behavioural and cognitive outcomes in 7-year-old children: a longitudinal cohort study. *BJOG*, 120, 1340-7.

Kesmodel, U. S., Bertrand, J., Stovring, H., Skarpness, B., Denny, C. H. & Mortensen, E. L. 2012. The effect of different alcohol drinking patterns in early to mid pregnancy on the child's intelligence, attention, and executive function. *BJOG*, 119, 1180-90.

Kesmodel, U. S., Nygaard, S. S., Mortensen, E. L., Bertrand, J., Denny, C. H., Glidewell, A. & Astley Hemingway, S. 2019. Are Low-to-Moderate Average Alcohol Consumption and Isolated Episodes of Binge Drinking in Early Pregnancy Associated with Facial Features Related to Fetal Alcohol Syndrome in 5-Year-Old Children? *Alcohol Clin Exp Res*, 43, 1199-1212.

Lange, S., Probst, C., Gmel, G., Rehm, J., Burd, L. & Popova, S. 2017. Global Prevalence of Fetal Alcohol Spectrum Disorder Among Children and Youth: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Pediatr*, 171, 948-956.

Lewis, S. J., Zuccolo, L., Davey Smith, G., Macleod, J., Rodriguez, S., Draper, E. S., Barrow, M., Alati, R., Sayal, K., Ring, S., Golding, J. & Gray, R. 2012. Fetal alcohol exposure and IQ at age 8: evidence from a population-based birth-cohort study. *PLoS One*, 7, e49407.

Lundsberg, L. S., Illuzzi, J. L., Belanger, K., Triche, E. W. & Bracken, M. B. 2015. Low-to-moderate prenatal alcohol consumption and the risk of selected birth outcomes: a prospective cohort study. *Ann Epidemiol*, 25, 46-54 e3.

Mamluk, L., Edwards, H. B., Savovic, J., Leach, V., Jones, T., Moore, T. H. M., Ijaz, S., Lewis, S. J., Donovan, J. L., Lawlor, D., Smith, G. D., Fraser, A. & Zuccolo, L. 2017. Low alcohol consumption and pregnancy and childhood outcomes: time to change guidelines indicating apparently 'safe' levels of alcohol during pregnancy? A systematic review and meta-analyses. *BMJ Open*, 7, e015410.

McCarthy, F. P., O'Keeffe, L. M., Khashan, A. S., North, R. A., Poston, L., Mccowan, L. M., Baker, P. N., Dekker, G. A., Roberts, C. T., Walker, J. J. & Kenny, L. C. 2013. Association between maternal alcohol consumption in early pregnancy and pregnancy outcomes. *Obstet Gynecol*, 122, 830-7.

McCormack, C., Hutchinson, D., Burns, L., Youssef, G., Wilson, J., Elliott, E., Allsop, S., Najman, J., Jacobs, S., Rossen, L., Olsson, C. & Mattick, R. 2018. Maternal and partner prenatal alcohol use and infant cognitive development. *Drug Alcohol Depend*, 185, 330-338.

- Meyer-Leu, Y., Lemola, S., Daepfen, J. B., Deriaz, O. & Gerber, S. 2011. Association of moderate alcohol use and binge drinking during pregnancy with neonatal health. *Alcohol Clin Exp Res*, 35, 1669-77.
- Miyake, Y., Tanaka, K., Okubo, H., Sasaki, S. & Arakawa, M. 2014. Alcohol consumption during pregnancy and birth outcomes: the Kyushu Okinawa Maternal and Child Health Study. *BMC Pregnancy Childbirth*, 14, 79.
- Muggli, E., Matthews, H., Penington, A., Claes, P., O'leary, C., Forster, D., Donath, S., Anderson, P. J., Lewis, S., Nagle, C., Craig, J. M., White, S. M., Elliott, E. J. & Halliday, J. 2017. Association Between Prenatal Alcohol Exposure and Craniofacial Shape of Children at 12 Months of Age. *JAMA Pediatr*, 171, 771-780.
- Mullally, A., Cleary, B. J., Barry, J., Fahey, T. P. & Murphy, D. J. 2011. Prevalence, predictors and perinatal outcomes of peri-conceptional alcohol exposure--retrospective cohort study in an urban obstetric population in Ireland. *BMC Pregnancy Childbirth*, 11, 27.
- Murphy, D. J., Mullally, A., Cleary, B. J., Fahey, T. & Barry, J. 2013. Behavioural change in relation to alcohol exposure in early pregnancy and impact on perinatal outcomes--a prospective cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth*, 13, 8.
- Murray, J., Burgess, S., Zuccolo, L., Hickman, M., Gray, R. & Lewis, S. J. 2016. Moderate alcohol drinking in pregnancy increases risk for children's persistent conduct problems: causal effects in a Mendelian randomisation study. *J Child Psychol Psychiatry*, 57, 575-84.
- Mårdby, A. C., Lupattelli, A., Hensing, G. & Nordeng, H. 2017. Consumption of alcohol during pregnancy-A multinational European study. *Women Birth*, 30, e207-e213.
- Niclasen, J. 2014. Drinking or not drinking in pregnancy: the multiplicity of confounding influences. *Alcohol Alcohol*, 49, 349-55.
- Nykjaer, C., Alwan, N. A., Greenwood, D. C., Simpson, N. A., Hay, A. W., White, K. L. & Cade, J. E. 2014. Maternal alcohol intake prior to and during pregnancy and risk of adverse birth outcomes: evidence from a British cohort. *J Epidemiol Community Health*, 68, 542-9.
- O'Neil, Erica, "Developmental Timeline of Alcohol-Induced Birth Defects". Embryo Project Encyclopedia (2011-04-24). ISSN: 1940-5030 <http://embryo.asu.edu/handle/10776/2101>.
- Pagnin, D., Zamboni Grecco, M. L. & Furtado, E. F. 2019. Prenatal alcohol use as a risk for attention-deficit/hyperactivity disorder. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 269, 681-687.
- Patten, A. R., Fontaine, C. J. & Christie, B. R. 2014. A comparison of the different animal models of fetal alcohol spectrum disorders and their use in studying complex behaviors. *Front Pediatr*, 2, 93.
- Patra, J., Bakker, R., Irving, H., Jaddoe, V. W., Malini, S. & Rehm, J. 2011. Dose-response relationship between alcohol consumption before and during pregnancy and the risks of low birthweight, preterm birth and small for gestational age (SGA)-a systematic review and meta-analyses. *BJOG*, 118, 1411-21.
- Petrelli, B., Weinberg, J. & Hicks, G. G. 2018. Effects of prenatal alcohol exposure (PAE): insights into FASD using mouse models of PAE. *Biochem Cell Biol*, 96, 131-147.
- Popova, S., Lange, S., Probst, C., Gmel, G. & Rehm, J. 2017. Estimation of national, regional, and global prevalence of alcohol use during pregnancy and fetal alcohol syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Glob Health*, 5, e290-e299.
- Robinson, M., Oddy, W. H., Mclean, N. J., Jacoby, P., Pennell, C. E., De Klerk, N. H., Zubrick, S. R., Stanley, F. J. & Newnham, J. P. 2010. Low-moderate prenatal alcohol exposure and risk to child behavioural development: a prospective cohort study. *BJOG*, 117, 1139-50.
- Ryapushkina, J., Skovenborg, E., Astrup, A., Risbo, J., Mølskov Bech, L., Jensen, M. G. & Snitkjær, P. 2016. Cooking with beer: How much alcohol is left? *International Journal of Gastronomy and Food Science*, Volumes 5-6, Pages 17-26.
- Sayal, K., Heron, J., Golding, J. & Emond, A. 2007. Prenatal alcohol exposure and gender differences in childhood mental health problems: a longitudinal population-based study. *Pediatrics*, 119, e426-34.

