

# Schadelijke effecten van stoffen en micro-organismen in de voeding tijdens de zwangerschap

Nr. 2021/26-A5, Den Haag, 22 juni 2021

Achtergronddocument bij:

Voedingsaanbevelingen voor zwangere vrouwen

Nr. 2021/26, Den Haag, 22 juni 2021

---

Gezondheidsraad



# inhoud

<b>01 Inleiding</b>	<b>4</b>		
1.1 Afbakening	5		
1.2 Werkwijze	5		
1.3 Voedingsstofsupplementen, kruiden en andere plantaardige producten - wetgeving	7		
<b>02 Acrylamide</b>	<b>9</b>		
2.1 Samenvatting risicobeoordeling	10		
2.2 Toelichting	10		
2.3 Conclusie van de commissie ten aanzien van aanbevelingen voor zwangere vrouwen	12		
<b>03 Alcohol</b>	<b>13</b>		
3.1 Samenvatting risicobeoordeling	14		
3.2 Toelichting	14		
3.3 Conclusie van de commissie ten aanzien van aanbevelingen voor zwangere vrouwen	23		
<b>04 Cafeïne</b>	<b>24</b>		
4.1 Samenvatting risicobeoordeling	25		
4.2 Toelichting	25		
		4.3 Conclusie van de commissie ten aanzien van aanbevelingen voor zwangere vrouwen	32
		<b>05 Furanen</b>	<b>33</b>
		5.1 Samenvatting risicobeoordeling	34
		5.2 Toelichting	34
		5.3 Conclusie van de commissie ten aanzien van aanbevelingen voor zwangere vrouwen	35
		<b>06 Glycyrrhizine</b>	<b>36</b>
		6.1 Samenvatting risicobeoordeling	37
		6.2 Toelichting	37
		6.3 Conclusie van de commissie ten aanzien van aanbevelingen voor zwangere vrouwen	41
		<b>07 Hormoonverstorende stoffen, met name soja- isoflavonen</b>	<b>43</b>
		7.1 Samenvatting risicobeoordeling	44
		7.2 Toelichting	44
		7.3 Conclusie van de commissie ten aanzien van aanbevelingen voor zwangere vrouwen	49



<b>08</b>	<b>Kruiden, kruidenthee en kruidenpreparaten</b>	<b>51</b>	<b>12</b>	<b>Listeria monocytogenes</b>	<b>69</b>
8.1	Samenvatting risicobeoordeling	52	12.1	Samenvatting	70
8.2	Toelichting	52	12.2	Toelichting	70
8.3	Conclusie van de commissie ten aanzien van aanbevelingen voor zwangere vrouwen	56	12.3	Conclusie van de commissie ten aanzien van aanbeveling voor zwangere vrouwen	74
<b>09</b>	<b>Retinol (vitamine A)</b>	<b>58</b>	<b>13</b>	<b>Toxoplasma gondii</b>	<b>75</b>
9.1	Samenvatting risicobeoordeling	59	13.1	Samenvatting	76
9.2	Toelichting	59	13.2	Toelichting	76
9.3	Conclusie van de commissie ten aanzien van aanbevelingen voor zwangere vrouwen	62	13.3	Conclusie van de commissie ten aanzien van aanbevelingen voor zwangere vrouwen	78
<b>10</b>	<b>Superfoods</b>	<b>63</b>	<b>14</b>	<b>Andere micro-organismen en virussen die voedselinfecties kunnen veroorzaken</b>	<b>80</b>
10.1	Samenvatting risicobeoordeling	64		<b>Literatuur</b>	<b>82</b>
10.2	Toelichting	64		<b>Bijlagen</b>	<b>96</b>
10.3	Conclusie van de commissie ten aanzien van aanbevelingen voor zwangere vrouwen	65	A	Zoekopdrachten in PubMed	97
<b>11</b>	<b>Probiotica</b>	<b>66</b>	B	Aanbevelingen van het Voedingscentrum in 2018	101
11.1	Samenvatting risicobeoordeling	67			
11.2	Toelichting	67			
11.3	Conclusie van de commissie ten aanzien van aanbevelingen voor zwangere vrouwen	68			



# 01 inleiding



In dit achtergronddocument bij het advies Voedingsaanbevelingen voor zwangere vrouwen worden schadelijke effecten voor zwangere vrouwen en het nageslacht beschreven van stoffen (bijvoorbeeld voedingsstoffen, contaminanten, aromastoffen) en micro-organismen in de voeding.

Hierbij is nagegaan of er nieuwe wetenschappelijke ontwikkelingen zijn waarmee bij de afleiding van de richtlijnen rekening dient te worden gehouden.

## 1.1 Afbakening

In dit document komen de volgende stoffen in de voeding aan de orde: acrylamide, alcohol, cafeïne, furanen, glycyrrhizine (zoethout), hormoonverstorende stoffen, met name soja-isoflavonen, kruiden(preparaten), retinol (vitamine A) en superfoods. Verder worden in dit achtergronddocument probiotica behandeld en de volgende micro-organismen:

*Listeria monocytogenes*, *Toxoplasma gondii* en andere micro-organismen die voedselinfecties kunnen veroorzaken.

Bepaalde schadelijke stoffen worden in dit achtergronddocument niet opnieuw geëvalueerd. Dit betreft schadelijke stoffen waarvan bekend is dat de inname de grenswaarde overschrijdt. Het gaat hierbij specifiek om stoffen waarvoor grenswaardes zijn afgeleid die een sterke bewijskracht hebben. In het advies 'Risico's van prenatale blootstelling aan stoffen' uit 2014 wordt een aantal stoffen beschreven waarvoor de bewijskracht sterk is ('aangetoond'). Dit geldt voor PCB's, dioxinen, methykwik en

lood (uit loden drinkwaterleidingen) (zie box 1).<sup>1</sup> Deze stoffen worden wel meegewogen in het advies, op basis van een advies uit 2019 over lood in kraanwater en een ander achtergronddocument over blootstellingen via vis.<sup>162-164</sup>

Ook zoetstoffen worden in dit document niet geëvalueerd. De Europese voedselautoriteit EFSA beoordeelt momenteel alle reeds op de markt toegelaten zoetstoffen met E-nummers opnieuw op veiligheid.

### Box 1: Gezondheidsraadadvies Risico's van prenatale blootstelling aan stoffen (2014)

Prenatale blootstelling aan PCB's hangt bij bepaalde niveaus van inname samen met een minder goede schildklierwerking. Prenatale blootstelling aan dioxinen en dioxine-achtige PCB's hangt samen met een minder goede werking van het immuunsysteem. Prenatale blootstelling aan PCB's, dioxineachtige stoffen, lood en methykwik is geassocieerd met een minder goede werking van het zenuwstelsel van het ongeboren kind. En tenslotte hangt de prenatale blootstelling aan PCB's samen met een lager geboortegewicht.<sup>1</sup>

## 1.2 Werkwijze

Zoals in het werkwijzedocument is beschreven, is de commissie niet samengesteld om zelfstandige risicobeoordelingen uit te voeren.<sup>165</sup>

Daarom gaat de commissie uit van bestaande risicobeoordelingen die door andere Gezondheidsraadcommissies en de Europese



Voedselveiligheid Autoriteit EFSA zijn uitgevoerd. Wanneer die niet beschikbaar zijn, gebruikt de commissie risicobeoordelingen van andere organisaties (tabel 1).

**Tabel 1** Organisaties waarvan de commissie risicobeoordelingen heeft benut in het achtergronddocument over schadelijke stoffen en micro-organismen.

Uitgangspunt
<b>Nederland</b>
Gezondheidsraad (GR)
<b>Europa</b>
European Food Safety Authority (EFSA)
<b>Te benutten organisaties bij verouderde of geen beschikbare adviezen van GR en EFSA</b>
<b>Nederland</b>
Nederlandse Voedsel- en Waren Autoriteit (NVWA)
Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM)
<b>Europa</b>
Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail (ANSES), Frankrijk
Food Standards Agency, Verenigd Koninkrijk
Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR), Duitsland
Europese Commissie en Europees Parlement
<b>Verenigde Staten</b>
Food and Drug Administration (FDA)

Verder gaat de commissie na of er sinds de bewuste risicobeoordeling wetenschappelijke publicaties zijn verschenen over onderzoek naar blootstelling aan de stof bij zwangere vrouwen. Bijlage A bevat een overzicht van de gehanteerde zoekopdrachten in PubMed. Bij de evaluatie van het nieuwe onderzoek staat de vraag centraal of de resultaten

aanleiding vormen voor een nieuwe risicobeoordeling. Dit kan aan de orde zijn als er nieuw onderzoek is (bij mensen) dat laat zien dat er een hoog risico is op negatieve gezondheidssuitkomsten van blootstelling tijdens de zwangerschap en dat nog niet is meegewogen in de bestaande risicobeoordelingen. Waar mogelijk vat de commissie per onderwerp de conclusies uit de risicobeoordelingen en de gegevens over de inname samen in een tabel.

In dit achtergronddocument wordt de wetenschappelijke basis besproken die ten grondslag ligt aan de uiteindelijke voedingsaanbevelingen in het advies Voedingsaanbevelingen voor zwangere vrouwen. Aan het eind van elk hoofdstuk trekt de commissie een conclusie of een betreffend onderwerp wel of niet opgenomen dient te worden in het advies Voedingsaanbevelingen voor zwangere vrouwen.

De gebruikte systematiek is als volgt:

Zijn er specifieke risico's bekend voor de zwangerschap?

- Ja → Specifieke aanbeveling voor zwangere vrouwen formuleren. (d.w.z. een aanbeveling behouden als die al bestond bij het Voedingscentrum (Bijlage B); of een aanbeveling maken als die nog niet bestaat. Het gaat in dit document vooral om de vraag of we over een bepaald onderwerp een aanbeveling gaan doen in het kerndocument. Hoe die aanbeveling er precies uit gaat zien is een volgende stap. Een aanbeveling behouden betekent niet automatisch dat de



aanbeveling precies hetzelfde moet zijn als de toenmalige aanbeveling van het Voedingscentrum.)

- Nee → Geen aanbeveling voor zwangere vrouwen formuleren, tenzij er al een aanbeveling was van het Voedingscentrum (Bijlage B) EN er veel vragen over het onderwerp leven bij zwangere vrouwen. Dit laatste wordt bepaald op basis van expert judgement van de commissie.

Het formuleren van aanbevelingen gebeurt in het kerndocument (advies) zelf en niet in dit achtergronddocument.

### 1.3 Voedingsstofsupplementen, kruiden en andere plantaardige producten - wetgeving

Op Europees niveau is er uitgebreide regelgeving rond voedingsstof-supplementen. De regelgeving omtrent schadelijke stoffen in plantaardige producten wordt op nationaal niveau geregeld en kan per land verschillen. Bij de regulering van voedingsstofsupplementen als voedingsmiddel binnen de Europese Unie wordt onderscheid gemaakt tussen voedingsstofsupplementen (supplementen met vitamines en/of mineralen) en supplementen met stoffen die geen vitamine of mineraal zijn. De verantwoordelijkheid voor de veiligheid van supplementen ligt bij de producent, importeur, leverancier of distributeur.<sup>2</sup>

In Europese wetgeving is bepaald welke verbindingen mogen worden gebruikt in vitamine- en mineralensupplementen.<sup>3</sup> Daarnaast heeft de

EFSA bovengrenzen van inname vastgesteld voor vitamines en mineralen.<sup>4</sup> De Europese Commissie heeft echter nog geen maximum- en minimumgehalten aan vitamines en mineralen voor voedingsstof-supplementen bepaald. Daarom is op dit moment nationale wetgeving van kracht.<sup>5</sup>

Voor ingrediënten in supplementen die geen vitamine of mineraal zijn, zijn er op Europees niveau eveneens acties om consumenten te beschermen tegen potentiële gezondheidsrisico's. Zo wordt een lijst bijgehouden van stoffen waarvan is aangetoond dat ze een ongunstig effect hebben op de gezondheid of die daarvan worden verdacht. Stoffen waarvoor het bewijs voor een ongunstig effect sterk is, mogen niet worden toegevoegd aan supplementen of alleen onder bepaalde voorwaarden. Stoffen waarvoor het schadelijke effect nog door wetenschappelijke onzekerheid wordt omgeven, worden op een afzonderlijke lijst beschreven.<sup>6</sup>

Kruiden en andere plantaardige producten kunnen niet alleen in supplementen worden verwerkt, maar ook in andere producten, zoals in thee en andere voedingsmiddelen, kruidenextracten of etherische oliën. EFSA houdt informatie bij over kruiden en andere plantaardige producten (botanicals) die stoffen bevatten die mogelijk een gezondheidsprobleem kunnen vormen als ze in een voedingsmiddel of supplement worden verwerkt.<sup>7</sup>





In Nederland is de regelgeving omtrent schadelijke stoffen in plantaardige producten vastgelegd in het Warenwetbesluit Kruidenpreparaten.<sup>8</sup> Dit warenwetbesluit stelt regels voor het gebruik van kruiden in levensmiddelen zoals voedingssupplementen. Kruiden die in de keuken worden gebruikt om gerechten meer smaak te geven, vallen niet onder dit besluit.

De regelgeving heeft een rol gespeeld bij de selectie van onderwerpen die in dit achtergronddocument worden behandeld. De commissie merkt op dat voor een deel van de kruidenpreparaten (pillen, capsules of andere sterk geconcentreerde producten die gemaakt zijn van kruiden of planten of de essentiële oliën daarvan) geen wettelijke regelingen van kracht zijn. Juist in deze preparaten kan de concentratie van schadelijke stoffen hoog zijn. Daarom biedt de regelgeving over deze preparaten onvoldoende zekerheid voor het gebruik door zwangere vrouwen (zie ook hoofdstuk 8).





# 02 acrylamide



## 2.1 Samenvatting risicobeoordeling

Conclusie	Acrylamide kan het risico op kanker bij mensen verhogen.
Effectgrootte	Niet exact bekend.
Onderbouwing	Proefdieronderzoek. Onderzoek bij mensen is niet sluitend.
Nieuwe wetenschappelijke inzichten over de veiligheid	Nieuwe onderzoeken bij zwangere vrouwen vormen geen aanleiding voor een nieuwe risico-evaluatie.
Overschrijding van de bovengrens van inname	Er is geen bovengrens van inname vastgesteld.
Overige informatie	Omdat acrylamide niet volledig uit de voeding te bannen is, wordt ingezet op het verlagen van de gehalten in voedingsmiddelen en tips om minder van acrylamiderijke voedingsmiddelen te eten. Acrylamide kan de placenta passeren. <sup>9</sup>

## 2.2 Toelichting

In deze toelichting wordt uitgelegd hoe acrylamide ontstaat, wat de belangrijkste bronnen zijn en welke schadelijke effecten genoemd worden in risicobeoordelingen. Vervolgens wordt ingegaan op nieuwe wetenschappelijke bevindingen bij zwangere vrouwen en de inname van acrylamide.

### 2.2.1 Inleiding en begrippen

Acrylamide kan ontstaan als zetmeelrijke producten zonder water boven de 120 graden worden verhit. Het is onderdeel van de bruine kleur van bijvoorbeeld geroosterde boterhammen en gebakken aardappelen. Uit onderzoek met proefdieren is gebleken dat acrylamide schadelijk is voor dieren. Het gaat hierbij vooral om perifere neuropathie en neoplastische effecten. Bij mensen kan een hogere inname van de stof mogelijk schadelijk zijn.<sup>10</sup>

### 2.2.2 Bronnen van acrylamide

Producten waarin acrylamide voorkomt zijn bijvoorbeeld koffie, ontbijtkoek, ontbijtgranen, brood (vooral geroosterd), biscuits, crackers en gefrituurde aardappelproducten zoals friet en chips.<sup>10,11</sup>

### 2.2.3 Acrylamide tijdens de zwangerschap

#### EFSA-*risicobeoordeling*

In de EFSA-opinie over acrylamide uit 2015 staat een tweetal prospectieve cohortonderzoeken beschreven die beide een relatie vonden tussen de inname van acrylamide tijdens de zwangerschap en verminderde foetale groei, in termen van een lager geboortegewicht en een grote kans op een kind dat *small for gestational age* is (met een gewicht bij de geboorte onder het tiende percentiel voor de zwangerschapsduur). In één van de twee onderzoeken ging het ook om een kleinere hoofdomtrek.<sup>12,13</sup> In één van de twee onderzoeken is de blootstelling bepaald via een voedselfrequentie-vragenlijst bij 50.561 Noorse vrouwen; de odds ratio (OR) voor het krijgen van een kind dat *small for gestational age* was, bedroeg 1,11 (95%BI 1,02-1,21) voor vrouwen in het hoogste kwartiel van acrylamide-inname (> 14,5 ng/kcal/dag) ten opzichte van het laagste kwartiel (< 8,5 ng/kcal/dag) (5.188 cases in totaal).<sup>12</sup> In het andere onderzoek was de blootstelling aan acrylamide bepaald op basis van het gehalte aan acrylamide- en glycidamide<sup>a</sup>-hemoglobine-adducten in het bloed bij 1.101 vrouwen uit vijf

<sup>a</sup> Glycidamide is een metabooliet van acrylamide.



verschillende Europese landen die zwanger waren van één kind. Per 10 picomol per gram hemoglobine stijging in acrylamide-hemoglobine-adduct-gehalte was het relatieve risico (RR) 1,20 (95%BI 1,08-1,33) voor het krijgen van een kind dat *small for gestational age* was (72 cases); voor glycidamide-adducten was de RR 1,36 (95%BI 1,13-1,64).<sup>13</sup>

EFSA plaatst als kanttekeningen bij deze bevinding dat het verband ook zou kunnen worden verklaard door andere, onbekende factoren en dat er geen duidelijk biologisch mechanisme is dat dit verband verklaart. In ratten en muizen zijn wel tekenen van ontwikkelingstoxiciteit gezien (onder meer een enigszins verminderde toename in lichaamsgewicht), maar alleen bij niveaus van blootstelling waarbij ook toxische effecten bij de moeder optreden. Daarom is verondersteld dat de effecten op ontwikkeling het gevolg zijn van de toxische effecten bij de moeder. EFSA concludeert dat er nog teveel onzekerheden zijn om op grond van de cohortgegevens een risicobepaling uit te voeren.<sup>10</sup>

#### 2.2.4 Nieuwe wetenschappelijke ontwikkelingen

Sinds de publicatie van de EFSA opinie is er een Frans cohortonderzoek gepubliceerd naar de inname van acrylamide tijdens de laatste drie maanden van de zwangerschap en foetale groei (bijlage A).<sup>14</sup>

Het onderzoek omvatte 1.471 vrouwen met een mediane inname van 19,2 microgram per dag (interkwartiel range 11,8 tot 30,3 microgram per dag).

Kadawathagedara et al. vonden dat de inname van 10 microgram

acrylamide per dag samenhang met een hogere kans op een kind dat *small for gestational age* is (OR=1,11; 95%BI 1,03 tot 1,21) (177 cases). Ook was er een verband met een kleinere lengte bij geboorte (-0,05 cm; 95%BI -0,11 tot 0,00) en een trend richting een lichter geboortegewicht (-9,8 g; 95%BI -21,3 tot +1,7). Het verband met hoofdomtrek was niet statistisch significant.

Dit cohortonderzoek wijst dus in dezelfde richting als de twee cohortonderzoeken beschreven door EFSA voor de hogere kans op een kind dat *small for gestational age* is, terwijl resultaten voor hoofdomtrek en lengte bij de geboorte niet eenduidig zijn. De commissie plaatst enige kanttekeningen bij de bevindingen. In de cohortonderzoeken is de kans op residuele confounding namelijk niet uit te sluiten. Ook ontbreekt een mechanistische verklaring voor hoe acrylamide van invloed kan zijn op de ontwikkeling van het kind. Tenslotte betreft het zogenoemde 'kritische effect' (dit is het eerste schadelijke effect dat optreedt bij toenemende blootstelling aan de stof) van acrylamide de verhoging van de kans op kanker.

De commissie concludeert daarom dat het nieuwe wetenschappelijk onderzoek geen aanleiding is voor een nieuwe risicobeoordeling naar de inname van acrylamide tijdens de zwangerschap.



### 2.2.5 Gegevens over de inname van acrylamide tijdens de zwangerschap

De commissie heeft geen gegevens gevonden over de inname van acrylamide door zwangere vrouwen in Nederland, dan wel gegevens over vrouwen in de vruchtbare leeftijd. Wel is op grond van gegevens uit de voedselconsumptiepeiling bekend dat de mediane inname van acrylamide door volwassenen in de leeftijd van 19 tot 69 jaar 0,3 microgram per kg lichaamsgewicht per dag bedroeg. De 99<sup>e</sup> percentiel van blootstelling (P99) was 1,4 microgram per kg lichaamsgewicht per dag. Bij de onderzochte groep vormde de consumptie van friet de belangrijkste bron (32%), gevolgd door koffie (26%), chips (11%) en kruidkoek (7%).<sup>11</sup> Deze innamegegevens zijn mogelijk overschattingen, omdat gegevens over de acrylamidegehalten van voedingsmiddelen uit 2005/2006 stammen en er in de tussentijd acties zijn ondernomen om het acrylamidegehalte van voedingsmiddelen te verminderen.<sup>11</sup>

## 2.3 Conclusie van de commissie ten aanzien van aanbevelingen voor zwangere vrouwen

Acrylamide is een genotoxisch carcinogeen. Het *kritische effect* van acrylamide is de verhoging van de kans op kanker. Dit risico is niet specifiek gerelateerd aan de zwangerschap of de foetus en er is geen onderzoek naar de associatie tussen blootstelling van zwangere vrouwen en het risico op kanker in het nageslacht.

Voor acrylamide is daarnaast een verband met een zwangerschapsuitkomst gerapporteerd: in de EFSA-opinie over acrylamide uit 2015 staat een tweetal prospectieve cohortonderzoeken beschreven die beide een relatie vonden tussen de inname van acrylamide tijdens de zwangerschap en verminderde foetale groei, in termen van een lager geboortegewicht en een grotere kans op een kind dat *small for gestational age* (SGA) is. Na de publicatie van de EFSA opinie is nog een Frans cohortonderzoek gepubliceerd. De drie gerapporteerde cohortonderzoeken bij zwangere vrouwen rapporteren een statistisch significante associatie met een verhoogd risico op een SGA-baby (+11%, +11% en +20%) bij innames die lager liggen dan de gemiddelde inname in Nederland. EFSA plaatst als kanttekeningen bij deze bevinding dat het verband ook zou kunnen worden verklaard door andere, onbekende factoren en dat er geen duidelijk biologisch mechanisme is dat dit verband verklaart. EFSA concludeert dat er nog teveel onzekerheden zijn om op grond van de cohortgegevens een risicobepaling uit te voeren.<sup>10</sup>

Op basis van deze stand van wetenschap concludeert de commissie dat het advies voor zwangere vrouwen wat betreft acrylamide hetzelfde kan zijn als voor de bevolking als geheel: maak de blootstelling zo laag als redelijkerwijze bereikbaar is (ALARA = as low a reasonably achievable). Omdat er voor de zwangerschap mogelijk specifieke risico's zijn van acrylamide zal deze aanbeveling ook in het kerndocument worden opgenomen.



# 03 alcohol



### 3.1 Samenvatting risicobeoordeling

Conclusie	Alcoholconsumptie tijdens de zwangerschap hangt samen met een hoger risico op ongunstige zwangerschapsuitkomsten. De risico's zijn groter en ernstiger naarmate het alcoholgebruik hoger is. Ten aanzien van de laagste innameniveaus is het niet mogelijk om een niveau aan te geven waarbij met zekerheid is te zeggen dat alcoholconsumptie geen effect heeft op de vrucht.
Effectgrootte	De aard en omvang van de effecten hangen af van de blootstelling; de risico's nemen toe naarmate de alcoholconsumptie hoger is.
Onderbouwing	Cohort- en proefdieronderzoek.
Nieuwe wetenschappelijke inzichten met betrekking tot de veiligheid van een alcoholconsumptie tot en met één glas per dag.	Recent onderzoek vindt geen of een ongunstig verband tussen een alcoholinname tot en met één glas (10 g ethylalcohol) per dag tijdens de zwangerschap ten opzichte van geen of weinig alcohol en het risico op miskramen en een kind dat <i>small for gestational age</i> is. Het verband tussen een alcoholconsumptie tot 4 glazen per week en het risico op vroeggeboorte is niet eenduidig. Onderzoek naar bepaalde varianten van genen die coderen voor enzymen die een rol spelen in het alcoholmetabolisme laten zien dat een alcoholgebruik tot één glas per dag tijdens de zwangerschap een klein, maar potentieel ongunstig effect heeft op de cognitieve ontwikkeling van het kind, in termen van een lager IQ. In cohortonderzoek is er geen significant verband tussen een alcoholinname tot en met één glas per dag en cognitie, maar wel een verband tussen dit niveau van alcoholinname en een minder gunstige gedragsscore van het kind.
Inname van alcohol tijdens de zwangerschap	9% van de zwangere vrouwen gaf in 2015 aan alcohol te hebben gebruikt tijdens de zwangerschap, waarbij hoger opgeleiden dit vaker rapporteerden dan lager opgeleiden. Onderrapportage is hierbij niet uit te sluiten.
Overige informatie	Bij de Richtlijnen goede voeding 2015 wordt volwassenen aanbevolen geen alcohol te drinken, of in ieder geval niet meer dan één glas per dag. Dit advies gaat niet over zwangere vrouwen, noch over vrouwen die borstvoeding geven.

### 3.2 Toelichting

In deze tekst wordt als eerste het advies van de Gezondheidsraad uit 2005 over alcohol rond de zwangerschap besproken. Omdat de meeste

onzekerheid bestaat rond de effecten tot en met 1 glas per dag<sup>a</sup>, beperkt de commissie de evaluatie van nieuwe wetenschappelijke ontwikkelingen tot dit lage niveau van inname. Ook gaat zij in op het percentage vrouwen dat alcohol tijdens de zwangerschap gebruikt.

#### 3.2.1 Alcohol en zwangerschapsuitkomsten: advies Gezondheidsraad 2005

Het advies van de Gezondheidsraad luidt om tijdens de zwangerschap geen alcohol te drinken.<sup>16</sup> De raad concludeerde in dit advies dat bij consumptie van één tot twee standaard horecaglazen alcoholhoudende drank per dag (1 glas bevat 10 gram ethanol) een negatief verband met de psychomotorische ontwikkeling van het kind waarschijnlijk was en het risico van miskramen, foetale sterfte, vroeggeboorte en een laag geboortegewicht mogelijk verhoogd was. De aanwijzingen voor deze verbanden werden sterker bij gemiddeld gebruik van twee tot zes standaard horecaglazen per dag tijdens de zwangerschap.

Voor het verband met een alcoholinname tot één standaardglas per dag tijdens de zwangerschap waren de aanwijzingen zwakker: zo waren mogelijk de risico's van miskramen, foetale sterfte en vroeggeboorte verhoogd, werden mogelijk de spontane schokbewegingen en reacties

<sup>a</sup> In Richtlijnen goede voeding 2015 is een matige alcoholconsumptie gedefinieerd als een inname tot 15 gram alcohol per dag (1,5 glas). In het eerdere GR-advies over alcohol tijdens de zwangerschap wordt onderscheid gemaakt tussen mensen die tot 1 glas per dag drinken en 1 tot 2 glazen per dag. Trimbos definieert een lichte alcoholinname als 1 tot 8 glazen per week en een matige als 8 tot 14 glazen per week.<sup>15</sup>





van de foetus beïnvloed, en was mogelijk sprake van een negatieve invloed op de psychomotorische ontwikkeling van het kind na de geboorte. De raad concludeerde dat iedere vermindering van het alcoholgebruik leidt tot een vermindering van de risico's en dat het niet mogelijk was om voor de consumptie van alcoholhoudende drank een grens vast te stellen, waaronder met zekerheid gezegd kon worden dat er geen effect is op de vrucht en op de zwangerschap.

### 3.2.2 Nieuwe wetenschappelijke ontwikkelingen

Met het oog op de minder sterke bevindingen voor alcoholgebruik tot één glas per dag in het advies van de Gezondheidsraad uit 2005, richt de commissie zich bij de evaluatie van nieuwe wetenschappelijke ontwikkelingen op de laagste niveaus van inname (tot en met één glas per dag). Hierbij hanteert zij als uitkomstmaten het risico op miskramen en doodgeboorte, vroeggeboorte, een kind dat *small for gestational age* is en psychomotorische ontwikkeling, omdat daarvoor volgens het Gezondheidsraadadvies uit 2005 de duidelijkste aanwijzingen waren. De commissie beschrijft het risico op een kind dat *small for gestational age* is in plaats van het risico op een laag geboortegewicht, omdat de eerste een betere maat is voor groeivertraging.

Waar mogelijk drukt de commissie de alcoholinname in grammen uit. Echter, een deel van het onderzoek rapporteert de alcoholinname in eenheden van glazen. Navraag van het alcoholgebruik in glazen

(eenheden) zonder aanvullende informatie, levert een weinig nauwkeurige schatting van de blootstelling op. In Nederland bevat een 'standaardglas' alcoholische drank, ongeacht het type drank, in principe 10 gram alcohol (dat is ongeveer 12 mL); het standaardglas is dus kleiner naarmate het alcoholpercentage van de drank hoger is: bier 250 ml, wijn 100 ml, sterke drank 35 ml. De Britse standaardglazen zijn kleiner (8 gram/glas) dan de Nederlandse, terwijl de Amerikaanse juist groter zijn (14 gram/glas). Naast deze verschillen tussen landen in de hoeveelheid alcohol per standaardglas, wordt in de praktijk vaak meer dan de standaardhoeveelheid in een glas geschonken. Zo bevat een groot glas speciaal bier vaak 2 Nederlandse standaardglazen, en een groot glas wijn 2,5 standaardglazen.

Een ander aandachtspunt in het alcoholonderzoek is de gehanteerde referentiegroep. In sommige onderzoeken zijn dat de niet-drinkende zwangere vrouwen en in andere onderzoeken zwangere vrouwen die weinig tot niets drinken. Omdat mensen soms wegens gezondheidsklachten niet drinken, kan dit eveneens de interpretatie van de bevindingen bemoeilijken.

#### *Miskramen en doodgeboorte*

De commissie heeft een systematische review naar alcohol en foetale sterfte in termen van miskramen (overlijden tot 20 weken) en doodgeboorte (overlijden vanaf 20 weken) gevonden (bijlage A).<sup>17</sup> Henderson et al. (2007) hebben in hun systematische review naar





alcoholconsumptie tijdens de zwangerschap tot en met één glas per week en het risico op doodgeboorte drie cohortonderzoeken en een genest patiënt-controleonderzoek samengevat, maar geen meta-analyse uitgevoerd. In slechts één van de vier onderzoeken is gecorrigeerd voor potentiële confounders. Omdat dit onderzoek uit 2002 niet is verwerkt in het Gezondheidsraadadvies over alcohol uit 2005, wordt het hier alsnog beschreven. Kesmodel et al. (2002) vonden geen significant verband tussen een alcoholinname van 12 tot 24 gram per week en 25 tot 48 gram per week ten opzichte van minder dan 12 gram per week tijdens de eerste maanden van zwangerschap (mediaan 103 dagen) en het risico op foetale sterfte in het eerste of tweede trimester (RR=1,3; 95%BI 0,8-2,1). Bij een inname vanaf 60 gram per week was het risico significant hoger (RR=2,96; 95%BI 1,37-6,41) ten opzichte van minder dan 12 gram per week.<sup>17,18</sup>

Er zijn drie meer recente cohortonderzoeken naar het verband tussen een alcoholinname tot en met één glas per week en het risico op miskramen en doodgeboorte (bijlage A).<sup>19-21</sup> De bevindingen zijn samengevat in tabel 2. Andersen et al. (2012) vonden in een Deens cohort een verband tussen alcoholgebruik in het eerste trimester van de zwangerschap ten opzichte van geen alcohol en een hoger risico op foetale sterfte (miskramen en doodgeboorte gecombineerd), dat bij een gebruik van een 0,5 tot 1,5 glas per week niet significant was en vanaf 2 tot 3,5 glas per week wel. In subgroep analyses werd alleen een significant verband gevonden voor miskramen in het eerste trimester en tussen 13 en 16 weken, maar niet

voor latere miskramen (van 16 tot 22 weken) of doodgeboorte.<sup>19</sup>

Chiodo et al. (2012) hebben in een Amerikaans onderzoek bij Afro-Amerikaanse vrouwen het verband tussen alcoholinname in de eerste 20 weken van de zwangerschap en het risico op een miskraam (voor het einde van 20 weken zwangerschap) als een lineaire dosisresponsrelatie geanalyseerd. De auteurs vonden een significant verband tussen de inname per 28 gram alcohol per dag en het risico op een miskraam. De gemiddelde inname bedroeg circa 34 gram alcohol per dag. Het is onduidelijk of het verband getest is op lineariteit.<sup>21</sup>

Aliyu et al. (2008) vonden in een Amerikaans cohortonderzoek geen aanwijzingen voor een verband tussen 1-2 glazen of 3-4 glazen per week tijdens de zwangerschap ten opzichte van geen alcohol en het risico op doodgeboorte (vanaf 20 weken), terwijl een inname van 5 glazen per week of meer samenhang met een hoger risico op doodgeboorte, waarbij het risico groter was voor vroege doodgeboorte (tussen 22 en 28 weken; RR=1,8; 95%BI 1,2-1,7) dan late (vanaf 28 tot 44 weken; RR=1,2; 95%BI 1,0-1,6).<sup>20</sup>

Recente cohortonderzoeken rapporteerden dus geen verband of een ongunstig verband tussen een alcoholinname tot en met één glas per dag en het risico op miskramen en doodgeboorte. Bij innames van meer dan 1 glas per dag wordt het risico groter naarmate de inname toeneemt. De commissie concludeert dat dit recente onderzoek geen aanleiding vormt voor een nieuwe risicobeoordeling.



