Risico's van alcoholgebruik bij conceptie, zwangerschap en borstvoeding

Gezondheidsraad
Health Council of the Netherlands

Aan de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

Onderwerp : Aanbieding advies over matig alcoholgebruik tijdens zwangerschap en borstvoeding
Ons kenmerk : U 0028/CS/jk/753-D
Bijlagen : 1
Datum : 31 december 2004

Hierbij bied ik u een advies aan over matig alcoholgebruik voor en tijdens zwangerschap en tijdens borstvoeding. Het is opgesteld door een speciaal daartoe geïnstalleerde commissie en het is beoordeeld door de Beraadsgroep Voeding, de Beraadsgroep Geneeskunde en door de toxicologen en de voorlichtingsdeskundige van de Beraadsgroep Gezondheid en Omgeving.

Ik onderschrijf het advies van de commissie. De risico's voor de vruchtbaarheid en het (ongeboren) kind worden groter naarmate er meer alcoholhoudende drank gedronken wordt. Ook bij de laagste consumptieniveaus bestaat geen zekerheid dat het veilig is. Niets drinken is daarom de enige veilige optie. Dat geldt voor vrouwen die zwanger proberen te worden, zwanger zijn of borstvoeding geven en dat geldt voor mannen in de periode dat hun vrouw zwanger probeert te worden. Het is van groot belang dat de voorlichting op dit terrein eenduidig wordt. Tenslotte benadruk ik in dit kader het belang van het opstellen van een richtlijn voor het navragen van het alcoholgebruik en het doorverwijzen van zware drinkers naar gespecialiseerde zorg.

Met vriendelijke groet,

Prof. dr JGAJ Hautvast,
Vice-voorzitter

Bezoekadres
Parnassusplein 5
2511 VX Den Haag
Telefoon (070) 340 7520
E-mail: gr@gr.nl

Postadres
Postbus 16052
2500 BB Den Haag
Telefax (070) 340 75 23
www.gr.nl

Risico's van alcoholgebruik bij conceptie, zwangerschap en borstvoeding

aan:

de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

Nr 2004/22, Den Haag, 27 januari 2005

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' (art. 21 Gezondheidswet).

De Gezondheidsraad ontvangt de meeste adviesvragen van de bewindslieden van Volksgezondheid, Welzijn & Sport; Volkshuisvesting, Ruimtelijke Ordening & Milieubeheer; Sociale Zaken & Werkgelegenheid en Landbouw, Natuur & Voedselkwaliteit. De raad kan ook eigener beweging adviezen uitbrengen. Het gaat dan als regel om het signaleren van ontwikkelingen of trends die van belang kunnen zijn voor het overheidsbeleid.

De adviezen van de Gezondheidsraad zijn openbaar en worden in bijna alle gevallen opgesteld door multidisciplinaire commissies van – op persoonlijke titel benoemde – Nederlandse en soms buitenlandse deskundigen.

De Gezondheidsraad is lid van het International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA). INAHTA bevordert de uitwisseling en samenwerking tussen de leden van het netwerk.

U kunt het advies downloaden van www.gr.nl.

Deze publicatie kan als volgt worden aangehaald:
Gezondheidsraad. Risico's van alcoholgebruik bij conceptie, zwangerschap en borstvoeding. Den Haag: Gezondheidsraad, 2005; publicatie nr 2004/22.

Preferred citation:
Health Council of the Netherlands. Risks of alcohol consumption related to conception, pregnancy and breastfeeding. The Hague: Health Council of the Netherlands, 2005; publication no. 2004/22.

auteursrecht voorbehouden

all rights reserved

ISBN: 90-5549-000-8

Inhoud

Samenvatting *11*

Executive summary *17*

1 Inleiding *23*
1.1 Aanleiding voor het advies *23*
1.2 Vraagstelling *24*
1.3 Opbouw van het advies *25*
1.4 Verantwoording van de aanpak *25*

2 Terminologie en methodologie *27*
2.1 Gebruik van de termen ‘alcoholhoudende drank’ en ‘ethanol’ *27*
2.2 Definitie van ‘matig alcoholgebruik’ *28*
2.3 Kanttekeningen bij het beschikbare onderzoek *32*
2.4 Conclusies *37*

3 Omvang en wijze van blootstelling *39*
3.1 Mate van alcoholgebruik tijdens de zwangerschap in Nederland *39*
3.2 Kinetiek van ethanol *43*
3.3 Conclusies *50*

4 Effecten van alcoholconsumptie vóór de conceptie *53*
4.1 Vruchtbaarheid *53*
4.2 Afwijkingen in het aantal chromosomen *55*
4.3 Foetale groei *58*
4.4 Conclusies *59*

5 Effecten van alcoholconsumptie tijdens de zwangerschap *61*
5.1 Intra-uteriene vruchtdood *61*
5.2 Dysmorfiekenmerken en aangeboren afwijkingen *66*
5.3 Foetaal gedrag *71*
5.4 Zwangerschapsduur *73*
5.5 Foetale groei en geboortegewicht *76*
5.6 Groei na de geboorte *79*
5.7 Psychomotorische ontwikkeling *82*
5.8 Carcinogeniteit *86*
5.9 Gevoeligheid voor verslaving *88*
5.10 Conclusies *90*

6 Effecten van alcoholconsumptie bij borstvoeding *91*
6.1 Productie en consumptie van moedermelk *91*
6.2 Slaap-waakpatroon van de zuigeling *93*
6.3 Psychomotorische ontwikkeling *94*
6.4 Conclusies *95*

7 Mogelijke voorlichtingsstrategieën *97*
7.1 Voorlichting aan de hele bevolking (universele preventie) *98*
7.2 Voorlichting aan specifieke groepen (selectieve preventie) *101*
7.3 Voorlichting aan zwangere vrouwen met een risicovolle alcoholconsumptie (geïndiceerde preventie) *102*
7.4 Conclusie *103*

8 Conclusies en aanbevelingen *105*
8.1 Conclusies *105*
8.2 Aanbevelingen *112*

Literatuur *115*

Bijlagen *133*

A Commissie *135*

B Raadpleging beroepsgroepen en maatschappelijke groeperingen en overzicht van de adviezen in Nederland *137*

C Adviezen in het buitenland *141*

D Nederlandse standaard horecaglazen *149*

Samenvatting

In Nederland gebruikt ongeveer 80% van de vrouwen in de vruchtbare leeftijd alcoholhoudende drank. Veel vrouwen staken het alcoholgebruik zodra ze zwanger zijn of eerder al, als ze zwanger willen worden. Toch blijft naar schatting 35% tot 50% van de zwangere vrouwen in Nederland alcoholhoudende drank gebruiken. Afhankelijk van de leeftijdsgroep varieert het percentage niet-zwangere Nederlandse vrouwen dat zwaar drinkt van 3% tot 12%; zware drinkers gebruiken gemiddeld zes of meer standaard horecaglazen* alcoholhoudende drank per dag. Na het vaststellen van een zwangerschap stoppen zware drinkers minder vaak met het drinken van alcoholhoudende drank dan vrouwen met een lager alcoholgebruik.

Dit advies betreft de gevolgen van matig alcoholgebruik voor de vruchtbaarheid en voor de groei en ontwikkeling van het (ongeboren) kind. De volgende vragen staan centraal:

1 Welke effecten heeft matig alcoholgebruik vóór de conceptie op vruchtbaarheid en zwangerschap?
2 Welke effecten heeft matig alcoholgebruik tijdens de zwangerschap op het (ongeboren) kind?
3 Welke effecten heeft matig alcoholgebruik door de zogende moeder op haar zuigeling?
4 Hoe effectief is voorlichting ter vermindering van het alcoholgebruik?

* Een standaard horecaglas bevat in Nederland, ongeacht het type drank, ongeveer 10 gram ethanol. Voorbeelden van Nederlandse standaardhorecaglazen zijn te vinden in bijlage D.

5 Hoe moet het advies over alcoholgebruik luiden aan vrouwen die zwanger willen worden, vrouwen die zwanger zijn en vrouwen die borstvoeding geven?

In de formulering van de eerste drie vragen staat de term ‘matig alcoholgebruik’. Die term blijkt echter voor velerlei uitleg vatbaar. De hoeveelheden alcoholhoudende drank die diverse instanties als matig aanduiden lopen dan ook sterk uiteen. In het advies komt de formulering ‘matig alcoholgebruik’ daarom zelden of nooit voor, maar is de hoeveelheid ethanol (pure alcohol) waarop de opmerking of het onderzoeksresultaat betrekking heeft zoveel mogelijk gekwantificeerd.

Ethanol gaat via de placenta over van zwangere vrouw naar embryo en foetus. Na de geboorte kan het via de moedermelk in de baby terecht komen. Tijdens de zwangerschap is de ethanolconcentratie in het weefsel van het embryo en de foetus gelijk aan die in het bloed van de moeder. Bij zogende vrouwen is de concentratie in de moedermelk gelijk aan die in het bloed. Dit resulteert bij de zuigeling echter in een aanzienlijk lagere concentratie van ethanol in het bloed, omdat de via de moedermelk geconsumeerde hoeveelheid ethanol zich over het lichaam van de zuigeling verdeelt.

De ethanolspiegel in het bloed van de moeder wordt bepaald door diverse factoren: door de hoeveelheid alcoholhoudende drank die de vrouw consumeert, maar ook door de snelheid waarmee ze dat doet, haar lichaamsomvang, de aanwezigheid van voedsel in de maag, en door de snelheid waarmee ethanol in het lichaam wordt afgebroken. Dat laatste is deels van genetische factoren afhankelijk. Genetische factoren zijn niet alleen van invloed op de afbraaksnelheid, maar ook op de effecten van ethanol in het lichaam. Door al deze factoren kan de gevoeligheid voor alcohol tussen vrouwen verschillen.

De commissie heeft bij haar evaluatie van de wetenschappelijke literatuur ruim aandacht besteed aan de methodologische problemen bij het onderzoek dat aan de basis ligt van dit advies. In deze samenvatting zijn sommige effecten niet genoemd. Het gaat daarbij om effecten waarnaar onvoldoende onderzoek is gedaan om uitspraken te doen.

Effecten van alcoholgebruik vóór de conceptie

Er zijn aanwijzingen dat alcoholgebruik vóór de conceptie vanaf één standaard horecaglas per dag of mogelijk zelfs bij een lager consumptieniveau de vruchtbaarheid van de vrouw vermindert. Het risico van miskramen en foetale sterfte wordt mogelijk niet alleen door het alcoholgebruik vóór de conceptie van de vrouw, maar ook door dat van de man verhoogd. De omvang van beide effecten lijkt toe te nemen naarmate het alcoholgebruik hoger is.

De conclusie van de commissie luidt dat het niet mogelijk is om voor alcoholgebruik vóór de conceptie door vrouw én man een ondergrens vast te stellen, waarvan met zekerheid gezegd kan worden dat er geen effect is op vruchtbaarheid en zwangerschap.

Effecten van alcoholgebruik gedurende de zwangerschap

Alcoholgebruik tijdens de zwangerschap kan diverse gevolgen hebben voor embryo, foetus en zwangerschap. De risico's en de ernst van de effecten nemen toe naarmate het gemiddelde alcoholgebruik en het aantal glazen per gelegenheid hoger is. De aard van de effecten blijkt deels afhankelijk te zijn van het moment van blootstelling, maar alcoholgebruik kan op ieder moment in de zwangerschap ongewenste effecten veroorzaken.

Bij een gemiddeld consumptieniveau van minder dan één standaard horecaglas per dag tijdens de zwangerschap zijn mogelijk de risico's van miskramen, foetale sterfte en vroeggeboorte verhoogd, worden mogelijk de spontane schokbewegingen en reacties van de foetus beïnvloed, en is mogelijk sprake van een negatieve invloed op de psychomotorische ontwikkeling van het kind na de geboorte. Verder blijkt uit *in vitro*-onderzoek, proefdieronderzoek en onderzoek bij niet-zwangere vrouwen dat niet kan worden uitgesloten dat ethanol al bij een zeer laag niveau van blootstelling het kankerrisico verhoogt. Er zijn echter geen concrete aanwijzingen dat kinderen die in de baarmoeder zijn blootgesteld aan ethanol een verhoogd kankerrisico hebben.

Consumptie van één tot twee standaard horecaglazen alcoholhoudende drank leidt bij iedere zwangere vrouw tot een tijdelijke onderbreking van de ademhalingsbewegingen van de foetus. Bij deze foetale ademhalingsbewegingen gaat vruchtwater de longen in en uit. Dat is van belang voor de groei en ontwikkeling van de longen. De zuurstofvoorziening van de foetus gaat uiteraard via de placenta.

Onder zwangere vrouwen die gemiddeld één tot twee standaard horecaglazen per dag drinken is een negatief effect op de psychomotorische ontwikkeling van het kind waarschijnlijk en is mogelijk het risico verhoogd van miskramen, foetale sterfte, vroeggeboorte en een laag geboortegewicht.

De aanwijzingen voor de hiervoor genoemde effecten worden sterker bij gemiddeld gebruik van twee tot zes standaard horecaglazen per dag tijdens de zwangerschap. Bovendien loopt het kind dan mogelijk ook een verhoogd risico op latere leeftijd alcohol-gerelateerde problematiek te ontwikkelen.

Bij gebruik van zes standaard horecaglazen of meer per dag is naast de genoemde effecten ook het risico verhoogd dat bij het kind aangeboren afwijkingen en de specifieke gelaatskenmerken van Foetaal Alcohol Syndroom optreden.

Mogelijk is het risico van bepaalde aangeboren afwijkingen ook verhoogd bij de kinderen van vrouwen die tijdens de zwangerschap gemiddeld een laag alcoholgebruik hebben, maar bij sommige gelegenheden zes glazen of meer drinken (*binge* drinken).

In het voorgaande overzicht is aangegeven welke effecten optreden bij de aangegeven niveaus van alcoholgebruik. Er zijn duidelijke aanwijzingen dat de risico's al bij lage consumptieniveaus substantieel verhoogd worden. Over de omvang van de effecten bestaat echter geen zekerheid, omdat de effectschattingen van de beschikbare studies nogal uiteenlopen. Wel is duidelijk dat de ernst van de effecten toeneemt naarmate het gemiddelde alcoholgebruik hoger is en naarmate er meer glazen per gelegenheid worden gedronken.

De commissie concludeert dat iedere vermindering van het alcoholgebruik leidt tot een vermindering van de risico's. Het is niet mogelijk om voor de consumptie van alcoholhoudende drank een veilige ondergrens vast te stellen, waarvan met zekerheid gezegd kan worden dat er geen effect is op de vrucht en op de zwangerschap.

Effecten van alcoholgebruik tijdens de borstvoeding

Ook alcoholgebruik tijdens de borstvoeding heeft ongunstige effecten op het kind. Na gebruik door de zogende vrouw van één tot twee standaard horecaglazen blijkt de zuigeling in de daarop volgende drie uren aanzienlijk minder te drinken en een verstoord slaap-waakpatroon te hebben. De effecten van lagere hoeveelheden zijn niet onderzocht.

De conclusie luidt dat voor alcoholgebruik tijdens de borstvoeding geen veilige ondergrens kan worden aangegeven.

Voorlichting

Uit de wetenschappelijke literatuur blijkt dat verschillende problemen kunnen optreden bij de voorlichting over alcoholgebruik tijdens de zwangerschap. Bij een deel van de vrouwen zal een strikt advies om niets te drinken leiden tot stress, schuldgevoelens of het gevoel het toch niet goed te kunnen doen. Dat kan tot gevolg hebben dat deze vrouwen hun alcoholgebruik niet verminderen of zelfs meer gaan drinken. Voor hen is een genuanceerdere boodschap mogelijk effectiever. Bij zware drinkers blijkt voorlichting over de risico's van alcoholgebruik tijdens de zwangerschap meestal geen effect te hebben. Zij hebben specialistische begeleiding en zorg nodig om hun consumptie te minderen. Ook dan lukt het echter zelden om volledig te stoppen met drinken.

Bij één-op-één voorlichting kan het alcoholgebruik worden nagevraagd en kan bij de voorlichting worden aangesloten op de mogelijkheden van de vrouw. Waarschijnlijk is dit de meest effectieve voorlichtingsmethode. Vrouwen worden op vele andere manieren voorgelicht, onder meer via internet, massamedia en brochures. De voorlichtingsboodschap op drankflessen in de Verenigde Staten bleek niet effectief te zijn. Om effect te hebben, moet een voorlichtingsboodschap eenvoudig zijn, geen onnodige angst oproepen, duidelijk maken welk gedrag wél en welk níet schadelijk is voor het kind, en aangeven hoe het gedrag kan worden aangepast.

Aanbevelingen

De commissie pleit ervoor dat de voorlichting het enige advies geeft waarmee ongewenste effecten van alcoholgebruik met zekerheid worden uitgesloten. De vrouw bereikt dat doel als zij geen alcoholhoudende drank gebruikt vanaf het moment dat ze probeert zwanger te worden tot het moment dat ze haar baby geen borstvoeding meer geeft. De man bereikt dat doel als hij zijn alcoholgebruik staakt vanaf het moment dat de vrouw zwanger probeert te worden tot het moment dat zwangerschap is vastgesteld.

Bij de voorlichting over dit strikte advies kan het nuttig zijn de volgende aanvullende informatie te geven. Voor de zwangerschap geldt dat iedere vermindering van het alcoholgebruik op ieder moment in de zwangerschap de risico's vermindert en dat bovendien de hoeveelheid alcoholhoudende drank *per gelegenheid* zo laag mogelijk moet zijn. Na de bevalling kan alcoholgebruik een rol spelen bij het niet goed op gang komen of blijven van de borstvoeding. De moeder die tóch een standaard horecaglas alcoholhoudende drank heeft gebruikt kan ervoor zorgen dat haar zuigeling niet aan ethanol wordt blootgesteld, door direct daarna gedurende drie uur geen borstvoeding te geven en geen moedermelk af te kolven voor latere voedingen; bij hoger alcoholgebruik wordt de duur van die periode langer (te berekenen als het aantal standaard horecaglazen maal drie uur).

De voorlichting over alcoholgebruik moet niet alleen gericht zijn op vrouwen die zwanger zijn of borstvoeding geven, maar vooral ook op vrouwen die pogingen doen om zwanger te worden, en op hun partners. Bij voorkeur krijgen deze mensen individuele voorlichting waarbij het alcoholgebruik wordt nagevraagd. Er is nog geen richtlijn voor het navragen van het alcoholgebruik. De commissie adviseert zo'n richtlijn op te stellen. De navraag zou niet alleen vóór de conceptie, maar ook op verschillende momenten tijdens de zwangerschap moeten plaatsvinden. Het is van belang zo vroeg mogelijk te onderkennen of een vrouw zwaar drinkt. Zware drinkers hebben namelijk gespecialiseerde begeleiding en zorg nodig. In de beoogde richtlijn kan ook de procedure van doorverwijzing van zware drinkers beschreven worden.

Naast individuele voorlichting zullen andere vormen van voorlichting altijd van groot belang blijven. Een consistente boodschap is daarbij cruciaal. Momenteel zijn er verschillen tussen de adviezen die de diverse voorlichtingsinstanties en beroepsbeoefenaren geven over alcoholgebruik tijdens zwangerschap en borstvoeding. Het is van belang dat in de toekomst een gelijkluidende boodschap wordt gehanteerd.

Executive summary

Health Council of the Netherlands. Risks of alcohol consumption related to conception, pregnancy and breastfeeding. The Hague: Health Council of the Netherlands, 2005; publication no. 2004/22.

Around 80% of women of child-bearing age in the Netherlands drink alcoholic beverages. Many women stop consuming alcohol as soon as they become pregnant, or even earlier if they wish to become pregnant. Nevertheless, it is estimated that 35–50% of the pregnant women in the Netherlands continue to consume alcohol. The percentage of non-pregnant Dutch women who drink 'heavily' ranges from 3% to 12%, depending on the age group concerned. Heavy drinkers consume an average of six or more standard drinks* of an alcoholic beverage per day. Heavy drinkers are less inclined to stop drinking alcohol after discovering that they are pregnant than women whose alcohol consumption is lower.

This advisory report concerns the consequences of moderate alcohol use for the fertility and for the growth and development of the (unborn) child. The central questions addressed are as follows:

1 What effects does moderate alcohol use prior to conception have on fertility and pregnancy?
2 What effects does moderate alcohol use during pregnancy have on pregnancy and the unborn child?
3 What effects does moderate alcohol use during breastfeeding have on the baby?
4 How effective is health education aimed at reducing alcohol use?

* In the Netherlands, a "standard drink" contains approximately 10 grams of ethanol (irrespective of the type of beverage). Examples of Dutch standard drinks can be found in Annex D.

5 What advice on alcohol use should be given to women who wish to become pregnant, women who are already pregnant, and women who are breastfeeding?

'Moderate alcohol use' – the phrase used in formulating the first three questions – is, however, open to a variety of interpretations. Not surprisingly, therefore, there is also considerable variation in the quantities of alcoholic beverages that different bodies designate as 'moderate'. The authors have consequently sought to avoid using this phrase in the advisory report, preferring (wherever possible) to specify the amount of ethanol (pure alcohol) referred to in each case.

Ethanol passes from the mother via the placenta to the embryo and foetus. After delivery, ethanol can pass via the breast milk to the baby. The concentration of ethanol in embryonic and foetal tissue during pregnancy is the same as that in maternal blood. In nursing women, the concentration in breast milk is the same as that in the blood. However, this results in the infant having a considerably lower concentration of ethanol in the blood, since the amount of ethanol that is consumed via the breast milk will be distributed throughout the infant's body.

The level of ethanol in maternal blood is determined not only by the amount of alcohol that the woman consumes but also by the time-span involved, her body size, the presence of food in the stomach, and the speed with which ethanol is broken down in the body. This breakdown process is partly dependent upon genetic factors, which influence not only the rate of breakdown but also the effects that ethanol produces in the body. Due to all these factors, sensitivity to alcohol can vary from one woman to another.

In evaluating the scientific literature, the Committee has given careful consideration to the methodological problems that are encountered during the research that underpins this advisory report. Some effects have not been mentioned in this summary (notably those that have been insufficiently researched to allow conclusions to be drawn).

Effects of alcohol use prior to conception

There is evidence to suggest that consumption of just one standard drink of an alcoholic beverage per day or possibly even less prior to conception may reduce fertility in women. The risk of miscarriage and foetal death is possibly increased not only by female alcohol consumption prior to conception, but also by male alcohol consumption in this period. The degree of both effects appears to increase to the degree that alcohol use increases.

The Committee's conclusion is that it is not possible to determine a male and female lower limit for alcohol consumption prior to conception from which it could definitely be said that there was no effect upon on fertility and pregnancy.

Effects of alcohol use during pregnancy

Alcohol use during pregnancy can have various consequences for embryo, foetus and pregnancy. The risks and the severity of the effects are directly proportional to the average alcohol consumption of the individual concerned and the number of glasses consumed on each occasion. The nature of these effects is partly dependent on the moment of exposure, but alcohol use appears to produce undesirable effects throughout pregnancy.

It is possible that average consumption of less than one standard drink per day during pregnancy may increase the risk of intra-uterine death and premature birth, influence the spontaneous movements and reactions of the foetus, and have an adverse effect after birth on the child's psychomotor development. Furthermore, on the basis of available *in vitro*-studies, animal experiments and studies in non-pregnant women the possibility cannot be ruled out that exposure to even very low amounts of ethanol may increase the risk of cancer. There is, however, no concrete evidence to suggest that children who have been exposed to ethanol in the womb have an increased risk of cancer.

Consumption of between one and two standard drinks leads to an immediate, temporary interruption of foetal breathing movements in every pregnant woman. These foetal breathing movements cause amniotic fluid to enter and leave the lungs, which is important for the development of the lungs. The oxygen for the foetus is, of course, supplied via the placenta.

Among pregnant women who drink an average of one to two standard drinks per day, it is likely that there will be an adverse effect on the child's psychomotor development and it is possible that the risk of intra-uterine death, premature birth and low birth weight may be increased.

The evidence for the effects mentioned above is stronger where average consumption is between two and six standard drinks per day. Furthermore, with this exposure level the child may possibly have an increased risk of developing alcohol-related problems later in life.

Where average daily consumption exceeds six standard drinks, there is, in addition to the effects that have been mentioned, also an increased risk that major malformations and the specific facial characteristics of foetal alcohol syndrome (FAS) may occur in the child.

The risk of certain malformations may possibly also be greater in the case of women who have a low average alcohol consumption during pregnancy but drink six or more glasses on some occasions (binge drinking).

The preceding paragraphs concern the type of effects that may occur at the specified levels of alcohol use. There are clear indications that the risks are raised substantially at low levels of alcohol consumption. The effects are difficult to quantify since the results of the available studies differ somewhat on this point. It is clear, however, that the severity of the effects increase with the individual's average alcohol consumption and the number of glasses consumed on each occasion.

The Committee concludes that every reduction in alcohol consumption leads to a reduction in risks. It is not possible to determine a lower limit for alcohol consumption from which it can be stated with certainty that there would be no effect on the foetus and the pregnancy.

Effects of alcohol use during breastfeeding

Alcohol use during breastfeeding also has adverse effects on the child. Babies have been found to drink less milk and to have a disturbed sleep-wake pattern for three hours after nursing mothers have consumed between one and two standard drinks. The effects of lower consumption levels have not been studied.

The conclusion is that it is not possible to indicate a safe lower limit for alcohol consumption during breastfeeding.

Health education

Scientific studies show that various problems may occur in health education about alcohol use during pregnancy. In some women, strict recommendations to refrain altogether from alcohol consumption will result in stress, feelings of guilt or a feeling that they would fail anyway. This could result in these women not reducing, or even increasing, their alcohol consumption. A more balanced message will probably achieve a better result with them. Health education on the risks of alcohol use during pregnancy usually has no effect with heavy drinkers. They need special guidance and care to reduce their consumption, and even then they rarely succeed in completely stopping their alcohol intake.

In one-to-one health education, enquiries about the level of alcohol consumption can be made and health education can be linked to the woman's possibilities. This is proba-

bly the most effective method of health education. Women receive information in many other ways, such as through the Internet, mass media and brochures. The health education notice on bottled drinks in the United States proved to be ineffective. To have an impact, a health education notice has to be simple, not create unnecessary anxiety, make clear what kind of behaviour is harmful to the child and what is not, and indicate how the behaviour can be changed.

Recommendations

The Committee recommends that health education provides that advice with which the harmful effects of alcohol consumption are excluded with certainty. Women can achieve this if they refrain from consuming any alcoholic beverages from the moment they attempt to become pregnant until the moment they stop breastfeeding the baby. Men can achieve this if they refrain from consuming alcoholic beverages from the moment the woman attempts to become pregnant until the moment pregnancy has been confirmed.

It might be helpful to provide the following additional information along with the health education containing this strict advice. With regard to pregnancy, any reduction in alcohol consumption at any time during pregnancy reduces the risks and, moreover, the volume of alcoholic beverage consumed per occasion should be as low as possible. Alcohol consumption may play a role after childbirth in an inability to properly stimulate or continue lactation. Mothers who have indeed consumed a standard measure of an alcoholic beverage can avoid exposing the nursing child to ethanol by refraining from breastfeeding the infant or expressing milk for later feeding for a period of three hours immediately following the alcohol's consumption. In the case of the consumption of a high volume of alcohol, the period should be longer and can be calculated by multiplying the three-hour period by the number of standard measures of alcohol consumed.