- Sayal, K., Draper, E. S., Fraser, R., Barrow, M., Davey Smith, G., & Gray, R. 2013. Light drinking in pregnancy and mid-childhood mental health and learning outcomes. *Archives of disease in childhood*, 98(2), 107–111.
- Sbrana, M., Grandi, C., Brazan, M., Junquera, N., Nascimento, M. S., Barbieri, M. A., Bettioli, H. & Cardoso, V. C. 2016. Alcohol consumption during pregnancy and perinatal results: a cohort study. *Sao Paulo Med J*, 134, 146-52.
- Savage, D. D., Becher, M., De La Torre, A. J. & Sutherland, R. J. 2002. Dose-dependent effects of prenatal ethanol exposure on synaptic plasticity and learning in mature offspring. *Alcohol Clin Exp Res*, 26, 1752-8.
- Schambra, U. B., Goldsmith, J., Nunley, K., Liu, Y., Harirforoosh, S. & Schambra, H. M. 2015. Low and moderate prenatal ethanol exposures of mice during gastrulation or neurulation delays neurobehavioral development. *Neurotoxicol Teratol*, 51, 1-11.
- Schambra, U. B., Nunley, K., Harrison, T. A. & Lewis, C. N. 2016. Consequences of low or moderate prenatal ethanol exposures during gastrulation or neurulation for open field activity and emotionality in mice. *Neurotoxicol Teratol*, 57, 39-53.
- Schneider, M. L., Roughton, E. C. & Lubach, G. R. 1997. Moderate Alcohol Consumption and Psychological Stress during Pregnancy Induce Attention and Neuromotor Impairments in Primate Infants. *Child Dev*, 68, 747-759.
- Schoeps, A., Peterson, E. R., Mia, Y., Waldie, K. E., Underwood, L., D'souza, S. & Morton, S. M. B. 2018. Prenatal alcohol consumption and infant and child behavior: Evidence from the Growing Up in New Zealand Cohort. *Early Hum Dev*, 123, 22-29.
- Skagerström, J., Alehagen, S., Häggström-Nordin, E., Årestedt, K. & Nilsen, P. 2013. Prevalence of alcohol use before and during pregnancy and predictors of drinking during pregnancy: a cross sectional study in Sweden. *BMC Public Health*, 13, 780.
- Skogerbø, A., Kesmodel, U. S., Denny, C. H., Kjaersgaard, M. I., Wimberley, T., Landro, N. I. & Mortensen, E. L. 2013. The effects of low to moderate alcohol consumption and binge drinking in early pregnancy on behaviour in 5-year-old children: a prospective cohort study on 1628 children. *BJOG*, 120, 1042-50.
- Snitkjær, P., Risbo, Jens, Skibsted, Leif, H., Ebeler, Susan, Heymann, Hildegard, Harmon, Kirsty, Frøst, Michael, B. 2011. Beef stock reduction with red wine – Effects of preparation method and wine characteristics. *Food Chem*, 126, 183-196.
- Snitkjær, P., Ryapushkina, J., Skovenborg, E., Astrup, A., Bech, L. M., Jensen, M. G. & Risbo, J. 2017. Fate of ethanol during cooking of liquid foods prepared with alcoholic beverages: Theory and experimental studies. *Food Chem*, 230, 234-240.
- Socialstyrelsen, 2016. Praxisbeskrivning – underlag till SBU. Dnr. 10.5-23295/2015.
- Socialstyrelsen, 2018. Nationella riktlinjer för prevention och behandling vid ohälsosamma levnadsvanor. Stöd för styrning och ledning. ISBN 978-91-7555-470-9.
- Strandberg-Larsen, K., Skov-Ettrup, L. S., Gronbaek, M., Andersen, A. M., Olsen, J. & Tolstrup, J. 2011. Maternal alcohol drinking pattern during pregnancy and the risk for an offspring with an isolated congenital heart defect and in particular a ventricular septal defect or an atrial septal defect. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol*, 91, 616-22.
- Strandberg-Larsen, K., Poulsen, G., Bech, B. H., Chatzi, L., Cordier, S., Dale, M. T. G., Fernandez, M., Henriksen, T. B., Jaddoe, V. W., Kogevinas, M., Kruithof, C. J., Lindhard, M. S., Magnus, P., Nohr, E. A., Richiardi, L., Rodriguez-Bernal, C. L., Rouget, F., Rusconi, F., Vrijheid, M. & Andersen, A. N. 2017. Association of light-to-moderate alcohol drinking in pregnancy with preterm birth and birth weight: elucidating bias by pooling data from nine European cohorts. *Eur J Epidemiol*, 32, 751-764.
- Underbjerg, M., Kesmodel, U. S., Landro, N. I., Bakketeig, L., Grove, J., Wimberley, T., Kilburn, T. R., Svaerke, C., Thorsen, P. & Mortensen, E. L. 2012. The effects of low to moderate alcohol consumption and binge drinking in early pregnancy on selective and sustained attention in 5-year-old children. *BJOG*, 119, 1211-21.