**Tabel 2** Cohortonderzoeken naar het verband tussen alcoholinname tot en met één glas per dag en het risico miskramen en doodgeboorte.

Auteur en jaartal	Alcoholinname: blootstelling versus controle	N deelnemers	N cases	RR schatting <sup>a</sup> (95%-BI)
Kesmodel 2002 <sup>18</sup>	12-24 g / week versus < 12 g / week	24.768	116 <sup>b</sup>	1,3 (0,8-2,0) voor miskramen in het eerste trimester 1,2 (0,9-1,7) voor miskramen in het tweede trimester
Kesmodel 2002 <sup>18</sup>	25-48 g / week versus < 12 g / week	24.768	116 <sup>b</sup>	0,8 (0,4-1,7) voor miskramen in het eerste trimester 1,1 (0,7-1,9) voor miskramen in het tweede trimester
Aliyu 2008 <sup>20</sup>	Drinken versus niet drinken	665.979	120	1,4 (1,2-1,7) voor doodgeboorte
Aliyu 2008 <sup>20</sup>	1-2 glazen / week versus niet drinken	665.979	62	1,1 (0,9-1,4) voor doodgeboorte
Aliyu 2008 <sup>20</sup>	3-4 glazen / week versus niet drinken	665.979	9	1,1 (0,6-2,1) voor doodgeboorte
Aliyu 2008 <sup>20</sup>	≥5 glazen / week versus niet drinken	665.979	15	1,7 (1,0-3,0) voor doodgeboorte
Andersen 2012 <sup>19</sup>	0,5 tot 1,5 glazen / week versus 0 glazen per week	91.843	3.595 <sup>b</sup>	1,08 (0,99-1,16) voor miskramen en doodgeboorte
Andersen 2012 <sup>19</sup>	2-3,5 glazen / week versus 0 glazen / week	91.843	3.595 <sup>b</sup>	1,42 (1,28-1,58) voor miskramen en doodgeboorte
Andersen 2012 <sup>19</sup>	≥4 glazen / week versus 0 glazen / week	91.843	3.595 <sup>b</sup>	2,07 (1,75-2,44) voor miskramen en doodgeboorte
Chiodo 2012 <sup>21</sup>	Per 28 g / dag <sup>c</sup>	302	23 <sup>b</sup>	2,37 (1,25-4,48) voor miskramen

BI, betrouwbaarheidsinterval; N, aantal; RR, relatief risico.

<sup>a</sup> Dit kan in de gebruikte artikelen ook een odds ratio (OR) of hazard ratio (HR) zijn.

<sup>b</sup> Totaal aantal miskramen en/of doodgeboortes in het hele cohort.

<sup>c</sup> In het artikel wordt het risico per ounce ethylalcohol per dag uitgedrukt. Een Amerikaans standaardglas (14 gram alcohol) bevat volgens de auteurs ruwweg een half ounce ethylalcohol.

<sup>d</sup> Gemeten over de hele zwangerschap; geschaald van 0-100.

### Vroeggeboorte

Er zijn twee recente systematische reviews en een gepoolde analyse naar het verband tussen een alcoholinname tot en met één glas per dag tijdens de zwangerschap en het risico op vroeggeboorte (< 37 weken) (bijlage A).<sup>22-24</sup> De bevindingen van Mamluk et al. (2017) en Strandberg-Larsen et al. (2017) zijn samengevat in tabel 3. Patra et al. (2011)<sup>22</sup> laat de commissie buiten beschouwing omdat de auteurs in hun systematische review de bevindingen van patiënt-controle- en cohortonderzoeken hebben gecombineerd. Indien beschikbaar geeft de commissie namelijk de voorkeur aan de systematische reviews van cohortonderzoeken omdat

die minder risico hebben op vertekende resultaten door recall bias. Mamluk et al. (2017)<sup>23</sup> hebben prospectieve cohortonderzoeken en quasi-experimentele onderzoeken samengevat naar het verband tussen een alcoholconsumptie van minder dan 32 gram per week (wat neerkomt op ruim drie alcoholconsumpties per week in Nederland) ten opzichte van geen alcohol drinken. De auteurs vonden geen significant verband met vroeggeboorte. Er was sprake van aanzienlijke heterogeniteit in vooral de grootte van het effect, die werd toegeschreven aan een Deens onderzoek waarin een risico werd gevonden dat beduidend hoger was dan in andere onderzoeken.



Strandberg-Larsen et al. (2017)<sup>24</sup> hebben een gepoolde analyse uitgevoerd van de individuele gegevens van negen Europese cohorten.

De gemiddelde inname van alcohol was laag, slechts 7% van de zwangere vrouwen dronk meer dan twee glazen alcohol per week.

Strandberg-Larsen et al. vonden dat een alcoholgebruik tot vier glazen per week samenhang met een significant lager risico op een vroeggeboorte en bij een gebruik vanaf zeven glazen per week met een niet-significant hoger risico. Vrouwen die geen alcohol gebruikten vormden de referentiegroep.

Gedurende de onderzoeksperiode nam het percentage vrouwen dat aangaf geen alcohol te drinken tijdens de zwangerschap toe met 36%: van 50% voor het jaar 2000, naar 61% in de periode 2000-2004 tot 86% in de periode 2005-2011. In alle onderzoeksperiodes was het verband hetzelfde.

De commissie heeft geen recentere cohortonderzoeken naar alcoholconsumptie tot en met één glas per dag en het risico op vroeggeboorte gevonden (bijlage A).

Het verband tussen een alcoholconsumptie tot vier glazen per week en het risico op vroeggeboorte is dus niet eenduidig: in een meta-analyse was er geen significant verband terwijl in een gepoolde analyse dit niveau van consumptie samenhang met een lager risico. De commissie concludeert dat deze recente onderzoeken naar een alcoholinname tot en met één glas per dag geen aanleiding vormen voor een nieuwe risicobeoordeling.

**Tabel 3** Resultaten van de meta-analyse van Mamluk e.a. (2017) en de gepoolde analyse van Standberg-Larsen e.a. (2017) van cohortonderzoeken naar het verband tussen een alcoholinname tot en met één glas per dag en het risico op vroeggeboorte.

Type onderzoek	N studies	N deelnemers	N cases	RR schatting <sup>a</sup> 95%-BI	Heterogeniteit (I <sup>2</sup> ), %
Meta-analyse <sup>23</sup>	8	Minstens 51.295	Minstens 2.061	1,07 (0,92-1,24) voor een alcoholinname van >0 tot ≤32 g/week versus geen	59
Gepoolde analyse <sup>24</sup>	9	193.747	8.787	0,92 (0,87-0,98) voor een alcoholinname van >0 tot <1 glas/week versus geen. 0,89 (0,81-0,96) voor een alcoholinname van 1 tot <2 glazen/week versus geen. 0,86 (0,76-0,97) voor een alcoholinname van 2 tot <3 glazen/week versus geen. 0,66 (0,52-0,84) voor een alcoholinname van 3 tot <4 glazen/week versus geen. 0,88 (0,66-1,18) voor een alcoholinname van 4 tot < 5 glazen/week versus geen. 0,89 (0,58-1,36) voor een alcoholinname van 5 tot <6 glazen/week versus geen. 0,84 (0,43-1,61) voor een alcoholinname van 6 tot <7 glazen/week versus geen. 1,25 (0,87-1,79) voor een alcoholinname van ≥7 glazen/week versus geen.	n.v.t.

BI, betrouwbaarheidsinterval; N, aantal; RR, relatief risico; n.v.t, niet van toepassing.

<sup>a</sup> Dit kan in de gebruikte artikelen ook een odds ratio (OR) of hazard ratio (HR) zijn.



### *Small for gestational age*

Er zijn twee recente systematische reviews en een gepoolde analyse naar het verband tussen een lage alcoholinname tijdens de zwangerschap en het risico op een kind dat *small for gestational age* is (bijlage A).<sup>22-24</sup>

De bevindingen van Mamluk et al. (2017) en Strandberg-Larsen et al. (2017) zijn samengevat in tabel 4. Patra et al. (2011)<sup>22</sup> laat de commissie buiten beschouwing omdat de auteurs in hun systematische review de bevindingen van patiënt-controle- en cohortonderzoeken hebben gecombineerd. Indien beschikbaar geeft de commissie namelijk de voorkeur aan de systematische reviews van cohortonderzoeken omdat die minder risico hebben op vertekende resultaten door recall bias.

Mamluk et al. vonden dat een lage alcoholconsumptie tot en met 32 gram per week samenhang met een 8% hoger risico op een kind dat *small for gestational age* is ten opzichte van geen alcohol. Hierbij was er geen sprake van heterogeniteit. Wel werden de resultaten vooral gestuurd door een Amerikaans onderzoek: 95% van de deelnemers in de meta-analyse bestond uit deelnemers aan dat onderzoek.<sup>23</sup>

Strandberg-Larsen et al. vonden in hun gepoolde analyse dat het relatieve risico op een kind dat *small for gestational age* was rond de 1 lag bij een consumptie tot vier glazen per week en toenam vanaf vier glazen per week, waarbij het risico significant hoger was vanaf zeven glazen per week. Vrouwen die geen alcohol gebruikten vormden de referentiegroep.

De publicatie bevat echter geen definitie van hoeveel alcohol een glas bevat.

Gedurende de inclusieperiode nam het percentage vrouwen dat aangaf geen alcohol te drinken tijdens de zwangerschap toe met 36%: van 50% voor het jaar 2000, naar 61% in de periode 2000-2004 tot 86% in de periode 2005-2011. De associatie met het risico op een kind dat *small for gestational age* is veranderd door de tijd: voor 2000 hing zowel de consumptie van twee tot drie als drie of meer glazen alcohol per week samen met een hoger risico, terwijl er in latere periodes geen verband was. Het was niet mogelijk bias veroorzaakt door de periode te scheiden van bias veroorzaakt door de cohorten. Hiervoor waren er te weinig cohorten die over meerdere periodes gegevens hadden. Op grond van het effect van de periode in relatie tot het risico op een kind dat *small for gestational age* is, concludeerden de auteurs dat deze waargenomen verbanden vertekend waren, waardoor het niet goed mogelijk was om een uitspraak te doen over de veiligheid van een lage alcoholconsumptie tijdens de zwangerschap.<sup>24</sup>

De commissie heeft geen additionele recente cohortonderzoeken naar alcoholconsumptie tot en met één glas per dag en het risico op een kind dat *small for gestational age* is gevonden (bijlage A).



Het verband tussen een alcoholconsumptie tot vier glazen per week en het risico op een kind dat *small for gestational age* is, is dus niet eenduidig: het hing in een meta-analyse namelijk samen met een hoger risico en in een gepoolde analyse was er geen significant verband.

Vanaf één glas per dag was het risico significant verhoogd. De commissie concludeert dat dit recente onderzoek geen aanleiding vormt voor een nieuwe risicobeoordeling.

### Cognitie en gedrag

De commissie heeft twee recente meta-analyses gevonden naar het verband tussen een alcoholconsumptie tot en met één glas per dag

tijdens de zwangerschap en cognitieve ontwikkeling en gedrag van het kind (bijlage A).<sup>23,25</sup> Flak et al. (2013) vatten zeven onderzoeken samen naar cognitieve ontwikkeling en drie naar gedrag. Mamluk et al. (2015) beschreven twee onderzoeken naar cognitieve ontwikkeling (waarvan er een ook door Flak et al. is samengevat) en twee naar gedrag.<sup>23,25</sup> Omdat de overlap tussen de systematische reviews beperkt was tot één onderzoek, beschrijft de commissie de uitkomsten van beide reviews. Het gebrek aan overlap kan worden verklaard doordat Mamluk et al. als inclusie criterium hanteerde dat de alcoholinname kan worden omgerekend naar gram alcohol per week, terwijl Flak et al. ook onderzoeken opnamen die uitgingen van het aantal glazen per week.

**Tabel 4** Resultaten van de meta-analyse van Mamluk e.a. (2017) en de gepoolde analyse van Standberg-Larsen e.a. (2017) van cohortonderzoeken naar het verband tussen een alcoholinname tot en met één glas per dag en het risico op een kind dat *small for gestational age* is.

Type onderzoek	N studies	N deelnemers	N cases	RR schatting <sup>a</sup> 95%-BI	Heterogeniteit (I <sup>2</sup> ), %
Meta-analyse <sup>23</sup>	7	minstens 15.295	minstens 825	1,08 (1,02-1,14) voor een alcoholinname van >0 tot ≤32 g/week versus geen.	59
Gepoolde analyse <sup>24</sup>	9	193.747	18.544	1,00 (0,96-1,05) voor een alcoholinname van >0 tot <1 glas/week versus geen. 0,95 (0,90-1,01) voor een alcoholinname van 1 tot <2 glazen/week versus geen. 0,97 (0,89-1,06) voor een alcoholinname van 2 tot <3 glazen/week versus geen. 1,03 (0,91-1,17) voor een alcoholinname van 3 tot <4 glazen/week versus geen. 1,13 (0,93-1,36) voor een alcoholinname van 4 tot < 5 glazen/week versus geen. 1,12 (0,85-1,48) voor een alcoholinname van 5 tot <6 glazen/week versus geen. 1,37 (0,93-2,02) voor een alcoholinname van 6 tot <7 glazen/week versus geen. 1,40 (1,10-1,77) voor een alcoholinname van ≥7 glazen/week versus geen.	n.v.t.

BI, betrouwbaarheidsinterval; N, aantal; RR, relatief risico; n.v.t, niet van toepassing.

<sup>a</sup> Dit kan in de gebruikte artikelen ook een odds ratio (OR) of hazard ratio (HR) zijn.





Flak et al. hebben alcoholgebruik ingedeeld in een alcoholconsumptie tot 41 gram per week, tot 82 gram per week en tot 82 gram per week waarbij op zijn minst een aantal personen meer dan 41 gram per week consumeerden (tabel 5). Wanneer Flak et al. alle onderzoeken, ongeacht kwaliteit, samenvatten, waren er geen significante verbanden tussen alcoholconsumptie tot 41 of 82 gram per week ten opzichte van geen alcohol en uiteenlopende neuropsychologische uitkomsten (cognitie, gedrag, aandacht, visuele en motorische ontwikkeling en taalvaardigheid). Wel vonden Flak et al. op basis van drie cohortonderzoeken van goede kwaliteit, met correctie voor onder meer sociaaleconomische status, een significant verband tussen een alcoholconsumptie tot 82 gram per week (waarbij minstens een aantal vrouwen meer dan 41 gram per week consumeerden) en ongunstig gedrag van het kind. In elk van de drie onderzoeken was echter een andere vragenlijst gebruikt.<sup>25</sup>

**Tabel 5** Resultaten van de meta-analyse van Flak et al. (2013)<sup>25</sup> van cohortonderzoeken naar het verband tussen een alcoholinname van >0 tot 82,2 gram per week versus 0 gram per week en gedragsscores en cognitieve scores van het kind.

Uitkomst	N studies	N deelnemers	Cohen's d (95%-BI)	Heterogeniteit (I <sup>2</sup> ), %
Gedrag	3	circa 11.900 <sup>a</sup>	-0,15 (-0,28 tot -0,03)	0
Cognitie	8	circa 10.000 <sup>b</sup>	0,04 <sup>c</sup> (0,00 tot 0,08)	0

BI, betrouwbaarheidsinterval; N, aantal.

<sup>a</sup> Kinderen tussen de 9 maanden en 5 jaar oud.

<sup>b</sup> Kinderen tussen de 6 maanden en 14 jaar oud.

<sup>c</sup> Kinderen tussen de 9 maanden en 14 jaar oud.

In de systematische review van Mamluk et al. werd het verband tussen een alcoholconsumptie tot en met 32 gram per week en het risico op cognitieve beperkingen, gedragsproblemen en vertraagde ontwikkeling samengevat.<sup>23</sup> De onderzoekers concludeerden dat de meeste onderzoeksresultaten niet middels meta-analyse konden worden samengevat door uiteenlopende uitkomstmaten of door onvolledigheid van de gepubliceerde gegevens. Zo waren er bijvoorbeeld enkele cohortonderzoeken met gedragsuitkomsten die geen aanwijzingen vinden voor een verband met internaliserende problemen (RR 1,01; 95%BI 0,98-1,04; twee cohortonderzoeken) en of externaliserende problemen (OR 0,97; 95%BI 0,93-1,01; drie cohortonderzoeken). Een ander cohortonderzoek dat naar gedragsproblemen en hyperactiviteit (in hetzelfde externaliserende domein) heeft gekeken vond daarentegen een verband tussen een alcoholconsumptie tot en met 32 gram per week en een hoger risico. Dit laatste onderzoek kon echter door verschil in uitkomstmaten niet worden gecombineerd in de meta-analyse.

De commissie heeft één recenter cohortonderzoek gevonden (bijlage A). Eilertsen et al. (2017) hebben het verband tussen gebruik van alcohol tijdens de zwangerschap en het risico op ADHD-symptomen en diagnose onderzocht.<sup>26</sup> De auteurs maakten echter geen onderscheid in de hoeveelheid alcohol die tijdens de zwangerschap is geconsumeerd. Daarom geeft dit onderzoek geen informatie over het verband tussen een alcoholconsumptie tot en met één glas per week en het risico op ADHD-



symptomen of diagnose en laat de commissie het onderzoek verder buiten beschouwing.

#### *Mendeliaanse randomisatie studie en meconium studies naar alcohol en cognitie*

In een publicatie over het Britse ALSPAC-cohort is het effect van genetische varianten bij de moeder als indicator van de prenatale alcoholblootstelling op de behaalde schoolprestatie bij het kind onderzocht. Deze publicatie geeft een Mendeliaanse randomisatieschatting die op een klein, maar potentieel ongunstig effect duidt van een kleine toename in prenatale alcoholblootstelling op de behaalde schoolopleiding op 14 tot 16-jarige leeftijd.<sup>27</sup> Meconium studies wijzen in dezelfde richting.<sup>28-30</sup>

#### *Causaliteit*

Een beperking bij de cohortonderzoeken naar alcoholinname is, dat ook het alcoholgebruik tijdens de borstvoedingsperiode en andere leefstijlfactoren van moeder en kind van invloed kunnen zijn op de cognitieve ontwikkeling en het gedrag van het kind. Omdat hiervoor in bovenstaande onderzoeken niet of beperkt is gecorrigeerd, is niet met zekerheid te zeggen of de verbanden met betrekking tot cognitie en gedrag vertekend zijn of daadwerkelijk oorzakelijk zijn.

Wel wijst een onderzoek naar het effect van bepaalde genetische varianten in die richting. In het Britse ALSPAC-cohort hingen vijf varianten van genen die coderen voor enzymen die een rol spelen in het alcohol-

metabolisme samen met een lager IQ van het kind op achtjarige leeftijd bij vrouwen die één tot zes glazen per week dronken. Er was geen verband bij kinderen van moeders die niet dronken tijdens de zwangerschap. Deze bevinding ondersteunt de hypothese dat alcoholgebruik gedurende de zwangerschap samenhangt met een lager IQ van het kind.<sup>31</sup>

### **3.2.3 Gegevens over alcoholgebruik tijdens de zwangerschap**

Gegevens uit een landelijke peiling van 2015 laten zien dat het percentage vrouwen dat aangeeft alcohol te gebruiken tijdens de zwangerschap is gedaald van 22% in 2007 en 19% in 2010 naar 9% in 2015. Het percentage vrouwen dat aangaf alcohol te hebben gedronken tijdens de zwangerschap nam toe met het opleidingsniveau. In 2015 gaf een kleine 8% van de lager opgeleide vrouwen dat aan, ruim 8% van de vrouwen met een gemiddeld opleidingsniveau en 12% van de hoger opgeleide vrouwen. Het verschil tussen de vrouwen met een gemiddelde en hoge opleiding was significant. De gegevens zijn verzameld met een vragenlijst die na de bevalling is afgenomen. Omdat er meer hoger opgeleide vrouwen dan lager opgeleide vrouwen hebben gereageerd, zijn de percentages gewogen voor opleidingsniveau. Wel geven de auteurs aan dat onderrapportage onvermijdelijk is.<sup>32</sup>





### 3.3 Conclusie van de commissie ten aanzien van aanbevelingen voor zwangere vrouwen

Recente onderzoeken over alcoholgebruik tijdens de zwangerschap vinden geen verband of een ongunstig verband tussen een alcoholinname tot en met één glas per dag tijdens de zwangerschap ten opzichte van geen of weinig alcohol en het risico op miskramen en een kind dat *small for gestational age* is. Vanaf meer dan een glas per dag nemen deze beide risico's toe naarmate de inname stijgt.

Het verband tussen een alcoholconsumptie tot 4 glazen per week en het risico op vroeggeboorte is niet eenduidig.

Onderzoek naar bepaalde varianten van genen die coderen voor enzymen die een rol spelen in het alcoholmetabolisme laten zien dat een alcoholgebruik tot één glas per dag tijdens de zwangerschap een klein, maar potentieel ongunstig effect heeft op de cognitieve ontwikkeling van het kind, in termen van een lager IQ. In cohortonderzoek is er geen significant verband gevonden tussen een alcoholinname tot en met één glas per dag en cognitie, maar wel tussen dit niveau van alcoholinname en een minder gunstige gedragsscore van het kind.

De commissie concludeert dat het ook met het recente onderzoek niet mogelijk is om een innameniveau aan te geven waarbij met zekerheid is te zeggen dat alcoholconsumptie geen effect heeft op de vrucht. Er is geen aanleiding voor een nieuwe risicobeoordeling en de aanbeveling om geen alcohol te consumeren tijdens de zwangerschap blijft gehandhaafd. Deze aanbeveling zal ook in het kerndocument worden opgenomen.



# 04 cafeïne



## 4.1 Samenvatting risicobeoordeling

Conclusie	Een inname van meer dan 200 mg cafeïne per dag tijdens de zwangerschap gaat gepaard met een hoger risico op groeibeperkingen (foetale groeirestrictie en kinderen die <i>small for gestational age</i> zijn) en miskramen/doodgeboorte.
Effectgrootte	Risico op groeivertraging: OR=1,5 bij 200-299 mg per dag ten opzichte van minder dan 100 mg per dag. <sup>33</sup> Risico op een kind dat <i>small for gestational age</i> is, is significant hoger bij een inname tussen de 50 en 200 mg cafeïne per dag ten opzichte van minder dan 50 mg per dag (OR varieerde van 1,09 tot 1,18). Het risico op een kind dat <i>small for gestational age</i> is neemt sterk toe bij een inname van meer dan 200 mg per dag (OR varieerde van 1,27 tot 1,62). <sup>34</sup>
Onderbouwing	Cohortonderzoek, patiënt-controleonderzoek.
Nieuwe wetenschappelijke inzichten met betrekking tot ongunstige effecten van cafeïne tijdens de zwangerschap	Er zijn geen nieuwe inzichten met betrekking tot groeibeperkingen. Onderzoek naar miskramen en doodgeboorte vormt eveneens geen aanleiding voor het uitvoeren van een nieuwe risico-evaluatie.
Overschrijding van de bovengrens van inname	Circa 40% van de zwangere vrouwen heeft een cafeïne inname van meer dan 200 mg per dag. <sup>35</sup>
Overige informatie	Geen.

## 4.2 Toelichting

Hieronder wordt ingegaan op bronnen van cafeïne, eerdere risico-beoordelingen, nieuwe wetenschappelijke ontwikkelingen en de huidige inname van cafeïne door zwangere vrouwen.

### 4.2.1 Bronnen van cafeïne

Cafeïne zit in koffie, energiedranken en -shots, thee, ijsthee, cola, chocolade en chocolademelk, drankjes met guarana, bepaalde soorten kauwgom, snoep, (sport)supplementen en pijnstillers, en water waaraan

cafeïne en daarnaast vaak ook smaken of vitaminen zijn toegevoegd. Koffie en energiedranken en -shots leveren veel cafeïne; zwarte en groene thee bevatten circa 65% minder cafeïne dan koffie.

### 4.2.2 Ongunstige effecten van cafeïne tijdens de zwangerschap

Het Voedingscentrum baseert zijn advies op een advies van de Britse voedselveiligheidsautoriteit (*UK Food Standards Agency*) uit 2008, waarin zwangere vrouwen wordt aanbevolen het gebruik van cafeïnerijke producten te beperken tot minder dan 200 mg cafeïne per dag.<sup>36</sup> Dit is gebaseerd op Brits cohortonderzoek waaruit bleek dat een hoge cafeïne inname (meer dan 200 mg per dag) samenhangt met een hoger risico op foetale groeirestrictie. Foetale groeirestrictie was gedefinieerd als een geboortegewicht onder het 10<sup>e</sup> percentiel gecorrigeerd voor lengte, gewicht, etniciteit en pariteit van de moeder en geslacht van het kind.<sup>33</sup> Er is verder enig bewijs volgens de *UK Food Standards Agency* dat suggereert dat een hoge cafeïne inname kan leiden tot een miskraam.<sup>36</sup>

### 4.2.3 Meer recente richtlijnen over cafeïne

#### *EFSA-opinie over cafeïne (2015)*

De Europese voedselveiligheidsautoriteit EFSA kwam in 2015 tot de vergelijkbare conclusie als de Britse *Food Standards Authority* dat een gebruikelijke inname tot 200 milligram cafeïne per dag tijdens de zwangerschap niet gepaard gaat met zorgen over de veiligheid voor de foetus.<sup>37</sup> Deze conclusie is gebaseerd op twee grote prospectieve



cohortonderzoeken waarin een dosisafhankelijk verband bestond tussen de cafeïne-inname tijdens de zwangerschap en het risico op foetale groeirestrictie en kinderen die *small for gestational age* zijn (minder dan -2 standaarddeviaties of kleiner dan het 10<sup>e</sup> percentiel).<sup>33,34</sup> De keuze voor deze twee uitkomstmaten werd ingegeven door eerdere risicobeoordelingen van cafeïne die door andere organisaties zijn uitgevoerd. Daaruit kwam naar voren dat het verband met andere zwangerschap-gerelateerde uitkomsten minder consistent was.

In de EFSA-opinie wordt beschreven dat de cafeïne inname samenhangt met een hoger risico op foetale groeirestrictie en kinderen die *small for gestational age* zijn in de twee cohortonderzoeken, waarbij er geen aanwijzingen waren voor een drempelwaarde. Het risico werd echter pas klinisch relevant vanaf een inname van 200 mg cafeïne per dag. Het risico op een miskraam of op doodgeboorte werd ook bekeken. Daarbij werd het effect klinisch relevant geacht bij 300 mg cafeïne per dag. Omdat dit hoger is dan de eerder vastgestelde 200 mg cafeïne per dag, gaat EFSA in de conclusies niet meer in op deze bevinding.

In het ene onderzoek (n = 2,635) was het risico op foetale groeirestrictie pas significant hoger bij een inname van meer dan 200 mg cafeïne per dag (OR=1,5 bij 200-299 mg per dag ten opzichte van <100 mg per dag). Het moment in de zwangerschap waarop cafeïne werd genuttigd was daarbij niet van invloed.<sup>33</sup> In het andere onderzoek (n = 59,123) is het risico op *small for gestational age* significant hoger bij een inname tussen

de 50 en 200 mg cafeïne per dag ten opzichte van minder dan 50 mg per dag (OR varieerde van 1,09 tot 1,18), waarbij het risico sterk toeneemt bij een inname van meer dan 200 mg per dag (OR varieerde van 1,27 tot 1,62). Het cafeïne gebruik werd gemeten over de eerste vijf maanden van de zwangerschap.<sup>34</sup>

Verder beschrijft EFSA één RCT waarin het verminderen van de cafeïne inname van ongeveer 300 mg per dag naar ongeveer 100 mg per dag in het derde trimester van de zwangerschap niet van invloed was op de groei van de foetus (zowel geboortegewicht als het risico op *small for gestational age*).<sup>38</sup>

Het EFSA-panel merkt op dat prospectieve cohortonderzoeken geen oorzakelijk verband kunnen aantonen. In de context van de veiligheidsbeoordeling veronderstelt het panel toch dat de relatie oorzakelijk is, met het oog op de consistentie van de associatie, de dosis-respons relatie in beide onderzoeken en de plausibiliteit van de verklaring voor de manier waarop cafeïne de foetale ontwikkeling kan beïnvloeden.<sup>37</sup>

#### 4.2.4 Nieuwe wetenschappelijke ontwikkelingen rond het effect van cafeïne op vertraagde groei en miskraam

De commissie heeft met een search in PubMed recente artikelen gezocht over het effect van cafeïne op het risico op vertraagde groei en miskraam (bijlage A). De commissie heeft zich gericht op deze uitkomstmaten,



omdat deze in de risicobeoordelingen van EFSA en de *UK Food Standards Agency* centraal stonden. Bij vertraagde groei gaat het specifiek om foetale groeivertraging en kinderen die bij de geboorte *small for gestational age* zijn. Het risico op een laag geboortegewicht is buiten beschouwing gelaten, omdat de betekenis van deze uitkomstmaat voor de gezondheid van het kind minder sterk is.

#### *Foetale groeirestrictie en small for gestational age*

In het jaar dat EFSA's risicobeoordeling is verschenen (2015) en de jaren erna, zijn verschillende meta-analyses verschenen naar effecten van cafeïne op groei.<sup>39-43</sup>

Jahanfar et al. (2015) vatten RCT's samen naar het effect van het beperken van cafeïne inname op perinatale en zwangerschapsuitkomsten.<sup>39</sup> Omdat de auteurs wat betreft groeivertraging dezelfde RCT beschreven als EFSA in haar *scientific opinion*, blijft deze meta-analyse hier verder buiten beschouwing.<sup>37,38</sup>

In twee reviews van reviews verwijzen Poole et al. (2017) naar de systematische review van Rhee et al. (2015) en Grosso et al. (2017) naar systematische reviews van Rhee et al. (2015) en Chen et al. (2014).<sup>40-42,44</sup> Rhee et al. (2015) en Chen et al. (2014) vatten cohortonderzoeken en patiënt-controleonderzoeken samen naar het verband tussen de inname van cafeïne tijdens de zwangerschap en het risico op een laag

geboortegewicht. Omdat de auteurs het verband met groeivertraging of krijgen van een kind dat *small for gestational age* is niet hebben onderzocht, laat de commissie deze systematische reviews buiten beschouwing.<sup>40,44</sup>

In de systematische review van Wikoff et al. (2017) wordt het verband samengevat tussen een inname van meer dan 300 mg cafeïne per dag ten opzichte van minder dan 300 mg cafeïne per dag op foetale groei. Omdat deze afkapwaarde hoger ligt dan de bovengrens van inname van 200 mg cafeïne per dag, levert deze systematische review geen nieuwe informatie over verbanden rond dit niveau van inname. Daarom laat de commissie ook deze systematische review buiten beschouwing.<sup>43</sup>

Er zijn sinds begin 2015 twee individuele cohortonderzoeken verschenen naar het verband tussen de cafeïne inname tijdens de zwangerschap en het risico op een kind dat *small for gestational age* is.<sup>35,45</sup> Geen van beide cohortonderzoeken vond een significant verband (tabel 6). Hierbij kan mogelijk meespelen dat het aantal cases zowel in het Japanse als het Nederlandse cohortonderzoek gering was.



**Tabel 6** Cohortonderzoeken naar het verband tussen cafeïne inname en het risico op kind dat *small for gestational age* is.