Health education on alcohol consumption should not only focus on pregnant and lactating women, but also and especially on women who are attempting to become pregnant, and on their partners. These individuals should preferably be given individual health education with which enquiries are made about their consumption of alcohol. There are still no guidelines on how to enquire about the level of alcohol consumption. The Committee recommends that guidelines on this should be drafted. Enquiries should not only be made prior to conception, but also at various times during pregnancy. It is important to ascertain at the earliest possible stage whether or not a woman consumes alcohol, for heavy drinkers require specialised treatment and care. The required guidelines could also describe the referral procedure for heavy drinkers.

Besides individual health education, other types of health education will also continue to be of major importance. It is essential to ensure that the message with this is con-

sistent. There are now differences between the recommendations provided by the various health education authorities on alcohol consumption during pregnancy and breastfeeding. It is important to ensure that they all provide the same message in the future.

Hoofdstuk 1

Inleiding

1.1 Aanleiding voor het advies

Alcoholgebruik tijdens zwangerschap en borstvoeding kan schadelijk zijn voor het (ongeboren) kind[1]. Zo kan bij langdurig hoge inneming tijdens de zwangerschap het Foetaal Alcohol Syndroom (FAS) ontstaan. FAS wordt gekenmerkt door groeiachterstand, een gestoorde ontwikkeling van het centrale zenuwstelsel, en specifieke gelaatskenmerken[2]. De moeders van kinderen met FAS lijden (vrijwel) altijd aan alcoholisme.

Ook bij geringer alcoholgebruik zijn er ongewenste effecten voor het nageslacht. Die effecten staan in dit advies centraal. Het advies is opgesteld door de Gezondheidsraadcommissie Matig Alcoholgebruik tijdens Zwangerschap en Lactatie', waarvan de samenstelling in bijlage A is gegeven. De Gezondheidsraad heeft verschillende redenen gehad om de effecten van relatief lage blootstellingsniveau's te evalueren:

- De bestaande aanbevelingen over alcoholgebruik tijdens zwangerschap variëren van het advies zo weinig mogelijk alcoholhoudende drank te gebruiken met de aanvullende opmerking dat een enkel glas per dag geen kwaad lijkt te kunnen, tot het advies in het geheel geen alcoholhoudende drank te gebruiken. Deze onduidelijkheid is niet in het belang van kind en moeder. Een overzicht van adviezen over alcoholgebruik aan zwangere en lacterende vrouwen in Nederland en in andere landen is gegeven in bijlagen B en C.
- De Commissie Reproductietoxische Stoffen van de Gezondheidsraad heeft in 2000 geadviseerd om ethanol (de pure alcohol in alcoholhoudende drank) te classificeren

als een stof die bij de mens de vruchtbaarheid kan verminderen en die schadelijk kan zijn voor het ongeboren kind en - via moedermelk – voor zuigelingen[1].* Naar aanleiding van de reacties** op deze classificatie is begin 2002 aan de Gezondheidsraad gevraagd een gezondheidskundige advieswaarde voor ethanol op de werkplek op te stellen. Het gaat daarbij om de gevolgen van blootstelling via de huid of via inademing. Deze adviesaanvraag is voorgelegd aan Commissie WGD van de Gezondheidsraad.*** De leiding van de Gezondheidsraad achtte het wenselijk dat gelijktijdig met dit advies voor de werkplek ook een advies over de effecten van vrijwillige alcoholconsumptie tijdens zwangerschap en lactatie zou worden opgesteld.

- Sinds enkele jaren is de Gezondheidsraad bezig met de herziening van het rapport Nederlandse Voedingsnormen 1989[3-6]. In dat rapport is ook ethanol kort behandeld. Bij het vaststellen van de voedingsnormen worden aparte waarden geformuleerd voor zwangere vrouwen en lacterende vrouwen. De voedingsnormen hebben niet alleen betrekking op gunstige effecten, maar ook op schadelijkheid. In dat licht past het voorliggende advies binnen de herziening van de voedingsnormen.

1.2 Vraagstelling

In dit advies beantwoordt de Commissie Matig Alcoholgebruik tijdens Zwangerschap en Lactatie de volgende vragen:

1 Welke effecten heeft matig alcoholgebruik vóór de conceptie?
2 Welke effecten heeft matig alcoholgebruik tijdens de zwangerschap op het (ongeboren) kind?
3 Welke effecten heeft matig alcoholgebruik door de zogende moeder op haar zuigeling?
4 Hoe effectief is voorlichting ter vermindering van het alcoholgebruik tijdens de zwangerschap?
5 Hoe moet het advies over alcoholgebruik luiden aan vrouwen die zwanger willen worden, vrouwen die zwanger zijn en vrouwen die borstvoeding geven?

* Bij een beoordeling van dit type wordt niet gespecificeerd bij welke blootstelling de ongewenste effecten optreden.

** De classificatie leidt automatisch tot een registratieverplichting voor de werkgever in het kader van het arbeidsomstandighedenbeleid. De alcoholproducerende en alcoholverwerkende industrie heeft tegen die registratieplicht bezwaar aangetekend bij monde van de Vereniging van de Nederlandse Chemische Industrie. Het bezwaarschrift is beoordeeld door TNO (Bes01).

*** De Commissie WGD is belast met de beoordeling van blootstelling aan stoffen op de werkplek.

1.3 Opbouw van het advies

Voordat de commissie de adviesvragen kan beantwoorden, bespreekt zij in hoofdstuk 2 eerst de wijze waarop zij in het advies de termen ‘ethanol’ en ‘alcoholhoudende drank’ heeft gebruikt, wat zij verstaat onder ‘matig alcoholgebruik’ en hoe zij is omgegaan met de beschikbare onderzoeksresultaten en hun beperkingen. In hoofdstuk 3 komt aan de orde wat bekend is over het alcoholgebruik van zwangere vrouwen in Nederland, en in welke mate het (ongeboren) kind via de moeder wordt blootgesteld. Ook verschillen tussen mensen in gevoeligheid voor ethanol worden hier beschreven.

In de daarop volgende drie hoofdstukken bespreekt de commissie de wetenschappelijke kennis over mogelijke effecten van blootstelling aan ethanol. Zij beschrijft de ernst van de effecten, de laagste blootstelling waarbij de effecten zijn waargenomen, en het blootstellingsniveau waarbij het effect niet wordt verwacht. In hoofdstuk 4 evalueert de commissie de aanwijzingen dat alcoholgebruik vóór de conceptie de vruchtbaarheid vermindert en de zwangerschapsuitkomst kan beïnvloeden. In hoofdstuk 5 bespreekt zij de wetenschappelijke kennis over de effecten van alcoholgebruik tijdens de zwangerschap op het verloop van de zwangerschap en op embryo, foetus en kind. Ook de acute effecten van alcoholgebruik door de zwangere vrouw op de foetus komen in dit hoofdstuk aan de orde. In hoofdstuk 6 evalueert de commissie de wetenschappelijke kennis over de effecten van alcoholgebruik door de zogende moeder op de productie en consumptie van moedermelk en op het functioneren en de ontwikkeling van het kind.

Een wetenschappelijk gefundeerd advies aan zwangere of lacterende vrouwen of vrouwen die zwanger willen worden moet via voorlichting bekendheid krijgen. Hoofdstuk 6 schetst daarom de wetenschappelijke kennis over effectiviteit en mogelijke ongewenste bijwerkingen van voorlichting over alcoholgebruik aan zwangere vrouwen. Daarbij komen voorlichting aan de algemene populatie, voorlichting aan risicogroepen en voorlichting aan zwangere vrouwen met een hoge alcoholconsumptie aan de orde.

In het laatste hoofdstuk vat de commissie haar bevindingen samen en komt zij tot een aanbeveling over de advisering over alcoholgebruik rond de conceptie en tijdens zwangerschap en lactatie. Ook geeft zij aanbevelingen over de wijze waarop deze boodschap kan worden overgebracht.

1.4 Verantwoording van de aanpak

Bij het zoeken van publicaties in Medline is het voorkomen in de titel van de term ‘alcohol’ of ‘ethanol’ of ‘drinking’ als uitgangspunt genomen. Voor hoofdstuk 3 is verder gezocht op het voorkomen in de titel van een van de volgende termen ‘fetus’, ‘fetal’, ‘reproductive’, ‘reproduction’, ‘gestation’, ‘gestational’, ‘pregnant’, ‘pregnancy’. Voor

hoofdstuk 4 is aan de search toegevoegd het voorkomen in de titel van ‘lactation’, ‘lactating’, ‘human milk’, ‘breast feeding’. Voor ieder effect besproken in hoofdstukken 3 en 4 zijn daar specifieke zoektermen aan toegevoegd. Het zoeken naar relevante publicaties is voor de meeste onderwerpen afgerond in mei 2004, maar voor enkele onderwerpen zijn nog publicaties van recenter datum opgenomen.

De publicaties die via dit literatuuronderzoek werden gevonden en waarbij ‘human’ als Mesh-term wordt vermeld, zijn door de secretaris beoordeeld op relevantie voor de paragrafen over specifieke effecten. In verschillende gevallen zijn overzichtsartikelen en de literatuurlijst in recente publicaties gebruikt om na te gaan of nog relevante publicaties gemist waren. De via deze weg voor een bepaalde paragraaf geselecteerde publicaties zijn aan één commissielid toegezonden voor een beoordeling van de kwaliteit van de onderzoeksresultaten. Daarnaast beoordeelde de secretaris deze publicaties. Bij de beoordeling werd gebruik gemaakt van de handleidingen voor de ontwikkeling van richtlijnen van het Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO[7]. De kwalitatief als voldoende beoordeelde publicaties zijn verwerkt bij het opstellen van de paragrafen over de specifieke effecten.

De inschatting van het niveau van blootstelling waarbij een effect optreedt, baseert de commissie op onderzoek bij de mens. Dierexperimenteel onderzoek gebruikt zij voor het aantonen van de oorzakelijkheid van het verband en voor het verkrijgen van inzicht in werkingsmechanisme en kritische perioden in de zwangerschap.

Voor hoofdstuk 5 zijn publicaties gezocht in Medline en PsychInfo, met de zoektermen ‘alcohol’, ‘prevention’ en ‘pregnancy’. Aan de hand van de abstracts zijn de artikelen geselecteerd die betrekking hebben op de effecten van voorlichting gericht op het vermijden van alcoholgebruik gedurende de zwangerschap, dan wel op het voorkómen van Foetaal Alcohol Syndroom en Foetale Alcohol Effecten.

In de voorbereidende fase voor het commissiewerk hebben diverse beroepsgroepen en maatschappelijke groeperingen een verzoek ontvangen om informatie aan te dragen die voor de commissie relevant zou kunnen zijn. Meer informatie hierover is gegeven in bijlage B.

Hoofdstuk **2**

Terminologie en methodologie

Voordat de commissie de adviesvragen kan beantwoorden moeten eerst een paar zaken in kaart gebracht worden. In paragraaf 2.1 zet de commissie uiteen in welke gevallen zij spreekt over alcoholhoudende drank en in welke gevallen over ethanol. In paragraaf 2.2 geeft de commissie aan wat verstaan wordt onder ‘matig alcoholgebruik’. De definities daarvan kunnen namelijk nogal verschillen. In paragraaf 2.3 schetst de commissie de kanttekeningen bij het beschikbare onderzoek.

2.1 Gebruik van de termen ‘alcoholhoudende drank’ en ‘ethanol’

Dit advies betreft de gevolgen van alcoholgebruik voor vruchtbaarheid, zwangerschap en het (ongeboren) kind. Daarbij wordt gedoeld op de effecten van de stof ethanol, de ‘pure alcohol’ in alcoholhoudende drank. Voor de leesbaarheid is waar mogelijk steeds gekozen voor de termen ‘alcoholgebruik’ of ‘het gebruik van alcoholhoudende drank’. Overal echter waar hoeveelheden zijn gespecificeerd, is gesproken over grammen ethanol en niet over grammen alcohol. Op die manier wil de commissie voorkómen dat de lezer veronderstelt dat het aantal grammen betrekking heeft op de hoeveelheid alcoholhoudende drank, in plaats van op de hoeveelheid ethanol. Ook gebruikt de commissie de term ‘ethanol’ in de formulering ‘blootstelling aan ethanol’. Verder gebruikt zij de term ‘ethanol’ bij het beschrijven van onderzoek waarbij geen alcoholhoudende drank is geconsumeerd of toegediend, maar ethanol. Dat laatste is het geval in vrijwel alle beschreven experimentele studies bij mens en dier.

2.2 Definitie van ‘matig alcoholgebruik’

De vraagstelling aan de commissie betreft de gevolgen van ‘matig alcoholgebruik’ voor het nageslacht. Voor vrouwen die zwanger zijn of borstvoeding geven, bestaat echter geen definitie van ‘matig alcoholgebruik’. Daarom wordt in deze paragraaf op een rij gezet welke definities in omloop zijn voor vrouwen die niet zwanger zijn en geen borstvoeding geven en waarom die definities zo sterk uiteen lopen.

2.2.1 Problemen bij het definiëren van ‘matig alcoholgebruik’

Matig en overmatig alcoholgebruik worden gedefinieerd op basis van de gezondheidswinst en gezondheidsschade die alcoholgebruik in verschillende doses bij verschillende individuen kan opleveren. In veel gevallen worden naast het aangeven van grenswaarden voor matig alcoholgebruik ook omstandigheden aangemerkt waarbij abstinentie de enige veilige keuze is. Dat laatste is volgens Kalant en Poikolainen van toepassing op situaties met een verhoogde kans op ongelukken (sport, autorijden, bedienen van machines), zwangerschap, en ziektes die verergeren door kleine hoeveelheden ethanol (alcoholafhankelijkheid, depressie, hypertensie, etc.). Bovendien waarschuwen deze auteurs dat matig alcoholgebruik – vooral bij mensen wier ouders alcoholafhankelijk zijn of waren – kan ontaarden in alcoholafhankelijkheid[8].

De bovengrenzen van matig alcoholgebruik vormen automatisch de ondergrenzen voor overmatig drinken. De hoeveelheden die als matig worden aangemerkt verschillen enorm tussen landen: de ondergrens varieert van 1 tot 50 gram ethanol per dag en de bovengrens van 12 tot 80 gram ethanol per dag[8]. De redenen voor de grote verschillen tussen de hoeveelheden die als matig worden aangemerkt, worden hieronder toegelicht.

Het eerste probleem is dat de term ‘matig alcoholgebruik’ op verschillende wijzen kan worden uitgelegd[8]:

1 *niet-benevelend:* hoeveelheid ethanol waarvan men niet aangeschoten of dronken wordt;
2 *statistisch ‘normaal’:* bijvoorbeeld de gemiddelde alcoholconsumptie in een bevolkingsgroep, of het gemiddelde alcoholgebruik van personen die noch geheelonthouder, noch alcoholist zijn;
3 *niet-schadelijk:* gemiddelde hoeveelheid ethanol die bij chronisch gebruik geen negatieve gezondheidseffecten veroorzaakt;
4 *probleem-vrij:* gemiddelde hoeveelheid ethanol die bij chronisch gebruik geen negatieve fysieke, sociale, financiële en mentale effecten heeft;
5 *optimaal:* gemiddelde hoeveelheid ethanol waarbij de totale mortaliteit of de prevalentie van coronaire hartziekten, galstenen, diabetes of dementie zo laag mogelijk is.

Een tweede probleem is de selectie en interpretatie van de wetenschappelijke literatuur, waarop de definitie van 'matig alcoholgebruik' is gebaseerd. Zo is het 'optimale alcoholgebruik' volgens Kalant en Poikolainen 10 tot 19 gram ethanol per dag voor mannen en beneden de 10 gram per dag voor niet-zwangere vrouwen[8]. Zij voegen daaraan toe dat een beschermend effect tegen coronaire hartziekten slechts is aangetoond bij mensen van middelbare leeftijd, bij ouderen en bij mensen bij wie coronaire hartziekten in de familie voorkomen. Recent concludeerde het Amerikaanse *National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism* in een rapport over matig alcoholgebruik dat – gevoelige groepen waaronder zwangere en lacterende vrouwen daargelaten – gebruik van 15 gram ethanol per dag door vrouwen en 30 gram ethanol per dag door mannen niet leidt tot hogere gezondheidsrisico's[9]. Per dag zouden mannen volgens dit instituut nooit meer dan 60 gram ethanol moeten gebruiken en vrouwen nooit meer dan 45 gram ethanol. Het borstkankerrisico is onder vrouwen die 15 gram ethanol per dag gebruiken weliswaar 10% hoger dan onder geheelonthouders, maar door het gunstige effect tegen hart- en vaatziekten is de totale sterfte toch lager.

Het vaststellen van de grenswaarden van matig alcoholgebruik wordt bemoeilijkt door de gewoonte om de alcoholconsumptie uit te drukken in drankjes, eenheden of glazen. De hoeveelheid ethanol in dergelijke eenheden kan aanzienlijk uiteen lopen: tussen verschillende landen varieert het ethanolgehalte van een standaardglas van 6 tot 20 gram. Een Nederlands standaard horecaglas alcoholhoudende drank bevat ongeveer 10 gram ethanol (voorbeelden van standaardglazen worden gegeven in bijlage D). Maar de hoeveelheid ethanol per eenheid kan sterk afwijken van die in een standaard horecaglas. Zo kan het aantal grammen ethanol in de glazen die thuis worden geschonken sterk verschillen van die in standaard horecaglazen.

Een ander probleem is de gebruikelijke onderschatting van de alcoholconsumptie. Hierdoor is het mogelijk dat de bovengrenzen van matig alcoholgebruik op een lager niveau worden vastgesteld dan in feite is bedoeld.

Het laatste probleem is dat de effecten van alcoholhoudende drank mede bepaald worden door het aantal consumpties per gelegenheid, terwijl 'matig alcoholgebruik' veelal via een gemiddeld niveau van inneming wordt gedefinieerd. De term *binge drinken* wordt gebruikt om het gebruik van een grotere hoeveelheid (vaak 60 gram ethanol of meer) per gelegenheid aan te duiden.

2.2.2 *Definities van enkele belangrijke organisaties*

Health Development Agency en Royal College of Physicians

De Britse *Health Development Agency* beschrijft dat in de *General Household Survey* en door de *Royal College of Physicians* identieke definities voor 'matig' en 'verstandig'

drinkgedrag worden gehanteerd: voor mannen maximaal 21 eenheden per week (omgerekend maximaal 24 gram ethanol per dag), en voor vrouwen maximaal 14 eenheden per week (omgerekend maximaal 16 gram ethanol per dag). De *Royal College of Physicians* definieert een *binge drinker* als een man die regelmatig tien of meer eenheden (80 gram ethanol) per gelegenheid gebruikt of als een vrouw die regelmatig zeven of meer eenheden (56 gram ethanol) per gelegenheid gebruikt.

World Health Organisation

Volgens de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) is 'matig alcoholgebruik' een onnauwkeurige term die gebruikt wordt als tegenhanger van 'zwaar drinken' en soms tevens als tegenhanger van 'licht alcoholgebruik'. De term verwijst heel algemeen naar de consumptie van een hoeveelheid ethanol die geen problemen veroorzaakt. 'Sociaal alcoholgebruik' verwijst volgens de WHO naar het gebruik van sociaal geaccepteerde hoeveelheden en is daarom niet direct gerelateerd aan gezondheidseffecten. Als gevolg hiervan kan deze hoeveelheid verschillen tussen landen en veranderen in de tijd. De WHO definieert 'binge drinken' als een drinkpatroon met periodes van 'zwaar drinken', vaak afgewisseld door periodes van abstinentie. 'Zwaar drinken' is volgens de WHO minder subjectief[10].

Nationaal Instituut voor Gezondheidsbevordering en Ziektepreventie

In Nederland omschrijft het Nationaal Instituut voor Gezondheidsbevordering en Ziektepreventie (NIGZ) matig alcoholgebruik als volgt.

Voor volwassenen:
- gebruik van ten hoogste 14 standaard horecaglazen alcoholhoudende drank per week (gemiddeld 20 gram ethanol per dag) voor vrouwen en ten hoogste 21 standaard horecaglazen alcoholhoudende drank per week (gemiddeld 30 gram ethanol per dag) voor mannen
- minimaal twee dagen per week niet drinken (om gewoontevorming te voorkomen)
- bij bijzondere gelegenheden maximaal drie glazen alcoholhoudende drank (30 gram ethanol) per dag voor een vrouw en maximaal vijf glazen alcoholhoudende drank (50 gram ethanol) per dag voor een man; na consumptie van dit dagmaximum kan het beste worden afgezien van alcoholgebruik gedurende 48 uur, zodat het lichaam tijd krijgt om te herstellen
- geen gebruik van alcoholhoudende drank in combinatie met werk, studeren, sport en verkeersdeelname

- geen gebruik van alcoholhoudende drank als een vrouw zwanger is of wil worden en bij borstvoeding
- geen gebruik van alcoholhoudende drank samen met medicijnen of drugs
- geen gebruik van alcoholhoudende drank bij vermoeidheid of als reactie op spanningen of andere persoonlijke problemen.

Voor kinderen en jongeren (omdat alcoholgebruik in de groei extra schadelijk is):
- kinderen tot 12 jaar gebruiken helemaal geen alcoholhoudende drank en
- jongeren tot 16 jaar gebruiken geen – of slechts mondjesmaat – alcoholhoudende drank.

Ook in de NIGZ-omschrijving vormt de bovengrens van matig drinken tevens de ondergrens voor overmatig drinken. Naast overmatig drinken onderscheidt het NIGZ zwaar drinken, excessief drinken, binge drinken en probleemdrinken (tabel 1).

Tabel 1 NIGZ-omschrijving van diverse vormen van alcoholgebruik.

	Vrouwen	Mannen	publicatie
matig drinken	Gebruik van ten hoogste 14 standaardglazen alcoholhoudende drank per week (gemiddeld $\leq$ 20 gram ethanol per dag) en nooit meer dan drie glazen (30 gram ethanol) per gelegenheid, aangevuld met enkele gedragsadviezen	Gebruik van ten hoogste 21 standaardglazen alcoholhoudende drank per week (gemiddeld $\leq$ 30 gram ethanol per dag) en nooit meer dan vijf glazen (50 gram ethanol) per gelegenheid, aangevuld met enkele gedragsadviezen	Gebaseerd op ondergrenzen van referentie 11
overmatig drinken	Gebruik van meer dan 14 standaardglazen alcoholhoudende drank per week (gemiddeld >20 gram ethanol per dag) en nooit meer dan drie glazen (30 gram ethanol) per gelegenheid	Gebruik van meer dan 21 standaardglazen alcoholhoudende drank per week (gemiddeld >30 gram ethanol per dag) en nooit meer dan vijf glazen (50 gram ethanol) per gelegenheid	Gebaseerd op referentie 12
excessief drinken	Meer dan 14 standaardglazen alcoholhoudende drank per week (gemiddeld >20 gram ethanol per dag) en minimaal éénmaal per week 4 of meer glazen (>40 gram ethanol) per gelegenheid	Meer dan 21 standaardglazen alcoholhoudende drank per week (gemiddeld >30 gram ethanol per dag) en minimaal éénmaal per week 6 of meer glazen (>60 gram ethanol) per gelegenheid	Gebaseerd op referentie 12
zwaar drinken	Minimaal één dag per week gebruik van zes standaardglazen alcoholhoudende drank (60 gram ethanol) of meer		Referentie 13
binge drinken	Tijdens één gelegenheid gebruik van zes standaardglazen alcoholhoudende drank (60 gram ethanol) of meer in een kort tijdsbestek, afgewisseld met perioden van nauwelijks tot niet drinken		Referentie 14
probleemdrinken	Een combinatie van zwaar drinken (zie boven) en alcoholgerelateerde problematiek		Referentie 15

2.2.3 *Conclusie*

Bij de taakstelling van de commissie staan de gevolgen van matig alcoholgebruik voor het nageslacht centraal. Voor vrouwen die zwanger zijn of borstvoeding geven bestaat er echter geen definitie van ‘matig alcoholgebruik’. Voor vrouwen die niet zwanger zijn en geen borstvoeding geven, hanteren diverse organisaties en landen sterk uiteenlopende definities, omdat het begrip ‘matig’ diverse betekenissen kan hebben.

In Nederland definieert het Nationaal Instituut voor Gezondheidsbevordering en Ziektepreventie (NIGZ) ‘matig alcoholgebruik’ voor vrouwen die niet zwanger zijn en geen borstvoeding geven als volgt: voor de gemiddelde alcoholconsumptie twee standaard horecaglazen (20 gram ethanol) per dag en voor incidentele gelegenheden drie standaard horecaglazen (30 gram ethanol) per dag. Daarbij specificeert het NIGZ verschillende situaties en omstandigheden waarbij alcoholhoudende drank moet worden vermeden. Het NIGZ definieert ‘binge drinking’ als het gebruik van zes of meer standaard horecaglazen (60 gram ethanol of meer) per dag in een kort tijdsbestek, afgewisseld met perioden van nauwelijks tot niet drinken.

Als gevolg van de grote verschillen tussen de definities van ‘matig alcoholgebruik’ zal de commissie deze term zoveel mogelijk mijden en in plaats daarvan kwantificeren op welk alcoholgebruik een uitspraak van toepassing is.

2.3 Kanttekeningen bij het beschikbare onderzoek

De wetenschappelijke kennis over effecten van alcoholgebruik vóór de conceptie en tijdens zwangerschap en lactatie bij de mens is grotendeels gebaseerd op de resultaten van observationeel onderzoek. Dat is onderzoek waarbij niet is ingegrepen in de gebruikelijke alcoholconsumptie en de leefstijl van de onderzochte personen. Observationeel onderzoek kan een verband aantonen, maar niet de oorzakelijkheid van dat verband. Het is immers nooit uit te sluiten dat een bepaald alcoholgebruik samengaat met andere leefstijl- of fysiologische factoren, die de werkelijke oorzaak vormen van de gevonden effecten. Met experimenteel onderzoek, waarbij de proefopzet zekerheid biedt dat alleen het alcoholgebruik is veranderd en alle overige factoren gelijk zijn gehouden, kan wel worden vastgesteld dat een bepaald effect wordt veroorzaakt door alcoholgebruik. Om ethische redenen leent dit onderwerp zich echter niet of nauwelijks voor bestudering in een humaan-experimentele setting. Waar experimenteel onderzoek bij de mens ontbreekt, zijn de resultaten van dierexperimenteel onderzoek van essentieel belang om causaliteit aan te tonen. Zowel observationeel onderzoek als dierexperimenteel onderzoek hebben een aantal beperkingen, die in de volgende paragrafen worden toegelicht.

2.3.1 *Observationeel onderzoek bij de mens*

In deze paragraaf worden enkele kanttekeningen bij het in dit advies besproken observationeel onderzoek geplaatst. Daarbij is aangegeven welke factoren kunnen leiden tot vertekening van de onderzoeksuitkomsten.