WHO (World Health Organization). 2016. Prevention of harm caused by alcohol exposure in pregnancy. Rapid review and case studies from Member states. Köpenhamn, Danmark.

Bilagor

1. Råd om alkohol vid graviditet (EU medlemsstater)

Livsmedelsverket skickade en fråga till EU:s livsmedelsmyndigheter via Europeiska myndigheten för livsmedelssäkerhets Focal Point Network om hur respektive medlemsstat (MS) råder gravida att förhålla sig till alkoholkonsumtion. Frågorna och svaren som gavs respons presenteras nedan.

MS	Has your country any advice on limited consumption of alcohol to pregnant and/or breastfeeding women?	Basis for advice	Replying institution	Date for reply
Belgien	Do not drink alcohol.	Superior Health Council (May 2018) <i>på franska</i>	Federal Public Service (FPS) Health, Food Chain Safety and Environment	2019-09-09
Bulgarien	Recommend no more than 1 glass of wine or beer, or 25 ml concentrated alcohol once per week. Avoid alcohol during pregnancy. Exclude the consumption of alcohol during pregnancy or breastfeeding, or at least to reduce it to 1 drink per week (150 ml wine, or 330 ml beer, or 50 ml concentrated alcohol such as brandy, whiskey, cognac, etc.).	Guideline for healthy eating before and during pregnancy and breastfeeding period (2008). Leaflet: Alcohol and pregnancy (2010). Presentation by prof. Stefla Petrova from the National center of public health and analysis (2014).	Risk Assessment Center on Food Chain	2019-09-09
Danmark	Zero alcohol	Sundhedsstyrelsens webbplats	Danish Health Authority	2019-08-07
Grekland	During pregnancy it is advised to avoid the consumption of alcohol, in particular during the first 3 months.	National Nutrition Guide for women, including women in pregnancy, lactation and menopause.	Hellenic Food Authority (EFET)	2019-09-13
Irland	No amount at any stage of pregnancy is safe.	Campaign: Pregnancy and Alcohol (Health Service Executive/Food Safety Authority).	Food Safety Authority of Ireland	2019-09-18

MS	Has your country any advice on limited consumption of alcohol to pregnant and/or breastfeeding women?	Basis for advice	Replying institution	Date for reply
Italien	As reported in the Ministry of Health's website, any amount of alcohol ingested by the mother goes directly to the fetus, so the risk of damaging it is in any case possible.	Ministry of Health på italienska	Università degli Studi di Milano	2019-09-26
Lettland	Using alcohol during pregnancy is not recommended.	Ministry of health of Latvia (2017)	Focal Point	2019-07-15
Polen	Pregnant and breastfeeding women in Poland should not consume alcohol in any form.	Nutritional Population Standards (Food and Nutrition Institute, 2017)	The Chief Sanitary Inspectorate	2019-09-12
Schweiz	Avoid alcoholic beverages during pregnancy.	Brochure: Diet and Nutrition during Pregnancy and while Breastfeeding (2015/2016)	Federal Food Safety and Veterinary Office (FSVO)	2019-08-20
Slovakien	No advice. Follows the WHO recommendations that drinking alcohol during pregnancy increase the risk of health problems in the developing fetus. (...) All pregnant women should be informed about alcohol consumption during pregnancy and at the same time be advised that there is no safe level of alcohol consumption.	World Health Organisation (WHO)	Ministry of Agriculture and Rural Development of the Slovak Republic	2019-08-28
Spanien	At present there is no scientific consensus on the level of risk or the threshold below which alcohol is not teratogenic, however, there is unanimity regarding the recommendations: alcohol should not be consumed during pregnancy. Zero alcohol.	Advice for pregnant women (Ministry of Health Consumer Affairs and Welfare of Spain website)	Spanish Ministry of Health, Consumer Affairs and Welfare	2019-08-08