Cohort	n/N cafeïne	n/N controle	Schatting RR <sup>a</sup> 95%-BI
Osaka Maternal and Child Health Study 2015 <sup>45</sup>	20/215	15/214	1,52 (0,72-3,18) voor een cafeïne inname van 175-257 versus <175 mg/dag
Osaka Maternal and Child Health Study 2015 <sup>45</sup>	18/215	15/214	1,19 (0,59-2,55) voor een cafeïne inname van 258-372 versus < 175 mg/dag
Osaka Maternal and Child Health Study 2015 <sup>45</sup>	14/214	15/214	1,11 (0,49-2,52) voor een cafeïne inname van ≥373 versus < 175 mg/dag cafeïne
Osaka Maternal and Child Health Study 2015 <sup>45</sup>	n.g. <sup>b</sup>	n.g.	1,05 (0,89-1,25) per 100 mg cafeïne/dag
Wheezing-Illness Study Leidsche Rijn 2017 <sup>35</sup>	n.g. <sup>c</sup>	n.g.	0,92 (0,71-1,19) per 100 mg cafeïne/dag

BI, betrouwbaarheidsinterval; n/N, aantal cases/totale aantal deelnemers; n.g., niet gerapporteerd; RR, relatief risico; n.v.t., niet van toepassing.

<sup>a</sup> Dit kan in de gebruikte artikelen ook een odds ratio (OR) of hazard ratio (HR) zijn.

<sup>b</sup> 7,8% van de totaal 858 geboren kinderen was *small for gestational age*.

<sup>c</sup> Er waren 29 gevallen van *small for gestational age* onder de 847 geboren kinderen.

Aan het einde van het adviestraject werd door de commissie een nieuwe review opgemerkt: James (2020).<sup>46</sup> De auteur van het review concludeert dat er geen veilige drempelwaarde te bepalen is voor de inname van cafeïne. Het gaat echter om een narratief review en geeft dus geen systematisch overzicht van de literatuur. De commissie gebruikt het artikel daarom slechts om nog niet eerder gevonden cohortonderzoeken te identificeren. Eén cohortonderzoek dat door James (2020) werd gevonden, was nog niet in beeld bij de commissie. Het gaat om het onderzoek van Kobayashi et al. (2019).<sup>47</sup> De overige artikelen die James (2020)

includeert waren al in eerdere documenten beschreven die door de commissie gebruikt zijn.

Kobayashi et al. (2019) rapporteert resultaten over *small for gestational age* op basis van de *Japan Environment and Children's Study*.<sup>47</sup> Zij vinden een statistisch significante associatie met een verhoogd risico op een kind dat klein is voor de zwangerschapsduur vanaf een inname van 87 milligram cafeïne per dag ten opzichte van een inname onder de 87 milligram per dag (RR 1.07; 95%BI 1.00-1.15). De commissie beoordeelt de resultaten van het onderzoek echter als niet goed bruikbaar om mee te wegen vanwege de methodologische kanttekeningen die ze bij dit onderzoek plaatst. Zo is er sprake van potentiële vertekening van de resultaten door ongemeten confounding, mogelijk door roken verwacht de commissie. Ook de auteurs zelf hebben hierdoor minder vertrouwen in hun resultaten. Daarnaast vindt de commissie het onderzoek niet relevant voor de Nederlandse context omdat de onderzochte voornaamste bron van cafeïne (groene thee) in het onderzoek sterk afwijkt van gebruikelijke cafeïne bronnen in Nederland en omdat de zwangerschapskenmerken van de onderzochte populatie sterk afwijken van de Nederlandse situatie.

De commissie concludeert dat de nieuwe publicaties geen aanleiding vormen voor een nieuwe risicobeoordeling.





### *Medeliaanse randomisatie studie naar foetale groei*

Sasaki et al. (2017) bestudeerden in een prospectief cohortonderzoek of genetische variatie in CYP1A2, een enzym dat cafeïne afbreekt, van invloed was op de groei van de foetus. In het cohort werd er geen verband gevonden tussen cafeïne inname en gemiddelde lengte of gewicht bij geboorte (noch in het gehele cohort, noch in de subgroepen opgesplitst naar CYP1A2-genotype).<sup>48</sup> Omdat dit slechts een cohortonderzoek betreft, is de commissie van mening dat er eerst meer onderzoek nodig is voordat een conclusie kan worden getrokken.

### *Miskramen*

Er zijn drie reviews van systematische reviews over het verband tussen cafeïne inname en het risico op miskramen en doodgeboorte.<sup>41-43</sup>

De *umbrella reviews* van Grosso et al. (2017)<sup>42</sup> en Poole et al. (2017)<sup>41</sup> beschrijven de systematische review van Li et al. (2015).<sup>48</sup>

In de publicatie van Wikoff et al. (2017)<sup>43</sup> werd het verband samengevat tussen een inname van meer dan 300 mg cafeïne per dag ten opzichte van minder dan 300 mg cafeïne per dag op herhaalde miskramen. Omdat deze afkapwaarde hoger ligt dan de bovengrens van inname van 200 mg cafeïne per dag, levert deze systematische review geen nieuwe informatie over verbanden rond dit niveau van inname. Daarom laat de commissie deze systematische review buiten beschouwing.

Naast de systematische review van Li et al. (2015)<sup>48</sup> zijn er nog twee systematische reviews van Chen et al. (2015)<sup>49</sup> en Lyngso et al. (2017).<sup>50</sup> Lyngso et al. (2017) vatten drie cohortonderzoeken samen met een aantal patiënt-controleonderzoeken.<sup>50</sup> Twee van de drie cohortonderzoeken zijn ook samengevat door Li et al. (2015) in combinatie met zes andere cohortonderzoeken.<sup>48</sup> Chen et al. (2015) vatten dertien cohortonderzoeken samen<sup>49</sup>, waarbij er zes overlappen met Li et al. (2015). Omdat de overlap tussen Chen et al. (2015) en Li et al. (2015) slechts gedeeltelijk is beschrijft de commissie de bevindingen van beide systematische reviews hieronder. Ook beschrijft de commissie een cohortonderzoek van meer recente datum (tabel 7).

Chen et al. (2015) hebben voor de cafeïne inname gebruik gemaakt van onderzoeken waarin de inname van cafeïne of koffie is gerapporteerd, waarbij de cafeïne inname in sommige gevallen door Chen et al. (2015) is uitgerekend op basis van de gerapporteerde koffieconsumptie. Li et al. (2015) presenteren twee meta-analyses, één over koffieconsumptie en één over cafeïne inname, uitgaande van de blootstelling zoals die in het oorspronkelijke onderzoek is gerapporteerd. De meta-analyse van Li et al. (2015) over cafeïne betreft dus de cohortonderzoeken waarin bevindingen op basis van de inname van cafeïne zijn gepresenteerd; slechts twee van de tien cohortonderzoeken in hun meta-analyse over cafeïne inname komen ook voor in hun meta-analyse over koffieconsumptie en beide onderzoeken zijn relatief klein (Fenster 1997 en Savitz 2008), daardoor





zijn deze twee meta-analyses van Li et al. nagenoeg onafhankelijk van elkaar. De bevindingen over koffieconsumptie en cafeïne laten associaties in dezelfde richting zien met het risico op miskramen en doodgeboorte en versterken elkaar dus. Hieronder zijn de bevindingen over cafeïne gepresenteerd. De bevindingen over koffie staan in het achtergronddocument *Health effects of food consumption and dietary patterns during pregnancy*.<sup>166</sup>

Chen et al. (2015) vonden dat de inname van cafeïne samenhangt met een hoger risico op miskramen en doodgeboorte. In de dosisresponsanalyse hing elke 100 mg extra cafeïne samen met een 7% hoger risico. Er was aanzienlijke heterogeniteit, die deels door de leeftijd van de deelnemers werd verklaard: het verband was sterker bij vrouwen van en boven de 30 jaar versus vrouwen onder de 30 jaar (RR=1,23; 95%BI 1,09-1,38 versus RR=1,05; 95%BI 1,04-1,07). Ook was het verband sterker in de onderzoeken waarin de inname van cafeïne tijdens de zwangerschap is bepaald (RR=1,11 per 100 mg/d; 95%BI 1,05-1,17) dan voorafgaand aan de zwangerschap (RR=1,02; 95%BI 0,97-1,07). Er waren verder aanwijzingen voor publicatiebias. Een subgroep analyse die werd beperkt tot grote cohorten (> 2.500 deelnemers) leverde desalniettemin een vergelijkbaar relatief risico op (per 100 mg cafeïne: RR=1,06; 95%BI 1,03-1,10).<sup>49</sup>

Li et al. (2015) vonden eveneens een verband tussen de inname van cafeïne en het risico op miskramen en doodgeboorte (*pregnancy loss*). Het verband was in deze systematische review significant bij een inname van 301 mg cafeïne per dag of meer ten opzichte van geen of heel weinig cafeïne. Er was matige heterogeniteit, die niet verder is onderzocht omdat de analyse van de cohortonderzoeken al een subgroepanalyse was.<sup>48</sup>

Er is één recenter cohortonderzoek dat een verband vond tussen een cafeïne inname vanaf 100 mg per dag ten opzichte van minder dan 100 mg per dag vroeg in de zwangerschap en een grotere kans op een miskraam. Er waren geen aanwijzingen voor een dosisresponsrelatie in dit onderzoek.<sup>51</sup>

De niveaus van inname waarbij in de meta-analyses een significant hogere kans op een miskraam is gevonden liggen in de buurt van de 300 mg cafeïne per dag of hoger. Meer dan 200 milligram per dag is in eerdere veiligheidsbeoordelingen als onveilig aangemerkt. Een uitzondering hierop vormt het Deense cohortonderzoek, waarin juist bij lagere niveaus van inname (100 tot 199 mg per dag en 200 tot 299 mg per dag ten opzichte van minder dan 100 mg per dag) al een hoger risico werd gevonden, terwijl aanwijzingen voor een dosisresponsrelatie ontbraken.<sup>51</sup>

Met het oog op de aanwijzingen voor heterogeniteit en publicatiebias in een van de meta-analyses en het feit dat in de meta-analyses het risico



pas significant hoger was vanaf 300 of 350 mg cafeïne per dag, concludeert de commissie dat deze bevindingen geen aanleiding vormen voor een nieuwe risico-evaluatie.

**Tabel 7** Resultaten van de meta-analyses van Chen e.a. (2015) en Li e.a. (2015) van cohortonderzoeken en de Smart-Gravid cohortstudie naar het verband tussen cafeïne inname en het risico op miskramen en doodgeboorte.

Studie type	N studies	n/N cafeïne	n/N controle	Schatting RR <sup>a</sup> (95%-BI)	Heterogeniteit I <sup>2</sup> (%)
Meta-analyse <sup>49</sup>	8	n.g. <sup>b</sup>	n.g.	1,02 (0,85-1,24) voor een cafeïne inname van 50-149 versus < 50 mg per dag	28
Meta-analyse <sup>49</sup>	11	n.g. <sup>b</sup>	n.g.	1,16 (0,94-1,41) voor een cafeïne inname van 150-349 versus < 50 mg per dag	50
Meta-analyse <sup>49</sup>	8	n.g. <sup>b</sup>	n.g.	1,40 (1,16-1,68) voor een cafeïne inname van 350-699 versus < 50 mg per dag	19
Meta-analyse <sup>49</sup>	4	n.g. <sup>b</sup>	n.g.	1,72 (1,40-2,13) voor een cafeïne inname van ≥700 versus < 50 mg per dag	0
Meta-analyse <sup>49</sup>	13	n.g. <sup>b</sup>	n.g.	1,07 (1,03-1,12) per 100 mg/d cafeïne	81
Meta-analyse <sup>48</sup>	n.g. <sup>c</sup>	n.g.	n.g.	1,05 (0,91-1,22) voor < 150 mg/d cafeïne versus niet-drinkers en individuen met laagste inname	0
Meta-analyse <sup>48</sup>	n.g.	n.g.	n.g.	1,16 (0,95-1,42) voor 150-300 mg/d versus niet-drinkers en individuen met laagste inname	0
Meta-analyse <sup>48</sup>	n.g.	n.g.	n.g.	1,54 (1,21-1,97) ≥ 301 mg/d cafeïne versus niet-drinkers en individuen met laagste inname	32
Cohortstudie <sup>51</sup>	1	93 /10.417	392 /66.210	1,62 (1,19-2,22) voor een cafeïne inname van 100-199 versus < 100 mg per dag	n.v.t.
Cohortstudie <sup>51</sup>	1	164 /15.375	392 /66.210	1,48 (1,03-2,13) voor een cafeïne inname van 200-299 versus < 100 mg per dag	n.v.t.
Cohortstudie <sup>51</sup>	1	83 /8.299	392 /66.210	1,23 (0,61-2,46) voor een cafeïne inname van ≥300 versus < 100 mg per dag	n.v.t.

BI, betrouwbaarheidsinterval; n.v.t., niet van toepassing; n/N, aantal cases/totale aantal deelnemers; n.g., niet gerapporteerd; RR, relatief risico.

<sup>a</sup> Dit kan in de gebruikte artikelen ook een odds ratio (OR) of hazard ratio (HR) zijn.

<sup>b</sup> 130.456 deelnemers met 3.429 cases.

<sup>c</sup> 8 cohortonderzoeken benut bij de totale analyse.

#### 4.2.5 Gegevens over de inname van cafeïne tijdens de zwangerschap

In het Nederlandse *Wheezing-Illness Study* Leidsche Rijn-cohort had 92% van de moeders tijdens de zwangerschap thee en/of koffie gebruikt. Gemiddeld was de cafeïne-inname 178 mg per dag (spreiding 60 tot 345 mg/dag) waarbij de cafeïne voor 58% afkomstig was uit thee. Circa 60%

van de vrouwen had een cafeïne inname onder de 200 mg per dag. Omdat het gemiddelde geboortegewicht, de lengte en de incidentie van hypertensieve aandoeningen vergelijkbaar was met nationale gegevens, gaan de auteurs er vanuit dat het cohort representatief is voor de algemene Nederlandse bevolking.<sup>35</sup>



In het Generation R-cohort droeg koffie daarentegen voor circa 70% bij aan de cafeïne-inname. De gemiddelde inname van cafeïne is in dit onderzoek niet gerapporteerd.<sup>53</sup> Data van het ABCD-cohort laten zien dat de gemiddelde inname van cafeïne op basis van cafeïne-houdende dranken 174,9 mg/dag bedroeg. Dit niveau van inname was vooral van toepassing op vrouwen met een Nederlandse achtergrond en een hoog opleidingsniveau. Vrouwen van niet-Nederlandse afkomst hadden vaker een lagere cafeïne inname.<sup>54</sup>

Uit alle drie de onderzoeken blijkt dat een aanzienlijke groep vrouwen meer dan 200 mg cafeïne per dag inneemt.

### 4.3 Conclusie van de commissie ten aanzien van aanbevelingen voor zwangere vrouwen

EFSA rapporteert dat een inname van meer dan 200 mg cafeïne per dag tijdens de zwangerschap gepaard gaat met een hoger risico op groei-beperkingen (foetale groeirestrictie en kinderen die *small for gestational age* zijn) en miskramen/doodgeboorte. De commissie concludeert dat recente wetenschappelijke bevindingen geen aanleiding geven om de risicobeoordeling van EFSA te verwerpen. Daarom wil de commissie aanbevelingen die gericht zijn op het beperken van cafeïne inname bij zwangere vrouwen handhaven. In het kerndocument worden de aanbevelingen verder toegelicht.

Daarnaast merkt de commissie op dat in de Richtlijnen goede voeding 2015 de algemene bevolking geadviseerd werd om ongefilterde koffie te vervangen door gefilterde koffie, omdat het filter ervoor zorgt dat er geen vetten uit de koffieboon in de koffie komen. Deze vetten verhogen het risico op hart- en vaatziekten.<sup>55</sup> De commissie merkt op dat de inname van deze koffievetten beperkt blijft als tijdens de zwangerschap maximaal twee koppen koffie per dag worden gedronken.



# 05 furanen



## 5.1 Samenvatting risicobeoordeling

Conclusie	Furanen veroorzaken leverbeschadiging en leverkanker bij proefdieren. Er is geen onderzoek gevonden naar effecten van furanen tijdens de zwangerschap.
Effectgrootte	Niet te bepalen.
Onderbouwing	Proefdier en in-vitro onderzoek.
Nieuwe wetenschappelijke inzichten over ongunstige effecten van furanen tijdens de zwangerschap	Geen.
Overschrijding van de bovengrens van inname	Ja, op basis van <i>margin of exposure</i> -bepaling is er reden van zorg over de blootstelling aan furanen.
Overige informatie	Alleen <i>Health Canada</i> geeft een aanbeveling over de combinatie dioxine en furanen: minder bakken ( <a href="https://www.canada.ca/en/health-canada/services/healthy-living/your-health/environment/dioxins-furans.html">https://www.canada.ca/en/health-canada/services/healthy-living/your-health/environment/dioxins-furans.html</a> ). Gezien de structuur van furanen is het waarschijnlijk dat ze over membranen en dus ook over de placenta kunnen diffunderen. (persoonlijke communicatie prof. dr. ir. Rietjens)

## 5.2 Toelichting

Furanen worden gevormd bij de verwarming en verhitting van voedingsmiddelen. Het gaat hierbij niet alleen om furaan, maar ook om de gerelateerde componenten zoals 2- en 3-methylfuraan. De stoffen zijn altijd aanwezig in verwarmde of verhitte voeding. Het verhittingsproces bepaalt hoeveel furanen er gevormd worden en hoeveel verloren gaat via verdamping. Furanen zijn namelijk vluchtig.<sup>56</sup>

### 5.2.1 Bronnen van furanen

Kinderen en adolescenten krijgen furanen vooral binnen via granen en voedingsmiddelen die van granen zijn gemaakt en volwassenen vooral

via koffie. Bij baby's zijn furanen vooral afkomstig uit kant- en klare voedingsmiddelen uit glas of blik.

### 5.2.2 Ongunstige effecten van furanen tijdens de zwangerschap

EFSA heeft in 2017 een opinie over furanen gepubliceerd.<sup>56</sup> Daarin wordt geconcludeerd dat furanen in dieronderzoeken leverbeschadiging en leverkanker veroorzaken. Er zijn geen specifieke extra risico's voor zwangere vrouwen beschreven in het EFSA-rapport.

### 5.2.3 Nieuwe wetenschappelijke ontwikkelingen

De commissie heeft geen recente nieuwe onderzoeken naar effecten van furanen bij zwangere vrouwen gevonden (bijlage A).

### 5.2.4 Gegevens over inname van furanen tijdens de zwangerschap

EFSA heeft voor furanen de *margin of exposure* methode toegepast. De *margin of exposure* is een methode om mogelijke zorgen over de veiligheid met betrekking tot genotoxiciteit en carcinogeniteit in te schatten. De *margin of exposure* is de verhouding tussen de laagste dosis waarbij een klein maar meetbaar ongewenst effect wordt waargenomen, en het waargenomen blootstellingsniveau via de voeding in de betreffende populatie. Als de schatting gebaseerd is op de zogenoemde BMDL10<sup>a</sup>

<sup>a</sup> BMDL staat voor *benchmark dose lower confidence limit*. Met een BMDL10 wordt bedoeld de onderste grens van het betrouwbaarheidsinterval behorende bij een dosis die voor een 10% toename van de kankerincidentie zorgt ten opzichte van de kankerincidentie zonder die blootstelling.



voor de tumor incidentie in proefdierstudies, wordt bij een waarde van ten minste 10.000 aangenomen dat er weinig reden tot zorg is.

Het EFSA-rapport geeft een minimum, mediane en maximum schatting van de gemiddelde inname en van het 95<sup>e</sup> percentiel van inname. De mediane schatting van de gemiddelde inname van furaan bij volwassenen lag tussen de 0,32 en 0,36 microgram per kilogram lichaamsgewicht per dag. Wanneer de inname van de methyلفuranen ook wordt meegenomen, ligt de geschatte inname 3,5 keer zo hoog.

De maximum schatting van het 95<sup>e</sup> percentiel van inname ligt voor volwassenen tussen de 1,18 en 1,22 microgram per kilogram lichaamsgewicht per dag. Wanneer de inname van de methyلفuranen ook wordt meegenomen, ligt deze maximum inschatting bijna 4,8 keer zo hoog. Alhoewel er nog enige onzekerheid is over de carcinogeniteit van furanen, is EFSA op grond van de *margin of exposure* schattingen (dat wil zeggen: een deel van de *margin of exposure* schattingen voor furanen lag beneden 100) van mening dat de huidige inname van furanen een reden van zorg voor de gezondheid is.

### 5.3 Conclusie van de commissie ten aanzien van aanbevelingen voor zwangere vrouwen

Furanen zijn genotoxische carcinogenen. Dit risico is niet specifiek voor de zwangerschap of de foetus. Er is geen onderzoek naar de associatie tussen blootstelling van zwangere vrouwen aan furanen en het risico op kanker in het nageslacht. Er zijn ook geen andere onderzoeken naar zwangerschapsgerelateerde risico's van furanen.

Op basis van deze stand van wetenschap concludeert de commissie dat er momenteel geen aanleiding is om voor zwangere vrouwen een aanbeveling over furanen te formuleren anders dan voor de bevolking als geheel zou worden aanbevolen.



# 06 glycyrrhizine





## 6.1 Samenvatting risicobeoordeling

Conclusie	Glycyrrhizine, een bestanddeel uit zoethoutwortel extract, kan de bloeddruk verhogen.
Effectgrootte	Voor de algemene bevolking is de bovengrens ( <i>upper limit</i> ) vastgesteld op 100 mg glycyrrhizine per dag (circa 120 gram drop, afhankelijk van het type drop). Voor bepaalde risicogroepen waaronder zwangere vrouwen zou voorgaande bovengrens onvoldoende bescherming kunnen bieden. Daarom geldt voor zwangere vrouwen het advies de inname van glycyrrhizine te beperken.
Onderbouwing	Gebaseerd op onderzoek bij mensen (klinisch, prospectief cohort- en patiënt-controleonderzoek), dieren en in-vitro.
Nieuwe wetenschappelijke inzichten	Geen nieuwe inzichten die aanleiding geven voor een nieuwe risicobeoordeling sinds de publicatie van EFSA uit 2008. <sup>57</sup>
Overschrijding bovengrens van inname	Voor zwangere vrouwen is geen bovengrens vastgesteld. De bovengrens voor de algemene bevolking van 100 mg glycyrrhizine per dag kan worden gehaald met het eten van circa 120 gram drop (afhankelijk van het type drop) of drie tot vier glazen zoethoutthee (150 ml per kop). In drop zit ongeveer 83 mg glycyrrhizine per 100 gram, terwijl zoethoutthee gemiddeld 200 mg glycyrrhizine per liter bevat. Nederlanders eten gemiddeld 2 kg drop per jaar (5,5 gram per dag). Van de 413 vrouwen in de vruchtbare leeftijd in de Voedselconsumptiepeiling 2012-2016 aten 64 vrouwen drop op minimaal één van de twee nagevraagde dagen. De dagelijkse consumptie varieerde van 1 gram tot 530 gram. Het gemiddelde over twee dagen varieerde van 0,5 tot 265 gram. De mediane inname lag op 9 gram per dag. <sup>58</sup>
Overige	De Britse <i>National Health Service</i> geeft aan dat matige hoeveelheden drop en zoethoutthee geen probleem zijn tijdens de zwangerschap, er is geen aanbeveling die te mijden. Wel wordt zwangere vrouwen aanbevolen geen kruidengeneesmiddelen op basis van zoethoutwortel te gebruiken. <sup>59</sup>

## 6.2 Toelichting

Hieronder worden de bronnen van glycyrrhizine, de effecten van glycyrrhizine, nieuwe wetenschappelijke ontwikkelingen en de huidige inname beschreven.

### 6.2.1 Inleiding en begrippen

Glycyrrhizine is een bestanddeel van zoethoutwortel extract, dat in de wortels van de struik *Glycyrrhiza glabra L.* zit. De stof zorgt voor de smaak zoethout en is de belangrijkste grondstof van drop.

### 6.2.2 Bronnen van glycyrrhizine

Zoethoutwortel extract komt voor in verschillende producten, als drop en dropwater en bepaalde kruidentheeen zoals zoethoutthee en sterrenmix. Maar het zit ook in kauwgom met dropsmaak, hoestdrank met dropsmaak, keelpastilles met dropsmaak en bepaalde alcoholische dranken (biersoorten met dropsmaak, likeuren, zoals pastis en sambuca) en tabak. In drop zit ongeveer 83 mg glycyrrhizine per 100 g (830 mg/kg), en in zoethoutthee gemiddeld 200 mg glycyrrhizine per liter.<sup>60</sup>

In producten met een hoog gehalte aan glycyrrhizine moet op het etiket een extra verplichte vermelding staan, naast de vermelding in de ingrediëntenlijst. Bij meer dan 100 mg/kg of 10 mg/l wordt op het etiket vermeld 'bevat zoethout'. Bij meer dan 4.000 mg/kg of 50 mg/l wordt vermeld 'bevat zoethout – mensen met een hoge bloeddruk dienen overmatig gebruik te vermijden'. Deze vermelding moet ook staan op alcoholische dranken met meer dan 1,2% alcohol en meer dan 300 mg/l glycyrrhizine.<sup>61</sup>



### 6.2.3 Effecten van glycyrrhizine

#### *Bovengrens (upper limit)*

Glycyrrhizine verhoogt de bloeddruk doordat het de omzetting van cortisol in cortison in de nieren remt. Dit effect treedt eveneens op in de placenta. Het bloeddruk-verhogende effect is tijdelijk.

EFSA heeft in 2008 de bovengrens van 100 mg glycyrrhizine per dag gehandhaafd. De bovengrens was in 1991 door de *Scientific Committee for Food* afgeleid en in 2003 geëvalueerd door dezelfde *Scientific Committee*. Uit die evaluatie bleek dat er sinds 1991 meer experimentele gegevens bij mensen beschikbaar waren gekomen over de effecten van glycyrrhizine. Deze gegevens zorgden voor een betere onderbouwing van de bovengrens, maar waren nog onvoldoende (kleine aantallen, korte duur) om een ADI (*Acceptable Daily Intake*) af te leiden.

Deze bovengrens geldt voor de algemene bevolking. Er is hierbij echter geen rekening gehouden met groepen met een verhoogde gevoeligheid, zoals mensen met hoge bloeddruk, zwangere vrouwen en kinderen. EFSA adviseert hen het gebruik van glycyrrhizine te beperken.<sup>57</sup>

Ook het Amerikaanse *National Institute of Health* geeft een contra-indicatie voor het gebruik van kruidenpreparaten die zoethout bevatten en het eten van grote hoeveelheden voedsel met zoethout tijdens de zwangerschap.<sup>62</sup>

De Britse *National Health Service* geeft aan dat matige hoeveelheden drop en zoethoutthee geen probleem zijn tijdens de zwangerschap; er is geen aanbeveling die producten volledig te vermijden. Wel wordt

zwangere vrouwen aanbevolen geen kruidengeneesmiddelen op basis van zoethoutwortel te gebruiken.<sup>59</sup>

### 6.2.4 Nieuwe wetenschappelijke ontwikkelingen

Sinds 2008 is een aantal nieuwe onderzoeken verschenen naar glycyrrhizine (bijlage A). Deze onderzoeken bevestigen dat een hoge inname van glycyrrhizine (meer dan 100 mg per dag) de bloeddruk verhoogt, maar geven geen informatie over de effecten van lagere doseringen bij zwangere vrouwen. De commissie is van mening dat deze nieuwe artikelen geen aanleiding geven voor een nieuwe risicobeoordeling van glycyrrhizine bij zwangere vrouwen.

#### *Effecten op bloeddruk*

Er zijn enkele recente meta-analyses van RCT's naar het bloeddruk-verhogende effect van glycyrrhizine bij ogenschijnlijk gezonde personen. In deze meta-analyses wordt het bloeddruk-verhogende effect van glycyrrhizine bevestigd.<sup>63,64</sup> De doseringen in bijna al deze RCT's lagen (ver) boven de 100 mg per dag. Geen van de trials is uitgevoerd bij zwangere vrouwen. Uit de publicaties is dus niet af te leiden in hoeverre lagere doseringen bij zwangere vrouwen de bloeddruk beïnvloeden.

#### *Fins onderzoek naar effecten van inname tijdens de zwangerschap*

Er zijn enkele publicaties over Fins onderzoek naar het verband tussen de inname van glycyrrhizine tijdens de zwangerschap en gezondheids-



uitkomsten bij pasgeborenen en kinderen op acht- en twaalfjarige leeftijd. De auteurs beschouwden een hoge inname van glycyrrhizine als een model voor een hoge blootstelling aan cortisol (stress) tijdens de zwangerschap.

De eerste publicatie van Strandberg et al. uit 2001 betref een dwarsdoorsnede onderzoek onder 1.006 Finse vrouwen naar het verband tussen de inname van glycyrrhizine en zwangerschapsduur.<sup>65</sup> Iedere 500 mg extra glycyrrhizine-inname per week (gemiddeld 70 mg per dag) hing samen met een 1,25 dagen kortere zwangerschap. Wanneer de deelnemers in drie groepen werden opgedeeld, was een hoge ten opzichte van lage glycyrrhizine-inname (500 mg of meer versus minder dan 250 mg per week) geassocieerd met een odds ratio van 2,5 voor het risico op een zwangerschapsduur korter dan 38 weken. Er was geen verband met andere zwangerschapsuitkomsten, geboortegewicht, type bevalling of bloeddruk van de moeder. De *Scientific Committee on Food* concludeerde in hun risicobeoordeling (2003) dat dit onderzoek geen definitief bewijs levert dat er een relatie is, omdat confounding niet kan worden uitgesloten en er in het onderzoek een vergelijking ontbreekt met zwangere vrouwen die geen drop aten.<sup>66</sup> Naast glycyrrhizine bevat drop ook zout, dat een rol kan spelen bij de bloeddrukverhoging. Het effect van het zout in 200 gram drop is echter verwaarloosbaar (circa 0,4 mmHg) ten opzichte van het effect van glycyrrhizine.<sup>67</sup>

Een case-controle onderzoek onder 135 Finse vrouwen van dezelfde onderzoeksgroep (Strandberg et al. (2002)), maar gebaseerd op andere deelnemers is niet door de *Scientific Committee* in 2003 of EFSA in 2008 beschreven. Daarin hing een inname van 500 mg glycyrrhizine per week of meer ten opzichte van minder dan 500 mg per week niet significant samen met een meer dan twee keer zo hoog risico op een vroeggeboorte (<37 weken; OR=2,15; 95%BI 0,93-4,95). Voor een geboorte vóór 34 weken was het risico groter en wel statistisch significant: OR=3,07 (95%BI 1,17-8,05).<sup>68</sup>

In twee vervolgpublishaties is een deel van de kinderen van de moeders uit de eerste studie van Strandberg et al. (2001) opgevolgd. De geïnccludeerde deelnemers uit de publicatie uit 2009 is een andere selectie dan de deelnemers uit de publicatie uit 2017. Het is niet duidelijk in hoeverre er overlap zit tussen de deelnemers waarop de publicaties uit 2009 en 2017 zijn gebaseerd. De verbanden tussen de hoge versus lage glycyrrhizine-inname tijdens de zwangerschap (500 mg of meer versus minder dan 250 mg per week) en de mentale en fysieke ontwikkeling van de kinderen werd onderzocht.

In hun publicatie uit 2009 (n = 466) rapporteerden de auteurs een verband tussen een hoge (gemiddeld 864 mg per week (SD 409)) versus lage (gemiddeld 133 mg per week (SD 57)) glycyrrhizine-inname tijdens de zwangerschap en minder goede verbale en ruimtelijke vermogens en



narratief geheugen en meer problemen met aandacht, overtreding van regels en agressie op achtjarige leeftijd.<sup>69</sup>

In hun publicatie uit 2017 (n = 378) beschreven zij dat een hoge (gemiddeld 845 mg per week (SD 405)) versus lage (gemiddeld 47 mg per week (SD 75)) glycyrrhizine-inname tijdens de zwangerschap was geassocieerd met een lagere score op een intelligentietest en geheugentest en een grotere kans op ADHD-problemen op 12-jarige leeftijd. Verder was er een verband met een snellere ontwikkeling in lengte, gewicht en puberteit bij meisjes.<sup>70</sup> Ook voor deze nieuwe publicaties geldt dat residuele confounding voor deze verbanden niet valt uit te sluiten en dat er geen vergelijking is gemaakt met zwangere vrouwen die geen drop eten tijdens de zwangerschap. Naast deze beperkingen speelt dat al het onderzoek is uitgevoerd door één onderzoeksgroep. Replicatie van de bevindingen ontbreekt.

#### *Erfelijke afwijking*

Er is een gevalsbeschrijving van een zwangere vrouw met een familiale geschiedenis van pre-eclampsie die veel drop at (de exacte hoeveelheid is niet beschreven) en vroeg in de zwangerschap dermate ernstige pre-eclampsie kreeg, dat haar zwangerschap moest worden beëindigd. Bij drie daaropvolgende zwangerschappen at ze geen drop of andere producten gemaakt van zoethout en ontwikkelde ze mildere vormen van pre-eclampsie. De auteurs wijten de gevoeligheid aan een erfelijke afwijking in een enzym dat een rol speelt in het cortisolmetabolisme

(11betaHSD2).<sup>71</sup> Deze gevalsbeschrijving is daardoor niet representatief voor zwangere vrouwen in het algemeen, maar mogelijk wel voor zwangere vrouwen met een afwijking in het 11betaHSD2 gen (polymorfisme).