Problemen bij het schatten van de blootstelling

Er kleven diverse problemen aan het schatten van de (prenatale) blootstelling aan ethanol. Deze kunnen onder meer leiden tot misclassificatie van de blootstelling en tot systematische fouten in de uitkomst van een onderzoek. Helaas is een goede biomerker voor de prenatale blootstelling aan ethanol niet beschikbaar; momenteel wordt de bruikbaarheid als biomerker onderzocht van de concentratie van vetzuurethylesters in haar of meconium[16-18].

Bij het schatten van de blootstelling wordt vrijwel altijd uitgegaan van de door de vrouw zelf gerapporteerde alcoholconsumptie. Daarbij is veelal sprake van onderrapportage, die het sterkst is bij de vrouwen met het hoogste alcoholgebruik[19]. Als gevolg daarvan zou het niveau van consumptie waarbij een bepaald effect optreedt, in werkelijkheid hoger kunnen zijn dan wat afgeleid wordt uit deze studies. De onderrapportage is vrij consistent, want bij herhaling van het onderzoek bij dezelfde personen blijken de waarden goed te repliceren: de correlatiecoëfficiënten liggen – afhankelijk van de duur van de periode tussen twee herhaalde metingen – tussen de 80 en 90%[20].

Voor het bepalen van de blootstelling is van groot belang dat de gemiddelde hoeveelheid ethanol per consumptie-eenheid bekend is. Het gerapporteerde alcoholgebruik blijkt beïnvloed te worden door verschillende factoren in de onderzoeksopzet: retrospectieve versus prospectieve bepaling, bepaling via interviews versus vragenlijsten, het al dan niet navragen van hoeveelheden per type drank, de duur van de periode waarover het gemiddelde alcoholgebruik wordt bepaald, de tijdsduur tussen die periode en het moment van onderzoek[21-23]. Door *recall*-bias kan een verschil tussen studies in de methode waarmee de blootstelling is bepaald resulteren in een verschillende dosis-effectrelatie.

Als het alcoholgebruik tijdens de zwangerschap wordt nagevraagd nadat de onderzochte zwangerschapsuitkomst bekend is, kan een specifieke vorm van vertekening optreden die wordt aangeduid met de term ‘differentiële misclassificatie’. Daarmee wordt bedoeld dat de mate van over- of onderrapportage van het alcoholgebruik in de groep vrouwen met de ongunstige zwangerschapsuitkomst afwijkt van die in de controlegroep. Differentiële misclassificatie kan optreden in patiënt-controleonderzoek en in cohortonderzoek waarbij de blootstelling pas na de bevalling is nagevraagd. Maar ook in

prospectief cohortonderzoek kunnen zwangerschapsuitkomsten die vroeg in de zwangerschap via screening worden vastgesteld, bekend zijn op het moment dat het alcoholgebruik wordt nagevraagd. Het is denkbaar dat vrouwen met een ongunstige zwangerschapsuitkomst die uitkomst wijten aan hun alcoholgebruik tijdens de zwangerschap en daardoor hun alcoholgebruik overrapporteren, terwijl in de groep vrouwen met de gunstige zwangerschapsuitkomst de gebruikelijke onderrapportage plaatsvindt. In dat geval wordt in het onderzoek een sterker verband tussen het alcoholgebruik tijdens de zwangerschap en de ongunstige zwangerschapsuitkomst gevonden dan in werkelijkheid aanwezig is. Differentiële misclassificatie kan een bestaand verband ook verzwakken of zelfs doen omkeren.

Een ander probleem is dat het middelen van het alcoholgebruik veelal resulteert in verlies van relevante informatie over de blootstelling. De blootstelling van iemand die slechts eenmaal per week alcoholhoudende drank gebruikt en bij die gelegenheid zeven consumpties drinkt wordt bij de analyse van de onderzoeksresultaten gelijkgesteld aan de blootstelling van een persoon die dagelijks één consumptie drinkt. Uit dierexperimenteel onderzoek blijkt echter dat bepaalde effecten van prenatale blootstelling aan ethanol sterker bepaald worden door de piek-ethanolconcentratie in het bloed dan door de totale blootstelling aan ethanol[24-28]. Door de gebruikelijke middeling van het alcoholgebruik levert een groot deel van het prospectieve cohortonderzoek onvoldoende informatie over de schade door *binge* drinken, terwijl er sterke aanwijzingen zijn dat juist het drinken van grotere hoeveelheden per gelegenheid schadelijk is. Hierdoor is het moeilijk om zinvolle uitspraken te doen.

Veel effecten worden veroorzaakt in een specifieke periode in de zwangerschap, waardoor relevante informatie verloren gaat als het alcoholgebruik over een langere periode wordt gemiddeld. Door het middelen van de alcoholconsumptie worden dosis-effectrelaties minder zichtbaar.

Onnauwkeurigheden bij het schatten van de blootstelling zullen ertoe leiden dat het effect van de blootstelling als gevolg van statistische attenuatie wordt onderschat. Gesteld dat een effect wordt bepaald door de piekconcentratie van ethanol in het bloed, dan leidt ook het middelen van het alcoholgebruik tot een minder nauwkeurige schatting van de blootstelling en daardoor tot een minder sterk verband tussen blootstelling en uitkomstmaat. Maar bij systematische onderschatting van de blootstelling zal het effect daarvan juist óverschat worden.

In een groot deel van de studies die in dit advies worden besproken, zijn de effecten van alcoholgebruik alleen statistisch significant in de groep met de hoogste consumptie. Dat is echter de groep die ook de eventuele zware of excessieve drinkers bevat. Deze studies geven dan ook geen zekerheid dat het gevonden effect al optreedt bij de ondergrens van het alcoholgebruik in deze groep. Deze ondergrens kan daardoor lager zijn dan de blootstellingdrempel waarboven het effect daadwerkelijk optreedt.

Problemen bij het schatten van de uitkomstmaten

Bij het bepalen van de omvang van een effect kunnen fouten worden gemaakt. Problemen van dit type treden op bij onderzoek naar het effect van alcoholgebruik tijdens zwangerschap op het optreden van miskramen. Ten eerste kunnen miskramen in de eerste dagen of weken na de conceptie door de vrouw geïnterpreteerd worden als een verlate normale menstruatie in plaats van een afgebroken zwangerschap. Een verband tussen blootstelling aan ethanol en zeer vroege miskramen is daardoor moeilijk aan te tonen. Daarnaast worden in veel onderzoeken de miskramen in het eerste trimester van de zwangerschap gemist, omdat de vrouwen pas bij de eerste zwangerschapscontrole voor het onderzoek worden geselecteerd. Dat levert geen vertekening van de onderzoeksresultaten op, maar de conclusies hebben in dat geval betrekking op intra-uteriene sterfte in het tweede en derde trimester en niet op die in het eerste trimester van de zwangerschap. Verder zijn in verschillende studies alleen die miskramen meegenomen die in het onderzoeksziekenhuis ter behandeling kwamen. Dat leidt tot een vertekening van de onderzoeksresultaten als het aantal miskramen dat niet in dat ziekenhuis is behandeld, verschilt tussen de groepen met een verschillende blootstelling.

Ook bij het vaststellen van psychomotorische ontwikkeling van kinderen en de mate van alcoholafhankelijkheid en alcohol-gerelateerde problematiek kan sprake zijn van meetfouten. De ontwikkeling wordt meestal vastgesteld aan de hand van vragenlijsten of tests en uitgedrukt als een score. Een probleem van deze scores is dat ze een momentopname geven.

Verstorende variabelen (confounders)

Groepen vrouwen met een verschillend alcoholgebruik verschillen vaak ook in andere risicofactoren voor reproductieve problemen, vooral rookgedrag, sociaal-economische status en leeftijd[29]. Als bij de statistische analyse van de onderzoeksresultaten niet is gecorrigeerd voor deze verstorende variabelen, moet de validiteit van de conclusies van dergelijke studies ernstig worden betwijfeld. Ook andere variabelen kunnen voor vertekening zorgen. Daarbij kan gedacht worden aan demografische, obstetrische, leefstijl- en voedingsfactoren.

Wanneer een verstorende variabele die invloed heeft op de uitkomstmaat sterk gecorreleerd is met het alcoholgebruik tijdens de zwangerschap, kan het onderzoek geen uitsluitsel geven of het effect veroorzaakt wordt door het alcoholgebruik tijdens de zwangerschap of door die verstorende variabele. Ook kan correctie voor die verstorende variabele ervoor zorgen dat een in werkelijkheid bestaand verband met het alcoholgebruik tijdens de zwangerschap ten onrechte niet wordt gevonden. Dit probleem lijkt zich met name voor te kunnen doen als het gaat om effecten van alcoholgebruik tijdens de

zwangerschap en de verstorende variabele alcoholgebruik door de ouders na de geboorte, op uitkomstmaten na de geboorte zoals groei, psychomotorische ontwikkeling of verslavingsrisico van het kind.

In patiënt-controleonderzoek naar het effect van alcoholgebruik op het risico van aangeboren afwijkingen is de kans dat een werkelijk effect wordt opgepikt in een onderzoek sterk afhankelijk van de attributieve waarde, ofwel het percentage van de onderzochte afwijking in de algemene populatie dat door blootstelling aan ethanol wordt veroorzaakt.

Onderzoekspopulatie

In prospectief cohortonderzoek kan sprake zijn van 'selectieve respons' als vrouwen met een hoog alcoholgebruik vaker of juist minder vaak besluiten aan het onderzoek deel te nemen dan vrouwen met een laag alcoholgebruik. Deze selectieve respons heeft geen invloed op de conclusies over de effecten van een bepaalde blootstelling, maar wel op de representativiteit van de steekproef en op de variatie in blootstellingsniveaus in het onderzoek.

Als vrouwen uit de ene blootstellingsgroep in de loop van het onderzoek vaker uitvallen dan vrouwen uit de andere groep is er sprake van selectieve *loss to follow-up*. Selectieve *loss to follow-up* geeft alleen selectiebias als deze tevens is geassocieerd met het onderzochte effect.

Het beschrijven van het wetenschappelijke onderzoek in dit advies heeft tot doel na te gaan wat het laagste niveau van blootstelling is waarbij ongewenste effecten zijn gevonden. Maar de effecten die bij geringe alcoholconsumptie optreden zijn slechts met studies van aanzienlijke omvang aan te tonen. Studies zijn voor dit advies dan ook alleen van waarde als zij groot genoeg waren om een relevant verschil aan te tonen.

2.3.2 Experimenteel onderzoek met dieren

Dierexperimenteel onderzoek is van groot belang om de oorzakelijkheid van het verband tussen blootstelling aan ethanol en de ontwikkeling van de foetus aan te tonen[30,31]. Het is immers ethisch niet te verantwoorden om het daarvoor benodigde interventieonderzoek bij de mens uit te voeren. Dierexperimenteel onderzoek heeft ook informatie opgeleverd over de periodes in de zwangerschap waarin alcoholgebruik het meest schadelijk is. Bovendien is via dierexperimenteel onderzoek kennis verkregen over werkingsmechanismen. Zo blijkt ethanol de opname van essentiële aminozuren door de placenta te verminderen[32,33], foetale ondervoeding te veroorzaken[34], foetale hypoxie te veroorzaken[35], en de concentraties van bepaalde prostaglandines in maternaal en foetaal

bloed te verhogen[36-39]. Mogelijk spelen zowel ethanol als het omzettingsproduct aceetaldehyde een rol bij de effecten[30].

Dierexperimenteel onderzoek geeft echter weinig informatie over de effecten van blootstelling aan lage hoeveelheden bij de mens, terwijl die lage hoeveelheden in dit advies over gebruik bij zwangerschap en lactatie nu juist centraal staan. Ten eerste zijn systematische gegevens over de dosis-responsrelatie schaars, en ten tweede wordt de vertaling van doseringen van proefdier naar de mens bemoeilijkt door verschillen in de kinetiek en dynamiek van ethanol.

2.4 Conclusies

De commissie spreekt in dit advies waar mogelijk van alcoholgebruik of over alcoholhoudende drank, maar gebruikt ter voorkoming van verwarring waar nodig de term ethanol. Ethanol is de 'pure alcohol' in alcoholhoudende drank.

De adviesvraag betreft de gevolgen van 'matig alcoholgebruik'. Matigheid blijkt echter, als het over alcoholgebruik gaat, moeilijk te definiëren. De internationaal in omloop zijnde definities lopen dan ook sterk uiteen. De commissie vermijdt het begrip 'matig alcoholgebruik' daarom zoveel mogelijk door te specificeren op welke hoeveelheid ethanol de resultaten betrekking hebben.

Effectschattingen uit observationeel onderzoek zijn door allerlei vormen van bias omgeven met onzekerheid. De commissie tracht deze onzekerheid te reduceren door kritisch naar de methodologische kwaliteit van de studies te kijken. Studies waarbij deze als onvoldoende wordt beoordeeld neemt zij niet op in het literatuuroverzicht. Verder neemt de commissie de resultaten van observationeel onderzoek alleen mee als bij de statistische analyse van de onderzoeksgegevens is gecorrigeerd voor de drie belangrijkste verstorende variabelen: leeftijd, rookgedrag en sociaal economische klasse.

Observationeel onderzoek kan geen zekerheid bieden over het laagste alcoholgebruik waarbij nog effecten optreden. Dat komt vooral door de volgende drie factoren. Ten eerste maakt de in observationeel onderzoek gebruikelijke indeling van de vrouwen in groepen, op basis van hun gemiddelde alcoholgebruik, het bepalen van een ondergrens lastig. De grenswaarden voor indeling variëren namelijk sterk tussen de studies. Daar komt bij dat de effecten van alcoholgebruik in veel studies alleen statistisch significant zijn in de hoogste consumptiecategorie, die ook de eventuele zware of excessieve drinkers bevat. De in het onderzoek gehanteerde ondergrens kan daardoor lager zijn dan de werkelijke blootstellingdrempel waarboven het effect optreedt. Ten tweede wordt het alcoholgebruik doorgaans onderschat. Dat betekent dat ook de vrouwen met een alcoholgebruik rond de grenswaarden van blootstelling in een consumptiecategorie in werkelijkheid waarschijnlijk een hoger alcoholgebruik hebben. Bij het indelen van vrouwen

in categorieën van alcoholgebruik is daarom sprake van een onderschatting van de grenswaarden van deze categorieën en daarmee van de laagste blootstelling waarbij een effect optreedt. De derde belangrijke factor is de veelal omvangrijke *random* misclassificatie van de blootstelling*, die juist zal leiden tot een overschatting van de laagste blootstelling waarbij het effect optreedt. Deze drie factoren kunnen elkaar geheel of gedeeltelijk opheffen.

Observationeel onderzoek kan een verband aantonen tussen alcoholgebruik en zwangerschapsuitkomst, maar kan niet bewijzen dat dit verband door het alcoholgebruik veroorzaakt wordt. Daarvoor is experimenteel onderzoek nodig. Voor bijna alle associaties die in dit advies zijn beschreven is het ethisch niet verantwoord om experimenteel onderzoek bij de mens uit te voeren. Experimenteel onderzoek met dieren is in die gevallen essentieel om de oorzakelijkheid aan te tonen van het verband tussen blootstelling aan ethanol en de ontwikkeling van de foetus. Ook levert dierexperimenteel onderzoek informatie over de periodes in de zwangerschap waarin alcoholgebruik het meest schadelijk is en over werkingsmechanismen. Dierexperimenteel onderzoek geeft echter weinig informatie over de effecten van blootstelling aan lage hoeveelheden bij de mens.

* Hiermee worden schattingsfouten in beide richtingen bedoeld, die kunnen ontstaan door herinneringsfouten of door middeling van het alcoholgebruik.

Hoofdstuk **3**

Omvang en wijze van blootstelling

In paragraaf 3.1 schetst de commissie wat bekend is over de mate van alcoholgebruik onder zwangere vrouwen in Nederland. Vervolgens beschrijft de commissie in paragraaf 3.2 in welke mate alcoholgebruik door de moeder resulteert in blootstelling van het embryo, de foetus en de zuigeling aan ethanol.

3.1 Mate van alcoholgebruik tijdens de zwangerschap in Nederland

Wat is nu de mate waarin zwangere vrouwen in Nederland alcohol gebruiken? Onderzoek daarnaar geeft alleen inzicht in het consumptieniveau van vrouwen bij wie de zwangerschap is vastgesteld. Over vrouwen die zwanger zijn maar dat nog niet weten zijn geen gegevens beschikbaar. Gegevens over het alcoholgebruik van niet-zwangere vrouwen geven mogelijk een beter beeld van het alcoholgebruik in deze eerste zwangerschapsweken. Omdat 'binge drinking' de kans op een ongeplande zwangerschap verhoogt [40], komt dit gedrag rond de conceptie mogelijk iets vaker voor dan normaal. De beschikbare resultaten uit Nederlands onderzoek naar de alcoholconsumptie van zwangere vrouwen en vrouwen in het algemeen worden hieronder weergegeven. De studies die de commissie voldoende betrouwbaar acht, worden aan het eind samengevat in tabel 2.

Onderzoek De Jonge 1978-1979

Het grootste Nederlandse onderzoek bij zwangere vrouwen is uitgevoerd in 1978-1979: 317 verloskundigen verzamelden bij bijna 3 000 vrouwen gegevens over het alcoholgebruik tijdens de zwangerschap[41,42]. Rond de achttiende zwangerschapsweek werd navraag gedaan naar de alcoholconsumptie op dat moment (tweede trimester) en in de drie maanden voor de zwangerschap (door de onderzoekers gebruikt als gegevens over het eerste trimester). Enkele dagen na de bevalling werd de gemiddelde alcoholconsumptie in het derde trimester nagevraagd. In dit onderzoek werd het aantal drankjes nagevraagd, zonder uit te splitsen naar type drank. Die werkwijze kan in een lagere schatting van het alcoholgebruik resulteren dan wanneer de hoeveelheden per type drank worden nagevraagd (zie paragraaf 2.3). In dit onderzoek gebruikte 78% van de vrouwen alcoholhoudende drank voor aanvang van de zwangerschap en 52% tijdens de zwangerschap.

Onderzoek Tholen 1987

In 1987 verzamelde Tholen gegevens over het alcoholgebruik van 142 zwangere vrouwen[43]. Het onderzoek werd uitgevoerd in de praktijken van tien verloskundigen in Drenthe. De vragenlijst over alcoholgebruik vóór en tijdens de zwangerschap werd afgenomen bij het eerste of tweede bezoek aan de verloskundige; alle vrouwen wisten op dat moment twee weken of langer dat ze zwanger waren. Ook in dit onderzoek werd het totaal aantal drankjes nagevraagd, zonder uit te splitsen naar type drank. In dit onderzoek zei 79% van de vrouwen vóór de zwangerschap alcoholhoudende drank te hebben gedronken; 32% van de vrouwen gebruikte tijdens de zwangerschap alcoholhoudende drank.

Onderzoek Roeleveld 1992

Ook in een patiënt-controleonderzoek werden gegevens over alcoholconsumptie tijdens de zwangerschap verzameld[44]. In dat onderzoek werden 340 kinderen die door onbekende oorzaak geestelijk of psychomotorisch gehandicapt waren, vergeleken met 362 kinderen met aangeboren afwijkingen waarvan de oorzaak bekend was. Via een interview dat 0 tot 15 jaar na de bevalling plaatsvond, werd informatie verzameld over het alcoholgebruik van de moeders in verschillende kritische perioden van de zwangerschap.

Van de controlepersonen gaf 55% aan voor de zwangerschap alcoholhoudende drank te hebben gebruikt; voor het eerste trimester van de zwangerschap was dat 42% en voor het tweede en derde trimester 32%. De kans op rapportagefouten is in dit onder-

zoek echter relatief groot. De geboorte van een kind met een aangeboren afwijking kan namelijk tot een andere rapportage van het alcoholgebruik tijdens de zwangerschap leiden. Bovendien is er een grote kans op herinneringsfouten, omdat de zwangerschap bij een deel van de vrouwen erg lang geleden was. Om die reden zijn de resultaten niet opgenomen in tabel 2.

Voedselconsumptiepeiling 1998

In de Voedselconsumptiepeiling is door de onderzochte personen de voedselconsumptie en het gebruik van alcoholhoudende drank geregistreerd op twee opeenvolgende dagen[45]. Onder 1472 niet-zwangere vrouwen van 20 tot 50 jaar gebruikte 56% op die twee onderzoeksdagen alcoholhoudende drank. Dit percentage is vrijwel zeker een onderschatting van het totale percentage dat alcohol gebruikt, omdat verwacht kan worden dat een deel van de vrouwen met sporadisch of onregelmatig alcoholgebruik op de beide onderzoeksdagen toevallig niets dronk. De resultaten zijn daarom niet opgenomen in tabel 2.

Gegevens Centraal Bureau voor de Statistiek 2002

Volgens het Centraal Bureau voor de Statistiek gebruikte in 2002 77% van de vrouwen van 25-34 jaar alcoholhoudende drank. In de leeftijdsgroep 35-44 jaar was dat 81%[13]. Bij het verzamelen van deze gegevens is niet nagegaan of de vrouwen zwanger waren of borstvoeding gaven. De gegevens hebben betrekking op het actuele alcoholgebruik.

De informatie uit de Nationale Drugmonitor is gebaseerd op de gegevens verzameld door het CBS[46]. In deze publicatie is aangegeven hoeveel mensen tenminste zes glazen alcoholhoudende drank op één of meer dagen per week gebruiken; deze groep is – conform de eerder gegeven NIGZ-definitie - aangeduid als ‘zware drinkers’. In 2002 voldeed 12% van de bevolking van 12 jaar en ouder aan deze definitie van ‘zwaar drinken’. Dit betrof vier keer zoveel mannen als vrouwen. Hoewel het percentage zware drinkers in de gehele bevolking niet steeg van 1992 tot 2002, was er in die periode bij de jonge vrouwen (18-24 jaar) een stijging van 6% naar 18%. In 2002 was onder vrouwen van 12 tot 17 jaar het percentage zware drinkers 3,1%. Onder vrouwen van 18 tot 24 jaar was 18,4% zware drinker, onder vrouwen van 25 tot 34 jaar was dat 3,2% en onder vrouwen van 35 tot 44 jaar was dat 2,6%.

Conclusie

De gegevens uit de diverse onderzoeken zijn bij elkaar gezet in tabel 2. Op basis hiervan concludeert de commissie dat naar schatting 80% van de niet-zwangere en niet-lacte-

rende vrouwen in Nederland alcoholhoudende drank gebruikt. Er zijn geen aanwijzingen dat dit percentage de afgelopen decennia sterk is veranderd. Wel was er onder jonge vrouwen een sterke toename van het percentage dat als 'zware drinker' wordt geclassificeerd. Het percentage vrouwen dat zwaar drinkt (60 gram ethanol of meer per dag), varieert afhankelijk van de leeftijdsgroep van 3% tot 12%.

Over zwangere vrouwen zijn weinig Nederlandse gegevens beschikbaar, maar het percentage van hen dat alcoholhoudende drank gebruikt is lager dan onder niet-zwangere vrouwen en ligt mogelijk tussen de 35% en 52%. De twee beschikbare studies wekken de suggestie dat dit percentage tussen 1978 en 1987 is afgenomen. Dat lijkt in overeenstemming met de toename van de kennis over de schadelijke effecten van ethanol voor embryo en foetus in die periode en de voorlichting die daarover gegeven is. Helaas zijn meer recente gegevens niet beschikbaar. Ook ontbreekt onderzoek naar verschillen tussen bevolkingsgroepen.

Bij vrouwen die ongepland zwanger worden en bij vrouwen die pas na vaststellen van de zwangerschap hun alcoholconsumptie veranderen, komt het alcoholgebruik rond de conceptie en in de eerste weken van de zwangerschap waarschijnlijk min of meer overeen met het consumptieniveau van niet-zwangere vrouwen in de vruchtbare leeftijd.

Een deel van de vrouwen die zwanger proberen te worden, vermindert al het alcoholgebruik. In deze groep komt het alcoholgebruik rond de conceptie en in de eerste weken van de zwangerschap waarschijnlijk grotendeels overeen met het alcoholgebruik tijdens de zwangerschap. Nederlandse gegevens zijn hierover echter niet beschikbaar.

Tabel 2 Alcoholgebruik van vrouwen in de vruchtbare leeftijd en van zwangere vrouwen in Nederland.

publicatie	jaar van gegevens-verzameling	aantal ondervraagde vrouwen	percentage vrouwen dat géén alcoholhoudende drank gebruikt		percentage vrouwen dat alcoholhoudende drank gebruikt, ongeacht de hoeveelheid		percentage vrouwen dat gemiddeld meer dan 8 tot 10 gram ethanol per dag gebruikt	
			niet-zwangere niet-lacterende vrouwen	vrouwen bij wie zwangerschap is vastgesteld	niet-zwangere niet-lacterende vrouwen	vrouwen bij wie zwangerschap is vastgesteld	niet-zwangere niet-lacterende vrouwen	vrouwen bij wie zwangerschap is vastgesteld
Verkerk e.a. [42]	1978-79	2 901	22	48	78	52	22	9
Tholen [43]	1987	142	21	65	79	35	onbekend	2
CBS [13]	2002	1 772 (25-44 jaar)	19-23		77-81		onbekend	

3.2 Kinetiek van ethanol

Wat is uit onderzoek bekend over de overdracht van ethanol uit het bloed van de zwangere vrouw aan de foetus? En wat is bekend over de overdracht van ethanol van moeder naar zuigeling via de moedermelk? Die vragen worden beantwoord in deze paragraaf. Eerst wordt bekeken welke factoren van invloed zijn op de concentratie van ethanol in het bloed van de vrouw. Die concentratie hangt namelijk met meer samen dan alleen de hoeveelheid alcohol die gemiddeld wordt gedronken. Daarna komt de overdracht van ethanol naar het (ongeboren) kind aan bod.

3.2.1 Factoren die de ethanolconcentratie in het bloed beïnvloeden

De ethanolconcentratie in het bloed – de piekwaarde en de tijdsduur dat de concentratie boven een bepaalde waarde uitstijgt – is waarschijnlijk een sterkere determinant van de kans op bepaalde effecten dan de alcoholconsumptie[24-28,47]. Dat verklaart ten dele waarom consumptie van een bepaalde hoeveelheid ethanol voor de ene persoon meer gevolgen heeft dan voor de andere.

De ethanolconcentratie in het bloed wordt voor een groot deel bepaald door de hoeveelheid ethanol die een persoon heeft genuttigd en de snelheid waarmee dat is gebeurd. Maar ook andere factoren zijn van belang.

Een eerste factor is de hoeveelheid lichaamswater die iemand heeft. Ethanol wordt snel en compleet in het lichaam opgenomen en verdeelt zich dan gelijkmatig over het lichaamswater. Daarom is de totale hoeveelheid lichaamswater mede bepalend voor de ethanolconcentratie in het bloed na de consumptie van alcoholhoudende drank. De consumptie van een bepaalde hoeveelheid ethanol zal een sterkere stijging van de ethanolspiegel in het bloed veroorzaken naarmate het lichaamsgewicht lager is, en naarmate – bij vergelijking van vrouwen met hetzelfde lichaamsgewicht – het vetgehalte van het lichaam hoger is.*

Een tweede factor is de snelheid waarmee ethanol in het lichaam wordt opgenomen. Die hangt af van de ethanolconcentratie in het maag-darmkanaal. Op een lege maag veroorzaakt sterke drank daardoor een snellere stijging van de ethanolconcentratie in het bloed dan drank met een laag ethanolgehalte[48-52].