MS	Has your country any advice on limited consumption of alcohol to pregnant and/or breastfeeding women?	Basis for advice	Replying institution	Date for reply
Storbritannien	<p>If you are pregnant or think you could become pregnant, the safest approach is not to drink alcohol at all, to keep risks to your baby to a minimum.</p> <p>Drinking in pregnancy can lead to long-term harm to the baby, with the more you drink the greater the risk.</p> <p>The risk of harm to the baby is likely to be low if you have drunk only small amounts of alcohol before you knew you were pregnant or during pregnancy.</p> <p>If you find out you are pregnant after you have drunk alcohol during early pregnancy, you should avoid further drinking. You should be aware that it is unlikely in most cases that your baby has been affected. (...).</p>	Chief Medical Officers' guideline, 2016	Public Health England	2019-09-04 (e-mail)
Tjeckien	"Pregnant woman should avoid the consumption of alcohol"	Czeck Society for nutrition/based on the WHO nutrition goals for Europe.	Ministry of Agriculture of the Czeck Republic	2019-09-13
Tyskland	<ul style="list-style-type: none"> - Advice on limited consumption of alcohol to pregnant and breastfeeding women. - Women who are planning a pregnancy and pregnant must avoid alcohol. 	<ul style="list-style-type: none"> - Recommendation by the National Breastfeeding Committee - The Healthy Start – Young Family Network (The German Nutrition Society) 	German Federal Institute for Risk Assessment, German Nutrition Society (BfR)	2019-09-15

2. Inkluderade vetenskapliga studier

FAS och andra missbildningar

Referens	Information	Alkoholkonsumtion	Utfall (vid de lägsta studerade dos/er)
Strandberg-Larsen et al., 2011	Population-based cohort (N=80346 gravida) Studerade associationen mellan prenatalt alkoholintag (hela graviditeten) och medfödda defekter i hjärtat hos barn (N=477)	Två intervjuer. "Nondrinkers" 0,5–1,5 glas/vecka 2–2,5 glas/vecka >3 glas/vecka "Binge": >5 glas/tillfälle Ett glas = 12 g	Nej. Låg till måttlig konsumtion per vecka eller tillfälliga berusningsdrickande (binge) ledde inte till någon statistiskt signifikant riskökning för defekter i hjärtat.
Han et al., 2012	Prospective cohort 1667 gravida 1840 kontroller Studerade alla möjliga effekter av prenatal alkoholkonsumtion under hela graviditeten.	"Low to very low" Självrapportering 1 (0,01–6) UK-glas/vecka (max ett glas per dag) => 7.6 (0,09–47,5) gram	Nej. Ingen signifikant skillnad (p>0,05) mellan grupperna med avseende på: Medfödda missbildningar Kromosomavvikelse
Muggli et al., 2017	Prospective cohort Studerade missbildningar vid 12 mån ålder (N=415 barn). Konsumtion av alkohol under första trimestern eller under hela graviditeten.	Frågeformulär för konsumtion. "Abstainers": 0 g "Low": ≤20 g per tillfälle och ≤70 g/vecka "Moderate": 21–49 g/tillfälle och ≤70 g/vecka "High": >70 g/vecka "Binge": ≥50 g per tillfälle	Ja. 40,8 % av barnen var exponerade endast under första trimestern. 59,2 % av barnen var exponerade under hela graviditeten. Kraniofacial missbildning kunde associeras till <i>alla nivåer av alkoholkonsumtion</i> , till och med vid låg konsumtion där mammorna hade avstått under första trimestern. Starkast association hos de med måttlig (moderate) konsumtion under den första trimestern.

Referens	Information	Alkoholkonsumtion	Utfall (vid de lägsta studerade dos/er)
Kesmodel et al., 2019	Prospective follow-up av 670 mammor-barn (5 år). Konsumtion av alkohol tidigt under graviditeten.	0 glas/vecka "Low": 1-4 glas/vecka "Medium": 5-8 glas/vecka "High": ≥9 glas/vecka "Binge": ≥5 glas/tillfälle 1 glas = 12 g	Ja. 10/308 (3 %) exponerade barn kategoriseras enligt "rank 3=moderate expression, el rank 4= severe FAS facial phenotype" Risken var <i>8.5 ggr högre</i> för de som exponerats för 1-4 glas/vecka och <i>2.5 ggr högre</i> för de som exponerats för alkohol (binge) vid ett tillfälle under vecka 3-4 i första trimestern. 5-åringar är för unga för att klara av testbatteriet för CNS-funktion, därför kan inte full FAS-diagnos ställas. Ca. 70 % av barn som kategoriseras enligt "rank 3 el. 4 FAS facial phenotype" har också allvarlig dysfunktion i CNS, alltså troligt att dessa 10 barn är i riskzonen för "fullständig" FAS.

Störning av motorisk och kognitiv utveckling samt beteende

Referens	Information	Alkoholkonsumtion	Utfall (vid de lägsta studerade dos/er)
Sayal et al., 2007	Prospective cohort på mödrar (N=12678) och barn (47, 81, 93, 108 mån) som exponerats under den första trimestern. Effekt mättes med "Strengths and Difficulties Questionnaire" (SDQ): hyperaktivitet/ouppmärksamhet, problem med uppförande, känslor, kompis-förhållande och beteende.	Självrapportering: Kontroll (0 glas/vecka) <1 glas/vecka ≥1 glas/vecka 1–2 glas/dag 3–9 glas/dag >10 glas/dag UK-studie, 1 glas = 8 g	Ja. <1 glas/vecka var associerat med signifikant effekt på uppmätta effekter (framför allt hos flickor) vid 47 mån ålder. Effekterna kvarstod också vid senare mätningar (81, 93–108 mån).
Kelly et al., 2009	Prospective cohort Studie av störning på kognition och beteende av 3-åringar. Behavioural outcome data (N=11 440), British Ability Scale (N=9154), Bracken School Readiness Assessment (N=8775). Konsumtion av alkohol under hela graviditeten.	Kontroll (0 glas/vecka) "Light": 1–2 glas/vecka eller per tillfälle (29 %). "Moderate": 3–6 glas/vecka eller 3–5 glas per tillfälle (6 %). "Heavy/binge": minst 7 glas/vecka eller minst 6 glas per tillfälle (2 %). UK-studie, 1 glas = 8 g	Nej. Barn till mödrar som hade låg konsumtion (1-2 glas per vecka) hade inget förändrat beteende eller kognitiv förmåga jämfört med barn till mödrar som inte hade konsumerat alkohol. Dock kan kognitiva effekter dyka upp i äldre ålder.
Eliassen et al., 2010	Prospective cohort (N=80552) Studie av association mellan prenatal alkoholkonsumtion (hela graviditeten) och ASD (autism-spektrumtillstånd) hos barn.	Intervjuer: Kontroll: 0 0,5–1,5 glas/vecka 2–3.5 glas/vecka ≥4 glas/vecka ≥5 glas/tillfälle 1 glas = 12 g	Nej. Ingen association mellan alkoholkonsumtion under graviditeten och ASD hos barn.