#### *Kruidenpreparaten met glycyrrhizine*

Er zijn twee patiënt-controleonderzoeken naar het verband tussen het gebruik van kruidenpreparaten met glycyrrhizine tijdens de zwangerschap en zwangerschapsuitkomsten.<sup>72,73</sup> In een Koreaans onderzoek zijn vrouwen die bij de drogist beschikbare preparaten met zoethout gebruikten tussen de vierde dag en 25<sup>e</sup> week van de zwangerschap vergeleken met leeftijd-gematchte zwangere vrouwen die geen kruidenpreparaten gebruikten. De gemiddelde inname van zoethout bedroeg 250 mg per dag en varieerde van 1 tot 2.104 mg per dag. De vrouwen werden tijdens de zwangerschap prospectief gevolgd. De kans op een doodgeboorte was niet significant hoger bij vrouwen die zoethoutpreparaten gebruikten dan bij vrouwen die geen kruidenpreparaten gebruikten, maar de odds ratio was hoog (OR=7.9; 95%BI 0.9-71.5).<sup>72</sup> Het betrouwbaarheidsinterval in dit onderzoek was heel breed, wat de zeggingskracht beperkt. Ook bestaat de mogelijkheid dat er onvoldoende is gecorrigeerd voor potentiële confounding.

In een Italiaans patiënt-controleonderzoek werd het gebruik van kruidenpreparaten retrospectief teruggevraagd.<sup>73</sup> Veertien vrouwen gebruikten regelmatig zoethout en bij hen kwamen de kans op een dreigende



miskraam en vroegtijdige bevalling vaker voor in vergelijking met vrouwen die geen zoethout gebruikten. Het aantal vrouwen dat zoethout gebruikte was echter klein. Zij gaven als redenen om zoethout te gebruiken een hoge bloeddruk, spijsverteringsproblemen en om het immuunsysteem te versterken. Uit dit onderzoek valt dus niet af te leiden of de ongunstige zwangerschapsuitkomsten een gevolg zijn van zoethoutgebruik; het kan ook zijn dat vrouwen met klachten vaker de neiging hadden kruidenpreparaten te gebruiken, en dat de ongunstige zwangerschapsuitkomsten een gevolg zijn van de onderliggende oorzaken van deze klachten.

### 6.2.5 Overschrijding bovengrens van inname

In de Voedselconsumptiepeiling 2012-2016 aten 64 van de 413 vrouwen in de vruchtbare leeftijd drop op minimaal één van de twee nagevraagde dagen (4 van deze 64 vrouwen aten op beide dagen drop). De dagelijkse consumptie varieerde van 1 gram tot 530 gram drop. Het gemiddelde over de twee nagevraagde dagen varieerde van 0,5 tot 265 gram en was scheef verdeeld. De mediaan lag op 9 gram per dag, het 75<sup>e</sup> percentiel op 14 gram per dag en het 95<sup>e</sup> percentiel op 30 gram per dag, terwijl het gemiddelde op 17 gram per dag lag.<sup>58</sup>

Uit voedselconsumptieonderzoek uit de jaren 90 van de vorige eeuw was berekend dat Nederlanders gemiddeld 2 kilogram drop per jaar eten (5,5 gram per dag).<sup>74</sup>

In de Voedselconsumptiepeiling 2012-2016 gebruikten twaalf vrouwen keelpastilles die mogelijk zoethout kunnen bevatten (de hoeveelheid varieerde van 0,5 tot 12 gram keelpastilles per dag), maar uit de gegevens is niet te herleiden of de keelpastilles daadwerkelijk zoethout bevatten. Over het gebruik van zoethout-bevattende thee kon geen informatie gerapporteerd worden, aangezien thee veel werd geconsumeerd en het niet duidelijk was welk deel van de thee zoethout bevatte.<sup>58</sup>

De bovengrens voor de algemene bevolking van 100 mg glycyrrhizine per dag kan worden bereikt met het eten van circa 120 gram drop (afhankelijk van het type drop) of drie tot vier glazen zoethoutthee (150 ml per kop). In drop zit ongeveer 83 mg glycyrrhizine per 100 gram, terwijl zoethoutthee gemiddeld 200 mg glycyrrhizine per liter bevat.<sup>60,75</sup>

### 6.3 Conclusie van de commissie ten aanzien van aanbevelingen voor zwangere vrouwen

Glycyrrhizine kan de bloeddruk verhogen, dit effect is tijdelijk. Het betreft een algemeen risico. Echter, het kan van extra zorg zijn tijdens de zwangerschap omdat de zwangerschap een periode is van verhoogde gevoeligheid voor een verhoogde bloeddruk.

EFSA heeft in 2008 het bestaande *upper level* voor de algemene bevolking van 100 milligram glycyrrhizine per dag bevestigd. Deze grenswaarde kan bereikt worden met de inname van 120 gram drop (afhankelijk van het





type drop) of drie tot vier glazen zoethoutthee (150 ml per kop).

Personen met een verhoogde gevoeligheid, zoals zwangere vrouwen, worden geadviseerd de glycyrrhizine inname te beperken. Er is één cohortonderzoek en een patiënt-controleonderzoek van één Finse onderzoeksgroep uitgevoerd specifiek over zwangere vrouwen die niet zijn meegenomen in de EFSA-opinie van 2008. Zij rapporteerden een verband tussen een glycyrrhizine inname van 500 mg of meer per week (vs. minder dan 500 mg per week) en een verhoogd risico op vroeggeboorte < 34 weken. Evenals een verband met een verhoogd risico op minder goede mentale ontwikkeling en snellere ontwikkeling in lengte en gewicht in de puberteit. De betekenis van deze bevindingen is nog onzeker, onder andere omdat het op een enkel cohortonderzoek berust.

Deze recente wetenschappelijke publicaties vormen volgens de commissie geen aanleiding voor een nieuwe risicobeoordeling en concludeert de commissie dat een aanbeveling over het gebruik van glycyrrhizine-houdende producten zoals drop en zoethoutthee tijdens de zwangerschap belangrijk blijven. In het kerndocument wordt de aanbeveling verder toegelicht.





# 07

## hormoonverstorende stoffen, met name soja- isoflavonen



## 7.1 Samenvatting risicobeoordeling

Conclusie soja-isoflavonen	Er is te weinig onderzoek om een conclusie te trekken over het effect van soja-isoflavonen tijdens de zwangerschap.
Effectgrootte	Isoflavonen hebben een zwak oestrogene werking.
Onderbouwing	Proefdier en in-vitro onderzoek.
Nieuwe wetenschappelijke inzichten	Nieuwe onderzoeken bij zwangere vrouwen vormen geen aanleiding voor een nieuwe risicobeoordeling.
Overschrijding van de bovengrens van inname	Er is op Europees niveau geen bovengrens van inname vastgesteld. De inname loopt uiteen van een hoge inname bij mensen die supplementen met fyto-oestrogenen slikken, veganisten en mensen met een Zuid-Aziatisch voedingspatroon (25 tot 100 mg per dag) tot lage inname bij vegetariërs (2 tot 12 mg per dag) en mensen met een omnivoer voedingspatroon (<1 tot 2 mg per dag). In Azië is de inname van isoflavonen onder volwassenen veel hoger dan in Europa.
Overige informatie:	Frankrijk heeft een bovengrens van inname vastgesteld van 1 mg per kg lichaamsgewicht per dag (isoflavonen aglycon).

## 7.2 Toelichting

In deze toelichting wordt kort ingegaan op hormoon verstorende stoffen in het algemeen en op soja-isoflavonen in het bijzonder. In het Gezondheidsraadadvies over prenatale blootstelling aan stoffen (2014) werd geconstateerd dat er nog veel onbekend is over hormoonverstorende stoffen. Er kunnen nog meer stoffen in de voeding aanwezig zijn die in de praktijk gezondheidseffecten zouden kunnen hebben, maar waarvan we dat niet weten omdat er (nog) onvoldoende onderzoek is uitgevoerd.<sup>1</sup>

### 7.2.1 Inleiding en begrippen

Een stof is hormoonverstorend als deze een ongewenst gezondheidseffect bij het individu of het nageslacht veroorzaakt via

beïnvloeding van het hormoonsysteem. Een groot aantal stoffen, zowel die van nature voorkomen als die gesynthetiseerd zijn, kunnen een hormoonverstorende werking hebben. Soms treden deze effecten pas lang na de blootstelling op, bijvoorbeeld op volwassen leeftijd of in latere generaties.<sup>1</sup> Stoffen waarvan aangetoond is dat ze een hormoonverstorend effect hebben, zijn door wetgeving verboden of mogen alleen beperkt gebruikt worden.

### 7.2.2 Bronnen van hormoonverstorende stoffen

#### PCB's

In het eerdere Gezondheidsraadadvies over prenatale blootstelling aan stoffen uit 2014 is voor PCB's vastgesteld dat deze een hormoonverstorende werking hebben: ze beïnvloeden bij bepaalde niveaus van inname de werking van de schildklier.<sup>1</sup> In ons land is de blootstelling aan PCB's de afgelopen decennia sterk gedaald, maar omdat deze stoffen een lange halfwaardetijd kennen, zowel in de mens als in het milieu, bestaat er nog wel zorg over de omvang van de prenatale blootstelling (en de blootstelling via borstvoeding). Effecten kunnen nog steeds optreden bij de huidige blootstellingsniveaus. Zoals beschreven in de inleiding heeft de commissie het hormoonverstorende effect van PCB's niet opnieuw geëvalueerd, omdat het sterk onderbouwd is. Wel is het hier relevant te melden dat EFSA in 2018 een nieuwe risicoanalyse heeft uitgebracht over dioxine en dioxine-achtige PCB's, waarin de aanvaardbare wekelijkse inname (*tolerable weekly intake*, TWI) zeven



keer strenger is geworden.<sup>76</sup> Omdat het zeer beperkt mogelijk is om met specifieke voedingsadviezen de inname van deze typen PCB's te verlagen, wordt het ALARA-principe gehanteerd: *as low as reasonably achievable*. Ten aanzien van vis gaat de commissie echter wel in op de verschillen tussen de soorten, omdat de consumptie van bepaalde soorten een hoge blootstelling kan opleveren.<sup>165</sup> Daarom heeft de commissie vissoorten beoordeeld op basis van de gehalten van dioxine en dioxine-achtige PCB's (en ook op basis van de gehalten van methylkwik en PFAS), wat beschreven is in een afzonderlijk achtergronddocument.<sup>164</sup>

### *Isoflavonen*

Isoflavonen zijn stoffen die een hormonale werking kunnen hebben. Ze komen voor in peulvruchten, lijnzaad en enkele andere groenten en granen. Vooral soja bevat veel isoflavonen.<sup>77</sup>

Soja bevat de isoflavonen daidzeïne, genisteïne en glyceteïne, die een hormonale werking kunnen hebben. De isoflavonen zijn in de sojaboon gebonden aan een suikermolecuul, de isoflavonen glycosiden. Vertering of fermentatie van de sojabonen en –producten zorgt voor het afsplitsen van het suikermolecuul, waardoor een isoflavon aglycon ontstaat: daidzeïne, genisteïne en glyceteïne. Deze stoffen worden in de darmen opgenomen. De hoeveelheid isoflavonen wordt normaal gesproken in aglyconen uitgedrukt. De hoeveelheid en het type isoflavon verschilt tussen sojaproducten. In de darm wordt daidzeïne door bacteriën

afgebroken in andere isoflavonen: equol en O-desmethylangolensine (O-DMA) welke kunnen worden opgenomen in de darmen.

Producten met een hoge concentratie isoflavonen zijn miso, volgroeide sojabonen en tempé. Sojamelk en vleesvervangers gemaakt van soja bevatten over het algemeen minder isoflavonen. Echter, de hoeveelheid isoflavonen in sojaproducten kan sterk verschillen tussen merken en verschillende batches van hetzelfde merk. Het is dus moeilijk om te zeggen hoeveel isoflavonen er precies in welk product zit.<sup>78,79</sup>

In de tekst hieronder zal specifiek worden ingegaan op risicobeoordelingen over de inname van soja-isoflavonen tijdens de zwangerschap.

### **7.2.3 Effecten van Soja-isoflavonen op de zwangerschap**

#### *Relevantie Aziatisch onderzoek voor westerse landen*

Azië kent een lange traditie van het gebruik van sojaproducten. De samenstelling van sojaproducten verschilt echter tussen Aziatische en westerse landen, omdat de bereidingswijze en ingrediënten verschillen. In Azië wordt soja vaak in de vorm van tofu, tempé of andere onbewerkte vormen gegeten. Dit in tegenstelling tot westerse landen waar men vaak supplementen met soja neemt of producten waaraan soja-eiwitten zijn toegevoegd. Ook is het consumptiepatroon van sojaproducten anders over de levensloop. In Azië wordt men in het hele leven blootgesteld aan soja, behalve in de neonatale periode, daarin wordt borstvoeding gegeven.



In westerse landen kan juist de soja-blootstelling in de neonatale periode relatief hoog zijn ten opzichte van de rest van het leven, omdat een deel van de kinderen soja-kunstvoeding krijgt.<sup>80</sup> Ondanks de verschillen in soja-inname is de inname van soja-isoflavonen hoger in Aziatische landen in vergelijking met westerse landen. Waar de inname van isoflavonen in Aziatische landen varieert tussen de 15 tot 50 mg/dag, is die gemiddeld minder dan 2 mg/dag in westerse landen.<sup>78,79</sup>

### EFSA

De isoflavonen worden genoemd in een EFSA-rapport uit 2012 over stoffen die van nature in de voeding voorkomen en mogelijk een ongewenste invloed kunnen hebben op de gezondheid. Aan het rapport zijn echter geen conclusies te verbinden, omdat EFSA geen uitspraken doet over eventuele risico's en de kwaliteit van de onderbouwing in het betreffende rapport.<sup>81</sup> Ook heeft EFSA in 2015 een advies uitgebracht over het gebruik van isoflavonen door menopausale vrouwen.

Daarin wordt geconcludeerd dat het niet mogelijk was een enkele op gezondheidseffecten gebaseerde richtwaarde af te leiden of een bovengrens van inname vast te stellen. In plaats daarvan stelt EFSA voor de richtwaarde te baseren op de dosis isoflavonen en duur van de interventie die zijn gehanteerd in de interventieonderzoeken waarbij geen effect is gevonden op de melkklieren, baarmoeder en schildklier.<sup>82</sup>

In 2014 heeft EFSA een rapport uitgebracht over de samenstelling van kunstvoeding voor zuigelingen en jonge kinderen.<sup>83</sup> Daarin concludeert

het panel onder andere dat de concentratie isoflavonen zo laag mogelijk gehouden moet worden. De uitspraak wordt gebaseerd op bevindingen van de *American Academy of Pediatrics Committee on Nutrition*<sup>84</sup> en de *European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) Committee on Nutrition*.<sup>85</sup> Beiden beoordelen dat er geen conclusies getrokken kunnen worden over de mogelijke negatieve effecten van isoflavonen in kunstvoeding. De ESPGHAN-commissie adviseert echter uit voorzorg de hoeveelheid isoflavonen in kunstvoeding te beperken. Eén van de studies die zij samenvatten laat ook zien dat isoflavonen de placenta kunnen passeren.<sup>86</sup> Recenter is deze bevinding gereproduceerd.<sup>87</sup> De conclusie van de AAP en ESPGHAN worden in het recente narratieve review van Testa et al. (2018) als nog steeds geldig bestempeld.<sup>88</sup> In dat zelfde review wordt toegevoegd dat een subgroep van baby's met congenitale hypothyreoïdie extra gevoelig is voor isoflavonen. Deze aandoening is niet op voorhand te herkennen.<sup>88</sup> De commissie merkt op dat de betekenis van deze bevinding voor blootstelling tijdens de zwangerschap niet duidelijk is.

### Risico-evaluaties in Frankrijk

In 2005 heeft de AFSSA (de voorloper van de *Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail*, ANSES) in Frankrijk op basis van een analyse van de veiligheid van soja-isoflavonen een bovengrens van inname vastgesteld van 1 mg per kg lichaamsgewicht per dag (isoflavonen aglycon) voor de algemene



bevolking. De reden hiervoor is dat wetenschappelijk onderzoek de veiligheid van soja-isoflavonen op het niveau van de gebruikelijke inname bevestigt. AFSSA merkt op dat patiënten met hypothyreoïdie en vrouwen met oestrogenafhankelijke borstkanker mogelijk een risico lopen bij hoge innames van soja-isoflavonen. Ook merkt AFSSA op dat in dierexperimenteel onderzoek regelmatige hoge blootstelling tijdens de zwangerschap of na de geboorte gepaard kan gaan met veranderingen in de ontwikkelingen van de geslachtsorganen, de rijping van de geslachtsorganen en soms ook in de fertiliteit.<sup>89</sup>

Bij een evaluatie van deze aanbeveling in 2011 komt ANSES tot de conclusie dat nieuwe wetenschappelijke bevindingen bij dieren en mensen (uit westerse landen) de bovenstaande bovengrens bevestigen. Het gaat hierbij specifiek om dierexperimenteel onderzoek naar groei, endocriene ontwikkeling, start van puberteit en schildklierfunctie. ANSES uit met name zorgen met betrekking tot zuigelingen die alleen gevoed worden met kunstvoeding op soja basis. De inname door enkel via sojamelk gevoede baby's van vier maanden kan dan oplopen tot 4 tot 9 milligram isoflavonen per kilogram lichaamsgewicht per dag.<sup>90</sup>

In 2016 heeft ANSES een opinie uitgebracht waarin ze aangeven dat bij kinderen onder de drie jaar het risico op negatieve effecten van genisteïne niet kan worden uitgesloten. Ze adviseren daarom om de inname van genisteïne bij deze leeftijdsgroep te beperken. Ze baseren deze uitspraak

op de laagste dosis waarbij een negatief effect is gevonden (LOAEL) van 35 mg/kg lichaamsgewicht/dag bij ratten.<sup>91</sup>

Deze aanbeveling in Frankrijk heeft geen opvolging gehad in landen als Duitsland en Groot-Brittannië of op Europees niveau.

#### 7.2.4 Nieuwe wetenschappelijke ontwikkelingen

De commissie heeft gezocht naar observationeel onderzoek dat sinds 2008<sup>a</sup> is gepubliceerd naar het verband van de inname van soja-isoflavonen tijdens de zwangerschap met gezondheidseffecten in het nageslacht (bijlage A). De commissie heeft twee cohortonderzoeken en twee patiënt-controleonderzoeken gevonden.<sup>92-95</sup> En een meta-analyse bij vrouwen met een vegetarisch dieet tijdens de zwangerschap.<sup>96</sup>

In het Britse cohortonderzoek is het verband tussen de blootstelling aan fyto-oestrogenen tijdens de zwangerschap en de leeftijd van de eerste menstruatie onderzocht onder 367 moeder-dochter paren. Marks et al. (2017) vonden geen verband voor genisteïne, daidzeïne of equol. Wel hing een hoge O-DMA blootstelling tijdens de zwangerschap samen met een vroegere eerste menstruatie bij het nageslacht (OR=1,89; 95%BI 1,04-3,42).<sup>92</sup>

<sup>a</sup> De datum is gebaseerd op het feit dat het meest recente observationele onderzoek in het ANSES-rapport uit 2011 in 2008 is uitgebracht





In een Amerikaans patiënt-controleonderzoek is het verband tussen de inname van fyto-oestrogenen tijdens de zwangerschap en het risico op hypospadie onderzocht.<sup>93</sup> Bij hypospadie ligt de uitmonding van de plasbuis aan de onderkant van de penis in plaats van aan het uiterste puntje. Het onderzoek omvatte 1.250 vrouwen met een zoon met hypospadie en 3.188 vrouwen die een zoon in dezelfde periode of bij hetzelfde geboortecentrum kregen zonder hypospadie. In analyses hing een hoge inname van genisteïne (>41,8 microgram per dag) na correctie voor een groot aantal confounders samen met een 40% lager risico op een kind met hypospadie ten opzichte van een inname van 10,8 tot 41,7 microgram per dag (OR=0,6; 95%BI 0,4-0,9). De verbanden tussen een hoge inname ( $\geq P90$ ) van daidzeïne, glyceteïne en totale isoflavonen ten opzichte van een inname in de range van het 10<sup>e</sup> tot 90<sup>e</sup> percentiel waren niet significant. Dit onderzoek suggereert dat er geen ongunstig verband is tussen een hoge inname aan isoflavonen en het risico op hypospadie.

Daarnaast is de commissie bekend met een recent Japans cohortonderzoek dat het risico van de inname van isoflavonen tijdens de vroege zwangerschap heeft onderzocht op de uitkomst hypospadie bij jongensbaby's.<sup>95</sup> Door middel van voedselfrequentievragenlijsten hebben ze de dagelijkse inname van genisteïne geschat als proxy voor de totale inname van isoflavonen. De onderzoekspopulatie bestond uit 41.578 moeders die een zoon hadden gekregen, 51 baby's hadden hypospadie. Wanneer het  $\leq 10^e$  percentiel met de laagste inname (mediane inname

per dag: 3,3 milligram genisteïne; 5,1 gram tofu; 0 gram natto) werd vergeleken met het 11<sup>e</sup>-89<sup>e</sup> percentiel van inname (mediane inname per dag: 15,3 milligram genisteïne; 20,5 gram tofu; 10,3 gram natto) bleek dat de moeders met een lage inname van genisteïne een hoger risico hadden op een zoon met hypospadie (gecorrigeerde OR=2,8; 95%BI 1,4-5,8). Voor de inname van natto en tofu (sojaproducten) werden associaties in dezelfde richting gevonden al waren deze niet statistisch significant. Er was geen verschil tussen de groep met een hoge inname ( $\geq 90^e$  percentiel; mediane inname per dag: 45,3 milligram genisteïne; 40,7 gram tofu; 32 gram natto) vergeleken met de middengroep. Ook dit onderzoek suggereert dus geen ongunstig verband.

De commissie heeft ook breder gekeken of vrouwen met een vegetarisch dieet tijdens de zwangerschap mogelijk een hoger risico hadden op de geboorte van een jongen met hypospadie. Dit met de aanname dat vrouwen met een vegetarisch dieet meer sojaproducten consumeren dan vrouwen met een omnivoor dieet. Daarbij vond de commissie een systematisch review met meta-analyse van zeven patiënt-controleonderzoeken en een cohortonderzoek.<sup>96</sup> Twee onderzoeken zijn gedaan onder een Aziatische populatie en zes onderzoeken in Europese populaties of populaties uit de Verenigde Staten. Deze review onderzocht in totaal 3.111 patiënten met hypospadie. Vijf van deze onderzoeken vonden geen significante relatie tussen een vegetarisch dieet tijdens de zwangerschap en het risico op hypospadie bij jongensbaby's.





Drie onderzoeken vonden een verhoogd risico op hypospadie bij jongensbaby's van moeders die tijdens de zwangerschap vegetarisch hadden gegeten. De samengevatte risicoschatter was niet statistisch significant: OR=1,39 (95%BI 0,88-2,11). Er waren sterke aanwijzingen voor heterogeniteit ( $I^2$  74%) maar in subgroep analyses en sensitiviteitsanalyses kon deze heterogeniteit niet verklaard worden.

Tenslotte is er een klein Maleisisch patiënt-controleonderzoek waarin het verband tussen genesteïne-inname tijdens de zwangerschap en het risico op pre-eclampsie is onderzocht.<sup>94</sup> In het onderzoek zijn 32 vrouwen met pre-eclampsie vergeleken met 32 gezonde zwangere vrouwen die waren gematcht op het aantal kinderen en duur van de zwangerschap. In analyses zonder correctie voor potentiële confounders hing een hoge inname van genesteïne samen met een significant kleiner risico ten opzichte van een lage inname. Na correctie voor een familiegeschiedenis van pre-eclampsie was het verband echter niet langer significant.

De commissie concludeert dat de nieuwe onderzoeken geen aanleiding vormen voor een nieuwe risico evaluatie.

### 7.2.5 Gegevens over de inname van soja-isoflavonen

Er is weinig bekend over de inname van soja-isoflavonen door zwangere vrouwen. Het RIVM heeft in 2004 de inname van soja-isoflavonen door volwassenen in westerse landen samengevat.<sup>97</sup> De groep met de hoogste

inname van isoflavonen zijn volwassenen die supplementen met fyto-oestrogenen (fyto-oestrogenen omvatten isoflavonen en lignanen) slikken (ongeveer 40 tot 100 milligram per dag), veganisten (ongeveer 75 milligram per dag) en mensen die een traditioneel Zuid-Aziatisch voedingspatroon hebben (ongeveer 25 tot 100 milligram per dag). De inname door mensen met een omnivoor of vegetarisch voedingspatroon is beduidend lager (ongeveer <1 tot 2 milligram per dag en 3 tot 12 milligram per dag).

## 7.3 Conclusie van de commissie ten aanzien van aanbevelingen voor zwangere vrouwen

Isoflavonen hebben een zwak oestrogene werking en kunnen de placenta passeren. Door EFSA wordt aangeraden de inname van isoflavonen bij zuigelingen uit voorzorg zo laag mogelijk te houden. Op Europees niveau is geen bovengrens van inname vastgesteld voor de algehele populatie of voor zwangere vrouwen in het bijzonder.

Frankrijk heeft op nationaal niveau een bovengrens afgeleid, namelijk 1 milligram per kilogram lichaamsgewicht per dag. Met name op basis van dierexperimenteel onderzoek van blootstelling tijdens de zwangerschap en daarna naar groei, endocriene ontwikkeling, start van puberteit en schildklierfunctie.

In een Brits cohortonderzoek hing een hoge O-DMA blootstelling tijdens de zwangerschap samen met een vroegere eerste menstruatie bij het nageslacht. Daarnaast werd er in Amerikaans patiënt-controleonderzoek



en Japans cohortonderzoek geen ongunstig verband gevonden tussen de blootstelling aan isoflavonen (bij niveaus tot mediane inname van 45 milligram per dag) tijdens de zwangerschap en het risico op hypospadie bij jongensbaby's. Veronderstellend dat moeders met een vegetarisch voedingspatroon meer isoflavonen binnen krijgen dan vrouwen met een omnivoor dieet heeft de commissie een meta-analyse van cohortonderzoek en patiënt-controleonderzoek naar een vegetarisch voedingspatroon tijdens de zwangerschap meegenomen in de beoordeling. In die studie werd eveneens geen significant verhoogd risico op hypospadie gevonden bij het nageslacht.

Een klein Maleisisch onderzoek vond geen verband met het risico op pre-eclampsie bij blootstelling aan isoflavonen.

Er zijn weinig gegevens bekend over de inname van sojaproducten tijdens de zwangerschap in Nederland. Meest recente publicatie dateert uit 2004. Daaruit blijkt dat de inname van isoflavonen bij Nederlanders met een omnivoor of vegetarisch voedingspatroon heel laag is (1 tot 12 milligram per dag). Inname in geval van een veganistisch voedingspatroon kan hoger zijn. Uit dezelfde publicatie blijkt namelijk dat mensen met een veganistisch voedingspatroon ongeveer 75 milligram isoflavonen per dag binnen kunnen krijgen.

Al met al concludeert de commissie dat het momenteel niet nodig is om voor alle zwangere vrouwen in Nederland een aanbeveling te formuleren

over soja-isoflavonen. De inname blijft namelijk ruim onder de 1 milligram per kilogram lichaamsgewicht per dag bij een omnivoor of vegetarisch voedingspatroon. Echter, specifiek voor vrouwen die veel sojaproducten gebruiken, zoals bij een veganistisch voedingspatroon, kan de inname de door ANSES gehanteerde bovengrens van 1 milligram per kilogram lichaamsgewicht per dag overschrijden. De commissie adviseert deze vrouwen uit voorzorg tijdens de zwangerschap de innamegrens niet te overschrijden. In het kerndocument zal deze aanbeveling verder worden toegelicht.



# 08 kruiden, kruidenthee en kruidenpreparaten



## 8.1 Samenvatting risicobeoordeling

Conclusie	Het is onbekend of het gebruik van kruidenpreparaten en kruidentheeën specifieke risico's tijdens de zwangerschap met zich meebrengen. Allylalkoxybenzenen zijn genotoxisch carcinogene stoffen. Pyrrolizidine alkaloiden zijn eveneens genotoxisch carcinogene stoffen en kunnen daarnaast ernstige acute, kortetermijneffecten bij mensen veroorzaken. Bepaalde kruiden en planten, waarvan sommige ook in kruidentheeën worden toegepast, bevatten deze stoffen. In kruidenpreparaten (pillen, capsules of andere sterk geconcentreerde producten) die gemaakt zijn van of met die kruiden of planten of van de essentiële oliën daarvan kunnen relatief hoge doseringen voorkomen.
Effectgrootte	Niet te bepalen.
Onderbouwing	Dierexperimenteel en in-vitro onderzoek.
Nieuwe wetenschappelijke inzichten met betrekking tot de veiligheid van kruidenpreparaten tijdens de zwangerschap	Geen.
Overschrijding van de bovengrens van inname	Voor genotoxische carcinogenen is geen bovengrens vast te stellen. Wel kan het risico worden beoordeeld op basis van de <i>margin of exposure</i> : de marge tussen een dosis die kanker veroorzaakt bij proefdieren en de inname. Bij gebruik van grote hoeveelheden van kruiden met allylalkoxybenzenen en/of gemiddelde tot grote hoeveelheden van theeën met deze kruiden en bij het gebruik van kruidenpreparaten (pillen, capsules of andere sterk geconcentreerde producten) gemaakt van deze kruiden of de essentiële oliën daarvan, is die marge te laag en is er reden tot zorg.
Overige informatie	Geen.

## 8.2 Toelichting

De commissie gaat hieronder in op de plantengifstoffen in de keukenkruiden anijs, dragon, venkel, basilicum, piment, nootmuskaat, kaneel, sassafras, dong quai, foelie en peper.

Hieronder worden ongunstige effecten van deze stoffen, nieuwe wetenschappelijke ontwikkelingen in relatie tot effecten tijdens de zwangerschap en de huidige inname beschreven. Ook bespreekt zij de effecten van plantengifstoffen die in gewone thee en kruidentheeën kunnen voorkomen.

Mensen nemen kruidenpreparaten omdat ze denken dat dit goed is voor hun gezondheid, maar dat is voor lang niet alle preparaten onderzocht. Bovendien zijn er regelmatig zorgen over de veiligheid en herkomst van dit soort preparaten, daarnaast kunnen er ook onbedoeld resten van andere planten in de preparaten aanwezig zijn die al dan niet schadelijk kunnen zijn. Omdat hier geen direct verband is met risico's die specifiek gelden tijdens de zwangerschap, heeft de commissie dit type preparaten beperkt geëvalueerd.<sup>98</sup>

### 8.2.1 Inleiding en begrippen

Plantengifstoffen (fytoxische) zitten van nature in sommige planten, bijvoorbeeld als aromastof. De keukenkruiden anijs, dragon, venkel, basilicum, piment, nootmuskaat, kaneel, sassafras, dong quai, foelie en peper bevatten onder andere de allylalkoxybenzenen estragol, safrol, methyleugenol en myristicine.<sup>99</sup> Deze stoffen zijn aromastoffen.

Verder bevatten allerlei planten van nature pyrrolizidine alkaloiden, stoffen die de plant beschermen tegen natuurlijke vijanden. Kruidenpreparaten en



kruidentheeën die van deze planten worden gemaakt bevatten deze stoffen ook. Daarnaast kunnen planten met pyrrolizidine alkaloiden onopzettelijk in ons voedsel worden verwerkt. Ze kunnen bijvoorbeeld in zwarte en groene thee terecht komen als tijdens de oogst bepaalde kruiden met de theebladeren meekomen.<sup>100</sup>

### 8.2.2 Bronnen van Allylalkoxybenzenen en pyrrolizidine alkaloiden

#### *Allylalkoxybenzenen*

Allylalkoxybenzenen zitten in sommige kruiden. Er zijn verschillende allylalkoxybenzenen, namelijk estragol (aanwezig onder andere in anijs, dragon, venkel en basilicum); methyleugenol (in onder andere in piment, basilicum, nootmuskaat en dragon); safrol (in onder andere in nootmuskaat, kaneel, sassafras en dong quai); en myristicine (in onder andere in nootmuskaat, foelie, anijs, peper en sassafras). Per kruid of specerij kan het gehalte allylalkoxybenzenen behoorlijk uiteenlopen, als gevolg van verschillen in ras, groeiomstandigheden en bewerking. Kruiden in poedervorm bevatten minder aroma dan de verse of ingevroren vorm. Ze zullen daardoor minder allylalkoxybenzenen bevatten.