* Om dezelfde redenen resulteert de consumptie van een zelfde hoeveelheid ethanol bij vrouwen meestal in een sterkere stijging van de alcoholspiegel in het bloed dan bij mannen: een ‘gemiddeld’ vrouwenlichaam bevat minder totaal lichaamswater dan een ‘gemiddeld’ mannenlichaam door het lagere lichaamsgewicht en door het hogere vetgehalte van het lichaam. Dit is een van de redenen waarom bij de definitie van matig alcoholgebruik onderscheid wordt gemaakt tussen mannen en vrouwen (zie paragraaf 2.2).

Een derde factor is de snelheid van de maaglediging. Omdat het grootste deel van de geconsumeerde ethanol in de dunne darm wordt geabsorbeerd, heeft de snelheid van de maaglediging invloed op het moment van absorptie. Een vertraagde absorptie zorgt ervoor dat de piekwaarde van de ethanolconcentratie in het bloed minder hoog wordt. Bovendien vermindert dan de ethanol-piekbelasting van het lichaam, omdat een deel van de ethanol al wordt afgebroken en uitgescheiden voordat alle ethanol is opgenomen in het lichaam[53]. De aanwezigheid van voedsel in de maag vertraagt de maaglediging en daarmee de ethanolabsorptie. Ook sommige medicijnen zijn van invloed op de maaglediging[54].

Een vierde factor is dat chronisch hoog alcoholgebruik bepaalde leverenzymen induceert (bijvoorbeeld bepaalde vormen van alcoholdehydrogenase en cytochroom P450), die resulteren in een verhoging van de afbraaksnelheid van ethanol[55]. Het gebruik van een bepaalde hoeveelheid alcoholhoudende drank leidt bij zware drinkers en (ex-) alcoholisten tot een lagere ethanolspiegel in het bloed dan bij personen die nooit grotere hoeveelheden alcoholhoudende drank per dag hebben geconsumeerd.

De afbraaksnelheid van ethanol wordt geschat op 100 tot 300 milligram per kilogram lichaamsgewicht per uur, dus op ongeveer 5 tot 10 gram per uur[56]. Er is dus sprake van een lineaire kinetiek. De enzymen die een rol spelen bij de afbraak en uitscheiding van ethanol kunnen in verschillende vormen of polymorfismes voorkomen[57]. Die vorm kan mede bepalend zijn voor de afbraaksnelheid van ethanol. Uit onderzoek bij tweelingen blijkt dat de snelheid waarmee ethanol wordt afgebroken deels genetisch wordt bepaald: ééneiïge tweelingen vertonen een aanzienlijk grotere overeenkomst in afbraaksnelheid dan twee-eiïge tweelingen[58,59]. Ook de verschillen in afbraaksnelheid tussen groepen van verschillend ras wijzen op genetische factoren[60].

De eerste stap in de afbraak van ethanol is de omzetting van ethanol in aceetaldehyde onder invloed van het enzym alcoholdehydrogenase (ADH). Dit enzym komt voor in verschillende vormen of polymorfismes[61,62]. De vorm wordt deels bepaald door de plaats waar het enzym in het lichaam voorkomt en is deels persoonsgebonden. Er zijn diverse functionele polymorfismes van ADH bekend die bij groepen mensen van verschillend ras in verschillende mate voorkomen[63].

De tweede stap in het metabolisme van ethanol is de omzetting van aceetaldehyde in acetaat onder invloed van het enzym aceetaldehyde dehydrogenase (ALDH). Ook van dit enzym zijn inmiddels verschillende vormen bekend. Kaukasiërs blijken twee actieve vormen van ALDH te hebben, terwijl 30 tot 50% van de Aziaten één actieve en één inactieve vorm heeft[63]. Die laatste groep heeft na alcoholgebruik een hogere concentratie van aceetaldehyde in het bloed.

In de vorige alinea's is beschreven dat genetische factoren invloed hebben op de ethanolconcentratie in het bloed na consumptie van een gegeven hoeveelheid alcoholhoudende drank (de kinetiek van ethanol). Daarnaast kunnen genetische factoren de

effecten die in het lichaam optreden bij een bepaalde ethanolconcentratie in het bloed beïnvloeden (de farmacodynamiek van ethanol). Resultaten van dierexperimenteel onderzoek hebben bevestigd dat genetische factoren mede bepalend zijn voor de schadelijkheid van ethanol voor de prenatale ontwikkeling. Zo veroorzaakt een overeenkomstige intra-uteriene blootstelling aan ethanol in de meeste muizenstammen, maar niet bij ratten, afwijkingen in het gelaat. Bij muizen is aangetoond dat genetische factoren van invloed zijn op de mate waarin ethanol de groei beïnvloedt[64]. Deze verschillen kunnen farmacokinetisch of farmacodynamisch van oorsprong zijn. Na blootstelling aan een hoge dosering ethanol (6 gram per kilogram per dag) op dag 4 tot 9 na de geboorte bleken er sterke en statistisch significante effecten op de motorische ontwikkeling op dag 30 tot 33 na de geboorte te zijn in ratten met een hoge gevoeligheid voor ethanol, maar niet in ratten met een lage gevoeligheid voor ethanol[65]. Omdat de concentratie ethanol in het bloed van beide groepen ratten gelijk was, bewijst dit dat genetische factoren invloed kunnen hebben op de farmacodynamiek van ethanol.

3.2.2 Overdracht van ethanol en aceetaldehyde naar embryo en foetus

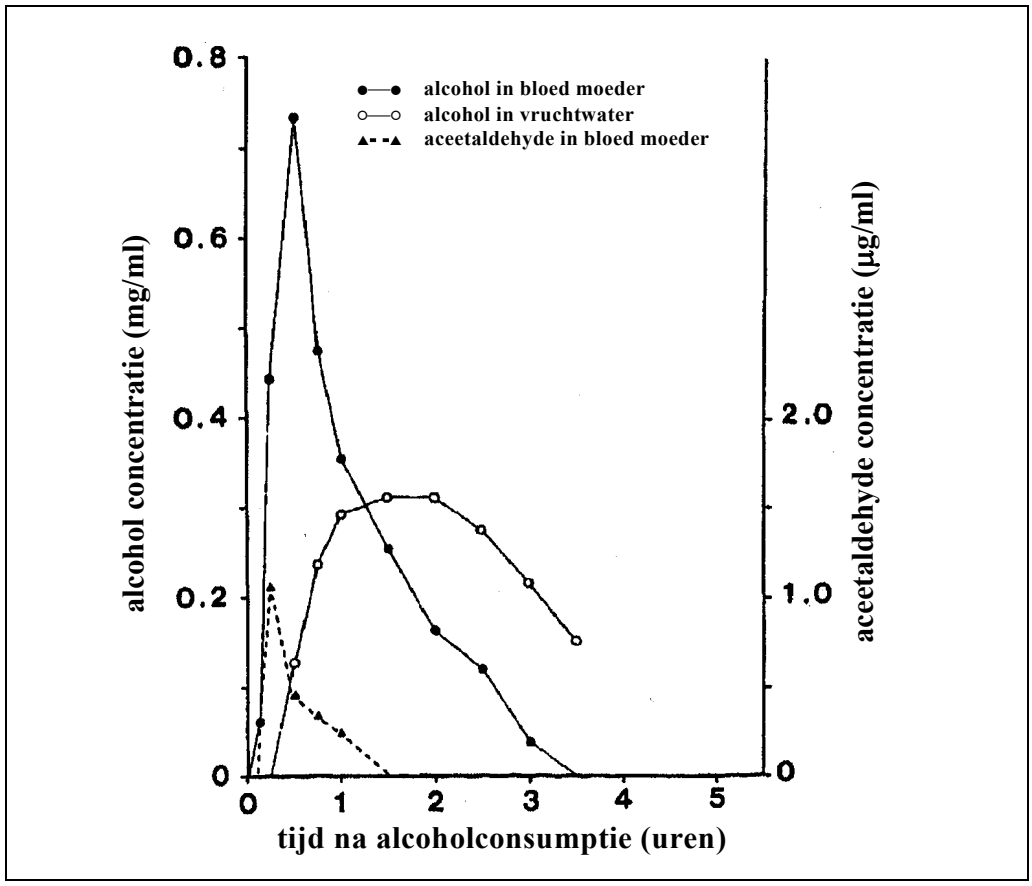
Wat is er uit wetenschappelijk onderzoek bekend over de overdracht van ethanol en het omzettingsproduct aceetaldehyde van de zwangere vrouw naar het ongeboren kind?

Onderzoek bij de mens

Gegevens over de kinetiek* van ethanol tijdens zwangerschap bij de mens zijn schaars. Uit onderzoek bij zwangere vrouwen blijkt dat de ethanolconcentratie in het bloed korte tijd na de consumptie van alcoholhoudende drank stijgt, om na 30 tot 60 minuten het hoogste niveau te bereiken[66]. Een klein deel van de ethanol wordt uitgescheiden via de urine, uitgeademde lucht en transpiratie. Het grootste deel wordt echter in het lichaam omgezet in aceetaldehyde en vervolgens in acetaat, dat grotendeels wordt geoxideerd tot koolzuurgas en water[67].

In de jaren ‘70 kregen sommige zwangere vrouwen een ethanolinfuus als weeënremmer bij een dreigende premature bevalling. Bij zes van deze vrouwen werd de kinetiek van ethanol onderzocht in de laatste uren voor de bevalling[68]. De vrouwen bevielen 1½ tot 3½ uur nadat een intraveneus infuus was aangebracht, waarmee de vrouwen 0,38 gram ethanol per minuut werd toegediend. Foetaal bloed werd via de hoofdhuid afgenomen. Na 30 minuten was de ethanolconcentratie in het foetale bloed lager dan die in het bloed van de moeder, maar na 60 minuten was er geen verschil meer. Na de geboorte

* Met kinetiek wordt bedoeld de verspreiding van ethanol over het lichaam van de zwangere vrouw en haar ongeboren kind en de afbraak en uitscheiding van ethanol.



Figuur 1 Verandering van de concentraties van ethanol en aceetaldehyde in maternaal veneus bloed en in vruchtwater, in de de eerste 3½ uur na inneming van 0,3 gram ethanol per kilogram lichaamsgewicht in zwangerschapsweek 16-18. De figuur is overgenomen uit de publicatie van Brien e.a. uit 1983[66] en beschrijft de resultaten van 'subject 4'. In deze vrouw werd geen aceetaldehyde in het vruchtwater gedetecteerd.

was de uitscheidingssnelheid van ethanol bij de moeder tweemaal hoger dan in de baby. Een overeenkomstig beeld van maternale en neonatale ethanolconcentraties in het bloed werd gevonden in een onderzoek waarbij aan de moeder kort voor de bevalling van een tweeling 90 gram ethanol werd toegediend[69].

Een ander onderzoek is uitgevoerd bij zes zwangere vrouwen die een abortus provocatus ondergingen[66]. In de 16e tot 18e zwangerschapsweek consumeerden de moeders 0,3 gram ethanol per kilogram lichaamsgewicht, waarna gedurende 3½ uur de ethanolconcentratie in het bloed van de moeder en in het vruchtwater werd gemeten. Uit dit onderzoek zijn geen gegevens over de ethanolconcentratie in de foetale circulatie beschikbaar. In vergelijking tot het maternale bloed bleek ethanol vertraagd in het vruchtwater door te dringen, daar te accumuleren om vervolgens iets langzamer uit het

vruchtwater te verdwijnen dan uit het bloed (zie figuur 1). Omdat de foetus vruchtwater drinkt, is het aannemelijk dat de foetus langer dan de moeder aan ethanol blijft blootgesteld. Het gaat daarbij echter om zeer lage concentraties, omdat de kleine hoeveelheid ethanol die de foetus zo binnenkrijgt zich verdeelt over het totale lichaamswater van de foetus. In dit onderzoek werd ook de concentratie van het omzettingsproduct aceetaldehyde in maternaal bloed en vruchtwater bepaald. Bij vier van de zes vrouwen werden in het bloed lage, kortdurende pieken aceetaldehyde gemeten; in de overige twee vrouwen werd aceetaldehyde niet gedetecteerd in het bloed. Aceetaldehyde werd in het vruchtwater van slechts één van deze zes vrouwen gevonden; bij deze vrouw volgde ook de ethanolconcentratie in het maternale bloed een patroon dat afweek van dat bij de andere vrouwen. Het feit dat aceetaldehyde niet aantoonbaar was in het vruchtwater van de overige vijf vrouwen kan mede verklaard worden door de lage activiteit van alcoholdehydrogenase in de foetale lever. Daardoor vindt in het lichaam van de foetus nauwelijks omzetting plaats van ethanol in aceetaldehyde[70,71].

Dierexperimenteel onderzoek

Uit proefdieronderzoek zijn meer gegevens beschikbaar over de kinetiek van ethanol en aceetaldehyde tijdens zwangerschap. In drachtige schapen blijkt de ethanolconcentratie in het bloed van het moederdier hetzelfde concentratieverloop in de tijd en vrijwel dezelfde piekwaarde te hebben als de ethanolconcentratie in de foetale circulatie. Dit is ook het geval na toediening van grotere hoeveelheden via een intraveneus infuus, dat als model is gebruikt voor *binge drinking*[72,73].

De concentratie van aceetaldehyde in de foetale arteriële circulatie was daarentegen veel lager dan die in het bloed van het moederschaap. Verder vertoonde de ethanolconcentratie in het vruchtwater een vertragingseffect: de stijging van de concentratie was veel minder hoog, maar duurde langer dan die in het bloed.

Ook in de cavia werden soortgelijke bevindingen gemeld, zij het dat hier de verandering van de concentratie in het vruchtwater hetzelfde tijdsverloop had als die in het foetale bloed[74,75].

3.2.3 Overdracht van ethanol van moeder naar zuigeling via de moedermelk

In hoeverre wordt alcohol in het lichaam van de moeder via moedermelk overgedragen aan het kind? Onderzoek bij mensen geeft daarin inzicht.

Onderzoek bij de mens

Uit verschillende onderzoeken blijkt dat de concentratie van ethanol in de moedermelk precies die in het maternale bloed volgt[76-78]. In vrouwen die borstvoeding geven is de kinetiek van ethanol veranderd.

Da Silva en collega's bepaalden de ethanolconcentraties in bloed en moedermelk van vijf vrouwen die borstvoeding gaven, en in het bloed van acht niet-zwangere niet-lacterende vrouwen gedurende de eerste drie uur na consumptie van 0,4 gram ethanol per kilogram lichaamsgewicht. De ethanolconcentraties in de moedermelk, in het bloed van de lacterende vrouwen en in het bloed van de controlepersonen bereikten dezelfde piekwaarden (gemiddeld 0,42 gram per liter), maar bij de lacterende vrouwen werd die piekwaarde later bereikt (na 48 minuten, tegen 31 minuten in de controlegroep) en was de concentratie 150 en 180 minuten na het alcoholgebruik al weer statistisch significant lager dan in de controlegroep. Daardoor was de 'area under the curve' bij de lacterende vrouwen 25% lager dan bij de vrouwen die geen borstvoeding gaven. Dit betekent dat de inwendige blootstelling aan ethanol tijdens de lactatieperiode is verlaagd. De oorzaak hiervan is niet bekend, maar in de zogende rat werd hetzelfde gevonden[79].

Kesäniemi bepaalde de concentraties van ethanol en aceetaldehyde in moedermelk en bloed van twaalf lacterende vrouwen gedurende de eerste drie uur na consumptie van 0,6 gram ethanol per kilogram lichaamsgewicht. Na 30 en 60 minuten bevatte het maternale bloed 18-19 en de moedermelk 16-17 millimol ethanol per liter (omgerekend respectievelijk 0,8-0,9 en 0,7-0,8 milligram per liter). Hoewel aceetaldehyde wèl in het bloed van de moeder aanwezig was (gemiddeld 44 en 32 micromol per liter na 30 en 60 minuten), werd deze stof niet aangetroffen in de moedermelk[76]. Het is echter niet duidelijk of de gebruikte methode gevoelig genoeg was[80].

Via een rekenkundig model* berekenden Ho en collega's dat een vrouw met een lichaamsgewicht van 50 kilogram na het gebruik van 10 gram ethanol gemiddeld gedurende 1 uur en 40 minuten ethanol in haar bloed heeft[81]. Na consumptie van 20 gram zou de verwijdering van de ethanol uit het bloed tweemaal zo lang duren (3 uur en 20 minuten), na drie consumpties driemaal zo lang (5 uur), enzovoorts. Mennella en Beauchamp gaven twaalf lacterende vrouwen 0,3 gram ethanol per kilogram lichaamsgewicht en bepaalden vervolgens de ethanolconcentratie in het bloed.** De concentratie was het hoogst tussen 0,5 en 1 uur (ongeveer 0,30 gram per liter); na drie uur was de concentra-

* In dit artikel is uitgegaan van circa 16 gram ethanol per consumptie alcoholhoudende drank. De hoeveelheid lichaamswater is op basis van de formule van Watson (-2,097 + 0,1069 x lichaamslengte in cm + 0,2466 x lichaamsgewicht in kg) en uitgaande van een lichaamslengte van 163 cm, berekend als 15,3277 + 0,2466 x lichaamsgewicht in kg. De uitscheidingssnelheid van ethanol is geschat op 0,15 gram per liter per uur.

** De auteurs geven geen informatie over het lichaamsgewicht van de vrouwen. Stel dat het gemiddeld lichaamsgewicht van de vrouwen 67 kilogram was, dan zou de gemiddelde hoeveelheid ethanol 20 gram zijn geweest.

tie sterk verminderd tot ongeveer 0,07 gram per liter. De gemeten waarden komen redelijk overeen met de waarden geschat door Ho.

In één onderzoek is, in verband met het toenmalige gebruik van ethanol als weeënremmer, nagegaan of blootstelling van premature kinderen aan ethanol effecten had op de alertheid, motorische activiteit, bloedcirculatie, ademhaling, het zuur-base-evenwicht, en de concentraties van suiker en bilirubine in het bloed. Zes premature baby's met een geboortegewicht tussen 2000 en 2500 gram kregen op de tweede of derde dag postpartum intraveneus 1-2 gram ethanol toegediend[82]. Bij vijf van deze zes baby's was de uitscheidingssnelheid van ethanol ongeveer de helft van de waarde bij volwassenen.

3.2.4 Vergelijking van de intra-uteriene blootstelling tijdens de zwangerschap met die van de zuigeling tijdens de lactatie

De blootstelling van de zuigeling aan ethanol is veel lager dan die van het embryo of de foetus tijdens de zwangerschap. Stel dat de moeder een dusdanige hoeveelheid alcoholhoudende drank gebruikt dat de ethanolconcentratie in haar bloed oploopt tot 0,30 gram per liter (die concentratie wordt bij veel vrouwen bereikt na gebruik van 10 tot 15 gram ethanol):

- Tijdens de zwangerschap zou het bloed van de foetus dezelfde concentratie bereiken (0,30 gram ethanol per liter).
- In de lactatie-periode zou de moedermelk dezelfde concentratie bereiken (0,30 gram ethanol per liter). Als de zuigeling 150 milliliter drinkt terwijl de moedermelk 0,30 gram ethanol per liter bevat, consumeert de baby 45 milligram ethanol. Bij een zuigeling van 4 kilogram met 2,8 liter lichaamswater (70% van 4 kilogram) zou dat tot een piek-concentratie in het bloed van 0,016 gram ethanol per liter leiden.

Hieruit blijkt dat er tijdens de lactatie, in vergelijking tot de zwangerschap, een verdunningseffect met een factor 19 optreedt. Als de zuigeling kleiner is en meer moedermelk drinkt in de uren na het alcoholgebruik door de moeder, wordt de ethanolconcentratie in het bloed van de baby hoger. Als de moeder na het alcoholgebruik langer wacht voor zij haar zuigeling weer voedt, wordt de ethanolconcentratie in het bloed van de baby minder hoog.

3.2.5 Conclusies betreffende de kinetiek van ethanol

De ethanolspiegel in het bloed wordt vooral bepaald door de hoeveelheid ethanol die is geconsumeerd en de snelheid waarmee dat is gebeurd. Andere factoren die daarbij een rol spelen, zijn: het lichaamsgewicht, het vetgehalte van het lichaam en het ethanolgehalte van de drank. Ook leidt alcoholgebruik op een nuchtere maag tot een snellere stij-

ging van de ethanolconcentratie dan tijdens de maaltijd. Genetische factoren zijn mede bepalend voor de snelheid waarmee het lichaam ethanol afbreekt en uitscheidt, en voor de concentratie van het afbraakproduct aceetaldehyde in het bloed. Bij chronisch hoog alcoholgebruik treden nieuwe afbraakroutes in werking, waardoor ethanol sneller wordt afgebroken. Door al deze factoren heeft de consumptie van een bepaalde hoeveelheid ethanol bij de ene zwangere vrouw een sterker effect op embryo en foetus dan bij de andere.

De hoogte van de ethanolconcentratie in het bloed van de foetus komt overeen met die in het bloed van de moeder. Ethanol dringt vertraagd door in het vruchtwater en wordt daar trager uit verwijderd dan uit het bloed. Het afbraakproduct aceetaldehyde wordt na alcoholgebruik bij de meeste, maar niet bij alle vrouwen in het bloed aangetroffen. Bij een enkele vrouw is deze stof ook in het vruchtwater gevonden. De beschikbare onderzoeksgegevens hebben alle betrekking op eenmalige blootstelling in het tweede of derde trimester van de zwangerschap. Omdat ethanol een stof is die zich via diffusie snel verspreidt over het totale lichaamswater, acht de commissie het aannemelijk dat ook in de eerste zwangerschapsmaanden de blootstelling van het embryo vergelijkbaar is met de inwendige blootstelling van de moeder.

De baby kan via de borstvoeding aan ethanol blootgesteld worden. Er is bij ethanol geen sprake van ophoping in de moedermelk, anders dan bij stoffen die in vet oplosbaar zijn. De ethanolconcentratie in de moedermelk volgt dan ook die in het bloed van de moeder. Enige tijd na het alcoholgebruik is de moedermelk dus weer vrij van ethanol. De duur van die periode is van diverse factoren afhankelijk, maar de hoeveelheid geconsumeerde ethanol is een belangrijke factor. Bij een pasgeboren baby die aan ethanol is blootgesteld, is de uitscheidingssnelheid ongeveer de helft van die bij volwassenen. Tijdens de lactatieperiode leidt alcoholgebruik door de moeder tot aanzienlijk lagere ethanolspiegels bij het kind in vergelijking met dezelfde inname tijdens de zwangerschap.

3.3 Conclusies

Naar schatting gebruikt 80% van de niet-zwangere en niet-lacterende vrouwen in Nederland alcoholhoudende drank. Afhankelijk van de leeftijdsgroep valt 3% tot 12% van de vrouwen in de categorie ‘zware drinker’. Vanaf het moment dat de zwangerschap is vastgesteld, gebruikt waarschijnlijk één op de twee à drie zwangere vrouwen nog alcoholhoudende drank.

Gedurende de gehele zwangerschap is de inwendige belasting van de vrucht gelijk aan die van de moeder. Tijdens de lactatieperiode is de inwendige belasting van de zuigeling aanzienlijk lager dan die van de moeder.

De gevoeligheid van vrouwen voor ethanol is van diverse factoren afhankelijk. Zo wordt de mate waarin het drinken van een glas alcoholhoudende drank in het bloed de

concentraties van ethanol en het afbraakproduct aceetaldehyde verhoogt, onder meer beïnvloed door de drinksnelheid, de lichaamsomvang, de aan- of afwezigheid van voedsel in de maag, en de snelheid waarmee ethanol in het lichaam wordt afgebroken. De afbraaksnelheid is gedeeltelijk erfelijk bepaald. Ook de effecten van ethanol in het lichaam zijn waarschijnlijk afhankelijk van erfelijk bepaalde gevoeligheid.

Dit advies betreft de effecten van alcoholgebruik. Onbekend is of die effecten veroorzaakt worden door ethanol of aceetaldehyde of door beide stoffen.

Hoofdstuk **4**

Effecten van alcoholconsumptie vóór de conceptie

In dit hoofdstuk bespreekt de commissie de wetenschappelijke kennis over de effecten van alcoholgebruik vóór de conceptie op de vruchtbaarheid en op het risico van een afwijkend aantal chromosomen in de vrucht.

4.1 Vruchtbaarheid

Onderzoeksresultaten

Hieronder is de wetenschappelijke kennis over het verband tussen matig alcoholgebruik en vruchtbaarheid op een rij gezet. Eerder werden in het advies 'Ethanol' van de Commissie Reproductietoxische Stoffen van de Gezondheidsraad verschillende onderzoeken beschreven die erop wijzen dat mannen die chronisch zwaar drinken verminderd vruchtbaar zijn[1].

In een Deens onderzoek bij 430 paren van 20 tot 35 jaar, die voor het eerst probeerden een kind te verwekken, werd nagegaan of dat binnen zes menstruatiecycli lukte[83]. De referentiegroep bestond uit paren waarvan de vrouw geen alcoholhoudende drank gebruikte. Alcoholgebruik door de vrouw verminderde de kans op een zwangerschap en er was sprake van een duidelijke dosis-effectrelatie. Bij gebruik van gemiddeld 2 tot 9 gram ethanol per dag was de *odds ratio* 0,61 (95% betrouwbaarheidsinterval 0,40 tot 0,93). Bij een gemiddeld alcoholgebruik van 10 tot 17 gram ethanol per dag was de *odds ratio* 0,55 (95% betrouwbaarheidsinterval 0,40 tot 0,93); bij gebruik van gemiddeld 19 tot 26 gram ethanol per dag was de *odds ratio* 0,34 (95% betrouwbaarheidsinterval 0,22

tot 0,52); en bij consumptie van meer dan 26 gram ethanol per dag was de *odds ratio* 0,34 (95% betrouwbaarheidsinterval 0,11 tot 1,07). Er was geen verband tussen het alcoholgebruik door de mannen en de vruchtbaarheid.

In een 'genest' patiënt-controleonderzoek uit Denemarken werden in een *follow-up* periode van gemiddeld 4,9 jaar 368 vrouwen behandeld voor fertiliteitsproblemen[84]. Onder de jongere vrouwen (tot 30 jaar) werd géén verband gevonden tussen het alcoholgebruik en de vruchtbaarheid. Vrouwen van 30 jaar of ouder hadden echter meer vruchtbaarheidsproblemen naarmate het alcoholgebruik toenam. De referentiegroep bestond uit de vrouwen die minder dan één drankje per week gebruikten. Consumptie van gemiddeld 2 tot 10 gram ethanol per dag door de vrouw leidde tot een *hazard ratio* van 1,95 (95% betrouwbaarheidsinterval: 1,04 tot 3,66); onder vrouwen die gemiddeld 12 gram ethanol of meer per dag gebruikten, was de *hazard ratio* 2,26 (95% betrouwbaarheidsinterval: 1,19 tot 4,32). Het alcoholgebruik door de man werd in deze studie niet onderzocht.