Referens	Information	Alkoholkonsumtion	Utfall (vid de lägsta studerade dos/er)
Robinson et al., 2010	Uppföljningsstudie av barn (N=2370), 14 år om exponerats <i>in utero</i> under de tre första månaderna.	Självrapportering: Kontroll (0 glas/vecka) "Occasional": upp till 1 glas/vecka "Light": 2–6 glas/vecka "Moderate": 7-10 glas/vecka "Heavy": ≥11 glas/vecka 1 glas = 10 g	Nej. Lågt till måttligt (low-mod) konsumtion tidigt under graviditeten är inte associerat med effekter på barnens beteendeutveckling. Vid hög konsumtion (heavy) observerades det inte heller någon effekt, men antalet kvinnor i den gruppen var väldigt liten vilket skulle kunna förklara det oväntade utfallet enligt författarna.
Bay et al., 2012	Prospective follow-up av motoriken hos 5-åringar (N=685) som exponerats prenatalt (tidigt i graviditeten) för alkohol.	Intervjuer: 0 glas/vecka 1–4 glas/vecka 5–8 glas/vecka ≥9 glas/vecka 1 glas = 12 g	Nej. Ingen signifikant association kunde observeras mellan låg konsumtion (1–4 glas/vecka) tidigt i graviditeten och motorik hos 5-åringar.
Falgreen Eriksen et al., 2012	Prospective follow-up av 5-åringar (N=1628) som exponerats tidigt under graviditeten (tidigt till mitten). Utvärdering av IQ hos 5-åringar.	Exponering tidigt i graviditeten Intervjuer om snittkonsumtion: 0 glas/vecka 1–4 glas/vecka 5–8 glas/vecka ≥9 glas/vecka 1 glas = 12 g	Nej. Ingen statistiskt signifikant skillnad i effekt (IQ) observerades för lågt till måttligt konsumtion (1–4, 5–8 glas/vecka) jämfört med kontrollgrupp. ≥9 glas/vecka var associerat med ett lägre IQ (6 IQ-poäng) som dock inte heller var statistiskt signifikant.
Kesmodel et al., 2012	Prospective follow-up av 5-åringar (N=1628) som exponerats tidigt under graviditeten (tidigt till mitten). Utvärdering av intelligens, selektiv/varaktig uppmärksamhet samt utförandeförmåga (5-åringar).	Exponering tidigt i graviditeten Intervjuer om snittkonsumtion: 0 glas/vecka 1–4 glas/vecka 5–8 glas/vecka ≥9 glas/vecka 1 glas = 12 g	Nej. statistiskt signifikant skillnad i neurologisk utvecklingen mellan barn som varit exponerade för låg till måttlig konsumtion (1–4, 5–8 glas/vecka) eller hög konsumtion jämfört med kontrollgrupp.

Referens	Information	Alkoholkonsumtion	Utfall (vid de lägsta studerade dos/er)
Lewis et al., 2012	Longitudinal cohort Studie av association mellan prenatal alkoholkonsumtion och uttryck av en specifik genotyp av nedbrytande enzym och kognitiva utfall hos 8-åringar.	Frågeformulär "Non-drinkers" <1–6 glas/vecka 1 glas = 8 g	Ja. Fyra genvarianter av alkoholnedbrytande gener (hos barnen) var starkt relaterad till lägre IQ hos de barn som exponerats prenatalt för alkohol, i gruppen <1–6 glas per vecka.
Underbjerg et al., 2012	Prospective follow-up av 5-åringar (N=1628) som exponerats tidigt under graviditeten (tidigt till mitten). Studie av selektiv/varaktig uppmärksamhet (5-åringar).	Exponering tidigt i graviditeten Intervjuer om snittkonsumtion: 0 glas/vecka 1–4 glas/vecka 5–8 glas/vecka ≥9 glas/vecka 1 glas = 12 g	Nej. Ingen statistiskt signifikant effekt på uppmärksamhetsförmågan observerades för de som konsumerade 1–4 glas/vecka eller 5–8 glas/vecka jämfört med kontrollgruppen. För de som drack ≥9 glas/vecka fanns en association med lägre generell uppmärksamhetsförmåga.
Alati et al., 2013	Longitudinal cohort Studie av prenatal alkoholkonsumtion och associationen till IQ hos barnen, vid 11 års ålder (N=7062).	Självrapportering "Never" <1 glas/vecka 1–6 glas/vecka 1+ per dag 1 glas = 8 g	Nej/Ja. Upp till ett glas per dag var inte associerat med lägre IQ jämfört med kontrollgruppen. Frekvent prenatal exponering av 4 glas per tillfälle var däremot associerat med lägre resultat.
Kelly et al., 2013	Prospective population-based cohort Studie av association mellan prenatal alkoholkonsumtion och negativt utfall på beteende och kognitiva förmågor vid 7 års ålder (N>10 000). Rapportering från mödrarna och lärare.	Intervjuer "Light": 1–2 glas/vecka eller per tillfälle 1 glas = 8 g	Nej. Ingen association mellan låg prenatal konsumtion och negativt utfall på beteende och kognition hos barnen.