In de Europese Unie bestaat voor estragol, methyleugenol en safrol een maximum toegelaten gehalte voor toevoeging aan een aantal voedingsmiddelen, aan de meeste voedingsmiddelen mogen deze stoffen niet meer worden toegevoegd. Dit is vastgelegd in de Europese verordening die gaat over het gebruik van aroma's in levensmiddelen.<sup>3, 6</sup>

Estragol, methyleugenol en safrol mogen in de EU niet in geconcentreerde

vorm als aroma worden toegevoegd. De kruiden waarin ze voorkomen, zoals kaneel, nootmuskaat en anijs, mogen wel aan levensmiddelen worden toegevoegd. De hoeveelheid is dan aan een maximum gebonden afhankelijk van de risico's van de betreffende stof en variërend per stof van 1 mg/kg tot 60 mg/kg.<sup>101</sup>

#### *Pyrrolizidine alkaloiden*

Er zijn meer dan 500 verschillende pyrrolizidine alkaloiden die kunnen voorkomen in meer dan 6.000 plantensoorten. Kruidenpreparaten en kruidentheeën die van deze planten worden gemaakt bevatten deze stoffen ook. Daarnaast kunnen planten met pyrrolizidine alkaloiden onopzettelijk in ons voedsel worden verwerkt. Ze kunnen bijvoorbeeld onbedoeld in een salade voorkomen of in zwarte en groene thee terecht komen als bepaalde kruiden met de oogst meekomen. Verder kunnen de stoffen voorkomen in honing, doordat de bijen pollen gebruiken van planten die pyrrolizidine alkaloiden aanmaken.<sup>100</sup>

Er zijn op Europees niveau geen maximale niveaus aan pyrrolizidine alkaloiden in voedingsmiddelen vastgesteld. In de Warenwet zijn wel wettelijke normen voor pyrrolizidine alkaloiden in kruidenpreparaten en kruidentheeën vastgesteld.

In bijlage 1 van het Warenwetbesluit kruidenpreparaten is vastgelegd welke plantensoorten mogelijk giftige pyrrolizidine alkaloiden bevatten. Voorbeelden zijn klein hoefblad, smeerwortel of kruiskruid. Thee van deze



planten bevat eigenlijk altijd te veel pyrrolizidine alkaloiden. Kruidentheeën van de planten waarbij de wettelijke norm voor pyrrolizidine alkaloiden overschreden wordt, mogen niet verkocht worden.

Voor overige voedingsmiddelen zijn geen wettelijke limieten vastgesteld voor pyrrolizidine alkaloiden.<sup>8,102</sup>

### 8.2.3 Effecten van allylalkoxybenzenen en pyrrolizidine alkaloiden

#### *Allylalkoxybenzenen*

Uit met name onderzoek bij dieren en in-vitro onderzoek blijkt dat pure estragol, methyleugenol en safrol genotoxisch zijn en dus kanker kunnen veroorzaken. Ook bij mensen zijn er aanwijzingen dat deze stoffen kanker kunnen veroorzaken.<sup>103</sup>

Verder kunnen estragol, methyleugenol, safrol en myristicine hallucinogeen werken en kunnen estragol, methyleugenol en safrol bij een regelmatige hoge dosis leverschade veroorzaken.

Er is nog maar weinig onderzoek gedaan bij mensen en naar het effect als de stoffen gegeten worden in de vorm van kruiden. Daarom is nog niet duidelijk of, en zo ja in welke mate, deze stoffen schadelijk zijn voor mensen die deze kruiden eten of kruidenthee drinken.

#### *Pyrrolizidine alkaloiden*

De inname van pyrrolizidine alkaloiden kan bij hoge hoeveelheden acute leverschade (en ook schade aan de longen) veroorzaken. Er zijn meerdere gevallen van vergiftiging door kruidentheeën en -supplementen beschreven en verschillende uitbraken door het gebruik van granen die waren verontreinigd met onkruid dat pyrrolizidine alkaloiden bevatte. Daarbij zijn zelfs mensen overleden. Onder de vergiftigingsgevallen zijn ook gevallen van leverschade bij de foetus of het pasgeboren kind na inname van kruidenpreparaten die pyrrolizidine alkaloiden bevatten door de moeder tijdens de zwangerschap.<sup>100</sup>

### 8.2.4 Nieuwe wetenschappelijke ontwikkelingen

#### *Allylalkoxybenzenen*

De commissie heeft geen nieuwe onderzoeken gevonden naar de effecten van allylalkoxybenzenen bij zwangere vrouwen, sinds de publicatie van EFSA uit 2009 (bijlage A). Wel heeft de Nederlandse Voedsel en Warenautoriteit (NVWA) onlangs een risicobeoordeling met advies gepubliceerd over borstvoedingsthee die venkel, anijs en/of karwij bevat.<sup>104,105</sup> Borstvoedingsthee wordt door fabrikanten aangeraden omdat het de melkproductie zou bevorderen en/of darmkrampjes bij de baby's zou verhelpen. Vaak wordt vrouwen aangeraden één tot vier koppen borstvoedingsthee te nemen vanaf het einde van de zwangerschap en gedurende de hele borstvoedingsperiode. De samenstelling van deze thee kan nogal verschillen, meestal bevat de thee venkel en/of anijs,





soms ook karwij. Deze kruiden bevatten estragol. De NVWA gaat in de risicobeoordeling uit van vier koppen borstvoedingsthee met anijs, venkel en/of karwij aan het einde van de zwangerschap en tijdens het geven van borstvoeding. Een gezondheidsrisico van estragol kan op basis van deze risicobeoordeling niet volledig worden uitgesloten voor baby's, maar de gezondheidsrisico's voor de vrouw lijken aanvaardbaar. Als er minder dan vier koppen (van 250 ml) thee worden gedronken. NVWA concludeert in de risicobeoordeling dat dagelijks gebruik van vier koppen van deze borstvoedingsthee in de late zwangerschap en tijdens het geven van borstvoeding uit voorzorg moet worden afgeraden.<sup>104</sup> De commissie neemt deze conclusie over. Het advies dat NVWA op basis hiervan heeft gegeven luidt: raadt het gebruik van borstvoedingsthee met venkel en anijs door vrouwen die borstvoeding geven en zwangeren af. De commissie acht het op basis van de gepresenteerde risicobeoordeling vooral belangrijk dat de inname tijdens de zwangerschap wordt beperkt en in ieder geval niet de vier koppen per dag overschrijdt.

#### *Pyrrolizidine alkaloiden*

De commissie heeft geen nieuwe onderzoeken gevonden naar de effecten van pyrrolizidine alkaloiden bij zwangere vrouwen, sinds de publicatie van EFSA over pyrrolizidine alkaloiden uit 2011 (bijlage A).

#### **8.2.5 Gegevens over de gebruikelijke inname**

##### *Allylalkoxybenzenen*

De commissie is niet op de hoogte van gegevens over de inname van allylalkoxybenzenen als groep.

Wel zijn er rapporten van de *Scientific Committee on Food* uit 2001 met schattingen van inname van de individuele stoffen estragol, methyleugenol en safrol. Omdat deze stoffen een genotoxische werking hebben, is er geen bovengrens van inname vast te stellen waarmee deze niveaus van inname kunnen worden vergeleken.

De geschatte gemiddelde inname van estragol was voor consumenten 4,3 mg per dag en het 97,5<sup>e</sup> percentiel van de dagelijkse inname was 8,7 mg. Hierbij was het niet mogelijk om de relatieve bijdrage aan de totale inname via voedingsmiddelen met kruiden en specerijen of via toegevoegde aromastoffen te schatten.<sup>106</sup> De gemiddelde inname van methyleugenol bedroeg naar schatting 13 mg per dag (0,19 mg per kg lichaamsgewicht per dag) en het 97,5<sup>e</sup> percentiel van de dagelijkse inname bedroeg 26 mg per dag (0,53 mg per kg lichaamsgewicht per dag).<sup>107</sup> De inname van safrol is slechts globaal te schatten en komt uit op gemiddeld 0,3 mg per dag met een 97,5<sup>e</sup> percentiel van 0,5 mg per dag.<sup>108</sup>

Nadat de *Scientific Committee on Food* tot voorgaande innameschattingen kwam, is de EU-regelgeving ingegaan die beperkingen oplegt aan de toevoeging van estragol, methyleugenol en safrol.<sup>3</sup>

Daardoor zijn de innames momenteel mogelijk lager dan deze schattingen.



### *Pyrrolizidine alkaloiden*

EFSA heeft in 2016 de inname van pyrrolizidine alkaloiden geschat op basis van gehalten in groene en zwarte thee, kruidentheeën en andere kruidenpreparaten en honing. Bij volwassenen leverden de productgroepen *thee, niet gespecificeerd* en *zwarte thee, infusion* de grootste bijdrage aan de inname van pyrrolizidine alkaloiden. De schatting van de gemiddelde chronische blootstelling aan pyrrolizidine alkaloiden varieert van 31,1 tot 41,8 nanogram/kg lichaamsgewicht per dag (ondergrens tot bovengrens) bij volwassenen. In de groep met een hoge blootstelling lag dit op 87,7 tot 127,2 nanogram per kg lichaamsgewicht per dag (ondergrens tot bovengrens).<sup>100</sup>

EFSA hanteert voor de beoordeling van de blootstelling aan pyrrolizidine alkaloiden een *margin of exposure* benadering, zoals gebruikelijk voor genotoxisch carcinogenen. EFSA concludeert in 2017 dat er mogelijk zorg bestaat met betrekking tot de gezondheid bij zowel een gemiddeld niveau als een hoog niveau van consumptie van thee en kruidentheeën.<sup>106</sup>

Daarnaast hanteert EFSA een criterium op basis van de laagst bekende dosis voor acute, kortetermijntoxiciteit: namelijk 2 mg per kg lichaamsgewicht per dag.<sup>109,110</sup> Het risico dat gepaard gaat met de acute of kortetermijnblootstelling aan thee, kruidenthee, honing en pollenpreparaten is gering. Voor kruidenpreparaten ligt dit anders, in het bijzonder voor kruidenpreparaten op basis van planten die pyrrolizidine alkaloiden produceren. Dit gebruik kan gepaard gaan met niveaus van blootstelling

waarbij er ernstige acute, kortetermijneffecten bij mensen kunnen optreden.<sup>110</sup>

### **8.3 Conclusie van de commissie ten aanzien van aanbevelingen voor zwangere vrouwen**

Allylalkoxybenzenen en pyrrolizidine alkaloiden zijn geclassificeerd als genotoxische carcinogenen. Dat impliceert dat er geen veilige waarde voor inname van deze stoffen kan worden vastgesteld. Ook kunnen deze stoffen bij hoge doseringen leverschade veroorzaken. Er zijn vergiftigingsgevallen beschreven van pyrrolizidine alkaloiden waar bij de foetus of pasgeborene leverschade is opgetreden. Verder is geen onderzoek beschikbaar over specifieke risico's bij zwangere vrouwen.

Allylalkoxybenzenen zitten in kruiden (anijs, dragon, venkel, basilicum, piment, nootmuskaat, kaneel, sassafras, dong qual, foelie en peper) en voedingssupplementen die deze kruiden of hun etherische olie bevatten. Pyrrolizidine alkaloiden komen voor in sommige botanische supplementen<sup>a</sup> en kruidenthee.

De commissie concludeert dat er geen aanwijzingen zijn dat de risico's voor zwangere vrouwen en de foetus anders zijn dan voor de algemene bevolking. Het advies voor zwangere vrouwen hoeft dus niet anders te zijn

<sup>a</sup> Met een botanisch supplement bedoelt de commissie een pil die gemaakt is van een kruidenpreparaat. Een kruidenpreparaat is een preparaat dat wordt verkregen door een kruidensubstantie te onderwerpen aan behandeling als extractie, destillatie, uitpersen, fractionering, zuivering, concentratie of fermentatie. Kruidensubstanties zijn hele, gebroken of gesneden planten, delen van planten, algen, fungi en korstmossen in onbewerkte vorm, meestal gedroogd maar soms ook vers.<sup>111</sup>



dan voor de algemene bevolking. Het gebruik van botanische supplementen kan reden tot zorg geven concludeert de commissie.

Het gebruik van keukenkruiden als smaakmakers voor gerechten geeft geen reden tot zorg omdat bij dat gebruik de niveaus van blootstelling veel lager zijn. Tijdens de zwangerschap moet gebruik van borstvoedingsthee met venkel, anijs en/of karwij worden beperkt; consumptie van vier koppen of meer wordt afgeraden.

Het gebruik van keukenkruiden als smaakmakers voor gerechten geeft geen reden tot zorg omdat bij dat gebruik de niveaus van blootstelling veel lager zijn. Tijdens de zwangerschap moet gebruik van borstvoedingsthee met venkel, anijs en/of karwij worden beperkt; consumptie van vier koppen of meer wordt afgeraden. De commissie constateert dat pyrrolizidine alkaloiden ook door mee-oogsten van onkruiden in bijvoorbeeld groene of zwarte thee terecht kunnen komen. Omdat dit een onbedoelde blootstelling is waarbij de hoeveelheden en resulterende blootstelling aan pyrrolizidine alkaloiden als gevolg van gebruik van de theesoorten niet eenduidig is, doet de commissie hier geen aanbeveling over. Hoewel er geen verschil is tussen een aanbeveling voor zwangere vrouwen en de algehele bevolking wordt er in het kerndocument wel aandacht besteed aan dit onderwerp omdat er over het gebruik van kruiden tijdens de zwangerschap vaak verwarring is in de praktijk.



# 09 retinol (vitamine A)



## 9.1 Samenvatting risicobeoordeling

Conclusie	Een inname van meer dan 3.000 microgram retinol kan gepaard gaan met teratogene effecten in de eerste 60 dagen van de zwangerschap. Het gaat hierbij om een inname die eenmalig of enkele keren plaats vindt.
Effectgrootte	Het percentage kinderen met een craniale neuralelijstdefect bedroeg 0,52 bij vrouwen met een inname van 0-1.500 microgram retinol per dag en 1,06 bij vrouwen met een inname van meer dan 3.000 microgram retinol per dag.
Onderbouwing	Gebaseerd op onderzoek bij mensen (klinisch, prospectief cohort- en patiënt-controleonderzoek) en dieren.
Nieuwe wetenschappelijke inzichten met betrekking tot de teratogeniteit van retinol	Geen ten opzichte van EFSA-rapport over aanvaardbare bovengrenzen van inname voor retinol. <sup>4</sup>
Overschrijding van de bovengrens van inname	Door het gebruik van lever(producten) of hoog-gedoseerde voedingsstofsupplementen met retinol kan de aanvaardbare bovengrens van inname worden overschreden: 1 portie leverworst (22 gram per snee brood) bevat 1.156 microgram retinol en 1 portie smeerleverworst (20 gram per snee brood) 1.178 microgram retinol. In de Voedselconsumptiepeiling 2012-2016 hadden 10 van de 413 vrouwen in de vruchtbare leeftijd een retinolinname van meer dan 3.000 microgram per dag uit de voeding (varieerde van 3.095 tot 8.273 microgram per dag). Wanneer ook de inname uit supplementen werd meegerekend gold dit voor 13 vrouwen. <sup>58</sup>
Overige informatie	Lever bevat zeer veel retinol. In wetgeving is geregeld dat voedingsstofsupplementen specifiek voor zwangere vrouwen geen retinol mogen bevatten. (Multi)vitaminesupplementen voor andere doelgroepen mogen wel retinol bevatten.

## 9.2 Toelichting

Hieronder wordt ingegaan op de verschillende vormen vitamine A en de belangrijkste bronnen. Ook worden het teratogene effect van vitamine A, nieuwe wetenschappelijke ontwikkelingen en de huidige inname beschreven.

### 9.2.1 Inleiding en begrippen

Vitamine A (retinol) wordt op twee verschillende manieren verkregen:

1) uit retinol en veresterd retinol (retinylesters) en 2) uit de provitamine A-carotenoïden alfa- en bèta-caroteen en beta-cryptoxantine die in het lichaam worden omgezet in retinol. Retinol komt in voedingsmiddelen van dierlijke oorsprong voor in de vorm van esters. De meest voorkomende is retinylpalmitaat. In voedingssupplementen en voedingsmiddelen kan zowel veresterd als vrij retinol voorkomen.

In de tekst worden de verschillende vormen van vitamine A en voorlopers ervan als volgt aangeduid:

- vitamine A, verzamelnaam voor vitamine A afkomstig uit retinol en provitamine A-carotenoïden;
- retinol, vitamine A afkomstig uit dierlijke voedingsmiddelen, margarine, halvarine en bak- en braadproducten en supplementen.
- provitamine A-carotenoïden, voorlopers van vitamine A uit plantaardige voedingsmiddelen die in het lichaam worden omgezet in vitamine A.<sup>112</sup>

### 9.2.2 Bronnen van vitamine A

De belangrijkste bronnen van retinol zijn dierlijke producten, zoals melk, boter, kaas, eidooier, lever en bepaalde vette vis. Verder wordt aan margarine evenveel retinol toegevoegd als boter van nature bevat. Lever is zeer rijk aan retinol. Bij gebruik van een boterham met 5 gram margarine en 15 gram leverworst is 40 microgram retinol afkomstig uit de



margarine en 660 microgram uit de leverworst. Een vergelijkbare hoeveelheid leverpaté levert 1.110 microgram retinol.<sup>112,113</sup> Andere dierlijke producten bevatten beduidend minder retinol.

In Nederland mogen supplementen voor vrouwen die zwanger zijn uitsluitend vitamine A in de vorm van provitamine A-carotenoïden bevatten. In (multi)vitaminepreparaten voor de algemene bevolking mag wel vitamine A in de vorm van retinol worden verwerkt. Voor carotenoïden is geen aanvaardbare bovengrens vastgesteld.<sup>4</sup>

### 9.2.3 Teratogene effecten van retinol

Vitamine A kan in de vorm van retinol problemen veroorzaken bij de ontwikkeling van het ongeboren kind (embryogenese). EFSA concludeert dat een retinolinname van meer dan 3.000 microgram gepaard kan gaan met teratogene effecten: het gaat hierbij om een inname die eenmalig of enkele keren plaats vindt.<sup>4</sup> Deze teratogene effecten, ook wel het *retinoic acid pattern* genoemd, omvatten afwijkingen van de schedel, het aangezicht, het centraal zenuwstelsel, de thymus en het hart- en vaatstelsel. De kritische periode lijkt te liggen tussen de tweede en vijfde week van de zwangerschap en in het algemeen wordt voor de zekerheid vanaf de conceptie tot 60<sup>e</sup> dag van de zwangerschap aangehouden.

De teratogene effecten zijn zowel bij dieren als bij mensen waargenomen. Bij mensen gaat het hierbij om gevalsbeschrijvingen, patiënt-

controleonderzoeken, cohortonderzoeken en een klinisch onderzoek. De gevalsbeschrijvingen van teratogene effecten betreffen circa 20 vrouwen die een retinolsupplement gebruikten tijdens de zwangerschap.

Ook zijn er vijf patiënt-controleonderzoeken, op grond waarvan geen duidelijke conclusie valt te trekken, omdat de opzet van de onderzoeken sterk varieerde in termen van de indeling van de aangeboren afwijkingen, het aantal vrouwen en het onderscheidingsvermogen en de verzameling van de innamegegevens.<sup>114-118</sup>

Daarnaast zijn er twee prospectieve onderzoeken uit de VS en Europa.<sup>119,120</sup>

In het Amerikaanse cohortonderzoek zijn 22.748 zwangere vrouwen gevolgd, waarvan er 339 baby's met een aangeboren afwijking kregen; 121 daarvan betroffen craniale neuralelijstdefecten. Het percentage kinderen met een craniale neuralelijstdefect bedroeg 0,52 bij vrouwen met een inname van 0-1.500 microgram retinol per dag en 1,06 bij een inname van meer dan 3.000 microgram retinol per dag. Wanneer deze analyse werd beperkt tot de inname uit supplementen dan lagen de percentages op 0,46 en 2,21. In een regressieanalyse werd een drempelwaarde van 3.000 microgram retinol per dag gevonden. Het aantal kinderen in de hoge inname groep was echter gering en slechts 76,5% van de zwangerschapsuitkomsten zijn vastgesteld door artsen.<sup>119</sup>

In het andere prospectieve cohortonderzoek bij 423 zwangere vrouwen uit Europa (311 geboortes) die in de eerste negen weken van de





zwangerschap meer dan 3.000 microgram retinol per dag hadden ingenomen, werden drie kinderen geboren met een ernstige aangeboren afwijking. Deze gevallen traden op bij innames van 7.500, 9.000 en 15.000 microgram retinol per dag. Er werden geen afwijkingen gerapporteerd bij de kinderen van 120 vrouwen die een retinolinname rapporteerden van meer dan 15.000 microgram retinol. De grootste beperking van dit onderzoek was het onderscheidingsvermogen (power): de steekproef had 80% onderscheidingsvermogen om een verhoogd risico van meer dan 2,76 aan te tonen.<sup>120</sup>

Tenslotte is er een klinisch onderzoek uit Hongarije waarin gebruik van 1.800 microgram vitamine A (in combinatie met foliumzuur) het risico op foetale afwijkingen niet verhoogde.<sup>121</sup>

Het is op basis van de beschikbare dier- en humane studies niet mogelijk een dosisresponsrelatie af te leiden. Wel concludeert EFSA op basis van de prospectieve cohortonderzoeken dat bij een dagelijkse inname tot 3.000 microgram retinol over een korte tijd het risico op teratogeniteit laag of verwaarloosbaar is. Daarom heeft EFSA de bovengrens van inname vastgesteld op 3.000 microgram retinol per dag. Omdat een eenmalige inname of enkele innames boven de 3.000 microgram (piekblootstelling) de embryogenese kunnen beïnvloeden, betreft deze aanvaardbare bovengrens van inname dus de kortetermijninname.<sup>4</sup>

#### **9.2.4 Nieuwe wetenschappelijke ontwikkelingen met betrekking tot teratogeniteit**

De commissie heeft geen nieuw onderzoek bij mensen gevonden naar retinol en teratogenese sinds het EFSA-rapport over bovengrenzen van inname is uitgebracht in 2006 (bijlage A). Er zijn dus geen nieuwe inzichten met betrekking tot de teratogeniteit van retinol bij mensen.

#### **9.2.5 Gegevens over de inname van retinol**

In de Voedselconsumptie 2012-2016 hadden 10 van de 413 vrouwen in de vruchtbare leeftijd op één van de twee dagen waarop de voeding werd nagevraagd een retinolinname uit voedingsmiddelen van meer dan 3.000 microgram per dag (variërend van 3.102 tot 7.490 microgram per dag). Op basis van de totale retinolinname uit voeding én supplementen, waren dat 13 vrouwen (variërend van 3.095 tot 8.273 microgram per dag). Innames van meer dan 3.000 microgram uit alleen supplementen kwamen niet voor.<sup>58</sup>

Berekeningen op basis van de Schijf van Vijf laten eveneens zien dat door het gebruik van lever(producten) of hoog-gedoseerde voedingsstof-supplementen met retinol de bovengrens van inname kan worden overschreden. In een dagvoeding volgens de Schijf van Vijf (zonder lever-producten) zit ongeveer 700 tot 800 microgram vitamine A en dit dekt de dagelijkse behoefte. Ongeveer de helft (ongeveer 350 microgram) is in de vorm van retinol. In een portie smeerleverworst van 20 gram zit ongeveer



1.200 microgram retinol. Met eten volgens de Schijf van Vijf plus twee porties van 20 gram smeerleverworst krijg je dan ongeveer 2.700 microgram retinol binnen en met drie porties smeerleverworst 3.300 microgram retinol. Het is dus praktisch wel mogelijk om (dagelijks) de grens van 3.000 microgram retinol te overschrijden.

### **9.3 Conclusie van de commissie ten aanzien van aanbevelingen voor zwangere vrouwen**

EFSA concludeert dat een inname van meer dan 3.000 microgram retinol per dag in de eerste 60 dagen van de zwangerschap gepaard kan gaan met teratogene effecten. Deze teratogene effecten omvatten afwijkingen van de schedel, het aangezicht, het centraal zenuwstelsel, de thymus en het hart- en vaatstelsel. Het gaat hierbij om een inname die eenmalig of in enkele keren plaatsvindt. Er zijn geen nieuwe wetenschappelijke bevindingen over deze bovengrens.

Door het gebruik van lever(producten) of hoog-gedoseerde voedingsstof-supplementen kan de bovengrens worden overschreden. Zo zit in een portie leverworst (22 gram per snee brood) 1.156 microgram retinol en in een portie smeerleverworst (20 gram per snee brood) 1.178 microgram retinol. Twee tot drie procent van de vrouwen in de vruchtbare leeftijd in Nederland heeft een inname uit de voeding of uit supplementen van meer dan 3.000 microgram per dag. In wetgeving is geregeld dat

voedingsstofsupplementen specifiek voor zwangere vrouwen geen retinol mogen bevatten.

Op basis van deze stand van wetenschap concludeert de commissie dat aanbevelingen die gericht zijn op het beperken van de retinol inname bij zwangere vrouwen belangrijk blijven. De aanbeveling wordt in het kerndocument verder toegelicht.



# 10 superfoods



## 10.1 Samenvatting risicobeoordeling

Conclusie	Het is onbekend of superfoods in gedroogde, geconcentreerde vorm zijn tijdens de zwangerschap. Over gojibessen specifiek bestaan rapportages gebaseerd op anekdotes dat deze bessen de baarmoeder kunnen stimuleren.
Effectgrootte	Niet te bepalen voor superfoods in het algemeen.
Onderbouwing	Omdat van veel superfoods niet bekend is welke werking deze hebben of welke stoffen erin zitten, is onduidelijk of deze in gedroogde, geconcentreerde vorm veilig zijn tijdens de zwangerschap.
Nieuwe wetenschappelijke inzichten met betrekking tot ongunstige effecten van gojibessen tijdens de zwangerschap	Geen.
Overschrijding van de bovengrens van inname	Niet van toepassing.
Overige informatie	Geen.

## 10.2 Toelichting

Het Voedingscentrum benadrukt dat mensen superfoods nemen omdat ze denken dat deze gezond voor ze zijn. Veel superfoods vallen in de categorie groenten en fruit. Er zijn echter geen wetenschappelijke bewijzen dat het eten van één bepaald soort fruit voordelen voor de gezondheid oplevert of dat één soort groente alle voedingsstoffen in groente levert. Sommige producten met het label superfood bevatten naast gezonde voedingsstoffen, ook voedingsstoffen die minder goed zijn voor de gezondheid, zoals bijvoorbeeld verzadigd vet in chocolade. Daarnaast kan het voorkomen dat bij een teveel aan bepaalde superfoods klachten ontstaan. Bijvoorbeeld van gojibessen is bekend dat de inname van grote hoeveelheden klachten als misselijkheid en overgeven kan veroorzaken.

Ook zijn er enkele gevallen bekend van allergische reacties na het eten van gojibessen bij mensen die al een voedselallergie hadden. Omdat gojibessen specifiek genoemd worden in de oude aanbeveling van het Voedingscentrum heeft de commissie specifiek gezocht naar nieuwe wetenschappelijke inzichten met betrekking tot het gebruik van gojibessen tijdens de zwangerschap (bijlage A). De commissie heeft geen gegevens gevonden over de inname van gojibessen door vrouwen in de vruchtbare leeftijd.

### 10.2.1 Inleiding en begrippen

Gojibessen zijn afkomstig van de plant boksdooorn (*Lycium barbarum*) uit de nachtschadefamilie.

### 10.2.2 Gezondheidseffecten van gojibessen tijdens de zwangerschap

De commissie heeft een risicobeoordeling en een overzichtsartikel gevonden over gojibessen in relatie tot zwangerschap.

In een risicobeoordeling van het Duitse *Bundesamt für Risikobewertung* staat beschreven dat in Chinese vakboeken zwangere vrouwen wordt ontraden gojibessen te gebruiken. De reden waarom staat niet vermeld in de risicobeoordeling en de auteurs vermelden dat de originele publicaties hierover niet waren te verkrijgen.<sup>122</sup>

Ulbricht et al. (2015) beschrijven namens de *Natural Standard Research Collaboration* in een systematische review over goji dat volgens rapporten



gebaseerd op anekdotes goji de baarmoeder kan stimuleren. In deze systematische review ontbreekt een verwijzing naar deze rapporten.<sup>123</sup>

### **10.3 Conclusie van de commissie ten aanzien van aanbevelingen voor zwangere vrouwen**

Het is onbekend of superfoods in gedroogde, geconcentreerde vorm veilig zijn tijdens de zwangerschap. Over gojibessen specifiek bestaan rapportages gebaseerd op anekdotes dat deze bessen de baarmoeder kunnen stimuleren. EFSA heeft geen risicobeoordeling uitgevoerd over het gebruik van superfoods in algemene zin of over gojibessen, noch voor gebruik door de algemene bevolking en ook niet voor gebruik tijdens de zwangerschap. Er zijn dus op Europees niveau ook geen aanbevelingen op dit gebied.

Omdat er geen Europese aanbevelingen zijn en de beperkte wetenschappelijke bevindingen anekdotisch van aard zijn ziet de commissie geen aanleiding om een specifieke aanbeveling voor zwangere vrouwen te formuleren over dit onderwerp.



# 11 probiotica





## 11.1 Samenvatting risicobeoordeling

Conclusie	RCT's vinden geen ongunstige (of gunstige) effecten van probiotica tijdens de zwangerschap.
Effectgrootte	Niet van toepassing.
Onderbouwing	RCT's.
Nieuwe wetenschappelijke inzichten met betrekking tot ongunstige effecten van probiotica tijdens de zwangerschap	In RCT's zijn geen aanwijzingen gevonden dat probiotica tijdens de zwangerschap een effect hebben op zwangerschapsduur, geboortegewicht of het risico op vroeggeboorte (<34 of <37 weken), een kind dat <i>small</i> of juist <i>large for gestational age</i> is, zwangerschapsdiabetes, het vroegtijdig breken van de vliezen of allergische klachten bij het kind.
Overschrijding van de bovengrens van inname	Niet van toepassing.
Overige informatie	Er bestaat in de RCT's een grote variatie in probiotica en de combinaties van probiotica, waardoor het niet mogelijk is een conclusie over specifieke stammen te trekken.

## 11.2 Toelichting

Probiotica, of potentieel probiotische organismen, zijn bacteriën die in voedingsmiddelen en supplementen worden verwerkt om de gezondheid te bevorderen. Er is echter bijna geen bacterie waarvoor een effect op de gezondheid overtuigend is vastgesteld.

Hieronder gaat de commissie in op aanbevelingen voor probiotica en veiligheidsbeoordelingen door EFSA. Omdat er veel onderzoek wordt gedaan naar effecten van probiotica op de gezondheid, verkent zij of recente wetenschappelijke ontwikkelingen van probiotica aanleiding kunnen zijn voor een aanbeveling over probiotica voor zwangere vrouwen.

De commissie heeft geen gegevens gevonden over de inname van probiotica door vrouwen in de vruchtbare leeftijd.

### 11.2.1 Risicobeoordeling EFSA

EFSA voert veiligheidsbeoordelingen uit om te beoordelen of bepaalde micro-organismen aan voedsel mogen worden toegevoegd. Groepen micro-organismen die door de beoordeling heen komen krijgen het predicaat *qualified presumption of safety*. Dit predicaat geldt voor elk micro-organisme dat tot de groep behoort. Deze lijst van toegestane micro-organismen wordt iedere drie jaar geëvalueerd, waarbij EFSA ook tussentijds literatuuronderzoek uitvoert.<sup>124</sup>

### 11.2.2 Nieuwe wetenschappelijke ontwikkelingen

De commissie heeft drie recente overzichtsartikelen gevonden (bijlage A).<sup>125-127</sup> In de overzichtsartikelen zijn RCT's naar uiteenlopende probiotica samengevat, vooral uiteenlopende stammen lactobacillen en bifidobacteriën. Jarde et al. (2018) vonden geen significant effect op het risico op vroeggeboorte (<34 of <37 weken), zwangerschapsduur of geboortegewicht. Ook vonden de auteurs geen aanwijzingen voor een effect op het risico dat een kind *small* of juist *large for gestational age* was. Daarnaast werden er geen effecten gevonden op het risico op zwangerschapsdiabetes of het vroegtijdig breken van de vliezen. Het aantal onderzoeken naar deze vier uitkomstmaten was echter beperkt, waardoor de bevinding minder sterk is.<sup>125</sup> Zheng et al. (2018) vonden bij



gezonde vrouwen aanwijzingen dat het gebruik van probiotica tijdens de zwangerschap het insuline- en HOMA-IR-gehalte verlaagt, maar geen significant effect had op het glucosegehalte. De heterogeniteit was in al deze bevindingen aanzienlijk en is niet verder onderzocht door de auteurs.<sup>126</sup> Met betrekking tot het risico op allergie bij het kind, vonden Cuella-Garcia et al. (2015) geen aanwijzingen voor een effect op allergische klachten met uitzondering van een lager risico op eczeem. De bewijskracht hiervoor was echter gering door de beperkingen in het onderzoek als gevolg van vertekening (bias), inconsistenties, onnauwkeurigheid en indirecte bewijsvoering.<sup>127</sup>

Een beperking bij de systematische overzicht artikelen is dat er een grote variatie bestaat in probiotica en de combinaties van probiotica, waardoor het niet mogelijk is een conclusie over specifieke stammen te trekken. Een ander punt is dat de meeste RCT's geen systematische rapportage kennen van eventuele bijwerkingen. De commissie concludeert dat er in RCT's geen (gunstige of) ongunstige effecten van probiotica tijdens de zwangerschap zijn aangetoond.