In een Zweeds prospectief cohortonderzoek werd eveneens een dosis-effectrelatie gevonden tussen het alcoholgebruik en vruchtbaarheidsproblemen[85]. In tegenstelling tot de overige onderzoeken die in deze paragraaf zijn beschreven, is bij de statistische analyse in dit Zweedse onderzoek niet gecorrigeerd voor verstorende variabelen (maar wel voor leeftijd). Bij aanvang van het onderzoek werd het alcoholgebruik bepaald. De vrouwen waren toen 18 tot 28 jaar oud en werden 10 tot 18 jaar gevolgd. Vrouwen die gemiddeld 20 gram ethanol of meer per dag gebruikten hadden een hogere kans op vruchtbaarheidsproblemen dan de referentiegroep, bestaande uit de vrouwen die gemiddeld 8 tot 19 gram ethanol per dag gebruikten (relatief risico: 1,58; 95% betrouwbaarheidsinterval: 1,07 tot 2,34). Bij vrouwen die minder dan 8 gram ethanol per dag gebruikten was dat risico juist verlaagd ten opzichte van de referentiegroep (relatief risico: 0,65; 95% betrouwbaarheidsinterval: 0,46 tot 0,92). Ook in deze studie was er dus sprake van een duidelijke dosis-effectrelatie tussen het alcoholgebruik door de vrouw en de vruchtbaarheid. Het alcoholgebruik van de man werd niet onderzocht.

In een Brits onderzoek werd bij 12 112 zwangere vrouwen nagegaan hoe lang het had geduurd voordat zij zwanger waren[86]. Een gemiddeld alcoholgebruik van 1 tot 23 gram ethanol per dag door de man was, in vergelijking tot geheelonthouders, geassocieerd met een verhoogd risico dat de zwangerschap meer dan een jaar op zich liet wachten (relatief risico: 1,3; 95% betrouwbaarheidsinterval: 0,9 tot 1,9). Dat risico was nog hoger als de mannen 24 gram ethanol of meer per dag gebruikten (relatief risico: 2,2; 95% betrouwbaarheidsinterval: 1,1 tot 4,4). Er werd geen verband gevonden met het alcoholgebruik van de vrouw.

Conclusie

De resultaten van drie studies wijzen op een negatief verband tussen alcoholgebruik van de vrouw en vruchtbaarheid. Het effect lijkt sterker te worden naarmate het alcoholgebruik hoger is. In één onderzoek is echter geen verband gevonden. Over het verband tussen het alcoholgebruik van de man en de vruchtbaarheid zijn er maar twee studies; in de ene werd een dosis-effectrelatie en in de ander geen verband gevonden.

Er zijn aanwijzingen dat het gemiddelde gebruik door man of vrouw van meer dan 10 gram ethanol per dag tot een verminderde vruchtbaarheid leidt; de omvang van het effect lijkt dosis-afhankelijk. Mogelijk treedt een verminderde vruchtbaarheid al op bij consumptie van 0 tot 10 gram ethanol per dag. Voor alcoholgebruik door de vrouw zijn er meer aanwijzingen dat dit de vruchtbaarheid vermindert dan voor alcoholgebruik door de man.

4.2 Afwijkingen in het aantal chromosomen

Afwijkingen in het aantal chromosomen worden wel aangeduid met de termen ‘aneuploedie’ en ‘numerieke chromosoomafwijkingen’. Deze specifieke vorm van DNA-schade ontstaat tijdens de vorming van de geslachtscellen, dus voorafgaande aan of rond de conceptie. Volgens de Commissie Beoordeling Carcinogeniteit van Stoffen verhoogt ethanol het risico van een afwijkend aantal chromosomen in de vrucht. Er zijn aanwijzingen dat ook aceetaldehyde dit risico kan verhogen[87].

4.2.1 Afwijkingen in het aantal chromosomen

Enkele dierexperimentele onderzoekingen tonen aan dat blootstelling aan ethanol vóór of kort na de conceptie kan leiden tot een afwijkend aantal chromosomen in de vrucht[88]. Het is onzeker of dit komt door een direct effect op het DNA. Wellicht is het effect indirect: er zijn aanwijzingen dat de aneuploïdie ontstaat doordat ethanol bij de vorming van de geslachtscellen (de meiose) het proces van spoelvorming verstoort[89,90].

*4.2.2 Intra-uteriene vruchtdood**

Bij de muis hebben embryo’s en foetussen met door ethanol geïnduceerde aneuploïdie een sterk verminderde overlevingskans[91]. Vrouwtjesmuizen die één tot twee uur na de

* Hier komen de aanwijzingen voor een verband tussen alcoholgebruik *vóór* de zwangerschap en het risico van intra-uteriene vruchtdood aan de orde. Er zijn ook aanwijzingen dat dit risico wordt beïnvloed door alcoholgebruik *tijdens* de zwangerschap; die aanwijzingen worden beschreven in paragraaf 5.1.

conceptie werden blootgesteld aan ongeveer 0,1 gram ethanol, vertoonden na 17 dagen dracht (maar niet na 12 dagen dracht) een verhoogde foetale sterfte[92]. Bij muizen blijkt het effect van ethanol vaker op te treden bij de vrouwelijke meiose dan bij de mannelijke[93,94]. Alcoholgebruik door mannetjesmuizen gedurende de vier weken voor conceptie had geen invloed op de prenatale sterfte[95]. Daarentegen leidde bij ratten eenmalige toediening van een hoge dosis ethanol aan mannetjes 24 uur voor de conceptie tot 50% minder zwangerschappen, 30% kleinere nestgrootte en een verdubbelde foetale sterfte[96,97]. Mogelijk verschilt de mate waarin ethanol de spermakwaliteit beïnvloedt tussen diersoorten.

Ook bij de mens is een groot deel van de embyo's en foetussen met een afwijkend aantal chromosomen niet levensvatbaar. Naar schatting is bij intra-uteriene vruchtdood in week 6 tot 20 van de zwangerschap ongeveer 35% van de embryo's en foetussen aneuploïd. Bij sterfte in de tweede helft van de zwangerschap is bij ongeveer 4% van de foetussen sprake van een afwijkend aantal chromosomen. Onder pasgeboren baby's is dat slechts 0,3%[98]. In het voorgaande is aangegeven dat blootstelling aan ethanol in de periode voorafgaande of rond de conceptie tot dit type chromosoomafwijkingen kan leiden. Mogelijk is dat één van de mechanismen waardoor alcoholgebruik vóór de conceptie leidt tot een hogere intra-uteriene sterfte.

In de volgende alinea's zijn zes studies beschreven naar het verband tussen alcoholgebruik vóór de conceptie door vrouw of man en het optreden van intra-uteriene vruchtdood. In geen van deze studies zijn de gestorven embryo's of foetussen onderzocht op aneuploïdie.

Eén publicatie beschrijft een cohort van 221 vrouwen die een procedure van in-vitrofertilisatie (IVF) of *gamete intrafallopian transfer* (GIFT) ondergingen[99]. In deze onderzoekspopulatie wordt de conceptie zeer vroeg vastgesteld. Daardoor zijn ook miskramen in de eerste dagen tot weken na de conceptie meegenomen, terwijl deze bij spontane zwangerschappen doorgaans als een verlate menstruatie worden gezien. Op twee vrouwen na stopten alle vrouwen met het drinken van alcoholhoudende drank vanaf het moment dat de vrucht werd teruggeplaatst. Bij de vrouwen die in de week vóór de procedure alcoholhoudende drank hadden gebruikt, traden miskramen 2,2 keer vaker op dan bij vrouwen waarbij dat niet het geval was (95% betrouwbaarheidsinterval: 1,09 tot 4,49). In deze studie was alcoholgebruik door de vader in de week voor de spermacollectie geassocieerd met een sterk verhoogde kans op intra-uteriene vruchtdood (*odds ratio* voor 12 g/d: 38,0; 95% betrouwbaarheidsinterval: 3,3 tot 438,6).

In een prospectieve cohortstudie uit Denemarken zijn 430 vrouwen van 20 tot 35 jaar die voor het eerst probeerden zwanger te worden, en hun partners, gevolgd vanaf het moment dat zij de anticonceptie stopten tot het einde van de zwangerschap dan wel gedurende zes menstruatiecycli[100]. Maandelijks werd het alcoholgebruik van man en

vrouw op dag 14-21 van de menstruatiecyclus nagevraagd. Via bepaling van humaan chorion-gonadotrofine (hCG) in de ochtendurine van de eerste tien dagen vanaf het begin van de vaginale bloeding, werd vroeg zwangerschapsverlies vastgesteld. De uitkomstmaat was intra-uteriene vruchtdood in week 1 tot 28 van de zwangerschap (spontane abortussen). Bij de statistische analyse werd gecorrigeerd voor diverse verstorende variabelen, maar niet voor alcoholgebruik door de moeder tijdens de zwangerschap. Bij mannen zowel als vrouwen was over de vier blootstellingsgroepen (geen alcoholgebruik in de week van de conceptie, gemiddeld 1 tot 7 gram ethanol per dag; gemiddeld 8 tot 15 gram ethanol per dag, gemiddeld 16 of meer gram ethanol per dag) een duidelijke dosis-effectrelatie zichtbaar. Bij vrouwen was gebruik van gemiddeld 16 gram ethanol of meer per dag in de week van de conceptie geassocieerd met een *hazard ratio* voor intra-uteriene vruchtdood van 2,6 (95% betrouwbaarheidsinterval: 1,0 tot 7,3); onder mannen met dit niveau van alcoholgebruik was de *hazard ratio* voor intra-uteriene vruchtdood 5,0 (95% betrouwbaarheidsinterval: 1,2 tot 21,4).

In de vier studies die hierna zijn beschreven is geen informatie verzameld over het alcoholgebruik in de weken rond de conceptie, maar alleen over het gemiddelde alcoholgebruik in niet-zwangere toestand dan wel het gemiddelde alcoholgebruik van de man. In geen van deze studies was het alcoholgebruik geassocieerd met intra-uteriene vruchtdood.

In één 'genest' patiënt-controleonderzoek uit Denemarken zijn bij 11 088 niet-zwangere vrouwen van 20 tot 29 jaar diverse factoren bepaald, waaronder het alcoholgebruik. Na gemiddeld twee jaar zijn deze vrouwen opnieuw geïnterviewd. In de tussenliggende periode hadden 303 vrouwen een miskraam of spontane abortus gehad; 1381 vrouwen hadden een kind gekregen of waren 28 of meer weken zwanger. Er was in dit onderzoek géén statistisch significant verband tussen het alcoholgebruik door de vrouw in niet-zwangere toestand en het optreden van intra-uteriene vruchtdood in zwangerschapsweek 1 tot 28[101].

In drie patiënt-controlestudies was het gemiddelde alcoholgebruik van de partner niet verschillend tussen de groep met intra-uteriene vruchtdood en de controlegroep[102-104].

4.2.3 *Geboorte van een baby met een afwijkend aantal chromosomen*

Hoewel een afwijkend aantal chromosomen meestal tot intra-uteriene sterfte leidt, is een deel van de embryo's en foetussen wèl levensvatbaar. In de wetenschappelijke literatuur zijn verschillende casusrapportages te vinden die patiënten met Foetaal Alcohol Syndroom met chromosoomafwijkingen beschrijven[105-109].

Eén onderzoek leverde een indirecte aanwijzing voor een verband tussen blootstelling aan ethanol en het optreden van het syndroom van Down[110]. In twee Amerikaanse

ziekenhuizen was onder de levend geboren baby's de incidentie* van het syndroom van Down 1,5 : 1000 en de incidentie van Foetaal Alcohol Syndroom 3,7 : 1000. Gesteld dat twee syndromen geen verband met elkaar houden, zou de kans op een baby met beide syndromen in deze ziekenhuizen ongeveer 1 : 200 000 zijn. In de periode 1980-1987 werden in deze ziekenhuizen echter vijf baby's met beide syndromen geboren, zodat de incidentie in werkelijkheid ongeveer 30 maal hoger was, namelijk ongeveer 1 : 6600.

In een Amerikaans patiënt-controleonderzoek was het gebruik van 7 gram ethanol of meer per dag in de eerste zwangerschapsmaand echter juist geassocieerd met een verlaagde kans op het syndroom van Down (*odds ratio* 0,54; 95% betrouwbaarheidsinterval 0,34 tot 0,85)[111].

Ook in een niet-gecontroleerd onderzoek onder de ouders van 212 kinderen met het syndroom van Turner (86,5% van alle benaderde ouders) werd bij zowel vaders als moeders een lagere prevalentie van alcoholisme gevonden dan in de algemene populatie[112].

4.2.4 Conclusie

Er zijn sterke aanwijzingen uit dierexperimenteel onderzoek dat alcoholgebruik vóór de conceptie het risico verhoogt dat de vrucht een afwijkend aantal chromosomen heeft. Op basis daarvan zou bij mensen een verhoogd risico van intra-uteriene vruchtdood verwacht worden en mogelijk een verhoogde frequentie van pasgeborenen met dergelijke chromosoomafwijkingen (bijvoorbeeld het syndroom van Down en het syndroom van Turner). De resultaten van twee recente cohortstudies waarbij intra-uteriene vruchtdood al zeer vroeg in de zwangerschap kon worden vastgesteld, wijzen erop dat alcoholgebruik door zowel man als vrouw in de weken rond de conceptie de intra-uteriene sterfte verhoogt. Er zijn geen overtuigende aanwijzingen dat alcoholgebruik voor de conceptie de kans op een baby met een afwijkend aantal chromosomen zou verhogen.

4.3 Foetale groei**

In een experiment bij muizen had de dagelijkse blootstelling aan ethanol vóór de conceptie geen effect op de nestgrootte, maar wel op de foetale groei[113]. Mannetjes- en vrouwtjesmuizen kregen gedurende 60 dagen voorafgaande aan de conceptie dagelijks 3 gram ethanol per kilogram lichaamsgewicht, resulterend in piekconcentraties van rond de 2,2 gram ethanol per liter bloed. De controlegroep kreeg water. Ongeacht de bloot-

* De auteurs bedoelen met incidentie waarschijnlijk de (punt)prevalentie ten tijde van of kort na de geboorte, of de lifetime prevalentie. Het totale aantal conceptussen met of zonder aneuploidie is bij de mens niet te bepalen.

** Hier komen de aanwijzingen voor een verband tussen alcoholgebruik *vóór* de zwangerschap en de foetale groei aan de orde. Er zijn ook aanwijzingen dat de foetale groei wordt beïnvloed door alcoholgebruik *tijdens* de zwangerschap; die aanwijzingen worden beschreven in paragraaf 5.5.

stelling van de mannetjesmuis resulteerde de consumptie van deze hoeveelheid ethanol door de vrouwtjesmuis in een 15% lager geboortegewicht.

Bij vrouwtjesratten had dagelijkse consumptie van ethanol vóór de conceptie geen effect op de nestgrootte of de foetale groei, maar wel op het gewicht van de placenta[114]. In de blootgestelde groep was het gemiddelde placentagewicht 16% hoger dan in de controlegroep. De ratten kregen gedurende enkele weken voorafgaande aan de conceptie dagelijks ongeveer 11 gram ethanol per kilogram lichaamsgewicht. Na de conceptie kregen de dieren geen ethanol meer. De controlegroep kreeg dezelfde hoeveelheid diervoeder, waarbij de ethanol was vervangen door een energetisch gelijkwaardige hoeveelheid zetmeel.

Bij deze dierexperimentele studies is sprake van zeer hoge blootstellingsniveau's. Of dagelijks excessief alcoholgebruik in de periode vóór de conceptie ook bij de mens resulteert in verminderde foetale groei of een zwaardere placenta, is niet bekend.

4.4 Conclusies

Alcoholgebruik door de vrouw vóór de conceptie leidt waarschijnlijk tot een dosis-afhankelijke verminderde vruchtbaarheid. Mogelijk is dat ook het geval bij alcoholgebruik door de man. Uit dierexperimenteel onderzoek blijkt dat alcoholgebruik het risico van een afwijkend aantal chromosonen in de vrucht verhoogt, maar bij de mens is dat niet onderzocht. Dit type chromosoomafwijkingen leidt meestal tot intra-uteriene sterfte. Bij de mens lijkt alcoholgebruik door man en vrouw in de weken rond de conceptie de kans op intra-uteriene vruchtdood te verhogen. Het betreft een dosis-afhankelijk effect dat al bij een gemiddeld gebruik van 1 tot 10 gram ethanol per dag optreedt. Wellicht verhoogt excessief alcoholgebruik vóór de conceptie de foetale groei, maar dit is in slechts één dierexperimenteel onderzoek gevonden.

Hoofdstuk **5**

Effecten van alcoholconsumptie tijdens de zwangerschap

In dit hoofdstuk wordt de vraag beantwoord wat uit wetenschappelijk onderzoek bekend is over de effecten bij het nageslacht die kunnen optreden door alcoholgebruik tijdens de zwangerschap. Per paragraaf wordt steeds een bepaald effect besproken: intra-uteriene vruchtdood, kanker, aangeboren afwijkingen, gedrag van de foetus, zwangerschapsduur, groei van de foetus en geboortegewicht, groei na de geboorte, psychomotorische ontwikkeling en gevoeligheid voor verslaving.

5.1 Intra-uteriene vruchtdood*

Via de termen ‘miskramen’, ‘foetale sterfte’ en ‘doodgeboren baby’ onderscheidt de commissie intra-uteriene vruchtdood in het eerste, tweede en derde trimester van de zwangerschap.** Als in een onderzoek geen onderscheid is gemaakt naar trimester, gebruikt de commissie de term intra-uteriene vruchtdood of intra-uteriene sterfte.

De commissie vond 25 publicaties over onderzoek naar het verband tussen alcoholgebruik door zwangere vrouwen en het optreden van miskraam, foetale sterfte of een doodgeboren baby. Acht studies hadden onvoldoende kwaliteit[115-120] of onvoldoende

* Hier komen de aanwijzingen voor een verband tussen alcoholgebruik *tijdens* de zwangerschap en het risico van intra-uteriene vruchtdood aan de orde. Mogelijk wordt dit risico ook beïnvloed door alcoholgebruik in de weken *vóór* de zwangerschap; die aanwijzingen zijn beschreven in paragraaf 4.2.2.

** In Engelstalige publicaties betreft ‘spontaneous abortion’ de intra-uteriene vruchtdood in eerste en tweede trimester, terwijl de Nederlandse term ‘spontane abortus’ een synoniem is voor miskramen, dus verlies van de vrucht in het eerste trimester (het embryo).

relevantie voor dit advies[121,122] en zijn dus verder buiten beschouwing gelaten. De resterende zeventien studies betroffen tien cohort studies[29,123-132], zes patiënt-controlestudies[102-104,133-135] en één dwarsdoorsnedeonderzoek[136]. Twaalf van deze studies werden eerder beschreven in een niet-systematisch overzichtsartikel[137].

Cohortonderzoek

Van de tien geselecteerde cohortstudies hadden vijf een cohortgrootte van 5000 vrouwen of meer. Uit deze vijf studies bleek een verband tussen alcoholgebruik en intra-uteriene vruchtdood.

Het grootste onderzoek betrof informatie die door 47 146 zwangere vrouwen werd gerapporteerd over miskramen of foetale sterfte bij voorgaande zwangerschappen en het alcoholgebruik in het eerste trimester van die zwangerschappen[124]. Het risico van intra-uteriene vruchtdood was – in vergelijking tot vrouwen die tijdens de zwangerschap geen alcoholhoudende drank hadden gebruikt - statistisch significant verhoogd in alle vier de categorieën van alcoholgebruik. De *odds ratio* nam geleidelijk toe van 1,11 in de groep die meer dan 0 maar ten hoogste 4 gram ethanol per dag had gebruikt, tot 1,82 in de groep die 35 gram ethanol of meer per dag gebruikte (zie tabel 3). Door de relatief lange periode tussen de zwangerschappen en het onderzoek kan *recall*-bias in dit Canadese onderzoek echter niet worden uitgesloten.

Tabel 3 Resultaten van het onderzoek onder 47 146 Canadese vrouwen[124].

alcoholgebruik in gram ethanol per dag	odds ratio	95% betrouwbaarheidsinterval
0	1	-
1 tot en met 4	1,11	1,05 tot 1,18
5 tot en met 11	1,23	1,13 tot 1,34
12 tot en met 34	1,47	1,31 tot 1,65
35 of meer	1,82	1,21 tot 2,34

In de vier andere grote cohorten werd het alcoholgebruik en de intra-uteriene sterfte op prospectieve wijze bepaald. Miskramen in de eerste maanden van de zwangerschap zijn in deze studies gemist, omdat de zwangerschappen in het algemeen werden gevolgd vanaf de eerste zwangerschapscontrole. Van de intra-uteriene sterfte vindt veruit het grootste deel plaats in de periode voor de eerste zwangerschapscontrole.

In een Amerikaans cohort van 32 019 vrouwen had de groep die in het eerste trimester van de zwangerschap gemiddeld één of meer consumpties alcoholhoudende drank per dag gebruikte (12 gram ethanol of meer per dag) een hogere kans op foetale sterfte dan de vrouwen die geen alcoholhoudende drank gebruikten; lager alcoholgebruik was niet geassocieerd met een verhoogde foetale sterfte[128]. Deze statistische analyse was

gecorrigeerd voor leeftijd en zwangerschapsweek, maar niet voor rookgedrag of sociaal-economische status. Nadere analyse onder niet-rokers, onder matige rokers en onder zware rokers wees op een dosis-effectrelatie in ieder van deze drie categorieën van rookgedrag (zie tabel 4). In dit onderzoek was er geen verband tussen alcoholgebruik en het optreden van miskramen.

Tabel 4 Resultaten van het onderzoek onder 32 019 Amerikaanse vrouwen[128].[a,b]

Categorie van rookgedrag: het gemiddelde aantal gerookte sigaretten per dag	relatief risico in vergelijking tot vrouwen die niet rookten en geen alcoholhoudende drank dronken		
	niet-drinkers	vrouwen die gemiddeld 1 tot 12 gram ethanol per dag gebruikten	vrouwen die gemiddeld 12 gram ethanol of meer per dag gebruikten
0 (niet-rokers)	1	1,05	3,18***
minder dan 1,5 pakje	1,05	1,27*	2,24**
1,5 pakje of meer	1,13	2,00**	3,29**

[a] statistische significantie: * p<0,05; ** p<0,01; *** p<0,001.

[b] Alleen de vrouwen die in het eerste trimester van hun zwangerschap in het onderzoek waren opgenomen, werden in de analyse meegenomen. De analyse werd gecorrigeerd voor leeftijd en voor de zwangerschapsduur bij de eerste zwangerschapscontrole.

In een Deens cohortonderzoek bij 24 679 vrouwen was een gemiddelde consumptie van 9 gram ethanol per dag of meer in de eerste helft van de zwangerschap geassocieerd een significant verhoogde kans op miskramen en doodgeboorte, maar niet met een verhoogde foetale sterfte, noch met een verhoogde sterfte in het eerste levensjaar (tabel 5)[130,131].

Tabel 5 Resultaten van het onderzoek onder 24 679 Deense vrouwen[130,131].

	odds ratio's (95% betrouwbaarheidsinterval) in vergelijking tot de vrouwen die niet of nauwelijks alcoholhoudende drank gebruikten[a,b]			
moment van sterfte	0-1 g/d	2-3 g ethanol/d	4-8 g ethanol /d	9 of meer g/d
week 7-11 (miskraam)	1,0	1,3 (0,8-2,0)	0,8 (0,4-1,7)	3,7 (2,0-6,8)
week 12-27 (foetale sterfte)	1,0	1,2 (0,9-1,7)	1,1 (0,7-1,9)	0,6 (0,2-1,9)
week 28 of later (doodgeboren baby)	1,0	1,1 (0,6-2,0)	1,8 (0,9-3,9)	3,7 (1,5-9,1)

[a] Het gemiddelde alcoholgebruik werd in de eerste helft van de zwangerschap bepaald; het moment was afhankelijk van de zwangerschapduur bij de eerste zwangerschapscontrole.

[b] De *odds ratio's* zijn gecorrigeerd voor de volgende verstorende variabelen: rookgedrag, koffieconsumptie, leeftijd, body mass index vóór de zwangerschap, huwelijkse staat, het al dan niet hebben van een baan, opleiding, en pariteit van de moeder en (bij de analyses van doodgeboren baby's en zuigelingensterfte) voor het geslacht van het kind.

De referentiegroep bestond uit de vrouwen die zeer weinig of geen alcoholhoudende drank gebruikten. Drie van de vier categorieën van alcoholgebruik lagen in dit onderzoek beneden één consumptie per dag. De resultaten wezen op een dosis-effectrelatie tussen de prenatale blootstelling aan alcohol en het risico van doodgeboorte van de baby; dat was niet het geval voor het verband met miskramen en foetale sterfte.

In een Amerikaans cohort van 5342 vrouwen werd voor de vrouwen die gemiddeld meer dan 5 gram ethanol per dag gebruikten, in vergelijking tot de niet-drinkers, een *odds ratio* van 2,3 voor intra-uteriene sterfte in de eerste 20 zwangerschapsweken gevonden (95% betrouwbaarheidsinterval: 1,1 tot 4,5)[132].

In een Frans cohortonderzoek onder 9 236 vrouwen gebruikte 13% van de vrouwen die een doodgeboren kind hadden gekregen, tijdens de zwangerschap gemiddeld 35 gram ethanol per dag of meer, terwijl dat percentage onder de vrouwen die een gezonde baby kregen slechts 5% was[129]. Het verschil was statistisch significant ($p<0,001$). Bij deze publicatie moeten echter twee kanttekeningen bij de onderzoeksmethodiek worden geplaatst. Van de helft van de vrouwen kon de zwangerschapsuitkomst niet achterhaald worden en de statistische analyse van de onderzoeksresultaten werd niet gecorrigeerd voor verstorende variabelen.

Vijf cohortstudies hadden een relatief beperkte cohortomvang van 500 tot 2000 vrouwen en daardoor een laag onderscheidingsvermogen. In vier van deze studies werd geen verband gevonden tussen alcoholgebruik tijdens de zwangerschap en de intra-uteriene sterfte[29,125-127]. In de vijfde studie werd een dosis-effectrelatie gevonden in ieder van drie categorieën van rookgedrag (zie tabel 6).

Tabel 6 Resultaten van het onderzoek onder 1100 Amerikaanse vrouwen[123].

categorie van rookgedrag: het gemiddelde aantal gerookte sigaretten per dag	relatief risico (95% betrouwbaarheidsinterval) in vergelijking tot vrouwen die niet rookten en geen alcoholhoudende drank dronken [a]		
	niet-drinkers	vrouwen die gemiddeld één alcoholhoudend drankje (12 gram ethanol) per dag gebruikten	vrouwen die gemiddeld twee of meer alcoholhoudende drankjes (24 gram ethanol of meer) per dag gebruikten
0 (niet-rokers)	1	1,3 (1,0 tot 2,0)	3,6 (2,1 tot 4,3)
½ tot 1 pakje per dag	1,4 (1,2 tot 2,4)	2,4 (1,9 tot 3,1)	4,8 (3,1 tot 5,9)
1 tot 3 pakje per dag	2,7 (1,9 tot 4,1)	2,9 (2,3 tot 3,8)	5,1 (4,2 tot 7,3)

[a] De statistische analyse werd niet gecorrigeerd voor verstorende variabelen.