Referens	Information	Alkoholkonsumtion	Utfall (vid de lägsta studerade dos/er)
Sayal et al., 2013	<p>Prospective studie av 11 åriga barn (N=6587) som exponerats under första trimestern.</p> <p>Bedömning av mental status genom: "Strengths and Difficulties Questionnaire (SDQ)" - föräldrar och lärare</p> <p>Akademisk förmåga</p>	<p>Frågeformulär, färdig vecka 1 i graviditeten.</p> <p>"Light drinking"</p> <p><1 glas/vecka under första trimestern</p> <p>>1 glas/vecka (grupperade alla andra svar än <1 glas/vecka)</p> <p>Studie från UK → ett glas motsvarar 8 g</p>	<p>Nej.</p> <p>Jämförelse med de som inte drack:</p> <p>Ingen effekt av <1 glas/vecka på SDQ-poäng från lärare.</p> <p>En väldigt svag effekt av <1 glas/vecka på SDQ-poäng för flickor (större problem) rapporterat av föräldrar. Ingen dos-respons observerades.</p>
Skogerbø et al., 2013	<p>Prospective follow-up av 5-åringar (N=1628) som exponerats tidigt under graviditeten (tidigt till mitten).</p> <p>Studie av beteende som skattas "real life" av lärare och föräldrar genom en "Strengths and Difficulties Questionnaire, SDQ".</p>	<p>Exponering tidigt i graviditeten</p> <p>Intervjuer om snittkonsumtion:</p> <p>0 glas/vecka</p> <p>1–4 glas/vecka</p> <p>5–8 glas/vecka</p> <p>≥9 glas/vecka</p> <p>1 glas = 12 g</p>	<p>Nej.</p> <p>Ingen statistiskt signifikant skillnad i beteende (mellan exponerade (alla grupper) och icke-exponerade barn.</p> <p>Diskussion om att 5-åringar är för unga för att fånga upp permanenta beteenden, problem kan uppkomma senare i livet.</p>
Murray et al., 2016	<p>Prospective longitudinal cohort & Mendelsk randomisering</p> <p>Studie av association mellan prenatal alkoholkonsumtion och uppförandestörning hos barn (N=3544) vid 4, 7, 8, 10, 12 och 13 års ålder.</p>	<p>Självrapportering</p> <p>"Moderate": 0–6 enheter/vecka, och inte mer än två pints öl eller liknande vid ett tillfälle (motsvarade råden för låg-måttlig konsumtion).</p> <p>1 glas = 8 g</p>	<p>Ja.</p> <p>Prenatal alkoholkonsumtion var associerat med ökad risk för uppförandestörning och fler genvarianter ("riskalleler") av alkoholnedbrytande gener hos barnen.</p>

Referens	Information	Alkoholkonsumtion	Utfall (vid de lägsta studerade dos/er)
Bakhireva et al., 2018	<p>Prospective cohort, 93 barn, 6,3±0,1 mån.</p> <p>Studie av barnens:</p> <p>Utveckling (kognition, språk, motorik)</p> <p>Temperament</p> <p>Stress hos förälder</p> <p>Sensorisk utveckling (söka/visa intresse, undvika, känslighet)</p> <p>Konsumtion av alkohol under hela graviditeten.</p>	<p>No-alcohol group (N=54)</p> <p>Genomsnittlig kumulativ alkohol-mängd under graviditet: 0,44±0,72 per dag (N=39)</p> <p>1 glas = 0,5 AA = 14 g → ca 6 glas/vecka (84 g/vecka)</p>	<p>Nej/Ja.</p> <p>Inga könsskillnader i effekter.</p> <p>Ingen statistiskt signifikant skillnad i kognition, språk eller motorik mellan PAE och no-PAE.</p> <p>Inte heller någon skillnad mellan grupperna för den sensoriska utvecklingen.</p> <p>Dysfunktionell förälder-barn-interaktion liksom "difficult child" och högre stress samt barn med negativ affekt i PAE-grupp jmf non-PAE.</p>
Gallagher et al., 2018	<p>Retrospective cohort</p> <p>Studie av association mellan prenatal alkoholkonsumtion (hela graviditeten) och "autism spektrum disorders" (ASD), där 205 av 12595 studerade fick den diagnosen.</p>	<p>Intervjuer/frågeformulär</p> <p>None (N=146)</p> <p>"Light": ≤1–2 glas/vecka (N=44)</p> <p>"Moderate": ≤3–6 glas/vecka eller 3–5 glas när som helst under graviditeten (N=9)</p> <p>"Heavy": ≥7 glas/vecka eller ≥6 glas när som helst under graviditeten (N=6).</p> <p>1 glas = 8 g</p>	<p>Nej.</p> <p>Ingen statistiskt signifikant association mellan låg, måttlig eller hög prenatal alkoholkonsumtion och ASD.</p> <p>Kommenterar att antalet fall var lågt vilket begränsar den statistiska styrkan.</p>
McCormack et al., 2018	<p>Prospective cohort.</p> <p>1331 mammor och barn (12 mån).</p> <p>Telefonintervjuer om alkoholkonsumtion under hela graviditeten. "Bayley cognitive score"</p> <p>Konsumtion av alkohol under hela graviditeten men första trimestern beräknades separat.</p> <p>Kontrollerade för confounders.</p>	<p>Vecka 1–6 och 7–12 i trimester 1 beräknades separat.</p> <p>"Abstainers": 0 g</p> <p>"Low": ≤7 glas/vecka, upp till 2 glas per tillfälle</p> <p>"Moderate": ≤7 glas/vecka, >2 till ≤4 glas per tillfälle</p> <p>"Binge": ≤7 glas/vecka, >4 glas per tillfälle</p> <p>"Heavy": >7 glas/vecka minst varje vecka</p> <p>1 glas = 10 gram</p>	<p>Nej.</p> <p>Inga funna associationer mellan konsumtion av alkohol (någon nivå) och kognitiv utveckling under de första sex veckorna i den första trimestern.</p> <p>Inte heller någon skillnad mellan låg exponering och kontrollgrupp för de andra sex veckorna i den första trimestern. För få deltagare i övriga dosgrupper i denna fas i graviditeten för att göra beräkningar.</p>