### 11.3 Conclusie van de commissie ten aanzien van aanbevelingen voor zwangere vrouwen

EFSA voert veiligheidsbeoordelingen uit om te beoordelen of bepaalde micro-organismen aan voedsel mogen worden toegevoegd. De lijst met toegestane micro-organismen wordt iedere drie jaar geëvalueerd. Recente RCT's vinden geen gunstige of ongunstige effecten van probiotica tijdens de zwangerschap. Er bestaat in RCT's een grote variatie in probiotica en de combinaties van probiotica, waardoor het niet mogelijk is een conclusie over specifieke stammen te trekken.

Op basis van deze stand van wetenschap concludeert de commissie dat er voor zwangere vrouwen geen specifieke aanbeveling kan worden geformuleerd over probiotica.



# 12 listeria monocytogenes



## 12.1 Samenvatting

Perinataal effect	Infectie met <i>Listeria monocytogenes</i> tijdens de zwangerschap kan leiden tot miskraam, doodgeboorte, vroeggeboorte of ernstige neonatale ziekte (sepsis, meningitis).
Grootte van het effect	Waarschijnlijk hebben zwangere vrouwen geen groter risico om besmet te raken met <i>L. monocytogenes</i> , maar hebben ze door veranderingen in het immuunsysteem die gepaard gaan met de zwangerschap wel een ongeveer 20 keer grotere kans om ziek te worden van een besmetting. In 2016 kregen in Nederland van de zeven zwangere vrouwen met een gediagnosticeerde listeriose-infectie er zes ernstige complicaties.
Onderbouwing	Gebaseerd op onderzoek bij mensen (gevalsbeschrijvingen, <i>outbreaks</i> ), in-vitro onderzoek en genetisch onderzoek bij bacteriën.
Huidige prevalentie	Jaarlijks wordt bij circa zeven zwangere vrouwen in Nederland listeriose gediagnosticeerd.
Overig	Met name door adviezen te geven om hygiënisch te werken en bepaalde voedingsmiddelen te mijden tijdens de zwangerschap, kan de kans op listeriose worden verminderd.

## 12.2 Toelichting

Hieronder worden de effecten van infectie met *Listeria monocytogenes* (listeriose) beschreven, waarbij informatie van het Voedingscentrum, RIVM en EFSA wordt gecombineerd met informatie uit nieuwe wetenschappelijke publicaties (bijlage A). Hierbij wordt ingegaan op de belangrijkste bronnen van *L. monocytogenes*, de effecten van listeriose en de huidige prevalentie.

### 12.2.1 Inleiding

*L. monocytogenes* kan listeriose veroorzaken bij de zwangere vrouw, de foetus of de pasgeborene.<sup>128</sup> Waarschijnlijk hebben zwangere vrouwen geen groter risico om besmet te raken met *L. monocytogenes*, maar

hebben ze door veranderingen in het immuunsysteem die gepaard gaan met de zwangerschap wel een ongeveer 20 keer grotere kans om listeriose op te lopen na een besmetting.<sup>129-131</sup> In theorie kan één bacterie al een infectie veroorzaken, de kans daarop is echter heel klein. Hoe meer bacteriën er in een product aanwezig zijn hoe groter de kans op een infectie. Uit de literatuur blijkt dat wanneer het aantal bacteriën per gram product onder de 10.000 tot 1.000.000 blijft de kans op infectie klein is. Mogelijk ligt dit aantal lager voor gevoeligere populaties.<sup>132</sup> In Europa ligt het wettelijk maximum voor kant-en-klare producten bedoeld voor normale consumptie (d.w.z. met uitzondering van zuigelingen voeding en voeding voor medisch gebruik) waarin geen groei van *Listeria* kan plaatsvinden op 100 kolonievormende eenheden (kve) per gram (in vijf monsters).<sup>133</sup> Voor kant-en-klare producten waar *Listeria* wel in kan groeien moet de bacterie afwezig zijn in vijf monsters van 25 gram of de producent moet kunnen aantonen dat tot het einde van de houdbaarheidsdatum het aantal kve per gram onder de 100 blijft.<sup>134</sup>

### 12.2.2 Kenmerken van *Listeria monocytogenes*

*Listeria* is een bacterie die onder allerlei condities kan overleven, zowel met als zonder zuurstof. De bacterie vermenigvuldigt zich goed in een vochtig klimaat en overleeft in de diepvries en onder droge omstandigheden. In tegenstelling tot andere ziekteverwekkende bacteriën kan *Listeria* groeien in een koud en vochtig klimaat zoals de koelkast. De bacterie kan zich vermenigvuldigen bij temperaturen van 0 tot 45 °C. De temperatuur is



wel van invloed op de groeisnelheid. Bij 4 °C groeit *L. monocytogenes* minder hard dan bij 7 °C. In producten met een laag vochtgehalte kan de bacterie wel overleven, maar niet uitgroeien. De bacterie kan zich ook vermenigvuldigen bij hoge zoutconcentraties (tot 10%) en bij een pH van 4,4 tot 9,4. De bacterie kan onschadelijk worden gemaakt door verhitting vanaf 75 °C.<sup>128,135,136,137,133</sup> Sommige bederfelijke producten zijn voorverpakt onder een beschermende atmosfeer; de groei van *L. monocytogenes* wordt geremd door een verhoogde concentratie CO<sub>2</sub>, maar niet door een verhoogde concentratie N<sub>2</sub>, noch door vacuümverpakking.<sup>167</sup>

#### *Verhitten en bewaren*

In de hygiënecode staan een aantal algemene maatregelen vermeld voor de beheersing van de microbiologische veiligheid bij het bereiden en bewaren van voedingsmiddelen. Deze algemene maatregelen zijn belangrijk om de microbiologische veiligheid in bredere zin te waarborgen (ze gaan niet specifiek over *L. monocytogenes*). Wat betreft *Listeria* acht de commissie het verhitten tot een kerntemperatuur van 75 °C en bereide producten maximaal twee dagen bij 7 °C en drie dagen bij 4 °C bewaren als belangrijkste maatregelen.<sup>138</sup> Omdat vaak op de verpakking onduidelijk blijft hoe lang voorverpakte producten waarin *Listeria* kan groeien kunnen worden bewaard na openen van de verpakking, acht de commissie de bewaartermijn voor bereide producten zoals benoemd in de hygiënecode een goed uitgangspunt voor zwangere vrouwen.

#### **12.2.3 Bronnen van *Listeria monocytogenes***

Het Voedingscentrum beschrijft dat *L. monocytogenes* het meest voorkomt op levensmiddelen van dierlijke oorsprong, zoals vis, vlees en kaas, maar ook plantaardige producten kunnen ermee besmet zijn. Risicoproducten zijn vooral gekoeld bewaarde producten die worden gegeten zonder ze voor gebruik opnieuw te verhitten.

Rauwe of gerookte vis die zonder verhitting geconsumeerd wordt, zachte kazen (met name van rauwe melk) en gekookte, gesneden vleeswaren worden het meest in verband gebracht met *L. monocytogenes*. Andere risicoproducten zijn overige vleeswaren, gekoelde paté, hotdogs, gekoelde sandwiches en koelverse kant-en-klare gerechten zoals rauwkostsalades. Ook klikjes vormen een risico.<sup>135</sup>

Ook in recente wetenschappelijke reviewartikelen wordt ingegaan op bronnen van *L. monocytogenes*. De conclusies over risicoproducten komen grotendeels overeen met de beschrijvingen van het Voedingscentrum, RIVM en EFSA.<sup>129,139</sup>

Moran e.a. (2018)<sup>139</sup> vonden in een systematisch overzichtartikel bijvoorbeeld dat vrouwen met perinatale listeriose vaker hoogrisicoproducten hadden gegeten dan vrouwen zonder perinatale listeriose. Deze hoogrisicoproducten waren ongepasteuriseerde, zachte of Mexicaanse kaas; rauw, halfverhit of gerookt vlees en paté; meloen; en kant-en-klare groenten.





Ook Madjunkov e.a.<sup>129</sup> gaan in op voedingsmiddelen met een hoog risico op *L. monocytogenes*.

- Zachte kaas van ongepasteuriseerde melk
- Hot dogs, vleeswaren of delicatessenvlees (*deli meat*) wanneer het vlees niet opnieuw is verhit tot 71 graden Celsius
- Gekoelde paté of smeerworst (*meat spreads*)
- Gekoelde gerookte vis, schaal- en schelpdieren wanneer ze niet opnieuw verhit zijn tot 71 graden Celsius
- Rauwe en ongepasteuriseerde melk en melkproducten
- Rauwe en ongewassen groenten en fruit
- Gekoeld bederfelijk voedsel dat niet binnen twee tot drie dagen is geconsumeerd.

Nederlandse gegevens van het Centraal Orgaan voor Kwaliteitsaangelegenheden in de Zuivel (COKZ) laten zien dat *L. monocytogenes* significant vaker wordt aangetroffen in kaas van rauwe melk dan in de kaas gemaakt van gepasteuriseerde melk (tabel 8). Binnen de categorie gepasteuriseerde kaas is boerderijkaas echter significant vaker positief voor *L. monocytogenes* dan fabriekskaas. In het rapport wordt niet beschreven in hoeverre de gehalten aan bacteriën boven de door de in Europa geldende norm vastgestelde grens van 100 kve/g lagen. Daarbij wordt toegelicht dat de norm meestal pas wordt overschreden nadat *Listeria* in het product heeft kunnen groeien. Deze groei is mogelijk in zachte kaas, al dan niet van rauwe melk, door het hoge vochtgehalte

van dit type product. In halfzachte of harde kaas, bijvoorbeeld van het type Gouda en Edam, kan *Listeria* niet groeien en zal zelfs afsterving plaatsvinden.<sup>133</sup> Harde kazen, al dan niet van rauwe melk, vormen wat betreft *Listeria* daarom geen groot risico.<sup>140,141</sup> Echter, er is een klein risico dat harde kazen van rauwe melk *Listeria* (of *Toxoplasma*) bevatten die al aanwezig waren in de rauwe melk en die, doordat de melk niet verhit wordt voor verwerking, niet gedood worden.<sup>142</sup> Er kunnen ook andere ziekteverwekkende bacteriën in harde kaas van rauwe melk zitten zoals *Salmonella*.

**Tabel 8** Prevalentie *Listeria monocytogenes* in verschillende kaasproducten (per 25 gram) volgens het onderzoek van het Centraal Orgaan voor Kwaliteitsaangelegenheden in de Zuivel (COKZ) en de Nederlandse Voedsel- en Warenautoriteit (NVWA). N.B. deze tabel geeft alleen inzicht in de aanwezigheid van *Listeria monocytogenes* in een product, het geeft geen informatie over hoe vaak de Europese maximale waarde van 100 kve/g wordt overschreden.

Type kaas	Prevalentie <i>Listeria monocytogenes</i> (%)	Standaarddeviatie
Kaas van rauwe melk	1,8	1,1-2,4
Kaas van gepasteuriseerde melk in het algemeen	0,3	0,1-0,5
Boerderijkaas van gepasteuriseerde melk	2,2	0,7-4,5
Fabriekskaas van gepasteuriseerde melk	0,1	0,04-0,3

*L. monocytogenes* bevindt zich vaak op producten door zogenaamde nabesmetting. Dat wil zeggen dat de bacterie op het product terecht komt





tijdens het productie of verwerkingsproces. Bijvoorbeeld via snijmachines of messen, of contact met oppervlaktes die eerder met de bacterie besmet zijn geraakt.<sup>140</sup> De bacterie kan op die manier op producten terecht komen die normaliter geen *Listeria* meer zouden moeten bevatten, bijvoorbeeld op producten die in het productieproces al verhit zijn geweest. Omdat nabesmetting een belangrijke route is, bevindt *Listeria* zich vaak op de oppervlaktes of snijranden van een product en niet zozeer *in* een product. Er bestaat echter ook zogenoemd ‘plakvlees’. Dit vlees oogt als een geheel zonder snijvlakken, maar bevat toch snijvlakken binnenin, waardoor er ook *Listeria* in het product kan zitten. Ook wordt vlees soms geïnjecteerd en kan op die manier intern besmet raken.

#### 12.2.4 Effecten van een infectie met *Listeria monocytogenes*

De incubatietijd van *Listeria monocytogenes* ligt op 1 tot 90 dagen. Listeriose kan bij gezonde zwangere vrouwen met een normale afweer verlopen zonder duidelijke symptomen of met milde griepachtige verschijnselen bij de moeder, terwijl de infectie tegelijkertijd kan leiden tot miskraam, doodgeboorte, vroeggeboorte of ernstige neonatale ziekte, in de vorm van sepsis of meningitis.<sup>128,129,143</sup> Listeriose kan op ieder moment van de zwangerschap optreden, maar wordt het vaakst herkend in het derde trimester, dus vanaf de 28<sup>e</sup> week van de zwangerschap. De prognose van listeriose wordt echter wel gunstiger naarmate de infectie later in de zwangerschap ontstaat.<sup>128,129,144</sup>

#### 12.2.5 Prevalentie listeriose en complicaties

##### *Prevalentie zwangerschapsgerelateerde listeriose*

Listeriose in de zwangerschap is een zeldzame ziekte met 1,3-2,4 gevallen per 100.000 zwangerschappen.<sup>145</sup> In 2018 waren er zeven (gerapporteerde) gevallen van listeriose onder zwangere vrouwen in Nederland, net zoveel als in 2016. Deze aantallen zijn meer dan de drie zwangere vrouwen per jaar in de periode 2013-2015 en vergelijkbaar met aantallen in 2012 (n=6) en 2011 (n=9).<sup>143,146</sup> Tussen de 14 en 21% van alle listeriose-gevallen is zwangerschapsgerelateerd. Volgens een onderzoek naar het aantal verloren levensjaren gecorrigeerd voor beperkingen (*disability-adjusted life years*) wereldwijd betrof 21% van alle *L. monocytogenes* infecties een perinatale infectie.<sup>147</sup> In een overzicht van drie registraties (Groot-Brittannië, Frankrijk en Verenigde Staten) varieerde het percentage zwangerschapsgerelateerde infecties van 14 tot 18%.<sup>144</sup> Een reviewartikel van Amerikaanse gegevens beschrijft dat het percentage zwangere vrouwen dat bij uitbraken listeriose krijgt sterk varieert. Het is nog onduidelijk of dit kan worden verklaard door verschillen tussen stammen van de *L. monocytogenes* of door andere factoren.<sup>144</sup>

##### *Prevalentie van complicaties*

In 2016 werden in Nederland 96 patiënten met listeriose geregistreerd in surveillance. Onder de zieken waren zeven zwangere vrouwen. Eén zwangere vrouw had een miskraam, twee baby's werden doodgeboren en één baby overleed nadat hij sepsis had ontwikkeld. Van de overige drie



baby's was er één prematuur, één ontwikkelde sepsis en de derde baby had voor zover bekend geen symptomen.<sup>143</sup>

Ter vergelijking met deze Nederlandse gegevens: in een reviewartikel beschrijven Desai e.a. (2017) gegevens uit drie registraties (Groot-Brittannië, Frankrijk en Verenigde Staten) van listeriose-gevallen: 64% van de gevallen betrof een vroeggeboorte, 28 tot 32% foetale sterfte en 3 tot 13% neonatale sterfte.<sup>144</sup> Volgens een onderzoek trad sepsis op in 31% van de besmette pasgeborenen en meningitis in 15%; 9% van de besmette pasgeborenen overleed.<sup>147</sup>

#### *Europese trends in listeriose*

Volgens een EFSA-rapport zijn er op Europees niveau aanwijzingen dat het aantal voedselinfecties met *L. monocytogenes* over de periode 2008 tot en met 2015 van 0,30 naar 0,46 gevallen per 100.000 is toegenomen bij de algemene bevolking.<sup>140</sup> De stijging trad vooral op bij vrouwen in de leeftijd van 25 tot en met 44 jaar (64% van de gevallen in deze groep was zwangerschapsgerelateerd), jonge kinderen tot 1 jaar (79% zwangerschapsgerelateerd) en ouderen. Voor de stijging bij zwangere vrouwen is geen sterk onderbouwde verklaring, terwijl die bij ouderen wordt verklaard door het toegenomen aantal ouderen. Andere verklaringen zijn dat de stijging samenhangt met een toegenomen consumptie van kant-en-klaar-producten en een betere monitoring in enkele Europese landen. Deze verklaringen zijn echter zwak onderbouwd.

Volgens een modelberekening in het EFSA-rapport wordt meer dan 90% van de invasieve listeriose veroorzaakt door de consumptie van kant-en-klaarproducten die meer dan 2.000 kolonievormende eenheden per gram bevatten. Verder is volgens het model 30% van de gevallen te wijten aan groei na aankoop, dus in de consumentenfase.<sup>140</sup>

### **12.3 Conclusie van de commissie ten aanzien van aanbeveling voor zwangere vrouwen**

De commissie stelt vast dat het risico dat zwangere vrouwen listeriose oplopen laag is (variërend tussen vier en negen listeriose gevallen per jaar in Nederland). Echter, wanneer zwangere vrouwen listeriose oplopen, dan heeft dit vrijwel zeker een zeer ernstige zwangerschapsuitkomst tot gevolg. Daarbij is er geen twijfel over de causaliteit.

Gegevens uit 2016 laten zien dat bij zes van de zeven infecties een ernstige ongewenste zwangerschapsuitkomst plaatsvond. De commissie merkt op dat onderrapportage mogelijk is, vooral bij (vroeg) miskramen, als de oorzaak niet nader onderzocht is. Verder vindt dit plaats terwijl de aanbevelingen al lang bestaan.

De commissie concludeert dat aanbevelingen die gericht zijn op het voorkomen van listeriose bij zwangere vrouwen belangrijk blijven.

De aanbeveling wordt in het kerndocument verder toegelicht.



# 13 toxoplasma gondii



## 13.1 Samenvatting

Perinataal effect	Infectie met <i>Toxoplasma gondii</i> tijdens de zwangerschap kan onder meer leiden tot een doodgeboren kind of ernstige en blijvende schade aan de ogen en hersenen van de baby. Geïnfecteerde kinderen die zonder symptomen ter wereld komen, kunnen later oogafwijkingen ontwikkelen.
Effectgrootte	Zwangere vrouwen hebben een grotere kans op ernstige gevolgen door <i>T. gondii</i> infectie dan de algemene bevolking.
Onderbouwing	Gebaseerd op onderzoek bij mensen (gevalsbeschrijvingen, <i>outbreaks</i> ), in-vitro onderzoek en genetisch onderzoek bij de parasiet.
Huidige prevalentie	Toxoplasmose wordt in Nederland niet geregistreerd. Gemiddeld is 40% van de Nederlandse bevolking in zijn leven geïnfecteerd geraakt. 18% van de vrouwen in de vruchtbare leeftijd is besmet geweest.
Overig	De kans op toxoplasmose tijdens de zwangerschap kan verminderd worden door hygiëneregels in acht te nemen bij het verwerken van voedsel, handschoenen aan te doen bij het werken in de tuin en het mijden van rauw en onvoldoende verhit vlees, bepaalde voedingsmiddelen en kattenuitwerpselen.

## 13.2 Toelichting

Hieronder worden de effecten van infectie met *Toxoplasma gondii* (toxoplasmose) beschreven, waarbij informatie van het Voedingscentrum en RIVM wordt gecombineerd met informatie uit nieuwe wetenschappelijke publicaties (bijlage A). Hierbij wordt ingegaan op bronnen van *T. gondii*, de effecten van toxoplasmose en de huidige prevalentie.

### 13.2.1 Inleiding

*T. gondii* is een eencellige parasiet die toxoplasmose kan veroorzaken. Na een primaire infectie blijft de infectie de rest van het leven latent bestaan, dit levert een levenslange immuniteit op. Bij mensen met een verzwakt immuunsysteem kan de latente infectie echter opleven en tot

(ernstige) klachten leiden. Met uitzondering van toxoplasmose-infectie aan het oog, zal bij een gezonde persoon een latent aanwezige infectie niet opleven en ook niet tot symptomen leiden aldus de Landelijke Coördinatie Infectieziektebestrijding (LCI). De seroprevalentie van de Nederlandse bevolking neemt toe met de leeftijd. Van de personen jonger dan 20 jaar heeft 17.5% ooit een infectie doorgemaakt, dit percentage stijgt tot meer dan 70% bij personen ouder dan 65 jaar. Vrouwen in de vruchtbare leeftijd zijn dus vaak nog niet besmet geweest.<sup>98,148,149</sup>

Als een vrouw tijdens een zwangerschap voor het eerst in contact komt met *T. gondii* en een infectie oploopt bestaat de kans op congenitale toxoplasmose. Er zijn echter ook enkele gevalsbeschrijvingen bekend van congenitale toxoplasmose als gevolg van infectie voorafgaand aan de zwangerschap. Bij infectie van het kind in het eerste trimester is de schade het grootst, met grote kans op ernstige pathologie.<sup>98,148,149</sup>

De zwangerschap gaat gepaard met veranderingen in het immuunsysteem, dit leidt waarschijnlijk tot een hoger risico op bepaalde infecties dan de algemene bevolking.<sup>131</sup>

### 13.2.2 Bronnen van *Toxoplasma gondii*

*T. gondii* kan in rauw vlees en op rauwe groenten en fruit, en met name groenten van de volle grond, voorkomen. *T. gondii* plant zich voort in katachtigen. De eitjes komen vrij door de uitwerpselen van de kat en kunnen zich op die manier verspreiden. Het duurt gemiddeld zo'n twee tot



drie dagen in het Nederlandse klimaat voordat die eitjes ziekmakende eigenschappen ontwikkelen. Mensen lopen bijvoorbeeld de kans besmet te worden bij het schoonmaken van de kattenbak of bij het werken in de tuin. Ook groenten en fruit dat buiten groeit kan door ontlasting van katten besmet raken. Daarnaast kunnen andere dieren deze eitjes binnenkrijgen en hierdoor kan het vlees van deze dieren besmet raken. Vooral dieren die buiten komen, lopen kans op besmetting.<sup>98,149,150</sup> Vis en schaal en schelpdieren kunnen ook besmet zijn met *T. gondii* al is die kans een stuk kleiner dan bij vlees en groenten en fruit van de volle grond.<sup>151</sup> Schaal en schelpdieren zijn zogenaamde ‘*filter-feeders*’ die dicht bij het land leven. Door het leefgebied en de manier waarop ze voedsel tot zich nemen kunnen zij makkelijker besmet raken met *T. gondii* dan vis.<sup>152-154</sup>

Het verhitten van besmette bronnen tot een kerntemperatuur van 67 graden Celsius of het bevriezen van rauw vlees voor 4 dagen bij een temperatuur van -12 graden Celsius of 3 dagen bij een temperatuur van -20 graden Celsius doodt de parasiet.<sup>155</sup> Het drogen en zouten van rauw vlees (dry-curing) is waarschijnlijk onvoldoende om de parasiet helemaal onschadelijk te maken.<sup>156</sup>

In een recente systematische review van patiënt-controleonderzoeken naar toxoplasmose en voedselconsumptie wordt het risico van rauw of onvoldoende doorbakken vlees bevestigd. De review vindt dat de consumptie van rauw of onvoldoende doorbakken vlees in het algemeen

samenhangt met een hoger risico op toxoplasmose (vijf studies; OR=3,44; 95%BI 1,29-9,16). Dit gold in subgroepanalyses specifiek voor de consumptie van rauw of onvoldoende doorbakken rundvlees (zes studies; OR=2,22; 95%BI 1,57-3,12) en de consumptie van rauw of onvoldoende doorbakken schapenvlees (vier studies; OR=3,85; 95%BI 1,85-8,00). Er was te weinig onderzoek om het verband met de consumptie van rauwe groenten en fruit samen te vatten in een meta-analyse. Wel was in enkele onderzoeken het eten van ongewassen en/of rauwe groenten en ongewassen fruit (al dan niet geschild) geassocieerd met een hoger risico op toxoplasmose.<sup>157</sup>

### 13.2.3 Effecten van een infectie met *Toxoplasma gondii*

De incubatietijd van *T. gondii* is 10 tot 23 dagen. Toxoplasmose verloopt in de meeste gevallen zonder duidelijke symptomen, soms zijn er klachten van moeheid, lusteloosheid en lichte koorts.<sup>148</sup> Als een vrouw tijdens een zwangerschap toxoplasmose oploopt kan dit echter ernstige gevolgen hebben voor het ongeboren kind. Een meta-analyse uit 2014 van acht Chinese publicaties vindt dat infectie met *T. gondii* tijdens de zwangerschap samenhangt met een meer dan vijf keer zo hoge kans op een ongunstige zwangerschapsuitkomst (RR=5,10; 95%BI 3,85-6,75). Van deze ongunstige zwangerschapsuitkomsten kwamen abortus, foetale anomalie, doodgeboorte, foetale groeirestrictie en vroeggeboorte ieder significant vaker voor.<sup>158</sup> In de LCI richtlijn staat daarover het volgende: de kans dat de moeder de infectie overdraagt op het kind neemt toe met





de duur van de zwangerschap (van ongeveer 6% bij 10 weken naar meer dan 80% bij 38 weken). De verschijnselen van een zogenaamde ‘congenitale toxoplasmose’ zijn sterk afhankelijk van het trimester waarin de moeder geïnfecteerd is geraakt. Bij infectie van het kind in het eerste trimester is de schade het grootst, met grote kans op ernstige ziektebeelden zoals intra-uteriene vruchtdood, hersenafwijkingen, oogafwijkingen en doofheid. Bij een infectie in het tweede of derde trimester van de zwangerschap is de kans op schade aan het kind kleiner. Ziektebeelden die dan gevonden worden zijn bijvoorbeeld koorts, huiduitslag en oogafwijkingen (die vaak later in het leven ontstaan).<sup>149</sup> Ook kan een beeld van een ernstige infectie of sepsis op de voorgrond staan, met de kans op perinataal overlijden, schrijft het RIVM.<sup>148</sup> Een recente systematische review bevestigt dit beeld. Volgens deze publicatie worden er meer kinderen met klinische klachten geboren wanneer de besmetting plaatsvindt in de eerste helft van de zwangerschap dan in de tweede helft (na week 24) (93% versus 16%; OR=68; 95%BI 26-181).<sup>159</sup>

#### 13.2.4 Prevalentie toxoplasmose

In Nederland wordt het optreden van toxoplasmose niet geregistreerd. Wel is berekend dat bij 2 per 1.000 levendgeborenen in Nederland antilichamen tegen *T. gondii* in het bloed van het kind voorkomen. Het is onduidelijk of deze pasgeborenen ook daadwerkelijk ziek zijn geweest als gevolg van de besmetting. Omdat de incidentie bij levendgeborenen is vastgesteld, gaat de commissie ervan uit dat het een onderschatting is

van het werkelijke aantal, aangezien een infectie met *T. gondii* ook kan leiden tot miskramen. De Nederlandse incidentie ligt echter tien keer zo hoog als in Denemarken en twintig keer zo hoog als in Ierland, waar de incidentie met dezelfde methode is bepaald. Kortbeek et al. (2009) geven geen duidelijke verklaring voor het verschil in prevalentie.<sup>146,160</sup>

Gemiddeld had in 2006/2007 26% van de Nederlandse bevolking antilichamen tegen *T. gondii* in het bloed. Dat wil zeggen dat iemand tenminste een keer in zijn/haar leven met de parasiet in aanraking is geweest. De meeste mensen hebben dat niet gemerkt. Dit percentage neemt toe met de leeftijd. Bij vrouwen in de vruchtbare leeftijd lag dit percentage in 2006/2007 op 18%, wat erop duidt dat de meerderheid (82%) van de zwangere vrouwen vatbaar is voor een infectie met *T. gondii*.<sup>161</sup>

### 13.3 Conclusie van de commissie ten aanzien van aanbevelingen voor zwangere vrouwen

Geschat wordt dat de incidentie van congenitale toxoplasmose in Nederland 2 op 1,000 levendgeborenen is. Een groot deel van de vrouwen in de vruchtbare leeftijd is niet eerder in het leven geïnfecteerd geweest met *T. gondii* en is daardoor vatbaar voor infectie tijdens de zwangerschap. Wanneer een *Toxoplasma*-infectie optreedt tijdens de zwangerschap is er sprake van een sterke verhoging (naar schatting een verviervoudiging) van het risico op een ernstige tot zeer ernstige zwangerschapsuitkomst: doodgeboorte, perinatale sterfte, vroeggeboorte,





geboorte *small for gestational age*, of afwijkingen van ogen of hersenen bij het nageslacht. Daarbij is geen twijfel over de causaliteit. De uitkomsten zijn potentieel het meest ernstig als de *Toxoplasma*-infectie in het eerste trimester van de zwangerschap optreedt, al is de kans dat de infectie de foetus bereikt in het eerste trimester kleiner dan later in de zwangerschap. Later in de zwangerschap is de kans dat de infectie de foetus bereikt groter, alleen zijn de gevolgen voor de foetus dan vaak milder van aard: kan beperkt zijn tot huiduitslag, maar ook oogaandoeningen die later in het leven optreden.

De commissie concludeert dat aanbevelingen die gericht zijn op het voorkomen van toxoplasmose bij zwangere vrouwen belangrijk blijven. De aanbeveling wordt in het kerndocument verder toegelicht.



# 14

## andere micro-organismen en virussen die voedselinfecties kunnen veroorzaken



Naast *Listeria monocytogenes* en *Toxoplasma gondii* kunnen ook andere micro-organismen voedselinfecties veroorzaken, zoals *Salmonella*. Omdat zwangerschap gepaard gaat met veranderingen in het immuunsysteem, hebben zwangere vrouwen mogelijk meer kans op een ernstiger beloop van voedselinfecties of meer klachten.

De commissie ziet geen aanleiding de aanbevelingen om hygiënisch te werken te evalueren, omdat ze niet verschillen van die voor andere groepen. Wel verdienen deze hygiënemaatregelen tijdens de zwangerschap nog meer aandacht, omdat aan bepaalde infecties (*listeriose* en *toxoplasmose*) specifieke en ernstige zwangerschapsrisico's zijn verbonden. Goed opvolgen van de hygiënemaatregelen zal uiteraard ook het risico op andere voedselinfecties beperken. In het kerndocument wordt beschreven wat deze hygiënemaatregelen inhouden.



# literatuur



- <sup>1</sup> Gezondheidsraad. *Risico's van prenatale blootstelling aan stoffen*. Den Haag: Gezondheidsraad, 2014; publicatienr. 2014/05.
- <sup>2</sup> European Food Safety Authority (EFSA). *Food supplements*. <http://www.efsa.europa.eu/en/topics/topic/food-supplements> Geraadpleegd: 04-07-2018.
- <sup>3</sup> European Commission. *Directive no 2002/46/EC of the European Parliament and of the Council of 10 June 2002 on the approximation of the laws of the Member States relating to food supplements (Text with EEA relevance)*. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX:32002L0046>: Geraadpleegd: 04-07-2018.
- <sup>4</sup> Scientific Committee on Food; Scientific Panel on Dietetic products, nutrition and allergies (NDA-panel). *Tolerable upper levels for vitamins and minerals*. Parma: European Food Safety Authority, 2006.
- <sup>5</sup> Rijksoverheid. *Warenwetbesluit voedingssupplementen. Geldend van 13-12-2014 t/m heden*. <http://wetten.overheid.nl/BWBR0014814/2014-12-13>: Geraadpleegd: 04-07-2018.
- <sup>6</sup> European Commission. *Regulation (EC) no 1925/2006 of the European Parliament and of the Council of 20 December 2006 on the addition of vitamins and minerals and of certain other substances to foods* <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?qid=1496154327506&uri=CELEX:02006R1925-20150401>. Geraadpleegd: 04-07-2018.
- <sup>7</sup> European Food Safety Authority (EFSA). *Guidance on safety assessment of botanicals and botanical preparations intended for use as ingredients in food supplements, on request of EFSA*. EFSA Journal 2009; 7(9): 1249.
- <sup>8</sup> Rijksoverheid. *Warenwetbesluit Kruidenpreparaten*. <http://wetten.overheid.nl/BWBR0012174/2014-12-13>: Geraadpleegd: 04-10-2018.
- <sup>9</sup> Kleinjans J, Botsivali M, Kogevinas M, Merlo DF. *Fetal exposure to dietary carcinogens and risk of childhood cancer: what the NewGeneris project tells us*. BMJ 2015; 351: h4501.
- <sup>10</sup> European Food Safety Authority (EFSA) panel on Contaminants in the Food Chain (CONTAM-panel). *Scientific Opinion on acrylamide in food*. EFSA Journal 2015; 13(6): 4104.
- <sup>11</sup> Geraets LB, te Biesebeek JD, van Donkersgoed G, Koopman N, Boon PE. *The intake of acrylamide, nitrate and ochratoxin A in people aged 7 to 69 living in the Netherlands*. Bilthoven: RIVM, 2011; RIVM Letter report 2014-0002.
- <sup>12</sup> Duarte-Salles T, von Stedingk H, Granum B, Gutzkow KB, Rydberg P, Tornqvist M, et al. *Dietary acrylamide intake during pregnancy and fetal growth-results from the Norwegian mother and child cohort study (MoBa)*. Environ Health Perspect 2013; 121(3): 374-379.
- <sup>13</sup> Pedersen M, von Stedingk H, Botsivali M, Agramunt S, Alexander J, Brunborg G, et al. *Birth weight, head circumference, and prenatal exposure to acrylamide from maternal diet: the European prospective mother-child study (NewGeneris)*. Environ Health Perspect 2012; 120(12): 1739-1745.