In twee cohortstudies leek vooral de consumptie van bier samen te hangen met het optreden van miskramen[29,129]. In beide studies werd bij de statistische analyse van de gegevens niet voor verstorende variabelen gecorrigeerd. De bevinding kan veroorzaakt zijn door verschillen in sociaal-economische status, omdat bierdrinkers gemiddeld een lagere sociaal-economische status hebben dan drinkers van wijn en gedestilleerd.

Tabel 7 Overzicht van de patiënt-controlestudies naar het effect van alcoholgebruik op intra-uteriene vruchtdood.

eerste auteur	land	intra-uteriene vruchtdood	aantal		blootstelling	*odds ratio* (95% betrouwbaarheids-interval)
			patiënten	controle personen		
Windham [104]	Verenigde Staten	sterfte in week 1 tot 20 van de zwanger schap	626	1300	<1 g ethanol/d	1
					2-6 g ethanol/d	1,2 (0,92-1,5)
					7-11 g ethanol/d	1,2 (0,81-1,9)
					≥12 g ethanol/d	1,7 (0,95-3,1)
Kline [133]	Verenigde Staten	miskramen plus foetale sterfte	616	632	0	1
					≤ 2 maal / maand	0,78 (0,56-1,08)
					< 2 maal / week	1,02 (0,62-1,68)
					2-6 maal / week	2,33 (1,33-4,08)
					Dagelijks	2,58 (0,93-7,14)
Parazzini [134]	Italië	miskramen in de eerste 12 weken van de zwangerschap	462	814	0	1
					1-11 g ethanol/d	1,1 (0,8-1,4)
					≥12 g ethanol/d	0,8 (0,5-1,1)
Rasch [135]	Denemarken	sterfte in week 6 tot 16 van de zwangerschap	330	1168	0	1
					1-8 g ethanol/d	1,00 (0,74-1,34)
					≥9 g ethanol/d	4,84 (2,87-8,16)

Patiënt-controleonderzoek

De resultaten van patiënt-controlestudies zijn kort weergegeven in tabel 7. Van de vier grotere patiënt-controlestudies (300 vrouwen of meer met intra-uteriene vruchtdood) vonden drie een verhoogd risico in de hoogste categorie van alcoholgebruik van de moeder[104,133,135]. In één patiënt-controleonderzoek werd geen verband gevonden[134]. Twee kleine studies werden buiten beschouwing gelaten, omdat bij de statistische analyses niet of onvoldoende was gecorrigeerd voor verstorende variabelen[102,103]. Alle patiënt-controlestudies betreffen uitsluitend geregistreerde intra-uteriene sterfte waarbij sprake was van een ziekenhuisopname. Miskramen thuis zijn dus gemist.

In de meeste studies bestaat de controlegroep uit zwangere vrouwen die in hetzelfde ziekenhuis na een normale zwangerschapsduur van een gezond kind bevielen. In de controlegroep ontbreken dan ook andere ongewenste zwangerschapsuitkomsten; het betreft dus een steekproef uit een gunstigere populatie dan de patiëntgroep. Dit probleem is in één studie voorkomen door in de controlegroep zwangere vrouwen op te nemen die dezelfde zwangerschapsduur hadden als de patiënten op het moment van de miskraam[135]. In dit onderzoek was het risico van een miskraam of foetale sterfte verhoogd onder de vrouwen die wekelijks gemiddeld vijf alcoholhoudende drankjes of

meer gebruikten (9 gram ethanol of meer per dag). In de overige patiënt-controlestudies is de controlegroep zoals gezegd minder adequaat.

Wilsnack vond in zijn dwarsdoorsnede-onderzoek dat 43% van de vrouwen die driemaal per week of vaker 72 gram ethanol per dag of meer dronken (gemiddeld 31 gram ethanol per dag of meer) ooit in hun leven een miskraam, foetale sterfte of doodgeboren baby hadden gehad, tegen 28% van de vrouwen met een lagere alcoholconsumptie[136].

Conclusie

De cohortstudies waarin geen onderscheid is gemaakt tussen miskramen en foetale sterfte laten consistent een verhoogd risico zien, met in twee van de drie studies aanwijzingen voor een dosis-effectrelatie. Een kwalitatief zeer goed patiënt-controleonderzoek liet eveneens een risicoverhogend effect zien. Er waren drie patiënt-controlestudies van mindere kwaliteit: in één hiervan werd wel een verband gevonden, in de andere twee niet. Het effect trad soms al op in groepen met een relatief laag alcoholgebruik, en vrijwel altijd in de groep die één alcoholhoudende consumptie per dag of meer gebruikte. De schattingen van de mate waarin het risico verhoogd is, varieert sterk tussen de studies: van 20% tot 500%.

In twee cohortstudies zijn de analyses apart uitgevoerd voor miskramen en voor foetale sterfte. De bevindingen zijn echter niet consistent: in het ene onderzoek was er wel een verband tussen alcoholgebruik en miskramen, maar niet tussen alcoholgebruik en foetale sterfte, in het andere onderzoek was het omgekeerde het geval.

Waarschijnlijk verhoogt alcoholgebruik tijdens de zwangerschap de kans op miskramen of foetale sterfte of beide. Er zijn aanwijzingen dat dit effect al optreedt bij gebruik van minder dan 10 gram ethanol per dag, maar de gegevens zijn voor deze lage consumptiecategorie niet geheel consistent. Vanaf 10 gram per dag is het risico vrijwel zeker verhoogd. Het risico neemt toe naarmate de blootstelling toeneemt.

5.2 Dysmorfiekenmerken en aangeboren afwijkingen

Aangeboren afwijkingen worden meestal onderverdeeld in dysmorfiekenmerken (*dysmorphic features* of *minor anomalies*) en aangeboren afwijkingen (*major malformations*). Dysmorfiekenmerken betreffen overwegend uiterlijke kenmerken zonder functionele consequenties die elk voor zich ook in de algemene bevolking kunnen voorkomen. Aangeboren afwijkingen zijn afwijkingen aan een geheel orgaan of deel van het lichaam met functionele consequenties. Deze afwijkingen zijn relatief zeldzaam. Ernstige aangeboren afwijkingen ontstaan meestal in het eerste trimester van de zwangerschap. Soms wordt nog de term ‘functionele stoornis’ gebruikt als er sprake is van een

verminderde functie zonder aantoonbare anatomische afwijking, bijvoorbeeld bij een verminderd gehoor of gezichtsvermogen.

5.2.1 *Dysmorfiekenmerken*

Dysmorfiekenmerken komen vaker voor dan aangeboren afwijkingen en zijn daarom een gevoeliger parameter voor de schadelijkheid van een stof voor het embryo (de teratogeniteit). Het vaststellen van dysmorfiekenmerken is echter subjectiever dan dat van aangeboren afwijkingen. Voor de kwaliteit van het onderzoek is van belang dat deze kenmerken zoveel mogelijk zijn gekwantificeerd en de onderzoeker bij de vaststelling van het kenmerk geen voorkennis heeft over de blootstelling.

Onderzoek bij de mens

Bepaalde afwijkende kenmerken van het hoofd en het gelaat zijn indicatief voor het Foetaal Alcohol Syndroom: onder meer een kleine hoofdomtrek, kleine ooglidspleet, korte neus, dunne bovenlip met dun lippenrood en een vlak middengedeelte van de bovenlip (*smooth philtrum*).

In een onderzoek onder 41 kinderen met Foetaal Alcohol Syndroom had 92% van hen een korte ooglidspleet, 65% een onderontwikkeld middengelaat en 49% een plooi die de binnenste ooghoek bedekt[138]. Moore en collega's concluderen uit hun onderzoek bij 131 kinderen dat prenatale blootstelling aan ethanol op basis van zes gelaatskarakteristieken kan worden vastgesteld met 96% accuraatheid, 98% sensitiviteit en 90% specificiteit[139].

Ernhart en collega's onderzochten de dosiseffectrelatie in de *Cleveland NIAAA prospective alcohol-in-pregnancy study*[140,141]. De onderzoekspopulatie bestond uit 176 probleemdrinkers en 183 controlepersonen. De controlepersonen waren met de probleemdrinkers gematcht op basis van ras, rookgedrag, pariteit, druggebruik, lichaamsgewicht voor aanvang van de zwangerschap, datum en zwangerschapsduur bij werving voor het onderzoek. Alle vrouwen waren afkomstig uit de laagste sociaal-economische klassen. Van slechts 39% van de vrouwen was de alcoholconsumptie in het eerste trimester bepaald. In deze groep was de alcoholconsumptie door de moeder in het eerste trimester van de zwangerschap geassocieerd met dysmorfiekenmerken (p=0,03). Voor alle vrouwen, dus ook voor de vrouwen waarvan het alcoholgebruik in het eerste trimester niet was bepaald, werd een inschatting gemaakt van het alcoholgebruik in de vroege zwangerschap op basis van enerzijds de score van de *Michigan Alcoholism Screening Test* (MAST) voor aan chronisch alcoholgebruik gerelateerde problematiek, en anderzijds het alcoholgebruik van de moeder in het tweede trimester van de zwanger-

schap.* Deze inschatting van het alcoholgebruik in de vroege zwangerschap was statistisch significant geassocieerd met dysmorfiekenmerken ($p<0,0005$). Het verband was dosisafhankelijk, met statistisch niet-significante stijgingen onder de vrouwen die 30 tot 60 gram en onder de vrouwen die 60 tot 90 gram ethanol per dag gebruikten, en met een statistisch significante stijging onder de vrouwen die meer dan 90 gram ethanol per dag gebruikten. De blootstelling aan ethanol in het tweede trimester van de zwangerschap was niet geassocieerd met dysmorfiekenmerken ($p=0,11$).

Ook in het Deense EUROMAC-cohort werden de dysmorfiekenmerken bepaald[142]. Afhankelijk van de uitkomstmaat waren gegevens beschikbaar van 202 tot 210 kinderen. In dit onderzoek gebruikte slechts 7% van de onderzochte vrouwen wekelijks 15 of meer consumpties alcoholhoudende drank; 21% van de vrouwen had in het eerste trimester één tot vier consumptiepieken van 60 gram ethanol of meer; 5% van de vrouwen had in die periode bij tenminste vijf gelegenheden 60 gram ethanol of meer gebruikt. Door de beperkte omvang van de hoge blootstellingsgroepen is het onderscheidingsvermogen van dit onderzoek beperkt. Het vóórkomen van dysmorfiekenmerken was niet geassocieerd met de mate van alcoholgebruik door de moeder in het eerste trimester van de zwangerschap, maar een van de kenmerken (verkorte ooglidspleet) kwam vaker voor onder de vrouwen die bij sommige gelegenheden in het eerste trimester van de zwangerschap 60 gram ethanol of meer hadden gebruikt.

Dierexperimenteel onderzoek

Bij makaken is de kritieke blootstellingsfase voor de inductie van een dunne bovenlip (*thin upper lip*) en een glad middengedeelte van de bovenlip (*smooth philtrum*) mogelijk erg kort en ligt deze vroeg in de dracht (dag 19 of 20)[143].

In muizen blijkt eenmalige blootstelling op een kritiek moment in de zwangerschap (zeven dagen na de conceptie) afwijkingen in het gelaat te veroorzaken[144].

5.2.2 Aangeboren afwijkingen

Bij kinderen met Foetaal Alcohol Syndroom komen diverse aangeboren afwijkingen vaker voor[145]. Het betreft gehoorafwijkingen[146], een vermindering van het gezichtsvermogen[147] en afwijkingen aan diverse organen, zoals hersenen, nieren en hart[148-151]. De aard van de afwijkingen is zeer divers. Zo kunnen de gehoorafwijkingen het gevolg zijn van een verstoorde ontwikkeling van het centrale zenuwstelsel en de

* Inschatting van het alcoholgebruik in de vroege zwangerschap = (0,12 x MAST-score) + (0,67 x alcoholgebruik in het tweede trimester van de zwangerschap) + 0,08.

gehoorzenuwen, maar ook van een verminderd immuunsysteem of misvormingen in de buis van Eustachius[146].

In het algemeen zijn er geen aanwijzingen voor een dosis-effectrelatie en lijken de effecten alleen op te treden bij chronisch excessief alcoholgebruik. Voor enkele afwijkingen zijn er echter wel aanwijzingen dat het risico al bij lagere blootstellingsniveau's voorkomt. Dat is het geval voor de effecten op de hersenen en het psychomotorisch functioneren, zoals in paragraaf 5.7 zal worden toegelicht. Hieronder worden enkele studies beschreven waarin relatief lage doseringen geassocieerd waren met een verhoogd risico van een gespleten lip, een gespleten gehemelte, en afwijkingen aan de nieren.

Gespleten gehemelte en gespleten lip

In een patiënt-controleonderzoek dat in vier Europese onderzoekscentra werd uitgevoerd (Glasgow, Groningen, Parijs en Bouches du Rhône, Emilia Romagna en Toscane), was gebruik in het eerste trimester van gemiddeld 1 tot 10 gram ethanol per dag geassocieerd met een verhoogd risico van een gespleten gehemelte bij de baby (zie tabel 8)[152]. In de groep met een hogere blootstelling was het effect statistisch niet significant.

In een Amerikaans onderzoek was alcoholgebruik echter niet geassocieerd met een verhoogd risico van gespleten gehemelte (zie tabel 9)[153].

Tabel 8 Resultaten van een patiënt-controlestudie onder de moeders van 52 baby's met een gespleten gehemelte, de moeders van 109 baby's met een gespleten lip en 1130 controlemoeders[152].

gemiddelde blootstelling in het eerste trimester van de zwangerschap	*odds ratio* (95% betrouwbaarheidsinterval) [a]	
	gespleten gehemelte	gespleten lip
0 gram ethanol per dag	1	1
1-10 gram ethanol per dag	2,76 (1,08 tot 7.03)	1,30 (0,57 tot 2,96)
10 gram ethanol of meer per dag	1,74 (0,55 tot 5,51)	0,87 (0,32 tot 2,39)
alle drinkers	2,28 (1,02 tot 5,09)	1,10 (0,56 tot 2,17)
ex-drinkers[b]	1,70 (0,65 tot 4,43)	0,73 (0,36 tot 1,45)
	gespleten gehemelte zonder andere afwijkingen	gespleten lip zonder andere afwijkingen
0 gram ethanol per dag	1	1
1-10 gram ethanol per dag	3,31 (1,18 tot 9,25)	1,65 (0,93 tot 2,82)
10 gram ethanol of meer per dag	2,22 (0,67 tot 7,34)	1,07 (0,39 tot 2,99)
alle drinkers	2,78 (1,16 tot 6,65)	1,38 (0,69 tot 2,76)
ex-drinkers[b]	2,42 (0,89 tot 6,60)	0,72 (0,35 tot 1,48)

[a] *Odds ratio* gecorrigeerd voor onderzoekscentrum, leeftijd, sociaal-economische status, woonomgeving en rookgedrag van de moeder.

[b] Ex-drinkers gebruikten vóór de zwangerschap één of meer consumpties alcoholhoudende drank per dag, maar in het eerste trimester van de zwangerschap minder dan één consumptie per dag.

Tabel 9 Resultaten van een patiënt-controlestudie onder de moeders van 56 baby's met een gespleten gehemelte zonder andere afwijkingen, de moeders van 118 baby's met een gespleten lip (met of zonder gespleten gehemelte) en 302 controlemoeders[153].

gemiddelde blootstelling in het eerste trimester van de zwangerschap	*odds ratio* (95% betrouwbaarheidsinterval)[a]	
	gespleten gehemelte zonder andere afwijkingen	gespleten lip met of zonder gespleten gehemelte
0 gram ethanol per dag	1	1
0,5-1,4 gram ethanol per dag	1,0 (0,5 tot 2,0)	1,5 (0,9 tot 2,4)
1,5-4 gram ethanol per dag	3,1 (0,5 tot 21,0)	3,5 (0,8 tot 15,4)
Meer dan 4 gram ethanol per dag	1,8 (0,3 tot 12,1)	4,0 (1,1 tot 15,1)
Chi-kwadraat test voor trend	p=0,49	p=0,007

[a] *Odds ratio* gecorrigeerd voor gezinsinkomen, voor opleidingsniveau, rookgedrag en vitaminegebruik door de moeder en voor het geslacht en geboortejaar van de baby.

In het Europese patiënt-controleonderzoek werd geen statistisch significant verband gevonden tussen het alcoholgebruik en het optreden van een gespleten lip (zie tabel 8)[152].

In het Amerikaanse patiënt-controleonderzoek was het gebruik van meer dan tien consumpties alcoholhoudende drankjes per maand tijdens de zwangerschap (omgerekend is dat een gemiddelde consumptie van meer dan 4 gram ethanol per dag) geassocieerd met een statistisch significant hoger risico een baby met een gespleten lip te krijgen (zie tabel 9)[153]. Er was een statistisch sterk significante trend van een hoger risico bij een hoger alcoholgebruik (p=0,007).

Afwijkingen aan de nieren

Eén patiënt-controleonderzoek wijst erop dat consumptie van gemiddeld 5 tot 22 gram ethanol per dag in het eerste trimester van de zwangerschap de kans op het optreden van nierafwijkingen verhoogt: voor alle nierafwijkingen samen werd een *odds ratio* van 1,5 gevonden (95% betrouwbaarheidsinterval: 1,0 tot 2,3); voor agenesie of hypoplasie was de *odds ratio* 2,5 (95% betrouwbaarheidsinterval: 1,2 tot 5,1)[154]. In dit onderzoek is onder de vrouwen die gemiddeld 5 tot 22 gram ethanol per dag gebruikten, ook het effect van *binge drinking* onderzocht. In de groep vrouwen die bij sommige gelegenheden consumptiepieken van 60 gram ethanol of meer hadden, was de *odds ratio* voor agenesie of hypoplasie 3,5 (95% betrouwbaarheidsinterval 1,5 tot 8,0). Bij hetzelfde gemiddelde alcoholgebruik zonder dergelijke consumptiepieken was die *odds ratio* 1,4 (95% betrouwbaarheidsinterval 0,4 tot 4,3). Dat wijst erop dat *binge drinking* de risicoverhogende factor is.

5.2.3 *Conclusie*

Onderzoek bij mens en dier toont aan dat blootstelling aan ethanol in het eerste trimester van de zwangerschap kan leiden tot afwijkingen in het gelaat die karakteristiek zijn voor Foetaal Alcohol Syndroom. Het is onduidelijk vanaf welk niveau van blootstelling deze afwijkingen optreden. Het risico is zeker verhoogd bij een gemiddelde consumptie van 90 gram ethanol of meer per dag.

Foetaal Alcohol Syndroom is geassocieerd met een verhoogde kans op diverse aangeboren afwijkingen, zoals een gespleten lip of gehemelte, afwijkingen aan hersenen, nieren en hart. De bevindingen zijn echter niet consistent. Waarschijnlijk is het risico verhoogd bij zwangere vrouwen die consumptiepieken van 60 gram ethanol hebben. De resultaten van twee patiënt-controlestudies naar het verband tussen alcoholgebruik in lagere hoeveelheden tijdens de zwangerschap en de geboorte van een baby met gespleten gehemelte of gespleten lip, waren niet consistent. Bij beide studies is echter geen informatie over binge drinking verzameld.

Het is denkbaar dat in de groepen vrouwen die een verhoogd risico lieten zien bij een relatief laag alcoholgebruik, sprake was van binge drinking afgewisseld door dagen waarop geen alcoholhoudende drank werd gebruikt. Het is echter ook denkbaar dat in andere groepen juist geen risicoverhogend effect werd gevonden bij een relatief laag gemiddeld alcoholgebruik, omdat het drinkpatroon niet is meegenomen in de analyses.

Er zijn geen overtuigende aanwijzingen dat gebruik van minder dan 60 gram ethanol per gelegenheid het risico van aangeboren afwijkingen verhoogt. Waarschijnlijk is het risico verhoogd bij een gemiddeld gebruik van 60 gram ethanol of meer per dag. Mogelijk is het risico ook bij lagere consumptieniveau's verhoogd, als er sprake is van binge drinking.

5.3 Foetaal gedrag

Onderzoek bij de mens

Bij eenmalige blootstelling aan 12 tot 30 gram ethanol in het derde trimester van de zwangerschap is bij de mens een tijdelijke onderdrukking van de foetale ademhalingsbewegingen waargenomen[155-158]. De foetale ademhalingsbewegingen verminderen de eerste 45 minuten na de consumptie van 0,25 gram ethanol per kilogram lichaamsgewicht en blijven vervolgens circa twee uur volledig afwezig[157,159,160]. Ook de foetale oogbewegingen verminderen, vooral tijdens de *rapid eye movement* of REM-slaap[160]. Prenatale blootstelling aan ethanol heeft geen effect op de beweeglijkheid van de foetus en de hartslag van foetus en moeder[157,160], noch op de doorstroming van de slagader in de

navelstreng[161]. Mulder en collega's vonden sterkere effecten als de alcohol genuttigd werd tijdens de actieve slaapperiode van het ongeboren kind dan tijdens de rustige slaapperiode[160]. Deze effecten worden mogelijk beïnvloed door effecten op het centrale zenuwstelsel.

Het is niet geheel duidelijk hoe ongunstig deze vermindering van de foetale ademhalingsbewegingen is. De ademhalingsbewegingen zijn van belang voor de ontwikkeling van de foetale longen[162]. Er zijn echter weinig tot geen aanwijzingen dat het Foetaal Alcohol Syndroom samengaat met een verhoogd risico van longproblemen bij de pasgeborene[145]. Bij premature baby's van moeders die maximaal twaalf uur na een behandeling met ethanol bevielen, is in één onderzoek een verhoogde incidentie van respiratoir disstresssyndroom geconstateerd[163], terwijl die incidentie in een ander onderzoek juist verlaagd was[164].

In een recent Iers onderzoek werden in zwangerschapsweek 18 tot 20 de spontane schokbewegingen van de foetus geregistreerd en in zwangerschapsweek 25 de schrikbewegingen van de foetus gedurende de eerste 4,5 seconden na een geluidsimpuls[165]. De uitkomsten van vijftig zwangere vrouwen die geen alcoholhoudende drank nuttigden, werden vergeleken met die van twintig vrouwen die gemiddeld 2,4 consumpties per week gebruikten (gemiddeld 3 tot 4 gram ethanol per dag). De vrouwen kregen geen ethanol of alcoholhoudende drank vlak voor de metingen; het gaat in dit onderzoek dus niet over acute effecten. De foetussen in de 'alcoholgroep' vertoonden meer spontane schokbewegingen dan die in de controlegroep (respectievelijk 1,35 [SD 1,56]) versus 0,04 [SD 0,20]). In de 'alcoholgroep' reageerden echter minder foetussen op de geluidsstimulus dan in de 'controlegroep' (respectievelijk 40% versus 70%). Deze schok- en schrikbewegingen zijn indicatief voor het functioneren van de hersenstam[166].

Dierexperimenteel onderzoek

Informatie over de onderliggende mechanismen is verkregen uit dierexperimenteel onderzoek. Bij schapen die aan het einde van de dracht één gram ethanol per kilogram lichaamsgewicht toegediend kregen, werd een inverse dosis-effectrelatie gevonden tussen de ethanolconcentratie in het foetale bloed en de frequentie van de ademhalingsbewegingen[167]. De gemiddelde arteriële bloeddruk, de zuurgraad van het bloed en de bloedgassen bleven ongewijzigd. Wel bleek de hersenactiviteit in de eerste drie uur na de blootstelling verminderd. De ademhalingsbewegingen bleven echter langduriger onderdrukt (negen uur).

Brien en Smith betogen dat prostaglandines waarschijnlijk een sleutelrol vervullen in het mechanisme[168]. Ethanol veroorzaakt namelijk een stijging van de concentraties van prostaglandines in het bloed[38]. Toediening van prostaglandines leidt tot een vermindering van de ademhalingsbewegingen, terwijl prostaglandinesynthetaseremmers zoals

indomethacine juist een toename van de ademhalingsbewegingen veroorzaken[168]. Na toediening van ethanol aan drachtige ooien (1 gram per kilogram lichaamsgewicht) en gelijktijdige toediening van indomethacine aan de foetus (2 gram per kilogram foetaal gewicht) namen de foetale ademhalingsbewegingen iets toe, terwijl de vermindering van de hersenactiviteit gelijk was aan die bij blootstelling aan ethanol zonder indomethacine[39]. Onderzoek bij schapen wijst erop dat dit effect van prostaglandines waarschijnlijk in de pons of medulla van de hersenstam gelokaliseerd is[36,169].

Conclusie

Eenmalig gebruik van 12 tot 30 gram ethanol door zwangere vrouwen in het derde trimester van de zwangerschap veroorzaakt een tijdelijke onderdrukking van de foetale ademhalingsbewegingen; lagere blootstellingen zijn niet onderzocht. Bij veelvuldige herhaling zou dat nadelig kunnen zijn voor de ontwikkeling van de longen, maar dat is niet overtuigend aangetoond. De resultaten van één onderzoek wijzen erop dat blootstelling aan gemiddeld 3 tot 4 gram ethanol per dag in het tweede trimester van de zwangerschap de foetale schok- en schrikbewegingen verandert. Beide effecten worden mogelijk in de hersenstam veroorzaakt.

De commissie concludeert dat eenmalige consumptie van 10 gram ethanol of meer in het derde trimester van de zwangerschap leidt tot een effect op de foetale ademhalingsbewegingen. Of een dergelijk effect ook optreedt bij een lagere dosis ethanol is onbekend. Er zijn aanwijzingen uit één onderzoek dat het gebruik van enkele consumpties per week (gemiddeld 1 tot 10 gram ethanol per dag) in het tweede trimester van de zwangerschap leidt tot veranderingen van de foetale schok- en schrikbewegingen.

5.4 Zwangerschapsduur

Onderzoek bij de mens

In twaalf prospectieve cohortstudies en één patiënt-controleonderzoek is nagegaan of alcoholgebruik tijdens de zwangerschap is geassocieerd met een kortere zwangerschapsduur. Twee cohortstudies laat de commissie buiten beschouwing, omdat bij afsluiting van de follow-up een substantieel deel van de onderzochte vrouwen nog niet was bevallen[170,171]. Vier andere cohortstudies worden buiten beschouwing gelaten, omdat de data-analyse niet of op onjuiste wijze rekening hield met verstorende variabelen [127,172-174].

Verschillende oudere publicaties beschrijven de toepassing van ethanol als weeënremmer bij een dreigende voortijdige bevalling[118,175-177]. Een voor de foetus gevaarlijk hoge inneming van ethanol blijkt de weeënactiviteit te kunnen remmen. Hoewel het

gebruik als weeënremmer strijdig lijkt met de mogelijke verkorting van de zwangerschapsduur, is het goed mogelijk dat deze effecten via totaal andere werkingsmechanismen tot stand komen. De commissie laat deze publicaties buiten beschouwing.

Bij de statistische analyses van deze studies is soms de zwangerschapsduur (een continue variabele) als uitkomstmaat gebruikt, soms de kans op vroeggeboorte (vroeggeboorte is een dichotome variabele) en soms beide variabelen. Bij vroeggeboorte vindt de bevalling plaats na minder dan 37 weken zwangerschap.