Referens	Information	Alkoholkonsumtion	Utfall (vid de lägsta studerade dos/er)
Schoeps et al., 2018	Prospective cohort Studie av väldigt tidig exponering för alkohol och till låga nivåer kan associeras till en påverkan på barns beteende vid 9 månader (N=6476) och 2 år (N=6242). Rapportering av mödrarna.	Intervjufrågor (dator) "Low": ≤3 glas/vecka "High": >4 glas/vecka 1 glas = 10 g (Nya Zealand)	Ja. Låg konsumtion, ≤3 glas/vecka, speciellt mycket tidigt i graviditeten (innan kännedom) associeras med en negativ effekt på beteende hos barnen, som t.ex. temperament, mindre fokus och mindre interaktioner. Effekterna avtog vid 2 år jämfört med 9 mån.
Cluver et al., 2019	Prospective cohort Studerade olika nivåer av prenatal alkoholkonsumtion (hela graviditeten) och associerade effekter på kognition och beteende och hos 4-åringar (N=500)	Självrapportering Kontrollgrupp (N=200) "Mild to moderate": <3 glas/tillfälle + ingen binge (N=117) "Heavy": 1–2 binge (N=113) "Very heavy": ≥3 binge (N=70) 1 glas = 14 g	Nej. Låg till måttlig prenatal alkoholkonsumtion var inte associerad med störningar i kognitiva processer eller i utveckling. Kommenterar kring att en uppföljningsstudie skulle behöva göras för att undersöka ev effekter som kan uppstå senare i ålder.
Pagnin et al., 2019	Longitudinal prospective cohort Studie av association mellan prenatal alkoholkonsumtion och ADHD hos barn, 12 år (N=81).	Självrapportering Mängd konsumerad när som helst per dag/inte medelvärde: "Low": <1 glas/dag "Moderate": upp till 1 glas/dag 1 glas = 12 g	Ja. Låg till måttlig konsumtion under alla trimestrarna eller berusningsdricka när som helst under graviditeten var associerad med femfaldig ökning i odds för barn med ADHD.

Tillväxthämning och för tidig födsel

Referens	Information	Alkoholkonsumtion	Utfall (vid de lägsta studerade dos/er)
Avalos et al., 2009	Prospective cohort Studie av alkoholkonsumtion (+/- multi-vitamintillskott) under graviditet och missfall, < vecka 20 (N=1061).	"None" (N=626) < 4 glas/vecka (N=403) 4+ glas/vecka (N=32) US → 1 glas=14 g	Ja. Sammanlagt löpte alkoholkonsumenter större risk, HR 1,67 (95% CI 1,04; 2,69) för missfall innan vecka 20 < 4 glas/vecka: HR 1, 51 (0,92; 2,47) – ej signifikant 4+ glas/vecka: HR 6,3 (2,32; 17,05) Risken minskade för de som tog tillskott av multivitamin. Behövs dock mer forskning.
Bakker et al., 2010	Population-based prospective cohort 7333 kvinnor följdes under hela graviditeten för att undersöka associationen mellan alkoholkonsumtion och tillväxt	Frågeformulär "None" < 1 glas/vecka 1–3 glas/vecka 4–6 glas/vecka 1 glas/dag 2–3 glas/dag 1 glas=12 g	Nej. Ingen association mellan låg-måttlig konsumtion på tillväxt kunde observeras.
Meyer-Leu et al., 2011	Prospective cohort Studie av associationen mellan alkoholkonsumtion under graviditet och födelsevikt, SGA och asfyxi (N=1258).	Självrapportering/frågeformulär Ingen alkohol "Low": ≤1 glas/vecka "Moderate": 2–4 glas/vecka "High": ≥5 glas/vecka 1 glas=10 g	Nej/Ja. Igen risk för påverkan på födelsevikt, SGA eller asfyxi för de kvinnor som var lågkonsumenter. En liten effekt på födelsevikten (lägre) och för asfyxi kunde observeras vid måttlig konsumtion (2–4 glas/vecka).
Mullally et al., 2011	Retrospective cohort Studie av alkoholkonsumtion kring tiden för befruktning och tillväxt och för tidig födsel (N=61 241)	Självrapportering/frågeformulär Never "Low": 0–5 enheter/vecka "Moderate": 6–20 enheter/vecka "High": >20 enheter/vecka Irland: 1 enhet = 10 g	Nej. Ingen statistiskt signifikant risk för effekter på tillväxt eller för tidig födsel för låg-måttlig konsumtion. Hög konsumtion var associerat med för tidig födsel (innan v 32).