- <sup>14</sup> Kadawathagedara M, Tong ACH, Heude B, Forhan A, Charles MA, Sirot V, et al. *Dietary acrylamide intake during pregnancy and anthropometry at birth in the French EDEN mother-child cohort study.* Environ Res 2016; 149: 189-196.
- <sup>15</sup> Verbeek MH, Heijkants C, Willemsse B. *Alcoholgebruik onder 55-plussers - paragraaf 1.2 Begrippenlijst.* Utrecht, 2017. <https://assets.trimbos.nl/docs/6413c01e-20d2-428c-816a-16073606bb25.pdf>.
- <sup>16</sup> Gezondheidsraad. *Risico's van alcoholgebruik bij conceptie, zwangerschap en borstvoeding.* Den Haag: Gezondheidsraad, 2005; publicatienr. 2004/22.
- <sup>17</sup> Henderson J, Gray R, Brocklehurst P. *Systematic review of effects of low-moderate prenatal alcohol exposure on pregnancy outcome.* BJOG 2007; 114(3): 243-252.
- <sup>18</sup> Kesmodel U, Wisborg K, Olsen SF, Henriksen TB, Secher NJ. *Moderate alcohol intake during pregnancy and the risk of stillbirth and death in the first year of life.* Am J Epidemiol 2002; 155(4): 305-312.
- <sup>19</sup> Andersen AM, Andersen PK, Olsen J, Gronbaek M, Strandberg-Larsen K. *Moderate alcohol intake during pregnancy and risk of fetal death.* Int J Epidemiol 2012; 41(2): 405-413.
- <sup>20</sup> Aliyu MH, Wilson RE, Zoorob R, Chakrabarty S, Alio AP, Kirby RS, et al. *Alcohol consumption during pregnancy and the risk of early stillbirth among singletons.* Alcohol 2008; 42(5): 369-374.
- <sup>21</sup> Chiodo LM, Bailey BA, Sokol RJ, Janisse J, Delaney-Black V, Hannigan JH. *Recognized spontaneous abortion in mid-pregnancy and patterns of pregnancy alcohol use.* Alcohol 2012; 46(3): 261-267.
- <sup>22</sup> Patra J, Bakker R, Irving H, Jaddoe VW, Malini S, Rehm J. *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 2011; 118(12): 1411-1421.
- <sup>23</sup> Mamluk L, Edwards HB, Savovic J, Leach V, Jones T, Moore THM, et al. *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 2017; 7(7): e015410.
- <sup>24</sup> Strandberg-Larsen K, Poulsen G, Bech BH, Chatzi L, Cordier S, Dale MTG, et al. *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 2017; 32(9): 751-764.
- <sup>25</sup> Flak AL, Su S, Bertrand J, Denny CH, Kesmodel US, Cogswell ME. *The association of mild, moderate, and binge prenatal alcohol exposure and child neuropsychological outcomes: a meta-analysis.* Alcohol Clin Exp Res 2014; 38(1): 214-226.
- <sup>26</sup> Eilertsen EM, Gjerde LC, Reichborn-Kjennerud T, Orstavik RE, Knudsen GP, Stoltenberg C, et al. *Maternal alcohol use during*





- pregnancy and offspring attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD): a prospective sibling control study.* Int J Epidemiol 2017; 46(5): 1633-1640.
- <sup>27</sup> Zuccolo L, Lewis SJ, Smith GD, Sayal K, Draper ES, Fraser R, et al. *Prenatal alcohol exposure and offspring cognition and school performance. A 'Mendelian randomization' natural experiment.* Int J Epidemiol 2013; 42(5): 1358-1370.
- <sup>28</sup> Eichler A, Hudler L, Grunitz J, Grimm J, Raabe E, Goecke TW, et al. *Effects of prenatal alcohol consumption on cognitive development and ADHD-related behaviour in primary-school age: a multilevel study based on meconium ethyl glucuronide.* Journal of Child Psychology and Psychiatry 2018; 59(2): 110-118.
- <sup>29</sup> Min MO, Singer LT, Minnes S, Wu M, Bearer CF. *Association of fatty acid ethyl esters in meconium and cognitive development during childhood and adolescence.* J Pediatr 2015; 166(4): 1042-1047.
- <sup>30</sup> Peterson J, Kirchner HL, Xue W, Minnes S, Singer LT, Bearer CF. *Fatty acid ethyl esters in meconium are associated with poorer neurodevelopmental outcomes to two years of age.* J Pediatr 2008; 152(6): 788-792.
- <sup>31</sup> Lewis SJ, Zuccolo L, Davey Smith G, Macleod J, Rodriguez S, Draper ES, et al. *Fetal alcohol exposure and IQ at age 8: evidence from a population-based birth-cohort study.* PLoS One 2012; 7(11): e49407.
- <sup>32</sup> Lanting CI, van Wouwe JP, van Dommelen P, de Josselin de Jong S, Kleinjan M, van Laar M. *Factsheet Alcoholgebruik tijdens zwangerschap en borstvoeding.* Utrecht: TNO en Trimbos Instituut, 2015.
- <sup>33</sup> Care Study Group. *Maternal caffeine intake during pregnancy and risk of fetal growth restriction: a large prospective observational study.* BMJ 2008; 337: a2332.
- <sup>34</sup> Sengpiel V, Elind E, Bacelis J, Nilsson S, Grove J, Myhre R, et al. *Maternal caffeine intake during pregnancy is associated with birth weight but not with gestational length: results from a large prospective observational cohort study.* BMC Med 2013; 11: 42.
- <sup>35</sup> van der Hoeven T, Browne JL, Uiterwaal C, van der Ent CK, Grobbee DE, Dalmeijer GW. *Antenatal coffee and tea consumption and the effect on birth outcome and hypertensive pregnancy disorders.* PLoS One 2017; 12(5): e0177619.
- <sup>36</sup> NHS (UK). *Caffeine and pregnancy.* <https://www.nhs.uk/news/pregnancy-and-child/caffeine-and-pregnancy/>: Geraadpleegd: 12-07-2018.
- <sup>37</sup> European Food Safety Authority (EFSA) panel on Dietetic products, nutrition and allergies (NDA-panel). *Scientific Opinion on the safety of caffeine.* EFSA Journal 2015; 13(5): 4102.
- <sup>38</sup> Bech BH, Obel C, Henriksen TB, Olsen J. *Effect of reducing caffeine intake on birth weight and length of gestation: randomised controlled trial.* BMJ 2007; 334(7590): 409.



- <sup>39</sup> Jahanfar S, Jaafar SH. *Effects of restricted caffeine intake by mother on fetal, neonatal and pregnancy outcomes*. Cochrane Database Syst Rev 2015; (6): CD006965.
- <sup>40</sup> Rhee J, Kim R, Kim Y, Tam M, Lai Y, Keum N, et al. *Maternal Caffeine Consumption during Pregnancy and Risk of Low Birth Weight: A Dose-Response Meta-Analysis of Observational Studies*. PLoS One 2015; 10(7): e0132334.
- <sup>41</sup> Poole R, Kennedy OJ, Roderick P, Fallowfield JA, Hayes PC, Parkes J. *Coffee consumption and health: umbrella review of meta-analyses of multiple health outcomes*. BMJ 2017; 359: j5024.
- <sup>42</sup> Grosso G, Godos J, Galvano F, Giovannucci EL. *Coffee, Caffeine, and Health Outcomes: An Umbrella Review*. Annu Rev Nutr 2017; 37: 131-156.
- <sup>43</sup> Wikoff D, Welsh BT, Henderson R, Brorby GP, Britt J, Myers E, et al. *Systematic review of the potential adverse effects of caffeine consumption in healthy adults, pregnant women, adolescents, and children*. Food Chem Toxicol 2017; 109(Pt 1): 585-648.
- <sup>44</sup> Chen LW, Wu Y, Neelakantan N, Chong MF, Pan A, van Dam RM. *Maternal caffeine intake during pregnancy is associated with risk of low birth weight: a systematic review and dose-response meta-analysis*. BMC Med 2014; 12: 174.
- <sup>45</sup> Okubo H, Miyake Y, Tanaka K, Sasaki S, Hirota Y. *Maternal total caffeine intake, mainly from Japanese and Chinese tea, during pregnancy was associated with risk of preterm birth: the Osaka Maternal and Child Health Study*. Nutr Res 2015; 35(4): 309-316.
- <sup>46</sup> James JE. *Maternal caffeine consumption and pregnancy outcomes: a narrative review with implications for advice to mothers and mothers-to-be*. BMJ Evid Based Med 2020:
- <sup>47</sup> Kobayashi S, Sata F, Murata K, Saijo Y, Araki A, Miyashita C, et al. *Dose-dependent associations between prenatal caffeine consumption and small for gestational age, preterm birth, and reduced birthweight in the Japan Environment and Children's Study*. Paediatr Perinat Epidemiol 2019; 33(3): 185-194.
- <sup>48</sup> Li J, Zhao H, Song JM, Zhang J, Tang YL, Xin CM. *A meta-analysis of risk of pregnancy loss and caffeine and coffee consumption during pregnancy*. Int J Gynaecol Obstet 2015; 130(2): 116-122.
- <sup>49</sup> Chen LW, Wu Y, Neelakantan N, Chong MF, Pan A, van Dam RM. *Maternal caffeine intake during pregnancy and risk of pregnancy loss: a categorical and dose-response meta-analysis of prospective studies*. Public Health Nutr 2016; 19(7): 1233-1244.
- <sup>50</sup> Lyngso J, Ramlau-Hansen CH, Bay B, Ingerslev HJ, Hulman A, Kesmodel US. *Association between coffee or caffeine consumption and fecundity and fertility: a systematic review and dose-response meta-analysis*. Clin Epidemiol 2017; 9: 699-719.
- <sup>51</sup> Hahn KA, Wise LA, Rothman KJ, Mikkelsen EM, Brogly SB, Sorensen HT, et al. *Caffeine and caffeinated beverage consumption and risk of spontaneous abortion*. Hum Reprod 2015; 30(5): 1246-1255.



- <sup>52</sup> Sasaki S, Limpar M, Sata F, Kobayashi S, Kishi R. *Interaction between maternal caffeine intake during pregnancy and CYP1A2 C164A polymorphism affects infant birth size in the Hokkaido study.* *Pediatr Res* 2017; 82(1): 19-28.
- <sup>53</sup> Bakker R, Steegers EA, Obradov A, Raat H, Hofman A, Jaddoe VW. *Maternal caffeine intake from coffee and tea, fetal growth, and the risks of adverse birth outcomes: the Generation R Study.* *Am J Clin Nutr* 2010; 91(6): 1691-1698.
- <sup>54</sup> Loomans EM, Hofland L, van der Stelt O, van der Wal MF, Koot HM, Van den Bergh BR, et al. *Caffeine intake during pregnancy and risk of problem behavior in 5- to 6-year-old children.* *Pediatrics* 2012; 130(2): e305-313.
- <sup>55</sup> Gezondheidsraad. *Richtlijnen goede voeding 2015.* Den Haag: Gezondheidsraad, 2015; publicatienr. 2015/24.
- <sup>56</sup> European Food Safety Authority (EFSA) panel on Contaminants in the Food Chain (CONTAM-panel). *Risks for public health related to the presence of furan and methylfurans in food.* *EFSA Journal* 2017; 15(10): 5005.
- <sup>57</sup> European Food Safety Authority (EFSA) *Scientific Opinion of the Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Materials in Contact with Food (AFC) on a request from the Commission on Flavouring Group Evaluation 36, (FGE.36) Two triterpene glycosides from the priority list.* *EFSA Journal* 2008; 740: 2-19.
- <sup>58</sup> Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM; National Institute for Public Health and the Environment). *Memo Retinol en zoethout.* Bilthoven: RIVM, 2018.
- <sup>59</sup> Service NH. *Foods to avoid in pregnancy.* <https://www.nhs.uk/conditions/pregnancy-and-baby/foods-to-avoid-pregnant/>. Geraadpleegd: 26-11-2018.
- <sup>60</sup> Voedingscentrum. *Glycyrrhizine.* <http://www.voedingscentrum.nl/encyclopedie/glycyrrhizine.aspx>: Geraadpleegd: 03-05-2018.
- <sup>61</sup> Het Europees Parlement en de Raad van Europa. *Verordening (EU) nr. 1169//2011 van het Europees Parlement en de Raad van 25 oktober 2011 betreffende de verstrekking van voedselinformatie aan consumenten, tot wijziging van Verordeningen (EG) nr. 1924/2006 en (EG) nr. 1925/2006 van het Europees Parlement en de Raad en tot intrekking van Richtlijn 87/250/EEG van de Commissie, Richtlijn 90/496/EEG van de Raad, Richtlijn 1999/10/EG van de Commissie, Richtlijn 2000/13/EG van het Europees Parlement en de Raad, Richtlijnen 2002/67/EG en 2008/5/EG van de Commissie, en Verordening (EG) nr. 608/2004 van de Commissie.* L304/18. 2011.
- <sup>62</sup> National Center for Complementary and Integrative Health. *Licorice root.* <https://nccih.nih.gov/health/licoriceroot>: Geraadpleegd: 02-05-2018.
- <sup>63</sup> Luis A, Domingues F, Pereira L. *Metabolic changes after licorice consumption: A systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis of clinical trials.* *Phytomedicine* 2018; 39: 17-24.



- <sup>64</sup> Penninkilampi R, Eslick EM, Eslick GD. *The association between consistent licorice ingestion, hypertension and hypokalaemia: a systematic review and meta-analysis*. J Hum Hypertens 2017; 31(11): 699-707.
- <sup>65</sup> Strandberg TE, Jarvenpaa AL, Vanhanen H, McKeigue PM. *Birth outcome in relation to licorice consumption during pregnancy*. Am J Epidemiol 2001; 153(11): 1085-1088.
- <sup>66</sup> Scientific Committee on Food. *Opinion of the Scientific Committee on Food on glycyrrhizinic acid and its ammonium salt*. Brussel: Scientific Committee on Food, 2003.
- <sup>67</sup> Boganen H, van Hee K, Grundmeijer HG. *Hypertensie door consumptie van drop en zoethoutthee*. Ned Tijdschr Geneesk 2007; 151(51): 2825-2828.
- <sup>68</sup> Strandberg TE, Andersson S, Jarvenpaa AL, McKeigue PM. *Preterm birth and licorice consumption during pregnancy*. Am J Epidemiol 2002; 156(9): 803-805.
- <sup>69</sup> Raikkonen K, Pesonen AK, Heinonen K, Lahti J, Komsu N, Eriksson JG, et al. *Maternal licorice consumption and detrimental cognitive and psychiatric outcomes in children*. Am J Epidemiol 2009; 170(9): 1137-1146.
- <sup>70</sup> Raikkonen K, Martikainen S, Pesonen AK, Lahti J, Heinonen K, Pyhala R, et al. *Maternal Licorice Consumption During Pregnancy and Pubertal, Cognitive, and Psychiatric Outcomes in Children*. Am J Epidemiol 2017; 185(5): 317-328.
- <sup>71</sup> Hauksdottir D, Sigurjonsdottir HA, Arnadottir M, Geirsson RT. *Severe, very early onset pre-eclampsia associated with liquorice consumption*. Hypertens Pregnancy 2015; 34(2): 221-226.
- <sup>72</sup> Choi JS, Han JY, Ahn HK, Ryu HM, Kim MY, Chung JH, et al. *Fetal and neonatal outcomes in women reporting ingestion of licorice (Glycyrrhiza uralensis) during pregnancy*. Planta Med 2013; 79(2): 97-101.
- <sup>73</sup> Cuzzolin L, Francini-Pesenti F, Verlato G, Joppi M, Baldelli P, Benoni G. *Use of herbal products among 392 Italian pregnant women: focus on pregnancy outcome*. Pharmacoepidemiol Drug Saf 2010; 19(11): 1151-1158.
- <sup>74</sup> Nederlandse Organisatie voor toegepast-natuurwetenschappelijk onderzoek (TNO). *Basisrapportage en tabellen voedselconsumptiepeiling 1997-1998 en gegevens op het niveau van voedingsmiddelen en voedingsstoffen over een periode van tien jaar*. Bilthoven: TNO, 1992 en 1998.
- <sup>75</sup> Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM; National Institute for Public Health and the Environment). *Portie-Online*. <https://portie-online.rivm.nl/>. Geraadpleegd: 26-11-2018.
- <sup>76</sup> European Food Safety Authority (EFSA) panel on Contaminants in the Food Chain (CONTAM-panel). *Risk for animal and human health related to the presence of dioxins and dioxin-like PCBs in feed and food*. EFSA Journal 2018; 16(11): E05333.





- <sup>77</sup> Linus Pauling Institute. *Soy isoflavones*. <https://lpi.oregonstate.edu/mic/dietary-factors/phytochemicals/soy-isoflavones>. Geraadpleegd: 18-12-2018.
- <sup>78</sup> Oregon State University. *Soy Isoflavones*. <https://lpi.oregonstate.edu/mic/dietary-factors/phytochemicals/soy-isoflavones#food-sources>. Geraadpleegd: november 2019.
- <sup>79</sup> Eisenbrand G. *Isoflavones as phytoestrogens in food supplements and dietary foods for special medical purposes. Opinion of the Senate Commission on Food Safety (SKLM) of the German Research Foundation (DFG)-(shortened version)*. *Mol Nutr Food Res* 2007; 51(10): 1305-1312.
- <sup>80</sup> Patisaul HB, Jefferson W. *The pros and cons of phytoestrogens*. *Front Neuroendocrinol* 2010; 31(4): 400-419.
- <sup>81</sup> European Food Safety Authority (EFSA). *Compendium of botanicals reported to contain naturally occurring substances of possible concern for human health when used in food and food supplements* EFSA Journal 2012; 10(5): 2663.
- <sup>82</sup> European Food Safety Authority (EFSA) panel on food Additives and Nutrient Sources added to food (ANS-panel). *Scientific opinion on the risk assessment for peri- and post-menopausal women taking food supplements containing isolated isoflavones*. EFSA Journal 2015; 13(10): 342 p.
- <sup>83</sup> European Food Safety Authority (EFSA) panel on Dietetic products, nutrition and allergies (NDA-panel). *Scientific Opinion on the essential composition of infant and follow-on formulae*. EFSA Journal 2014; 12(7): 3760.
- <sup>84</sup> Bhatia J, Greer F. *Use of soy protein-based formulas in infant feeding*. *Pediatrics* 2008; 121(5): 1062-1068.
- <sup>85</sup> Agostoni C, Axelsson I, Goulet O, Koletzko B, Michaelsen KF, Puntis J, et al. *Soy protein infant formulae and follow-on formulae: a commentary by the ESPGHAN Committee on Nutrition*. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006; 42(4): 352-361.
- <sup>86</sup> Adlercreutz H, Yamada T, Wahala K, Watanabe S. *Maternal and neonatal phytoestrogens in Japanese women during birth*. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 180(3 Pt 1): 737-743.
- <sup>87</sup> Todaka E, Sakurai K, Fukata H, Miyagawa H, Uzuki M, Omori M, et al. *Fetal exposure to phytoestrogens--the difference in phytoestrogen status between mother and fetus*. *Environ Res* 2005; 99(2): 195-203.
- <sup>88</sup> Testa I, Salvatori C, Di Cara G, Latini A, Frati F, Troiani S, et al. *Soy-Based Infant Formula: Are Phyto-Oestrogens Still in Doubt?* *Front Nutr* 2018; 5: 110.
- <sup>89</sup> AFSSA. *Sécurité et bénéfices des phyto-estrogènes apportés par l'alimentation - Recommandations*. <https://www.anses.fr/fr/system/files/NUT-Ra-Phytoestrogenes.pdf>, 2005.
- <sup>90</sup> ANSES. *OPINION of the French Agency for Food, Environmental and Occupational Health & Safety on the assessment of the risks associated*



*with substances with nutritional or physiological effects with a view to restricting or prohibiting their use in foodstuffs.* Maisons-Alfort: ANSES; 2011. <https://www.anses.fr/fr/system/files/NUT2007sa0314EN.pdf>.

- <sup>91</sup> L'Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation de l'environnement et du travail (Anses). ANSES - Étude de l'alimentation totale infantile. *Evaluation des risques liés aux risques chimiques et physiques liés aux aliments.* Maisons-Alfort Cedex, 2016; Saisine n°2010-SA-0317. <https://www.anses.fr/fr/system/files/ERCA2010SA0317Ra-Tome2-Part3.pdf>. Geraadpleegd: augustus 2019.
- <sup>92</sup> Marks KJ, Hartman TJ, Taylor EV, Rybak ME, Northstone K, Marcus M. *Exposure to phytoestrogens in utero and age at menarche in a contemporary British cohort.* Environ Res 2017; 155: 287-293.
- <sup>93</sup> Carmichael SL, Cogswell ME, Ma C, Gonzalez-Feliciano A, Olney RS, Correa A, et al. *Hypospadias and maternal intake of phytoestrogens.* Am J Epidemiol 2013; 178(3): 434-440.
- <sup>94</sup> Fernandez AR, Omar SZ, Husain R. *Role of Genistein in Preeclampsia: A Case-Control Study.* J Reprod Med 2016; 61(1-2): 47-51.
- <sup>95</sup> Michikawa T, Yamazaki S, Ono M, Kuroda T, Nakayama SF, Suda E, et al. *Isoflavone Intake in Early Pregnancy and Hypospadias in the Japan Environment and Children's Study.* Urology 2019; 124: 229-236.
- <sup>96</sup> Tan C, Zhao Y, Wang S. *Is a vegetarian diet safe to follow during pregnancy? A systematic review and meta-analysis of observational studies.* Crit Rev Food Sci Nutr 2018: 1-40.
- <sup>97</sup> Bakker MI. *Dietary intake of phytoestrogens.* Bilthoven: RIVM, 2004; RIVM report 320103002/2004.
- <sup>98</sup> Voedingscentrum. *Factsheet Voeding en zwangerschap.* <http://www.voedingscentrum.nl/professionals/kindervoeding-0-4-jaar-zwangerschap.aspx>: Geraadpleegd: 02-05-2018.
- <sup>99</sup> Voedingscentrum. *Plantengifstoffen.* <https://www.voedingscentrum.nl/encyclopedie/plantengifstoffen.aspx>. Geraadpleegd: 18-12-2018.
- <sup>100</sup> European Food Safety Authority (EFSA). *Dietary exposure assessment to pyrrolizidine alkaloids in the European population.* EFSA Journal 2016; 14(8): 4572.
- <sup>101</sup> European Commission. European Commission. *Regulation (EC) No 1334/2008 of the European Parliament and of the council on flavourings and certain food ingredients with flavouring properties for use in and on foods and amending Council Regulation (EEC) No 1601/91, Regulations (EC) No 110/2008 and Directive 2000/13/EC.* Brussels 2008. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/ALL/?uri=celex:32008R1334>. Geraadpleegd: augustus 2019.
- <sup>102</sup> Voedingscentrum. *Pyrrolizidine Alkaloïden.* <https://www.voedingscentrum.nl/encyclopedie/pyrrolizidine-alkalo-den.aspx>. Geraadpleegd: 02-10-2018.
- <sup>103</sup> Herrmann K, Schumacher F, Engst W, Appel KE, Klein K, Zanger UM, et al. *Abundance of DNA adducts of methyleugenol, a rodent hepatocarcinogen, in human liver samples.* Carcinogenesis 2013; 34(5): 1025-1030.





- <sup>104</sup> Bureau Risicobeoordeling & onderzoek; Nederlandse Voedsel- en Warenautoriteit. *Gezondheidsrisico's van borstvoedingsthee*. Utrecht, 2020. <https://www.nvwa.nl/documenten/consument/eten-drinken-roken/overige-voedselveiligheid/risicobeoordelingen/advies-van-buro-over-gezondheidsrisico%E2%80%99s-borstvoedingsthee>.
- <sup>105</sup> Front office voedsel- en productveiligheid: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu en Wageningen Food Safety Research. *Risicobeoordeling van borstvoedingsthee*. Utrecht, 2020; V/0901330. <https://www.nvwa.nl/documenten/consument/eten-drinken-roken/overige-voedselveiligheid/risicobeoordelingen/advies-van-buro-over-gezondheidsrisico%E2%80%99s-borstvoedingsthee>.
- <sup>106</sup> Scientific Committee on Food. *Opinion of the Scientific Committee on Food on Estragole (1-Allyl-4-methoxybenzene) (adopted on 26 September 2001)*. [https://ec.europa.eu/food/sites/food/files/safety/docs/fs\\_food-improvement-agents\\_flavourings-out104.pdf](https://ec.europa.eu/food/sites/food/files/safety/docs/fs_food-improvement-agents_flavourings-out104.pdf). Geraadpleegd: 04-07-2018.
- <sup>107</sup> Scientific Committee on Food. *Opinion of the Scientific Committee on Food on Methyleugenol (4-Allyl-1,2-dimethoxybenzene) (adopted on 26 September 2001)*. [https://ec.europa.eu/food/sites/food/files/safety/docs/fs\\_food-improvement-agents\\_flavourings-out102.pdf](https://ec.europa.eu/food/sites/food/files/safety/docs/fs_food-improvement-agents_flavourings-out102.pdf). Geraadpleegd: 04-07-2018.
- <sup>108</sup> Scientific Committee on Food. *Opinion of the Scientific Committee on Food on the safety of the presence of safrole (1-allyl-3,4-methylene dioxy benzene) in flavourings and other food ingredients with flavouring properties (adopted on 12 December 2001)*. [https://ec.europa.eu/food/sites/food/files/safety/docs/fs\\_food-improvement-agents\\_flavourings-out116.pdf](https://ec.europa.eu/food/sites/food/files/safety/docs/fs_food-improvement-agents_flavourings-out116.pdf). Geraadpleegd: 04-07-2018.
- <sup>109</sup> European Food Safety Authority (EFSA) panel on Contaminants in the Food Chain (CONTAM-panel). *Scientific Opinion on Pyrrolizidine alkaloids in food and feed*. EFSA Journal 2011; 9(11): 2406.
- <sup>110</sup> European Food Safety Authority (EFSA) panel on Contaminants in the Food Chain (CONTAM-panel). *Risks for human health related to the presence of pyrrolizidine alkaloids in honey, tea, herbal infusions and food supplements*. EFSA Journal 2017; 15(7): 4908.
- <sup>111</sup> European Commission. *Directive no 2004/24/EC of the European Parliament and of the Council of 31 March 2004 amending, as regards traditional herbal medicinal products, Directive no 2001/83/EC on the Community code relating to medicinal products for human use*. <https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2004:136:0085:0090:en:PDF>. Geraadpleegd: september 2020.
- <sup>112</sup> Gezondheidsraad. *Naar een adequate inname van vitamine A*. Den Haag: Gezondheidsraad, 2008; publicatienr. 2008/26.
- <sup>113</sup> Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM; National Institute for Public Health and the Environment). *Nederlands Voedingsstoffenbestand (NEVO) online versie 2016/5.0* <http://nevo-online.rivm.nl/>. Geraadpleegd: 27-02-2018.



- <sup>114</sup> Werler MM, Lammer EJ, Rosenberg L, Mitchell AA. *Maternal vitamin A supplementation in relation to selected birth defects*. *Teratology* 1990; 42(5): 497-503.
- <sup>115</sup> Shaw GM, Velie EM, Schaffer D, Lammer EJ. *Periconceptional intake of vitamin A among women and risk of neural tube defect-affected pregnancies*. *Teratology* 1997; 55(2): 132-133.
- <sup>116</sup> Mills JL, Simpson JL, Cunningham GC, Conley MR, Rhoads GG. *Vitamin A and birth defects*. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 177(1): 31-36.
- <sup>117</sup> Martinez-Frias ML, Salvador J. *Epidemiological aspects of prenatal exposure to high doses of vitamin A in Spain*. *Eur J Epidemiol* 1990; 6(2): 118-123.
- <sup>118</sup> Botto LD, Khoury MJ, Mulinare J, Erickson JD. *Periconceptional multivitamin use and the occurrence of conotruncal heart defects: results from a population-based, case-control study*. *Pediatrics* 1996; 98(5): 911-917.
- <sup>119</sup> Rothman KJ, Moore LL, Singer MR, Nguyen US, Mannino S, Milunsky A. *Teratogenicity of high vitamin A intake*. *N Engl J Med* 1995; 333(21): 1369-1373.
- <sup>120</sup> Mastroiacovo P, Mazzone T, Addis A, Elephant E, Carlier P, Vial T, et al. *High vitamin A intake in early pregnancy and major malformations: a multicenter prospective controlled study*. *Teratology* 1999; 59(1): 7-11.
- <sup>121</sup> Dudas I, Czeizel AE. *Use of 6,000 IU vitamin A during early pregnancy without teratogenic effect*. *Teratology* 1992; 45(4): 335-336.
- <sup>122</sup> Klenow S, Latte KP, Wegewitz U, Dusemond B, Poting A, Appel KE, et al. *Risikobewertung von Pflanzen und pflanzlichen Zubereitungen*. Berlin: Bundesinstitut für Risikobewertung: <https://www.bfr.bund.de/cm/350/risikobewertung-von-pflanzen-und-pflanzlichen-zubereitungen.pdf> Geraadpleegd: 05-07-2018.
- <sup>123</sup> Ulbricht C, Bryan JK, Costa D, Culwell S, Giese N, Isaac R, et al. *An Evidence-Based Systematic Review of Goji (Lycium spp.) by the Natural Standard Research Collaboration*. *J Diet Suppl* 2015; 12(2): 184-240.
- <sup>124</sup> European Food Safety Authority (EFSA). *Qualified presumption of safety (QPS)*. <https://www.efsa.europa.eu/en/topics/topic/qualified-presumption-safety-qps>. Geraadpleegd: 04-10-2018.
- <sup>125</sup> Jarde A, Lewis-Mikhael AM, Moayyedi P, Stearns JC, Collins SM, Beyene J, et al. *Pregnancy outcomes in women taking probiotics or prebiotics: a systematic review and meta-analysis*. *BMC Pregnancy Childbirth* 2018; 18(1): 14.
- <sup>126</sup> Zheng J, Feng Q, Zheng S, Xiao X. *The effects of probiotics supplementation on metabolic health in pregnant women: An evidence based meta-analysis*. *PLoS One* 2018; 13(5): e0197771.
- <sup>127</sup> Cuello-Garcia CA, Brozek JL, Fiocchi A, Pawankar R, Yepes-Nunez JJ, Terracciano L, et al. *Probiotics for the prevention of allergy: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials*. *J Allergy Clin Immunol* 2015; 136(4): 952-961.