Veruit het grootste onderzoek op dit gebied betreft een cohort van 18 228 Deense vrouwen[178]. In dit onderzoek was de gemiddelde zwangerschapsduur 4 tot 5 dagen korter bij vrouwen met een alcoholgebruik van 17 gram ethanol of meer per dag. De vrouwen in deze hoogste consumptiecategorie hadden een verhoogd risico van vroeggeboorte: de *odds ratio* was 2,8 (95% betrouwbaarheidsinterval: 1,2 tot 6,1) voor consumptie van 17 gram ethanol of meer per dag in zwangerschapsweek 16. Onder vrouwen die dit niveau van alcoholgebruik rapporteerden in zwangerschapsweek 30 was de *odds ratio* voor vroeggeboorte 3,1 (95% betrouwbaarheidsinterval: 1,3 tot 7,4). Bij nadere analyse bleek het risico niet verhoogd onder de vrouwen die in de zestiende zwangerschapsweek 17 gram ethanol of meer per dag gebruikten, maar daarna hun alcoholgebruik minderden. Hieruit kan worden geconcludeerd dat het effect op de zwangerschapsduur vooral optreedt bij alcoholgebruik in het derde trimester van de zwangerschap.

Een onderzoek in een cohort van 2714 Amerikaanse vrouwen ondersteunt het beeld dat blootstelling in het derde trimester voor de zwangerschapsduur meer invloed heeft dan blootstelling in het eerste trimester. Het alcoholgebruik in de eerste zwangerschapsmaand was niet geassocieerd met de kans op vroeggeboorte, terwijl dat voor alcoholconsumptie in de zevende zwangerschapsmaand wèl het geval was. De kans op vroeggeboorte was in dit onderzoek echter verhoogd bij een aanzienlijk lagere alcoholconsumptie[179]. Bij een gemiddeld gebruik van 1 tot 3 gram ethanol per dag in zwangerschapsmaand 7 was de *odds ratio* voor vroeggeboorte 2,9 (95% betrouwbaarheidsinterval 1,6-5,1). Bij consumptie van 3 tot 8 gram per dag was deze 3,0 (95% betrouwbaarheidsinterval 1,3-6,7).

In twee kleinere cohorten is alleen het alcoholgebruik in de eerste helft, respectievelijk het eerste trimester van de zwangerschap bepaald. Deze studies geven geen informatie over het effect van alcoholgebruik in het derde trimester van de zwangerschap. Het eerste is een Amerikaans onderzoek onder 1233 zwangere vrouwen, waarin het gebruik van gemiddeld 10 gram ethanol of meer per dag in de eerste helft van de zwangerschap was geassocieerd met een verkorting van de zwangerschapsduur met ruim een week ten opzichte van vrouwen die geen alcoholhoudende drank dronken[180]. In het tweede onderzoek onder 901 Ierse zwangere vrouwen, vond de bevalling in de groep vrouwen die in

het eerste trimester van de zwangerschap 17 gram ethanol of meer per dag gebruikte gemiddeld 2,1 week eerder plaats dan in de groep die geen alcoholhoudende drank gebruikte[181].

In twee cohortstudies is geen verband gevonden tussen alcoholgebruik en zwangerschapsduur: een Nederlands onderzoek bij 3447 vrouwen die onder begeleiding waren van verloskundigen[42] en een Amerikaans onderzoek bij 413 adolescenten[182]. De commissie hecht weinig waarde aan het laatste onderzoek, omdat het onderscheidingsvermogen door de beperkte cohortgrootte erg laag is. Ook in het Nederlandse onderzoek is het onderscheidingsvermogen waarschijnlijk onvoldoende, omdat in het tweede en derde trimester van de zwangerschap respectievelijk slechts 8 en 10 vrouwen meer dan 7 gram ethanol per dag gebruikten.

In een recent goed uitgevoerd patiënt-controleonderzoek werden 502 vrouwen met een te vroeg geboren baby vergeleken met 1966 controlepersonen die na een zwangerschapsduur van 37 weken of meer waren bevallen van een baby met een adequaat geboortegewicht[183]. Vrouwen die in het eerste trimester van de zwangerschap gemiddeld 36 gram ethanol of meer per dag gebruikten, hadden een verhoogde kans op vroeggeboorte (*odds ratio*: 2,0; 95% betrouwbaarheidsinterval: 1,0 tot 4,5) in vergelijking met vrouwen die geen alcohol gebruikten. Voor het alcoholgebruik in het tweede en derde trimester van de zwangerschap waren de *odds ratio's* vrijwel gelijk, maar was het verband statistisch net niet significant. Uit analyses waarbij de te vroeg geboren baby's werden onderverdeeld in baby's met en zonder intra-uteriene groeivertraging, bleek het alcoholgebruik vooral geassocieerd te zijn met de combinatie van vroeggeboorte met intra-uteriene groeivertraging (*odds ratio* van 3,6 voor gebruik van gemiddeld 36 gram ethanol of meer per dag in het eerste trimester; 95% betrouwbaarheidsinterval: 1,3 tot 11,1).

Conclusie

Alcoholgebruik tijdens de zwangerschap lijkt de zwangerschapsduur te verminderen en de kans op vroeggeboorte te vergroten (bij vroeggeboorte wordt de baby na minder dan 37 zwangerschapsweken geboren). Er zijn vrij sterke aanwijzingen dat dit effect vooral wordt bepaald door het alcoholgebruik in het tweede of derde trimester van de zwangerschap. Het niveau van consumptie waarbij het effect optreedt, kan niet met zekerheid worden vastgesteld. De resultaten van één cohortonderzoek wijzen erop dat de kans op vroeggeboorte al zou toenemen bij een gemiddelde consumptie van 1 tot 8 gram ethanol per dag in het derde trimester van de zwangerschap, maar dit wordt door andere studies niet bevestigd. Wel consistent is de bevinding dat bij vrouwen die gemiddeld 17 gram ethanol of meer per dag gebruiken de zwangerschapsduur korter is en het risico van vroeggeboorte groter.

De commissie concludeert dat niet geheel duidelijk is of een gemiddelde consumptie van 1 tot 20 gram ethanol per dag leidt tot een verkorting van de zwangerschapsduur. Bij gebruik van 20 gram ethanol of meer per dag is wel een duidelijk effect gevonden. Het effect lijkt vooral op te treden bij alcoholgebruik in het tweede of derde trimester van de zwangerschap.

5.5 Foetale groei en geboortegewicht*

Onderzoek bij de mens

In deze paragraaf is nagegaan of het gebruik van alcoholhoudende drank invloed heeft op het voor zwangerschapsduur gecorrigeerde geboortegewicht. De resultaten zijn in twee typen te verdelen:

1 De uitkomstmaat is gecorrigeerd voor de zwangerschapsduur. Dat is het geval als baby's zijn verdeeld in twee groepen, op basis van de constatering of het geboortegewicht, gegeven de zwangerschapsduur, al dan niet te laag** is.
2 Het gebruik van het geboortegewicht als uitkomstmaat, waarbij in de statistische analyse – naast de correctie voor andere verstorende variabelen - is gecorrigeerd voor de zwangerschapsduur.

De commissie beoordeelde 29 cohortstudies naar het effect van alcoholgebruik door de zwangere vrouw op de groei van de foetus. Elf van deze studies zijn verder buiten beschouwing gelaten, omdat er sprake was van selectieve loss-to-follow-up[42,170], omdat bij de statistische analyse van de gegevens niet of onvoldoende gecorrigeerd was voor verstorende variabelen[173,184,185], omdat de gegevens niet op een voor deze paragraaf relevante wijze geanalyseerd werden[186-188], of door een combinatie van factoren[126,189,190]. De tekst van deze paragraaf is daarom op de resultaten van de 18 resterende cohortstudies gebaseerd[116,174,179-182,191-202].

Het grootste cohortonderzoek betrof gegevens van bijna 40 000 moeders die na een zwangerschapsduur van 37 tot 42 weken waren bevallen van één kind[201]. Twee tot zes maanden na de bevalling ontvingen de vrouwen een vragenlijst. Gevraagd werd onder meer hoeveel alcoholhoudende drank ze vóór de zwangerschap en in het derde trimester van de zwangerschap hadden gebruikt. Een laag geboortegewicht was gedefinieerd als

* Hier komen de aanwijzingen voor een verband tussen alcoholgebruik *tijdens* de zwangerschap en de foetale groei aan de orde. Uit de resultaten van één dierexperimenteel onderzoek blijkt dat de foetale groei mogelijk ook kan worden beïnvloed door alcoholgebruik *vóór* de zwangerschap; die aanwijzingen worden beschreven in paragraaf 4.3.

** Een te laag geboortegewicht is meestal gedefinieerd als een geboortegewicht beneden de tiende percentiel voor zwangerschapsduur van geslachtsspecifieke standaarden.

een geboortegewicht beneden de tiende percentiel voor zwangerschapsduur van ras-, geslachts- en pariteitsspecifieke standaarden. In dit onderzoek was de kans op een baby met een laag geboortegewicht in de groep vrouwen die in het derde trimester 24 gram ethanol of meer per dag gebruikte ruim verviervoudigd ten opzichte van de niet-gebruikers (*odds ratio:* 4,28; 95% betrouwbaarheidsinterval: 1,11 tot 16,61). Met de alcoholconsumptie vóór de zwangerschap werd geen verband gevonden. Ook was het risico verhoogd onder de vrouwen die in de maanden vóór de zwangerschap tenminste één *binge* hadden en gemiddeld 7 gram ethanol of meer per dag gebruikten (*odds ratio:* 2,24; 95% betrouwbaarheidsinterval: 1,25 tot 4,02). De hiervoor gepresenteerde analyseresultaten waren gecorrigeerd voor verstorende variabelen (rookgedrag, inkomen, leeftijd, opleidingsniveau, huwelijkse staat, gewicht voor de zwangerschap en woongebied). Die analyse kon niet worden uitgevoerd voor *binge drinking* in het derde trimester van de zwangerschap, omdat de groep alcoholgebruikers die één of meer keer in het derde trimester zes of meer glazen per gelegenheid gebruikte, te klein was.

Drie cohorten bevatten rond de 10 000 vrouwen[116,174,195]. In één hiervan, een Britse studie, was een gemiddelde consumptie van 10 tot 20 gram ethanol per dag in het eerste trimester van de zwangerschap geassocieerd met een significante verlaging van het geboortegewicht met 91 gram (95% betrouwbaarheidsinterval: –162 tot –20 gram); voor gebruik van 30 gram ethanol of meer was het gemiddelde effect op het geboortegewicht –152 gram (95% betrouwbaarheidsinterval: –228 tot –76 gram)[195]. In het EUROMAC onderzoek was het gebruik van 17 gram ethanol of meer per dag in het eerste trimester van de zwangerschap geassocieerd met een daling van het geboortegewicht met gemiddeld 66 gram (standaard error: 27,5 gram)[174]. In een Amerikaans onderzoek werd geen verband gevonden tussen het gebruik van 24 gram ethanol of meer in het eerste trimester van de zwangerschap en de kans dat het geboortegewicht van de baby lager was dan 2500 gram[116].

Twee cohorten bevatten 2500 tot 3000 vrouwen. Een van deze onderzoeken betrof een Amerikaans cohort[179]. Onder de vrouwen die in de eerste zwangerschapsmaand gemiddeld 3 tot 7 gram ethanol per dag gebruikten, was het risico van verminderde intra-uteriene groei lager dan onder vrouwen die in die periode géén alcohol gebruikten (*odds ratio:* 0,39; 95% betrouwbaarheidsinterval: 0,20 tot 0,76). Voor drie andere categorieën van alcoholgebruik in de eerste zwangerschapsmaand werd echter geen statistisch significant verband gevonden en het alcoholgebruik in de zevende zwangerschapsmaand was evenmin geassocieerd met de intra-uteriene groei. Het andere onderzoek betrof een Italiaans en een Brits cohort[196]. In deze studie was het gemiddelde alcoholgebruik tijdens de zwangerschap niet geassocieerd met het geboortegewicht, noch met de kans op een baby met een geboortegewicht lager dan 2500 gram.

De resterende studies hadden een cohortgrootte variërend van 149 tot 1425 baby's. In negen van deze studies werd een verband gevonden tussen alcoholgebruik en geboortegewicht; in de overige drie studies was er geen verband.

In vijf van de hierboven beschreven cohortstudies zijn de gegevens over het alcoholgebruik pas na de bevalling verzameld[116,180,188,196,201]. Hierdoor is het mogelijk dat de rapportagefouten met betrekking tot de alcoholconsumptie in de groep vrouwen met een ongunstige zwangerschapsuitkomst verschillen van die in de groep met een gunstige zwangerschapsuitkomst. Bestaande verbanden zouden daardoor gecamoufleerd of versterkt kunnen worden. Het verschil tussen de onderzoeksuitkomsten is hierdoor echter niet eenduidig verklaarbaar.

Enkele studies wijzen erop dat alcoholgebruik aan het einde van de zwangerschap mogelijk een sterker effect heeft op de foetale groei dan alcoholgebruik in het begin van de zwangerschap[182,194,198,201]. Maar ook in studies waarbij het alcoholgebruik alleen in het eerste trimester van de zwangerschap is bepaald werd een verband gevonden met de foetale groei[174,192,193,195].

Een effect van alcohol op de intra-uteriene groei zou in theorie gevolgen op de lange termijn kunnen hebben. De zogeheten Barker-hypothese stelt immers dat intra-uteriene groeirestrictie de kans verhoogt dat iemand op latere leeftijd chronische ziekten krijgt[203-207]. Deze Barker-hypothese is echter gebaseerd op intra-uteriene groeirestrictie in het algemeen. Bij experimenteel onderzoek in ratten is gebleken dat blootstelling aan een zeer hoge dosering ethanol tijdens de dracht (tweemaal daags 2 gram per kilogram lichaamsgewicht) leidt tot een verminderde glucosetolerantie-index en insulinegevoeligheidsindex op een leeftijd van 16 weken[208]. In de subgroep met intra-uteriene groeivermindering was bovendien sprake van verhoogde triglyceride-concentraties in plasma, lever en spierweefsel. Bij pups die intra-uterien niet waren blootgesteld aan ethanol, bleek ethanolblootstelling van de moeder tijdens de zoogperiode van dag 1 tot 21 na de geboorte (tweemaal daags 2 gram per kilogram lichaamsgewicht) eveneens te leiden tot verminderde glucosetolerantie en insulinegevoeligheid.

Dierexperimenteel onderzoek

Uit onderzoek bij ratten blijkt dat de effecten op de foetale groei vooral veroorzaakt worden door blootstelling in de derde en laatste week van de dracht[209]. Dagelijkse blootstelling aan drie gram ethanol per kilogram lichaamsgewicht veroorzaakte bij ratten een groeivertraging. In een later experiment hadden doseringen van 0,15 en 0,30 gram per kilogram geen effect[210].

Bij dit effect zouden verschillende mechanismen een rol kunnen spelen: een verminderde opname van essentiële aminozuren door de placenta[32,33], foetale ondervoeding[34], foetale hypoxie[35], of een verhoging van de concentraties van bepaalde prostaglandines[37].

Conclusie

De onderzoeksresultaten over het effect van alcoholgebruik tijdens de zwangerschap op de foetale groei zijn niet consistent. De meeste studies wijzen erop dat alcoholgebruik tijdens de zwangerschap de intra-uteriene groei kan verminderen en de kans op een baby met een laag geboortegewicht verhoogt. Eén van de zes grote studies leverde aanwijzingen voor een dosis-effectrelatie. Enkele studies vonden echter geen verband en in één onderzoek leek gebruik van gemiddeld 3 tot 7 gram ethanol in de eerste zwangerschapsmaand juist te beschermen tegen intra-uteriene groeirestrictie. Er zijn aanwijzingen dat vooral blootstelling aan ethanol in het tweede of derde trimester van de zwangerschap ongunstig is voor de foetale groei, maar ook dat verband is niet gevonden in alle studies waarin het verband met alcoholgebruik in verschillende trimesters van de zwangerschap is onderzocht.

De commissie concludeert dat niet zeker is of een gemiddeld alcoholgebruik in de zwangerschap van 10 tot 20 gram per dag de foetale groei remt. Bij consumptie van 20 gram ethanol of meer zijn er wel vrij sterke aanwijzingen dat dit effect optreedt.

5.6 Groei na de geboorte

Onderzoek bij de mens

De commissie vond zes publicaties naar het effect van prenatale blootstelling aan ethanol op lengte of gewicht op latere leeftijd[211-216]. De publicaties betroffen vier Amerikaanse cohorten. In drie van de vier cohorten waren kinderen van moeders met een hoger alcoholgebruik tijdens de zwangerschap doelbewust oververtegenwoordigd[211,213-216]. In alle publicaties is voor diverse verstorende variabelen gecorrigeerd, maar een correctie voor zwangerschapsduur is alleen gedaan in de twee publicaties over het Seattle-cohort[211,216]. In één andere studie werden baby's geboren na een zwangerschapsduur van minder dan 32 weken en baby's met een geboortegewicht van minder dan 1500 gram uitgesloten[215].

Jacobsen en collega's onderzochten 412 zwarte kinderen[215]. Gegevens over het alcoholgebruik van de moeder hadden betrekking op verschillende momenten tijdens de zwangerschap en het eerste jaar na de bevalling. In de statistische analyse is de noodzaak van

een correctie voor het alcoholgebruik na de bevalling overwogen. In dit onderzoek resulteerde prenatale blootstelling aan meer dan 60 gram ethanol per dag in significant lager gewicht en lengte op de leeftijd van een half jaar.

Cornelius en collega's onderzochten 345 kinderen van tienermoeders op zesjarige leeftijd[212]. Gegevens over de alcoholconsumptie van de moeders tijdens de zwangerschap waren verkregen in de vierde of vijfde maand van de zwangerschap, twee tot drie dagen en ook nog eens zes jaar na de bevalling. Prenatale blootstelling aan ethanol in het eerste trimester van de zwangerschap hield geen verband met gewicht, lengte of hoofdomtrek op zesjarige leeftijd. Bij de statistische analyse bleek een correctie voor het alcoholgebruik door de moeder zes jaar na de bevalling geen toegevoegde waarde te hebben. Blootstelling in het tweede trimester was significant geassocieerd met lengte: voor iedere 12 gram ethanol die de moeder dagelijks extra gedronken had, verminderde de lengte van het kind met drie centimeter. Voor blootstelling in het derde trimester werd een nog sterker verband gevonden: de lengte verminderde met zes centimeter per 12 gram ethanol. Ook was de tricepshuidplooi significant dunner.

Day en collega's onderzochten 668 kinderen, waarvan gegevens over het alcoholgebruik van de moeder in de drie trimesters van de zwangerschap verzameld waren[213]. Prenatale blootstelling aan ethanol was geassocieerd met een lager gewicht en met een kleinere lengte, hoofdomtrek en ooglidspleet op zesjarige leeftijd. Met al deze uitkomstmaten vertoonde blootstelling in het derde trimester van de zwangerschap een sterker verband dan blootstelling in het eerste trimester. Het alcoholgebruik door de moeder zes jaar na de bevalling was statistisch significant geassocieerd met de huidplooidikte. Prenatale blootstelling aan ethanol was in de studie van Day ook geassocieerd met een verminderde eetlust op een leeftijd van acht maanden en zes jaar. De score voor hongergevoel (gescoord door de moeder op een schaal van 0 tot 4) was significant geassocieerd met blootstelling aan ethanol in het eerste trimester van de zwangerschap. Die bevinding lijkt te passen bij het feit dat in het eerste trimester van de zwangerschap het honger- en verzadigingscentrum zich in de hersenen ontwikkelt. Het effect op de groei was echter niet geassocieerd met het effect op hongergevoel. Van deze kinderen werden er 610 ook op tienjarige leeftijd onderzocht[214]. Bij de statistische analyse is ook het gebruik van alcohol en drugs door de moeder tien jaar na de bevalling meegenomen. Dit bleek van invloed op het gewicht en de tricepshuidplooidikte van het kind en is dus in de statistische analyses van die twee uitkomstmaten meegenomen. Per 12 gram ethanol die de moeder dagelijks in het derde trimester dronk, was het gemiddelde effect op het gewicht -2,6 kilogram, op de lengte -1,6 centimeter, op de hoofdomtrek -6,1 millimeter en op de tricepshuidplooi -2,0 millimeter.

Barr en collega's onderzochten 462 baby's van acht maanden van de *Seattle Longitudinal Prospective Study on Alcohol and Pregnancy*[211]. In totaal 1529 moeders waren in de vijfde maand van de zwangerschap thuis geïnterviewd over onder meer het alco-

holgebruik. Voor de analyses is het alcoholgebruik voor vaststelling van de zwangerschap gebruikt. De baby's van vrouwen die het meeste dronken werden geselecteerd voor het onderzoek, evenals een controlegroep met baby's van niet-rokende en niet-drinkende vrouwen. In iedere categorie van alcoholconsumptie werden rokers en niet-rokers geselecteerd. Op de leeftijd van acht maanden bleek het gewicht en de lengte van de baby's statistisch significant geassocieerd met de prenatale blootstelling aan ethanol. Daarbij was een dosis-effectrelatie zichtbaar bij vergelijking van vier blootstellingsniveau's. Bij een gemiddelde consumptie van niet meer dan 3, 3-29, 30-60 en meer dan 60 gram ethanol per dag was het gemiddelde lichaamsgewicht acht maanden na de bevalling respectievelijk 8,79; 8,61; 8,58; en 8,48 kilogram. Het verband tussen prenatale blootstelling aan ethanol en lichaamsgewicht, bleek in dit cohort niet meer aanwezig bij de leeftijden 18 maanden en 4, 7 en 14 jaar[216]. In beide publicaties over dit Seattle-cohort is bij de statistische analyse niet gecorrigeerd voor het alcoholgebruik door de moeder na de geboorte.

Conclusie

In de vier beschikbare studies is gevonden dat baby's die prenataal aan ethanol zijn blootgesteld in het eerste levensjaar kleiner zijn in gewicht en lengte dan niet-blootgestelde baby's. In twee cohorten werd het effect op lichaamsomvang ook nog op zes- en tienjarige leeftijd waargenomen, in één cohort was het effect na het eerste levensjaar verdwenen. Twee van de vier onderzoeken hebben aanwijzingen opgeleverd dat het derde trimester van de zwangerschap voor dit effect de kritieke fase is. De mate van blootstelling waarbij het effect optreedt en de omvang van het effect variëren sterk tussen de studies. Het sterkste effect is gevonden in een onderzoek onder de baby's van tienermeisjes. In één onderzoek is nagegaan of het effect het gevolg zou kunnen zijn van een verstoorde ontwikkeling van het honger- en verzadigingscentrum in de hersenen, maar daarvoor zijn geen overtuigende aanwijzingen gevonden. In verschillende publicaties wordt geopperd dat het effect van prenatale blootstelling aan ethanol op het latere lichaamsgewicht tot stand komt via een vermindering van het aantal foetale lichaamscellen. Onduidelijk is in hoeverre de resultaten bepaald zijn door het alcoholgebruik door de moeder na de bevalling.

Er zijn vrij sterke aanwijzingen dat prenatale blootstelling aan 60 gram ethanol per dag de lichaamsomvang tot aan de puberteit kan verminderen. In twee van de vier cohorten werd een effect gevonden als de moeder tijdens de zwangerschap gemiddeld 12 gram ethanol per dag gebruikte. Onduidelijk is of een blootstellingsniveau tussen 10 en 60 gram ethanol per dag tot een verminderde lichaamsomvang leidt.

5.7 Psychomotorische ontwikkeling

Onderzoek bij de mens

Van verschillende groepen kinderen, waarvan gegevens over de prenatale blootstelling aan alcohol waren verzameld, is gedurende enkele jaren de psychomotorische ontwikkeling gevolgd. Het betreft veelal Amerikaanse cohorten, waarbij de kinderen in de regel uit de lage sociale klassen kwamen en tot de zwarte bevolkingsgroep behoorden. Bij de statistische analyse van de onderzoeksresultaten is in het algemeen gecorrigeerd voor sociaal-economische status.

Het Seattle-cohort is gevolgd tot 14 jaar[187,199,211,216-226]; het Detroit-cohort tot 8 jaar[227-230]; het Ottawa-cohort tot 6 jaar[231]; één EUROMAC-cohort (Roubaix) tot 4,5 jaar[232], het Pittsburgh-cohort tot 3 jaar[233]; drie EUROMAC-cohorten (Berlijn, Dundee en Odense) tot 18 maanden[234] en het Atlanta-cohort tot 12 maanden[235,236]. De Atlanta studie richtte zich vooral op een vergelijking tussen niet-blootgestelde kinderen en kinderen met het Foetale Alcohol Syndroom. De effecten van gebruik van één of enkele consumpties alcoholhoudende drank per dag of week zijn in dat cohort niet onderzocht. Zowel het Atlanta- als het Detroit-cohort betroffen vooral kinderen uit lage sociale klassen en de zwarte bevolkingsgroep.

Een aantal studies werd ongeschikt bevonden, op basis van de wijze waarop de proefpersonen werden geselecteerd[44,236,237], of omdat ethanol niet als genotmiddel maar als medicatie is gebruikt[118].

Testa[238] deed een meta-analyse van studies waarin met de Bayley-ontwikkelingstest de effecten van prenatale blootstelling aan ethanol op de ontwikkeling van de kinderen werd onderzocht. Negen prospectieve studies met gegevens van totaal 3585 kinderen voldeden aan de selectiecriteria. De ontwikkeling werd in deze onderzoeken getest bij een leeftijd tussen 6 en 26 maanden. In diverse studies was niet alleen sprake van het gebruik van alcoholhoudende drank, maar ook van cocaïne, marihuana en roken. In de meeste studies is voor deze verstorende variabelen gecorrigeerd.

De kinderen van vrouwen die tijdens de zwangerschap geen alcoholhoudende drank hadden gebruikt werden vergeleken met de kinderen van drie groepen vrouwen die in die periode wel drank gebruikten (tot 12 gram ethanol per dag, 12 tot 24 gram ethanol per dag en 25 gram ethanol of meer dag). De metingen waren niet alle op dezelfde tijdstippen verricht. De uitkomsten werden daarom naar meetmoment ingedeeld, namelijk zes tot acht maanden, twaalf tot dertien maanden en 18 tot 26 maanden.

Bij zes tot acht maanden en bij 18 tot 26 maanden werd geen significant verband gevonden tussen prenatale blootstelling aan ethanol en de ontwikkeling. Bij twaalf tot

dertien maanden was de mentale ontwikkelingsscore 4,8 punten lager bij kinderen van wie de moeders tijdens de zwangerschap dagelijks 12 gram ethanol of meer per dag gebruikten, ook na correctie voor verstorende variabelen.

De ontwikkeling na het tweede levensjaar is onderzocht in het Seattle-cohort, in een cohort uit Detroit[230] en in een Frans EUROMAC-cohort[232]. In deze drie cohorten zijn kinderen van zware drinkers doelbewust oververtegenwoordigd.