Referens	Information	Alkoholkonsumtion	Utfall (vid de lägsta studerade dos/er)
Andersen et al., 2012	Prospective cohort (N=91 843) Undersökte exponering under första trimestern (vecka 0–16) och risk för abort eller dödfödsel. Kontrollerade för confounders.s	Exponeringsinfo. genom telefonintervjuer i vecka 12 (ung.). 0 glas/vecka (55,4%) 0,5–1,5 glas/vecka 2–3,5 glas/vecka >4 glas per vecka 1 glas = 12 gram	Ja. Dosberoende (inkl. all konsumtion) riskökning för fosterdöd innan vecka 16. Efter vecka 16 observerades ingen riskökning. Riskkvot vid olika konsumtion: 0,5–1,5 glas/vecka: 1,05 (0,9; 1,18) 2–3,5 glas/vecka: 1,66 (1,43; 1,92) >4 glas per vecka: 2,82 (2,27; 3,49)
Han et al., 2012	Prospektiv, följs under hela graviditeten. 1667 gravida 1840 kontroller	”Low to very low” Självrapportering 1 (0,01–6) UK-glas/vecka (max ett glas per dag) => 7.6 (0,09–47,5) gram	Nej. Ingen signifikant skillnad (p>0,05) mellan grupperna med avseende på: Spontan abort Fosterdöd i magen Födelsevikt För tidig födsel (innan v 37) Medfödda missbildningar Kromosomavvikelse
McCarthy et al., 2013	Prospective cohort med 5628 deltagare som konsumerade alkohol tidigt i graviditeten, <15 veckor (40% drack ej alkohol). Kontrollerade för confounders.	Intervjuer om alkohol: Occasional: 1–2 enheter/vecka Low: 3–7 enheter/vecka Moderate: 8–14 enheter/vecka Heavy: ≥14 enheter/vecka 1 enhet = 8 g	Nej. Ingen association mellan alkoholkonsumtion tidigt in graviditeten (<15 veckor) och SGA, minskad födelsevikt, för tidig födsel eller preeklampsi (graviditetstoxikos).
Murphy et al., 2013	Prospective cohort Studie av associationen mellan alkoholexponering tidigt i graviditeten och tillväxt (IUGR*). N=6725 gravida. *Intrauretrine growth restriction	Frågeformulär Ingen alkohol ”Low”: 1–5 enheter/vecka ”Excess/binge”: >5 enheter/vecka Irland: 1 enhet = 10 g	Nej/Ja. Ingen förändring i tillväxt för lågkonsumerter (0–5 enheter/vecka).

Referens	Information	Alkoholkonsumtion	Utfall (vid de lägsta studerade dos/er)
Avalos et al., 2014	Prospective cohort Studie av associationen mellan prenatal alkohol-exponering (hela graviditeten) och missfall <20 veckor (N=1061)	Frågor: Ingen alkohol (N=626) <4 glas/vecka (N=403) ≥4 glas/vecka (N=33) US → 1 glas = 14 g	Nej/Ja. Ingen risk för missfall för de kvinnor som drack <4 glas/vecka. Ökad risk för de som drack >4 glas/vecka, HR 2,79 (95% CI 1,29;6,07) och för de som drack enbart sprit, HR 2,24 (95% CI 1,32;3,80)
Miyake et al., 2014	Prospective cohort med 1565 mamma-barnpar. Konsumtion av alkohol under hela graviditeten. Kontrollerade för confounders.	0–11,7 g/dag Självrapportering + telefonintervjuer där data saknas. 86,7% var abstainers <1 g/dag ≥1 g/dag	Nej/Ja. <u>För tidig födsel:</u> <1 g/dag: ingen signifikant risk (N=137) ≥1 g/dag: signifikant risk, OR: 2,58 (1,004; 5,80) (N=72) Ingen signifikant risk för låg födelsevikt eller SGA vid någon alkoholkonsumtion.
Nykjaer et al., 2014	Prospective cohort med resultat för 1264 mamma-barnpar. Konsumtion av alkohol under hela graviditeten. Har undersökt effekten av att dricka även innan graviditeten. Kontrollerade för confounders.	Kontroll (0 enheter/vecka) ≤2 enheter/vecka >2 enheter/vecka 1 enhet = 8 gram (10 mL)	Ja. Större effekt vid >2 glas/vecka jmf ≤2 glas/vecka. <u>Födelsevikt:</u> Konsumtion av alkohol både innan graviditet och i trimester 1-2 var associerat med lägre födelsevikt. <u>SGA:</u> Konsumtion av alkohol under trimester 1 var associerat med högre risk för att barnen skulle födas SGA (OR 1,7 vid ≤2 glas/vecka och OR 2 vid >2 glas/vecka). <u>PTB:</u> Ökad risk för tidig födsel vid alkoholkonsumtion enbart i trimester 1 jmf med kontroll.

Referens	Information	Alkoholkonsumtion	Utfall (vid de lägsta studerade dos/er)
Lundsberg et al., 2015	Prospective cohort (4496 deltagare) Första trimestern: prospective 2-3:e trimesterna: retrospective	"Low-to-moderate prenatal alcohol exposure" 0 glas <1,5 glas/vecka 1,5 <3,5 glas/vecka 3,5 <7 glas/vecka 7 <14 glas/vecka 14+ glas/vecka 1 glas = 14 g	Nej. Alkohol ("low-to-moderate") tidigt i graviditeten, under de tre första månaderna och under tredje trimesterna var associerat med lägre risk för: Låg födelsevikt (LBW) Födelselängd <10:e percentilen Huvudomfång <10:e percentilen För tidig födsel (PTB) Vid konsumtion av 3,5–7 glas per vecka under den första månaden observerades en ökad pulmonell ventilation. Ingen signifikant effekt vid högre doser. Inte heller observerades LBW eller PTB vid "binge" (4+ glas vid ett tillfälle).
Sbrana et al., 2016	Nested cohort i en prospective cohort Studie av association mellan prenatal alkoholkonsumtion (hela graviditeten) och tillväxt hos barn (N=1370 gravida kvinnor).	Frågeformulär None (76,9%) "Low": 1–20 g/dag (20,3%) "Moderate": 21–40 g/dag (1,7%) "High": >41 g/dag (1,0%) (medianintaget: 3,89 g/dag)	Nej/Ja. Då det var så få som hade måttlig eller hög konsumtion slogs all alkoholkonsumtion ihop och svaret blev ja/nej för risk. LBW: Ökad risk, OR 1,62 (95% CI 1,03; 2,54) Ingen ökad risk för SGA och PTB.