- <sup>128</sup> Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM; National Institute for Public Health and the Environment). *Listeriose richtlijn*. <https://lci.rivm.nl/richtlijnen/listeriose>. Geraadpleegd: 15-05-2018.
- <sup>129</sup> Madjankov M, Chaudhry S, Ito S. *Listeriosis during pregnancy*. Arch Gynecol Obstet 2017; 296(2): 143-152.
- <sup>130</sup> Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM; National Institute for Public Health and the Environment). *Listeriose en zwangerschap*. [https://www.rivm.nl/Onderwerpen/L/Listeriose/Listeriose\\_en\\_zwangerschap](https://www.rivm.nl/Onderwerpen/L/Listeriose/Listeriose_en_zwangerschap). Geraadpleegd: 15-05-2018.
- <sup>131</sup> Smith JL. *Foodborne infections during pregnancy*. J Food Prot 1999; 62(7): 818-829.
- <sup>132</sup> Lamont RF, Sobel J, Mazaki-Tovi S, Kusanovic JP, Vaisbuch E, Kim SK, et al. *Listeriosis in human pregnancy: a systematic review*. J Perinat Med 2011; 39(3): 227-236.
- <sup>133</sup> Bureau Risicobeoordeling & onderzoek van de Nederlandse Voedsel- en Warenautoriteit (NVWA). *Advies over de risico's van de zuivelketen*. Utrecht: Nederlandse Voedsel- en Warenautoriteit, 31-07-2017. <https://www.nvwa.nl/documenten/consument/eten-drinken-roken/overige-voedselveiligheid/risicobeoordelingen/risicobeoordeling-zuivelketen-nvwa-buro>. Geraadpleegd: 28-06-2018.
- <sup>134</sup> European Commission. European Commission. *Commission regulation (EC) no 2073/2005 on microbiological criteria for foodstuffs*. 2005. <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32005R2073&from=EN>. Geraadpleegd: augustus 2019.
- <sup>135</sup> Voedingscentrum. *Listeria*. <http://www.voedingscentrum.nl/encyclopedie/listeria.aspx>. Geraadpleegd: 15-05-2018.
- <sup>136</sup> European Food Safety Authority (EFSA). *Analysis of the baseline survey on the prevalence of Listeria monocytogenes in certain ready-to-eat foods in the EU, 2010–2011 Part A: Listeria monocytogenes prevalence estimates*. EFSA Journal 2013; 11(6): 3241.
- <sup>137</sup> International Commission on Microbiological Specifications for Food (ICMSF). *Microorganisms in Food 5; Characteristics of Microbial Pathogens*. Springer US; 1996.
- <sup>138</sup> Rijksoverheid. *Evaluatie hygiënecodes vanaf 2015*. Den Haag 2015.
- <sup>139</sup> Moran LJ, Verwiel Y, Bahri Khomami M, Roseboom TJ, Painter RC. *Nutrition and listeriosis during pregnancy: a systematic review*. Journal of Nutrition Science 2018; 7(e25):
- <sup>140</sup> Ricci A, Allende A, Bolton D, Chemaly M, Davies R, Fernandez Escamez P, et al. EFSA BIOHAZ Panel (EFSA Panel on Biological Hazards) *Scientific Opinion on the Listeria monocytogenes contamination of ready-to-eat foods and the risk for human health in the EU*. EFSA Journal 2018; 16(1): 80.
- <sup>141</sup> US Food and Drug Administration. *Quantitative assessment of relative risk to public health from foodborn Listeria monocytogenes among selected categories of ready-to-eat foods*. <https://www.fda.gov/food/cfsan-risk-safety-assessments/quantitative-assessment-relative-risk-public-health-foodborne-listeria-monocytogenes-among-selected>. Geraadpleegd: augustus 2019.



- <sup>142</sup> van den Brom R, de Jong A, van Engelen E, Heuvelink A, Vellema P. *Zoonotic risks of pathogens from sheep and their milk borne transmission*. Small Ruminant Research 2020; 189: 106123.
- <sup>143</sup> Friesema I, Kuiling S, Heck MEOC, Biestra-Peters EG, Van der Ende A, Franz E. *Surveillance van Listeria monocytogenes in Nederland, 2016*. Infectieziekten Bulletin 2017; 28(8): 279-286.
- <sup>144</sup> Wadhwa Desai R, Smith MA. *Pregnancy-related listeriosis*. Birth Defects Res 2017; 109(5): 324-335.
- <sup>145</sup> Doorduyn Y, de Jager CM, van der Zwaluw WK, Wannet WJ, van der Ende A, Spanjaard L, et al. *Invasive Listeria monocytogenes infections in the Netherlands, 1995-2003*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2006; 25(7): 433-442.
- <sup>146</sup> Pijnacker RF, I.H.M.; Mughini Gras, L.; Lagerweij, G.R.; van Pelt, W.; Franz, E. RIVM. *Disease burden of food-related pathogens in the Netherlands, 2018*. Bilthoven, 2019; 2019-0086.
- <sup>147</sup> de Noordhout CM, Devleeschauwer B, Angulo FJ, Verbeke G, Haagsma J, Kirk M, et al. *The global burden of listeriosis: a systematic review and meta-analysis*. Lancet Infect Dis 2014; 14(11): 1073-1082.
- <sup>148</sup> Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM; National Institute for Public Health and the Environment). *Toxoplasmose en zwangerschap*. [https://www.rivm.nl/Onderwerpen/T/Toxoplasmose/Toxoplasmose\\_en\\_zwangerschap](https://www.rivm.nl/Onderwerpen/T/Toxoplasmose/Toxoplasmose_en_zwangerschap). Geraadpleegd: 15-05-2018.
- <sup>149</sup> Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM; National Institute for Public Health and the Environment). *Toxoplasmose richtlijn*. <https://lci.rivm.nl/richtlijnen/toxoplasmose>. Geraadpleegd: 15-05-2018.
- <sup>150</sup> Voedingscentrum. *Toxoplasmose*. <http://www.voedingscentrum.nl/encyclopedie/toxoplasmose.aspx>. Geraadpleegd: 15-05-2018.
- <sup>151</sup> Marino AMF, Giunta RP, Salvaggio A, Castello A, Alfonzetti T, Barbagallo A, et al. *Toxoplasma gondii in edible fishes captured in the Mediterranean basin*. Zoonoses Public Health 2019; 66(7): 826-834.
- <sup>152</sup> Ghozzi K, Marangi M, Papini R, Lahmar I, Challouf R, Houas N, et al. *First report of Tunisian coastal water contamination by protozoan parasites using mollusk bivalves as biological indicators*. Mar Pollut Bull 2017; 117(1-2): 197-202.
- <sup>153</sup> Marangi M, Giangaspero A, Lacasella V, Lonigro A, Gasser RB. *Multiplex PCR for the detection and quantification of zoonotic taxa of Giardia, Cryptosporidium and Toxoplasma in wastewater and mussels*. Mol Cell Probes 2015; 29(2): 122-125.
- <sup>154</sup> Staggs SE, Keely SP, Ware MW, Schable N, See MJ, Gregorio D, et al. *The development and implementation of a method using blue mussels (Mytilus spp.) as biosentinels of Cryptosporidium spp. and Toxoplasma gondii contamination in marine aquatic environments*. Parasitol Res 2015; 114(12): 4655-4667.
- <sup>155</sup> Kijlstra A, Jongert E. *Control of the risk of human toxoplasmosis transmitted by meat*. International Journal for Parasitology 2008; 38(12): 1359-1370.





- <sup>156</sup> Deng H, Swart A, Bonačić Marinović AA, van der Giessen JWB, Opsteegh M. *The effect of salting on Toxoplasma gondii viability evaluated and implemented in a quantitative risk assessment of meat-borne human infection*. International Journal of Food Microbiology 2020; 314: 108380.
- <sup>157</sup> Belluco S, Simonato G, Mancin M, Pietrobelli M, Ricci A. *Toxoplasma gondii infection and food consumption: A systematic review and meta-analysis of case-controlled studies*. Crit Rev Food Sci Nutr 2017: 1-12.
- <sup>158</sup> Li XL, Wei HX, Zhang H, Peng HJ, Lindsay DS. *A meta analysis on risks of adverse pregnancy outcomes in Toxoplasma gondii infection*. PLoS One 2014; 9(5): e97775.
- <sup>159</sup> Rico-Torres CP, Vargas-Villavicencio JA, Correa D. *Is Toxoplasma gondii type related to clinical outcome in human congenital infection? Systematic and critical review*. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 2016; 35(7): 1079-1088.
- <sup>160</sup> Kortbeek LM, Hofhuis A, Nijhuis CD, Havelaar AH. *Congenital toxoplasmosis and DALYs in the Netherlands*. Mem Inst Oswaldo Cruz 2009; 104(2): 370-373.
- <sup>161</sup> Hofhuis A, van Pelt W, van Duynhoven YT, Nijhuis CD, Mollema L, van der Klis FR, et al. *Decreased prevalence and age-specific risk factors for Toxoplasma gondii IgG antibodies in The Netherlands between 1995/1996 and 2006/2007*. Epidemiol Infect 2011; 139(4): 530-538.
- <sup>162</sup> Gezondheidsraad. *Loodinname via kraanwater*. Den Haag: Gezondheidsraad, 2019; publicatienr. 2019/18.
- <sup>163</sup> Gezondheidsraad. *Werkwijze van de Commissie Voedingsaanbevelingen voor zwangere vrouwen. Achtergronddocument bij Voedingsaanbevelingen voor zwangere vrouwen*. Den Haag: Gezondheidsraad, 2021; publicatienr. 2021/26-A1.
- <sup>164</sup> Gezondheidsraad. *Beoordeling van visvetzuursupplementen voor zwangere vrouwen. Achtergronddocument bij Voedingsaanbevelingen voor zwangere vrouwen*. Den Haag: Gezondheidsraad, 2021; publicatienr. 2021/26-A6.
- <sup>165</sup> Gezondheidsraad. *Voedingsaanbevelingen voor zwangere vrouwen*. Den Haag: Gezondheidsraad, 2021; publicatienr. 2021/26.
- <sup>166</sup> Gezondheidsraad. *Health effects of food intake and dietary patterns during pregnancy. Background document to Dietary recommendations for pregnant women*. Den Haag: Gezondheidsraad, 2021; publicatienr. 2021/26-A2e.
- <sup>167</sup> Brown SRB, Forauer EC, D'Amico DJ. *Effect of modified atmosphere packaging on the growth of spoilage microorganisms and Listeria monocytogenes on fresh cheese*. J Dairy Sci 2018; 101(9): 7768-7779.



# bijlagen





## A Zoekopdrachten in PubMed

### Acrylamide

PubMed search: (acrylamide) AND (Pregnancy[Mesh Terms] OR pregnancy[tiab] OR pregnant[tiab] OR carrying[tiab] OR expecting[tiab] OR expectant[tiab] Or gestating[tiab] OR gestational[tiab] OR gravid[tiab] OR parous[tiab] OR parturient[tiab] OR enceinte[tiab]). Datum: 22 augustus 2018

### Alcohol en miskramen en doodgeboorte

#### *Systematische reviews*

PubMed search: (((((((((((((((miscarriage[MeSH Terms]) OR miscarriage[Title/Abstract]) AND Humans[Mesh])) OR stillbirth[Title/Abstract]) OR stillbirth[MeSH Terms]) OR fetal death[Title/Abstract]) OR fetal death[MeSH Terms]) AND Humans[Mesh])) AND (((alcohol[Title/Abstract]) OR (“Ethanol”[Mesh] AND Humans[Mesh])) AND Humans[Mesh])) AND (Pregnancy[Mesh Terms] OR pregnancy[tiab] OR pregnant[tiab] OR carrying[tiab] OR expecting[tiab] OR expectant[tiab] Or gestating[tiab] OR gestational[tiab] OR gravid[tiab] OR parous[tiab] OR parturient[tiab] OR enceinte[tiab])) AND Humans[Mesh])) AND (review[pt] OR meta-analysis[pt] OR “systematic review”[tiab] OR “systematic literature review”[tiab] OR meta-analysis[tiab]) naar publicaties vanaf 2004; Datum: 23-8-2018

#### *Recente individuele studies*

PubMed search (((((((((((((((miscarriage[MeSH Terms]) OR miscarriage[Title/Abstract]) AND Humans[Mesh])) OR stillbirth[Title/Abstract]) OR stillbirth[MeSH Terms]) OR fetal death[Title/Abstract]) OR fetal death[MeSH Terms]) AND Humans[Mesh])) AND (((alcohol[Title/Abstract]) OR (“Ethanol”[Mesh] AND Humans[Mesh])) AND Humans[Mesh])) AND (Pregnancy[Mesh Terms] OR pregnancy[tiab] OR pregnant[tiab] OR carrying[tiab] OR expecting[tiab] OR expectant[tiab] Or gestating[tiab] OR gestational[tiab] OR gravid[tiab] OR parous[tiab] OR parturient[tiab] OR enceinte[tiab])) AND Humans[Mesh])) AND cohort) naar publicaties vanaf 2006; Datum: 28-8-2018

### Alcohol en vroeggeboorte, small for gestational age en cognitie en gedrag

#### *Systematische reviews*

Deze zijn in PubMed gezocht als onderdeel van een uitgebreide search naar voedingsmiddelen en voedingspatronen en zwangerschapsuitkomsten (publicaties vanaf 2008). De search staat beschreven in het achtergrond-document over voedingsmiddelen en voedingspatronen en gezondheid.

#### *Recente individuele studies*

PubMed search (((“Infant, Small for Gestational Age”[Mesh]) OR “Premature Birth”[Mesh] or SGA[tiab] OR “Premature Birth”[tiab])) AND ((ethanol[MeSH Terms]) OR alcohol[Title/Abstract])) AND



(Pregnancy[Mesh Terms] OR pregnancy[tiab] OR pregnant[tiab] OR carrying[tiab] OR expecting[tiab] OR expectant[tiab] Or gestating[tiab] OR gestational[tiab] OR gravid[tiab] OR parous[tiab] OR parturient[tiab] OR enceinte[tiab]) naar publicaties vanaf 11 juli 2016; Datum: 23-08-2018  
 (((((alcohol[Title/Abstract] OR “Ethanol”[Mesh])) AND (Pregnancy[Mesh Terms] OR pregnancy[tiab] OR pregnant[tiab] OR carrying[tiab] OR expecting[tiab] OR expectant[tiab] Or gestating[tiab] OR gestational[tiab] OR gravid[tiab] OR parous[tiab] OR parturient[tiab] OR enceinte[tiab])) AND (behavior[Mesh] OR behavior[tiab] OR behaviour[tiab] OR “Psychomotor Performance”[Mesh] OR “Psychomotor Disorders”[Mesh] OR Psychomotor[tiab] OR “Psychomotor Performance”[Mesh] OR “Psychomotor Disorders”[Mesh] OR Psychomotor[tiab] OR “Cognition”[Mesh] OR “cognitive function”[Title/Abstract] OR cognition[Title/Abstract])) AND cohort) Limit: humans, naar publicaties vanaf 11 juli 2016; Datum: 29-08-2018.

### Cafeïne

Systematische reviews zijn deels gevonden in PubMed bij de uitgebreide search naar voedingsmiddelen en voedingspatronen en gezondheid (publicaties vanaf 2008). De search staat beschreven in het achtergrond-document over voedingsmiddelen en voedingspatronen en gezondheid.

((((((caffeine[Title/Abstract]) OR caffeine[MeSH Terms])) AND (Pregnancy[Mesh Terms] OR pregnancy[tiab] OR pregnant[tiab] OR

carrying[tiab] OR expecting[tiab] OR expectant[tiab] Or gestating[tiab] OR gestational[tiab] OR gravid[tiab] OR parous[tiab] OR parturient[tiab] OR enceinte[tiab])) AND Humans[Mesh])) AND (((((fetal growth[Title/Abstract]) OR small for gestational age[Title/Abstract]) OR SGA[Title/Abstract]) OR miscarriage[Title/Abstract]) AND Humans[Mesh]) Datum: 18 juli 2018

### Furanen

(((“Furans”[Mesh]) OR furans[Title/Abstract])) AND (Pregnancy[Mesh Terms] OR pregnancy[tiab] OR pregnant[tiab] OR carrying[tiab] OR expecting[tiab] OR expectant[tiab] Or gestating[tiab] OR gestational[tiab] OR gravid[tiab] OR parous[tiab] OR parturient[tiab] OR enceinte[tiab]) Datum: 4 oktober 2018.

### Glycyrrhizine

(((glycyrrh\*[Title/Abstract]) OR glycyrrhiza[MeSH Terms])) AND ((((((pregnancy[MeSH Terms]) OR maternal\*[Title/Abstract]) OR prenatal\*[Title/Abstract]) OR perinatal\*[Title/Abstract]) OR gestational\*[Title/Abstract]) OR pregnant[Title/Abstract]) Datum: 09 mei 2018

### Soja-isoflavonen

PubMed search ((((((Pregnancy[Mesh Terms] OR pregnancy[tiab] OR pregnant[tiab] OR carrying[tiab] OR expecting[tiab] OR expectant[tiab] Or gestating[tiab] OR gestational[tiab] OR gravid[tiab] OR parous[tiab] OR parturient[tiab] OR enceinte[tiab])))) AND (((((((((((genestein[Title/Abstract])



OR daidzein[Title/Abstract]) OR glycitin[Title/Abstract]) OR equol[Title/Abstract]) OR isoflavone[Title/Abstract]) OR isoflavonoid[Title/Abstract]) OR “Isoflavones”[Mesh]) OR phytoestrogen[Title/Abstract])) OR “Phytoestrogens”[Mesh])) AND (((case-control[Title/Abstract]) OR case control[Title/Abstract]) OR cohort[Title/Abstract]) Datum: 29 augustus 2018

### Allylalkoxybenzenen

((estragole OR methyleugenol OR safrole OR myristicin)) AND (Pregnancy[Mesh Terms] OR pregnancy[tiab] OR pregnant[tiab] OR carrying[tiab] OR expecting[tiab] OR expectant[tiab] Or gestating[tiab] OR gestational[tiab] OR gravid[tiab] OR parous[tiab] OR parturient[tiab] OR enceinte[tiab]) Datum: 4 juli 2018.

### Pyrrrolizidine alkaloiden

(((Pyrrrolizidine Alkaloids[Title/Abstract]) OR “Pyrrrolizidine Alkaloids”[Mesh])) AND (Pregnancy[Mesh Terms] OR pregnancy[tiab] OR pregnant[tiab] OR carrying[tiab] OR expecting[tiab] OR expectant[tiab] Or gestating[tiab] OR gestational[tiab] OR gravid[tiab] OR parous[tiab] OR parturient[tiab] OR enceinte[tiab]) Datum: 2 oktober 2018.

### Retinol (vitamine A)

(((vitamin A[Title/Abstract]) OR vitamin A[MeSH Terms])) AND ((teratogen\*[Title/Abstract]) OR teratogenesis[MeSH Terms]) Datum: 09 mei 2018

### Gojibessen

(((lycium barbarium[Title/Abstract]) OR goji berry[Title/Abstract]) OR goji berries[Title/Abstract])) AND ((Pregnancy[Mesh Terms] OR pregnancy[tiab] OR pregnant[tiab] OR carrying[tiab] OR expecting[tiab] OR expectant[tiab] Or gestating[tiab] OR gestational[tiab] OR gravid[tiab] OR parous[tiab] OR parturient[tiab] OR enceinte[tiab])) Datum: 04 juli 2018

### Probiotica

(((“Probiotics”[Mesh]) OR probiotics[Title/Abstract])) AND (Pregnancy[Mesh Terms] OR pregnancy[tiab] OR pregnant[tiab] OR carrying[tiab] OR expecting[tiab] OR expectant[tiab] Or gestating[tiab] OR gestational[tiab] OR gravid[tiab] OR parous[tiab] OR parturient[tiab] OR enceinte[tiab]) Datum: 4 oktober 2018

### Listeria monocytogenes

(((listeria monocytogenes[Title/Abstract]) OR listeria monocytogenes[MeSH Terms])) AND ((((((pregnancy[MeSH Terms]) OR maternal\*[Title/Abstract]) OR prenatal\*[Title/Abstract]) OR perinatal\*[Title/Abstract]) OR gestational\*[Title/Abstract]) OR pregnant[Title/Abstract]) Filters: Review; Systematic Reviews; Meta-Analysis Datum: 9 mei 2018

### Toxoplasma gondii

(((toxoplasma gondii[MeSH Terms]) OR toxoplasmosis[Title/Abstract]) OR toxoplasma gondii[Title/Abstract])) AND ((((((pregnancy[MeSH Terms]) OR



maternal\*[Title/Abstract]) OR prenatal\*[Title/Abstract]) OR perinatal\*[Title/  
Abstract]) OR gestational\*[Title/Abstract]) OR pregnant[Title/Abstract])  
Filters: Systematic Reviews; Meta-Analysis; Review Datum: 9 mei 2018



## B Aanbevelingen van het Voedingscentrum in 2018

### Acrylamide

Het Voedingscentrum beveelt aan de inname van acrylamide te beperken door gevarieerd te eten en aardappelproducten en graanproducten niet te bruin te bakken. Het heeft geen specifieke aanbeveling opgesteld voor zwangere vrouwen.

### Alcohol

Het Voedingscentrum beveelt aan geen alcohol tijdens de zwangerschap te gebruiken, vanwege de risico's die het drinken van alcohol meebrengt voor het kind. Alcohol kan op elk moment van de zwangerschap schadelijk zijn. De risico's van de negatieve effecten nemen toe naarmate er meer alcohol wordt gedronken. Alcohol tijdens de zwangerschap vergroot de kans op een miskraam, vroeggeboorte en een kind met een laag geboortegewicht. Ook kan alcohol de latere ontwikkeling van het kind beïnvloeden.

Vrouwen die zwaar drinken tijdens een zwangerschap hebben een verhoogde kans op een kind met het Foetaal Alcohol Syndroom (FAS) met blijvende effecten op lichaam, gedrag en cognitie. Dit syndroom wordt gekenmerkt door groeiachterstand van het kind, specifieke afwijkingen in het gezicht, afwijkingen aan het centraal zenuwstelsel en

het hart en misvormingen van de ledematen. Het risico neemt toe vanaf 6 glazen per dag.

Het Voedingscentrum beschrijft dat het onbekend is of de risico's ook gelden bij vrouwen die weinig drinken tijdens de zwangerschap. Gezien de belangen van het kind wordt zwangere vrouwen aangeraden geen alcohol te gebruiken.

### Cafeïne

Het Voedingscentrum adviseert zwangere vrouwen geen cafeïnerijke producten te gebruiken of het gebruik hiervan te beperken tot maximaal één per dag. Een hoge cafeïne-inname (meer dan 200 mg per dag) tijdens de zwangerschap wordt in verband gebracht met een verhoogd risico op vertraging van de groei van de foetus. Het voorzorgadvies luidt om maximaal één cafeïnerijk product per dag te nemen. Koffie en energiedrank zijn cafeïnerijke producten: een kop koffie (125 ml) bevat bijvoorbeeld ongeveer 85 milligram cafeïne. Bij dit advies is rekening gehouden met een gemiddeld gebruik van andere bronnen van cafeïne, zoals thee, cola en chocola. Thee (125 ml) bevat ongeveer 30 milligram cafeïne. Daarom passen drie koppen zwarte of groene thee in een gezond voedingspatroon voor zwangeren. Wel luidt het advies niet meer dan drie à vier kopjes thee per dag te nemen.



### Furanen

Het Voedingscentrum doet geen specifieke aanbevelingen over de inname van furanen, noch in het algemeen, noch tijdens de zwangerschap.

### Glycyrrhizine

In zoethout en drop zit glycyrrhizine. Deze stof kan de bloeddruk verhogen. Het Voedingscentrum raadt uit voorzorg aan tijdens de zwangerschap maximaal 2 tot 3 dropjes per dag te eten en niet meer dan 1 à 2 glazen zoethoutthee per dag te drinken.

### Hormoonverstorende stoffen, met name soja isoflavonen

Het Voedingscentrum adviseert om gevarieerd te eten. In het geval dat er een schadelijke stof in een voedingsmiddel zit, verkleint dit het risico op een hoge inname van schadelijke stoffen tijdens de zwangerschap.

### Kruidenpreparaten

In kruiden en andere plantaardige producten kunnen plantengifstoffen zitten die afhankelijk van de geconsumeerde hoeveelheden schadelijk kunnen zijn. In kruidenpreparaten zijn die stoffen vaak erg geconcentreerd. Mensen nemen kruidenpreparaten omdat ze denken dat dit goed is voor hun gezondheid, maar dit is voor lang niet alle preparaten onderzocht. Bovendien zijn er regelmatig zorgen over de veiligheid en herkomst van dit soort preparaten. Het Voedingscentrum beveelt zwangeren daarom aan geen kruidenpreparaten (pillen) en etherische olie van kruiden te

gebruiken. Verder is de aanbeveling om niet te veel te gebruiken van de keukenkruiden anijs, dragon, venkel, basilicum, piment, nootmuskaat, kaneel, sassafras, dong quai, foelie en peper. Datzelfde advies geldt ook voor de algemene bevolking.

Ook beveelt het Voedingscentrum mensen aan in het algemeen niet meer dan drie koppen thee per dag te drinken en (kruiden)thee af te wisselen met andere dranken, zoals water.

### Retinol (vitamine A)

Te veel vitamine A verhoogt de kans op aangeboren afwijkingen. Zwangere vrouwen mogen daarom niet meer dan 3.000 microgram vitamine A per dag binnenkrijgen. Daarom krijgen zwangere vrouwen het advies om geen supplementen met vitamine A te slikken en om lever(producten) te vermijden. Lever bevat namelijk erg veel vitamine A, zo bevat 100 gram runderlever meer dan 27.000 microgram vitamine A. Leverworst of leverpaté bevat 1.000 tot 1.200 microgram vitamine A per boterham. Dus met één boterham met leverworst of leverpaté komt de vitamine A inname waarschijnlijk niet boven de 3.000 microgram. Als een zwangere leverworst of leverpaté wil eten, krijgt ze het advies dit te beperken tot maximaal één boterham op een dag. Het Voedingscentrum baseert deze aanbevelingen onder meer op het Gezondheidsraadadvies *Naar een adequate inname van vitamine A* uit 2008.





### Superfoods

Het Voedingscentrum beveelt zwangere vrouwen aan geen goji bessen te nemen en superfoods in gedroogde, geconcentreerde vorm uit voorzorg niet te gebruiken.

### Probiotica

Het Voedingscentrum geeft geen specifieke aanbeveling over het gebruik van probiotica tijdens de zwangerschap.

### *Listeria monocytogenes*

*Listeria monocytogenes* is een bacterie die bij zwangerschap kan leiden tot miskraam of een vroeggeboorte. De kans op de besmetting is zeer klein, maar de gevolgen kunnen ernstig zijn. *Listeria* kan aanwezig zijn in gekoelde producten die zonder verhitting worden gegeten, zoals vleeswaren of zachte schimmelkazen. Sommige van de aanbevelingen zijn niet specifiek gericht op *Listeria monocytogenes*, maar op ziekmakende micro-organismen in het algemeen.

Vrouwen kunnen de kans op een besmetting sterk verkleinen door de volgende maatregelen te nemen:

- Bewaar gekoelde producten zoals vleeswaren, paté en kant-en-klaarmaaltijden in een goed afgestelde koelkast van 4°C.
- Gooi bederfelijk eten na de houdbaarheidsdatum weg en eet het na openen binnen drie dagen op. Koelverse rauwkostsalades en

voorgesneden sla kan je na openen nog een dag bewaren.

- Verhit gerechten door en door. *Listeria* overleeft hoge temperaturen boven de 70°C niet. Koken, bakken en braden doodt dus de bacterie.

Risicogroepen, waaronder vrouwen die zwanger zijn, kunnen de volgende risicoproducten beter vermijden:

- Zachte en harde kaas gemaakt van rauwe melk. Verreweg de meeste kaas in Nederland is gepasteuriseerd (verhit) en vormen dus geen groot risico. Als een kaas gemaakt is van rauwe melk, dan staat dit op het etiket met de term 'au lait cru' of 'gemaakt van rauwe melk'. Vooral kaas van rauwe melk die een rijping heeft ondergaan zoals schimmelkazen zijn riskant. Voorbeelden hiervan 'Camembert au lait cru', 'Reblochon kaas' en 'brie de Coulommiers'. Kwark, cottage cheese, hüttenkäse en smeerkaas zijn verhit en vormen dus geen groot risico.
- Kant-en-klare gerookte vis, zoals gerookte zalm of paling uit de koeling. Omdat voorverpakte gerookte vis lang bewaard kan worden kan de *Listeria* bacterie zich vermenigvuldigen tot schadelijke hoeveelheden.
- Rauwe dierlijke producten zoals rauw vlees, rauw ei, rauwe melk, rauwe schaal- en schelpdieren en rauwe vis zoals in sushi en maatjesharing.

Bovenstaande producten kunnen wel gegeten worden als je ze goed verhit.



***Toxoplasma gondii***

*Toxoplasma gondii* is een parasiet die bij zwangere vrouwen in de eerste maanden na de besmetting dodelijk kan zijn voor het ongeboren kind. De ziekte kan in een later stadium van de zwangerschap ernstige en blijvende schade aan de ogen en hersenen van de baby veroorzaken. Ook geïnfecteerde kinderen die zonder symptomen ter wereld komen, kunnen later oogafwijkingen ontwikkelen.

Om besmetting te voorkomen, gelden de volgende algemene adviezen voor de hele bevolking:

- Verhit vlees door en door. Proef dus ook niet van rauw gehakt.
- Was keukengerei en je handen na contact met rauw vlees goed af met heet water en zeep.
- Was rauwe groenten en fruit grondig onder stromend water. Vooral groenten uit de volle grond verdient aandacht.
- Was regelmatig je handen. Al helemaal na het aanraken van rauw vlees, na het schoonmaken van de kattenbak, na tuinieren en kinderen na het spelen in de zandbank.
- Verschoon, als je een kat hebt, de kattenbak dagelijks. Gooi de kattenbakvulling niet in de groencontainer, maar voer het met het normale huisvuil af.
- Dek zandbakken voor kinderen af met een deksel of een net, zodat katten er niet in kunnen komen.

Het invriezen van vlees bij -12 °C voor ten minste twee dagen zal de parasiet *Toxoplasma gondii* doden. Vlees en vleeswaren die goed ingevroren zijn geweest zijn veilig om te eten.

Specifiek voor zwangere vrouwen zijn er extra aandachtspunten:

- Eet geen rauw vlees of rauwe vleeswaren zoals filet américain. Ook geen rauwe bewerkte vleeswaren zoals ossenworst, salami en rosbief.
- Eet geen zachte rauwmelkse kazen, ook vanwege het risico op *Listeria*. Bij rauwmelkse kazen staat op het etiket bij de ingrediënten 'rauwe melk' of 'au lait cru'.
- Zorg dat de kattenbak dagelijks wordt verschoond tijdens de zwangerschap en doe dit bij voorkeur niet zelf of draag handschoenen.
- Draag tijdens het tuinieren handschoenen.

**Andere micro-organismen**

Er zijn geen specifieke aanbevelingen voor zwangere vrouwen.

De aanbevelingen voor de algemene bevolking om voedselinfecties te voorkomen luiden als volgt:

- Door hygiënisch te werken minimaliseert de aanstaande moeder het risico op gezondheidsschade door voedselinfecties bij zichzelf en het ongeboren kind. Tips om hygiënisch te werken zijn verzameld in de kaart '5x veilig voor zwangeren' met tips voor kopen, wassen, scheiden, verhitten en koelen.



- Daarnaast gelden er specifieke aanbevelingen voor producten die het vaakst besmet zijn: Dierlijke producten, zoals vlees, eieren, zuivel, vis en schaal- en schelpdieren zijn de belangrijkste oorzaak van voedselinfecties in Nederland. Met name rauwe dierlijke producten vormen een risico en worden afgeraden tijdens de zwangerschap.
- Daarnaast zijn er de laatste jaren incidenten waarbij rauwe groenten en fruit ook kunnen leiden tot relatief grote uitbraken. Het grondig wassen van groenten en fruit kan het risico verminderen. Omdat kiemgroenten extra gevoelig zijn voor besmetting, is het advies deze te verhitten voor consumptie.



De Gezondheidsraad, ingesteld in 1902, is een adviesorgaan met als taak de regering en het parlement ‘voor te lichten over de stand der wetenschap ten aanzien van vraagstukken op het gebied van de volksgezondheid en het gezondheids(zorg)onderzoek’ (art. 22 Gezondheidswet).

De Gezondheidsraad ontvangt de meeste adviesvragen van de bewindslieden van Volksgezondheid, Welzijn en Sport; Infrastructuur en Waterstaat; Sociale Zaken en Werkgelegenheid en Landbouw, Natuur en Voedselkwaliteit. De raad kan ook op eigen initiatief adviezen uitbrengen, en ontwikkelingen of trends signaleren die van belang zijn voor het overheidsbeleid.

De adviezen van de Gezondheidsraad zijn openbaar en worden als regel opgesteld door multidisciplinaire commissies van – op persoonlijke titel benoemde – Nederlandse en soms buitenlandse deskundigen.

U kunt dit document downloaden van [www.gezondheidsraad.nl](http://www.gezondheidsraad.nl).

Deze publicatie kan als volgt worden aangehaald:

Gezondheidsraad. Schadelijke effecten van stoffen en micro-organismen in de voeding tijdens de zwangerschap.

Achtergronddocument bij Voedingsaanbevelingen voor zwangere vrouwen.

Den Haag: Gezondheidsraad 2021; publicatienr. 2021/26-A5.

Auteursrecht voorbehouden