De groep van ongeveer 500 kinderen uit Seattle is het langst gevolgd: tot het veertiende levensjaar. De groep is geselecteerd uit 1592 vrouwen uit Seattle, waarbij de alcoholconsumptie in de eerste helft van de zwangerschap was vastgesteld aan de hand van interviews. In het Seattle-cohort waren zowel *binge drinking* als een gemiddelde consumptie van 24 gram ethanol of meer per dag geassocieerd met een minder goede uitkomst van diverse ontwikkelingstesten op latere leeftijd, waarmee aandacht, geheugen, IQ, reactievermogen, rekenvaardigheid, woordgebruik en korte termijn geheugen werd onderzocht. Voor de effecten op gedragsproblemen, leerproblemen, aandacht, geheugen, rekenvaardigheid en leesvaardigheid op veertien-jarige leeftijd werden dosis-effectrelaties gevonden, zonder duidelijke aanwijzingen voor een drempelwaarde beneden welke de blootstelling onschadelijk zou zijn[217,222,224,225].

De 506 kinderen uit het Detroit-cohort werden gedurende zes tot zeven jaar gevolgd[230]. Op die leeftijd vertoonden de kinderen van moeders die tijdens de gehele zwangerschap gemiddeld 5 gram ethanol of meer per dag hadden gebruikt vaker agressief of delinquent gedrag dan de kinderen zonder prenatale blootstelling aan ethanol (*odds ratio:* 1,7; 95% betrouwbaarheidsinterval: 1,0-3,2). De *odds ratio* voor delinquent gedrag was in die hoogste blootstellingsgroep 3,2 (95% betrouwbaarheidsinterval: 1,3-7,6). Bij splitsing van de prenataal aan ethanol blootgestelde groep in twee groepen (grenswaarde gemiddeld 7 gram ethanol per dag; met een gemiddelde consumptie van respectievelijk 2 en 19 gram per dag) was een dosis-effectrelatie zichtbaar. Voor delinquent gedrag was het verschil tussen de groepen met lage en hoge prenatale blootstelling aan ethanol statistisch significant, terwijl voor agressief gedrag het verschil tussen de kinderen van niet-drinkers en de groep met een lage prenatale blootgestelling aan ethanol statistisch significant was.

In een Frans EUROMAC-cohort, bestaande uit 160 kinderen van ongeveer 4,5 jaar uit Roubaix, is de neurologische ontwikkeling bepaald via de Touwen-test en de McCarthy scales[232,239]. Onder de kinderen van vrouwen die tijdens het eerste trimester van de zwangerschap gemiddeld 42 gram ethanol of meer per dag gebruikten, werden meer tekenen van lichte neurologische dysfunctie en een lagere *general cognitive index* (een maat voor het IQ) gevonden dan onder de kinderen van vrouwen die tijdens de zwangerschap minder of niet hadden gedronken. Voor het effect op de *general cognitive index*

werd geen dosis-effectrelatie gevonden[239], maar het onderscheidingsvermogen was door het beperkte aantal kinderen waarschijnlijk laag.

Eén publicatie beschrijft de resultaten van onderzoek aan het hersenweefsel van menselijke embryo's en foetussen[240]. Het betrof embryo's en foetussen van moeders die een incomplete spontane abortus of een abortus provocatus ondergingen, en embryo's die operatief werden verwijderd in verband met een buitenbaarmoederlijke zwangerschap of operatie. Het onderzoek betrof 44 embryo's (zwangerschapsduur tussen 5 en 12 weken) en drie foetussen (zwangerschapsduur 14 weken) waarvan de moeders tijdens de zwangerschap alcoholhoudende drank hadden gebruikt. Daarnaast waren er 16 controles die prenataal niet aan ethanol waren blootgesteld.

De aan ethanol blootgestelde embryo's en foetussen hadden een sterk verhoogd aantal afwijkingen in de hersenen en de ernst van de afwijkingen nam toe met de blootstelling. De embryo's en foetussen van vrouwen die tenminste vier dagen per week 80 tot 400 gram ethanol per dag gebruikten, hadden een abnormale hersenontwikkeling*. Van de vrouwen die twee tot viermaal per week 80 tot 160 gram ethanol per dag gebruikten, vertoonde 83% van het nageslacht hersenafwijkingen. Onder de vrouwen die één dag per week een *binge* van 80 tot 160 gram ethanol hadden was dit percentage 97% en onder de vrouwen die na de conceptie tenminste drie consumptiepieken van 28 tot 80 gram ethanol hadden gehad 29%. In die laatste groep betrof het relatief lichte afwijkingen. In de controlegroep werden geen hersenafwijkingen gevonden. Op basis van de laatste bevinding betwijfelt de commissie de kwaliteit van het onderzoek, mede omdat het onderzoek niet 'geblindeerd'** is uitgevoerd.

Dierexperimenteel onderzoek

Dierexperimenteel onderzoek heeft aangetoond dat prenatale blootstelling aan ethanol in de ontwikkelingsfase die overeenkomt met het derde trimester van de zwangerschap van de mens leidt tot microcephalie (klein hoofd). Daarbij blijkt de schadelijkheid van ethanol vooral te worden bepaald door de piekconcentratie in het bloed en minder door de totale blootstelling[24-28].

Bij ratten is een dosisafhankelijk effect op de verhouding tussen hersengewicht en lichaamsgewicht gevonden, waarbij het verband met de ethanolconcentratie in het bloed

---

* Het betrof verschillende typen hersenafwijkingen: primaire en secondaire dysrafie, agenesie van diencephalon, metencephalon of olfactory bulb, verstoringen in de corticale gelaagdheid (meervoudige cysten en plooiendie de ventriculaire holte vullen), hyperplastische plooiing van het cerebellum.

** In geval van 'blindering' weet de onderzoeker op het moment van beoordelen niet van welk embryo of welke foetus het weefsel afkomstig is. In deze publicatie wordt bij de beschrijving van de onderzoeksmethoden geen opmerking gemaakt of het onderzoek al dan niet 'geblindeerd' is uitgevoerd.

wat sterker was dan met de toegediende hoeveelheid ethanol in grammen per kilogram[241]. De ratten werden op dag 4-10 na de geboorte aan ethanol blootgesteld; deze periode komt wat hersenontwikkeling betreft overeen met het derde trimester van de zwangerschap van de mens. De verhouding tussen hersengewicht en lichaamsgewicht was statistisch significant verlaagd ten opzichte van de controlegroep in de groepen die tenminste 7,4 gram per kilogram hadden gekregen of die een ethanolconcentratie in het bloed hadden van tenminste 200 milligram.

In een vergelijkbaar experiment bij pasgeboren ratten leidden doseringen tot 4,0 gram per kilogram niet tot microcephalie, maar doseringen vanaf 4,5 gram per kilogram wel. Er was een sterk invers verband tussen de piekconcentratie van ethanol in het bloed en het hersengewicht (r = -.916). Op basis van vergelijkingen met eerder onderzoek concluderen de auteurs dat bij spreiding van de blootstelling over een kortere periode het effect op het hersengewicht bij lagere doseringen optreedt[47].

In ratten en muizen blijkt ethanol in dit ontwikkelingsstadium al bij een eenmalige blootstelling aan een hoge dosering afbraak van hersenweefsel door apoptose te veroorzaken (apoptose is geprogrammeerde celdood in de hersenen). De kritische periode is de fase van synapsvorming in de hersenen die bij de mens plaatsvindt vanaf zes maanden zwangerschap tot enkele jaren na de geboorte[242,243]. In sommige delen van het zenuwstelsel vindt de synapsvorming al eerder plaats: zo start deze in de retina aan het einde van het eerste of het begin van het tweede trimester[244]. Olney en collega's vonden de verhoogde apoptose al bij knaagdieren die éénmaal gedurende één uur een concentratie van 80 milligram ethanol per deciliter bloed hadden[244]. Naar schatting wordt die blootstelling bij een 'gemiddelde' vrouw bereikt na consumptie van 25 à 30 gram ethanol in een korte periode.*

Conclusie

Prenatale blootstelling aan alcohol is ongunstig voor de mentale ontwikkeling van het kind. Consumptie van gemiddeld 12 gram ethanol of meer per dag door de moeder tijdens de zwangerschap zou volgens een meta-analyse van cohortstudies leiden tot een lagere mentale ontwikkelingsscore op éénjarige leeftijd. De twee grootste prospectieve cohortstudies vonden aanwijzingen voor een dosis-effectrelatie bij de gevolgen voor de langere termijn (zes tot veertien jaar). Bij gebruik van gemiddeld 5 gram ethanol of meer per dag door de moeder tijdens de gehele zwangerschap werd een ongunstig effect op

* Omdat de concentratie een uur lang boven de drempelwaarde van 80 milligram per deciliter moet komen, en de gemiddelde afbraaksnelheid op 5-10 gram per uur wordt geschat, is de schatting gebaseerd op de blootstelling die tot een piekconcentratie van 85 milligram per deciliter leidt. Bij een vrouw met 30 liter (300 deciliter) lichaamswater (gemiddelde bij een lichaamsgewicht van 60 kilogram) wordt deze piekconcentratie naar schatting bereikt na consumptie van 85 mg/dl * 300 dl = 25500 mg = 26 gram ethanol in een korte periode.

het gedrag op zes- tot zevenjarige leeftijd gevonden. Op basis van onderzoek bij knaagdieren is geschat dat eenmalige blootstelling aan 25 à 30 gram ethanol of meer al kan leiden tot sterfte van zenuwcellen. Dat effect zou in het derde trimester van de zwangerschap vooral optreden in de foetale hersenen en in het tweede trimester in andere delen van het zenuwstelsel. Het vóórkomen van microcephalie wordt in dieren sterker bepaald door de ethanolconcentratie in het bloed dan door de gemiddelde alcoholconsumptie in grammen per kilogram lichaamsgewicht.

De commissie concludeert dat niet geheel duidelijk is of een gemiddelde consumptie van 1 tot 10 gram ethanol per dag langdurige gevolgen voor de psychomotore ontwikkeling van het kind kan veroorzaken. Waarschijnlijk is een gemiddeld alcoholgebruik van 10 gram ethanol of meer per dag ongunstig voor de ontwikkeling. Op basis van resultaten uit dierexperimenteel onderzoek wordt geschat dat gebruik van 25 à 30 gram ethanol per gelegenheid tot sterfte van zenuwcellen kan leiden, ook wanneer een zwangere vrouw slechts incidenteel een dergelijke hoeveelheid gebruikt. De effecten zijn sterker, naarmate de gemiddelde prenatale blootstelling en de consumptie per gelegenheid hoger is. Er zijn aanwijzingen dat het zenuwstelsel gedurende de gehele zwangerschap gevoelig is voor blootstelling aan ethanol.

5.8 Carcinogeniteit

De *International Agency for Research on Cancer* (IARC) classificeert stoffen op basis van hun carcinogeniteit. Alcoholhoudende drank is door deze organisatie geclassificeerd als voor de mens carcinogeen[245]. Ethanol wordt in het lichaam omgezet in aceetaldehyde. Aceetaldehyde is in proefdieren carcinogeen. Omdat onderzoek bij de mens niet beschikbaar is, besloot het IARC dat de carcinogeniteit van aceetaldehyde voor de mens niet met zekerheid kan worden vastgesteld. Daarom is aceetaldehyde door deze organisatie geclassificeerd als een voor de mens *mogelijk* carcinogene stof[246].

Bij het beantwoorden van de adviesvragen over ethanol stuitten de Commissie WGD (zie paragraaf 1.1) en de Commissie Matig Alcoholgebruik tijdens Zwangerschap en Lactatie op de vraag via welke mechanismen de carcinogeniteit van ethanol en aceetaldehyde tot stand komt. De beide commissies hebben deze beoordeling voorgelegd aan de Gezondheidsraadcommissie Beoordeling Carcinogeniteit van Stoffen. De Gezondheidsraad hanteert op basis van het werkingsmechanisme de volgende indeling van carcinogene stoffen[247]:

1 genotoxische carcinogenen
2 stochastisch werkende
3 niet-stochastisch werkende
4 niet-genotoxische carcinogenen

Genotoxische carcinogenen veroorzaken DNA-schade, terwijl niet-genotoxische carcinogenen op een andere wijze het kankerrisico verhogen. Een genotoxisch carcinogeen met een stochastisch werkingsmechanisme veroorzaakt direct DNA-schade (bijvoorbeeld door mutatie of deletie), terwijl de DNA-schade bij een niet-stochastisch werkingsmechanisme indirect tot stand komt (bijvoorbeeld via een verstoring van het *DNA-repair* mechanisme). Het onderscheid is van belang, omdat van genotoxische carcinogenen met een stochastisch werkingsmechanisme algemeen wordt aangenomen dat iedere blootstelling het kankerrisico verhoogt, terwijl genotoxische carcinogenen met een niet-stochastisch werkingsmechanisme en niet-genotoxische carcinogenen pas schadelijk zouden zijn als de blootstelling een bepaalde drempelwaarde overschrijdt.

Met betrekking tot ethanol laat het beschikbare onderzoek geen consistent beeld zien. De Commissie Beoordeling Carcinogeniteit van Stoffen concludeerde daarom dat niet kan worden uitgesloten dat ethanol een genotoxisch carcinogeen is met een stochastisch werkingsmechanisme, maar dat dit evenmin is aangetoond. Uit de evaluatie van het IARC over aceetaldehyde[246] blijkt dat aceetaldehyde een genotoxisch carcinogeen is met een stochastisch werkingsmechanisme.

Blootstelling tijdens de zwangerschap aan carcinogene stoffen zou kunnen leiden tot een verhoogd kankerrisico op jonge leeftijd. Hoewel in de literatuur enkele gevallen zijn gepubliceerd van jonge kinderen met Foetaal Alcohol Syndroom die kanker hadden, is er geen bewijs dat die combinatie aan iets anders dan toeval moet worden toegeschreven[145]. In een patiënt-controleonderzoek werd geen verband gevonden tussen het optreden van leverblastoom op kinderleeftijd en de prenatale blootstelling aan ethanol[248].

In één onderzoek is nagegaan of alcoholgebruik tijdens de zwangerschap leidt tot een toename van het aantal *Sister Chromatide Exchanges* (SCE)[249]. SCE's vormen een aanwijzing voor genotoxiciteit met een stochastisch werkingsmechanisme. In het bloed van negen vrouwen die 'matige tot excessieve hoeveelheden'* alcoholhoudende drank gebruikten (de 'alcoholgroep') werden ruim 20% meer SCE's aangetroffen dan onder 53 vrouwen die niet of nauwelijks dronken. In het navelstrengbloed van hun baby's was echter slechts sprake van een lichte en statistisch niet-significante stijging van de hoeveelheid SCE's. Alle vrouwen in de 'alcoholgroep' waren rokers en de meeste van hen gebruikten bovendien drugs. Het effect op de frequentie van SCE's in het maternale bloed kan daarom het gevolg zijn van de blootstelling aan ethanol, andere drugs, sigarettenrook, of een combinatie van deze blootstellingen. Van de 53 vrouwen die niet of nauwelijks alcoholhoudende drank gebruikten, rookten er 30 niet en 23 wel. De frequentie van SCE's verschilde niet tussen deze twee groepen.

* Het alcoholgebruik is niet nader gekwantificeerd.

Op basis van de beschikbare wetenschappelijke kennis kan niet worden uitgesloten dat ethanol een genotoxisch carcinogeen is met een stochastisch werkingsmechanisme. Dat zou betekenen dat iedere blootstelling het kankerrisico verhoogt. Er is echter weinig onderzoek naar de mogelijk carcinogene werking van ethanol *in utero*. De beschikbare studies geven geen aanwijzingen voor een carcinogeen effect.

5.9 Gevoeligheid voor verslaving

Onderzoek bij de mens

In één prospectief cohortonderzoek werd een statistisch significant verband gevonden tussen prenatale blootstelling aan ethanol en het optreden van problemen met alcoholgebruik op jong-volwassen leeftijd[250]. Het onderzoek betreft het Seattle-cohort (zie paragrafen 5.6 en 5.7). De statistische analyses werden gecorrigeerd voor diverse verstorende variabelen, waaronder het roken van sigaretten, het gebruik van caffeïne, medicijnen en drugs door de moeder tijdens de zwangerschap, en het gebruik van alcoholhoudende drank en drugs door beide ouders en het vóórkomen van problemen met alcoholgebruik in de familie, bepaald op verschillende momenten tijdens de jeugd van de kinderen. Op 21-jarige leeftijd werd het alcoholgebruik in het cohort bepaald, evenals de score op de *Alcohol Dependence Scale. Binge drinking* (het gebruik van meer dan 60 gram ethanol per gelegenheid) door de moeder vóór of tijdens de zwangerschap was geassocieerd met een verdrievoudiging van het risico dat het kind op 21-jarige leeftijd aan alcoholgebruik gerelateerde problemen had.

Dierexperimenteel onderzoek

Bij mannetjes- en vrouwtjesratten verhoogt blootstelling aan 2 gram ethanol per kilogram lichaamsgewicht aan het einde van de dracht de vrijwillige ethanolconsumptie op de veertiende dag na de geboorte[251]. Bij vrouwtjesratten (maar niet bij mannetjesratten) werd dit effect ook bij een lagere dosering (1 gram per kilogram) gevonden op de achtentwintigste dag na de geboorte (ontwikkelingsstadium overeenkomstig met de adolescentie bij de mens). De alcoholconsumptie op de veertiende dag werd door die lagere dosering niet beïnvloed. Als gelijktijdig met ethanol tijdens de dracht ook naloxone* werd toegediend bleek het effect te verminderen.

Prenatale blootstelling van Wistar-ratten aan ethanol blijkt invloed te hebben op de perinatale motorische activiteit in aanwezigheid van alcoholgeur[252]. Op dag 17-20 van

* Naloxone is een niet-selectieve opioïde antagonist waarvan wordt verondersteld dat deze ingrijpt in het werkingsmechanisme van ethanol.

de dracht kregen de moederratten dagelijks 0, 1 of 2 gram ethanol per kilogram lichaamsgewicht toegediend. Vlak na de geboorte bleek de aanwezigheid van alcoholgeur de activiteit van de pups die prenataal aan ethanol waren blootgesteld, significant te verlagen. De commissie is echter van mening dat de tijdspanne tussen de prenatale blootstelling en de postnatale test te kort is om te bepalen of het een blijvend effect betreft dan wel een nawerking van de prenatale blootstelling. Dit zelfde bezwaar geldt ook voor een aantal andere studies van dezelfde onderzoeksgroep[253-255]

Rockman en collega's onderzochten het effect van ethanol in het dieet van drachtige ratten gedurende elk trimester of alle trimesters van de dracht in vergelijking met twee controlegroepen[256]. Mannelijke nakomelingen kregen op dag 30 na de geboorte 1 gram ethanol per kilogram toegediend. Alleen de ratten die uitsluitend in het tweede trimester aan ethanol waren blootgesteld vertoonden een verhoogde motorische activiteit.

Becker en collega's onderzochten bij C3H/He muizen het effect van prenatale blootstelling aan ethanol op de reactie op ethanol drie maanden na de geboorte [257]. De moederdieren hadden gedurende dag 6-18 van de dracht een voeder gekregen waarvan 25% van het energetisch gehalte door ethanol werd geleverd. Op een leeftijd van 90 dagen vertoonden de prenataal aan ethanol blootgestelde mannelijk nakomelingen en de twee controlegroepen na blootstelling aan 1,5 gram ethanol per kilogram een significant verhoogde motorische activiteit (+120-143%). In beide groepen verminderde apomorfine (een dopamine receptor agonist) deze motorische activiteit, maar dat effect was in de prenataal aan ethanol blootgestelde groep aanzienlijk minder sterk. De auteurs concluderen hieruit dat prenatale blootstelling aan ethanol een langdurige verandering van de gevoeligheid van de centrale dopaminereceptor kan veroorzaken.

Weatherby en collega's deden een vergelijkbare studie met ethanol en clonidine – een alpha 2 adrenoreceptoragonist –, en vonden vergelijkbare langetermijneffecten van prenatale blootstelling aan ethanol op het catecholaminesysteem van het brein[258].

Conclusie

Er zijn aanwijzingen uit één recent onderzoek bij de mens dat prenatale blootstelling aan ethanol de kans op alcoholgerelateerde problematiek op latere leeftijd vergroot. Een aantal dierexperimentele studies wijzen erop dat prenatale blootstelling aan ethanol de vrijwillige consumptie van ethanol en het effect van ethanol op de motoriek voor kortere of langere tijd na de geboorte verandert, mogelijk via blijvende veranderingen van neurotransmissiesystemen in de hersenen.

5.10 Conclusies

Alcoholgebruik tijdens de zwangerschap veroorzaakt acute veranderingen van het foetale gedrag die wijzen op een tijdelijk effect op het functioneren van de foetale hersenstam. Ook leidt alcoholgebruik tijdens de zwangerschap waarschijnlijk tot meer intra-uteriene sterfte, een kortere zwangerschapsduur, verminderde foetale groei, een minder goede ontwikkeling van de foetale hersenen en een minder goede psychomotorische ontwikkeling van het kind. Mogelijk kan alcoholgebruik in de zwangerschap ook leiden tot een langdurige vermindering van de lichaamsomvang en een verhoogde gevoeligheid voor het ontwikkelen van aan alcoholgebruik gerelateerde problematiek op latere leeftijd. Bij hoge prenatale blootstelling kunnen bij het kind specifieke gelaatstrekken en aangeboren afwijkingen voorkomen. De mogelijkheid dat ethanol een genotoxisch carcinogeen is met een stochastisch werkingsmechanisme kan niet worden uitgesloten; in dat geval zou iedere blootstelling schadelijk zijn. Er zijn echter geen aanwijzingen voor een carcinogene werking van ethanol voor de geboorte.

De aard en omvang van de effecten zijn afhankelijk van de mate van blootstelling. Effecten op het foetale gedrag, intra-uteriene sterfte en psychomotorische ontwikkeling lijken al bij de laagste consumptieniveau's op te treden. Bij een iets hoger gemiddeld consumptieniveau zijn effecten op foetale groei en zwangerschapsduur gevonden. De aangeboren afwijkingen en specifieke gelaatskenmerken treden mogelijk alleen op bij vrouwen die zes glazen of meer per gelegenheid drinken.

De effecten zijn verder afhankelijk van het moment van blootstelling. De hersenen van embryo en foetus lijken in ieder stadium van de zwangerschap gevoelig voor blootstelling aan ethanol. Voor aangeboren afwijkingen is het eerste trimester de kritische periode. Voor de foetale groei en de zwangerschapsduur lijkt blootstelling in het tweede of derde trimester van de zwangerschap juist een grotere risicofactor dan blootstelling in het eerste trimester.

Hoofdstuk **6**

Effecten van alcoholconsumptie bij borstvoeding

In dit hoofdstuk staat centraal wat uit wetenschappelijk onderzoek bekend is over de effecten die kunnen optreden bij een kind wanneer een vrouw borstvoeding geeft en tevens matig alcohol gebruikt. De commissie bespreekt achtereenvolgens de invloed op de productie en consumptie van moedermelk, de acute gevolgen van ethanol en invloed op de psychomotorische ontwikkeling.

6.1 Productie en consumptie van moedermelk

Onderzoek bij de mens

Mennella en collega's deden drie gecontroleerde en gerandomiseerde interventie-studies met dezelfde interventie[80,259,260]. Lacterende vrouwen werden op twee dagen getest, met een tijdsinterval van een week. De helft van de vrouwen kreeg op de eerste testdag een glas sinaasappelsap (de 'controledag') en op de andere testdag sinaasappelsap waaraan 0,3 gram ethanol per kilogram lichaamsgewicht was toegevoegd (de 'ethanoldag'). De andere helft begon met de 'ethanoldag' en eindigde met de 'controledag'.

Het eerste onderzoek werd uitgevoerd bij twaalf lacterende vrouwen. Zij kolfden bij aankomst in het onderzoeksinstituut circa 15 ml moedermelk en kregen daarna sinaasappelsap, al dan niet aangevuld met ethanol[80]. Een half uur en 1, 2 en 3 uur na het drinken kolfden zij opnieuw circa 15 ml moedermelk. Met de afgekolfde moedermelk werd de ethanolconcentratie bepaald en werd een geurtest uitgevoerd door een panel van 17 vol-

wassenen. De veranderingen van de geur bleken parallel te verlopen aan de concentratieveranderingen.

De baby's werden tijdens de ochtend van het onderzoek op de voor hen gebruikelijke wijze gevoed. De onderzoekers maten de moedermelkconsumptie in deze drie uren en bepaalden bovendien hoeveel tijd de baby aan de borst was, hoeveel voedingen de baby gebruikte en hoe vaak de baby zoog per voeding. Op de ethanoldag dronken 11 van de 12 baby's minder dan op de controledag; gemiddeld was het verschil 23%. De zuigfrequentie in de eerste minuut van de voedingen was op de ethanoldag hoger dan op de controledag. Het totaal aantal zuigbewegingen van de baby verschilde echter niet tussen de twee testdagen, evenmin als het aantal voedingen en de tijd dat het kind aan de borst was.

Het effect op de moedermelkconsumptie bleek reproduceerbaar: in een nieuw onderzoek bij 12 lacterende vrouwen was de moedermelkconsumptie in de eerste drie uur na de ethanolconsumptie door de moeder gemiddeld 21% lager dan op de controledag[260]. In dit onderzoek bleek daarna echter een gedeeltelijke compensatie van het effect plaats te vinden, zodat de totale consumptie gedurende de eerste 15 uur na het ethanolgebruik 7,3% lager was dan op de controledag.

In het derde onderzoek werd via het volledig leegkolven van beide borsten vlak voor en twee uur na het drinken van de sinaasappelsap met of zonder ethanol bepaald hoe groot het effect op de melkproductie was[259]. Op de ethanoldag was de melkproductie gemiddeld 9,3% lager dan op de controledag.

Een vierde onderzoek van Mennella werd uitgevoerd bij 40 lacterende vrouwen[261]. Afgekolfde moedermelk (zonder ethanol) werd in twee gelijke delen gesplitst. Aan de helft van de moedermelk werd ethanol toegevoegd in een concentratie die ook bereikt wordt één uur na de interventie in de andere studies van deze onderzoeker (32 milligram per deciliter). Gedurende vier periodes van 60 seconden gaven de moeders hun baby afwisselend een fles met moedermelk met ethanol (E) of een fles met gewone moedermelk (M); in de volgorde EMME of MEEM. De baby's dronken gemiddeld meer en zogen vaker van de fles moedermelk met ethanol dan van de fles met gewone moedermelk. Het effect op de zuigfrequentie was sterker naarmate het alcoholgebruik van de moeder lager was. De moeders die aan het onderzoek deelnamen dronken gemiddeld 5,3 (variërend van 0 tot 20) alcoholhoudende drankjes per maand. De blootstelling tijdens de zwangerschap was niet aantoonbaar van invloed op het effect.

Dierexperimenteel onderzoek

De productie van moedermelk en de toeschietreflex worden gereguleerd door hormonen die vrijkomen als de baby drinkt. Bij ratten blijkt dat ethanolconsumptie tot gevolg heeft

dat de prolactine- en oxytocine-afgifte tijdens het drinken van de pup afneemt[262,263]. Dit kan een verklaring vormen voor de vermindering van de moedermelkproductie.

Conclusie

Consumptie door de moeder van 0,3 gram ethanol per kilogram lichaamsgewicht (15 tot 20 gram ethanol) heeft tot gevolg dat de baby in de daarop volgende drie uur gemiddeld 21-23% minder moedermelk drinkt. Er zijn aanwijzingen dat de baby dit in de daarop volgende twaalf uur gedeeltelijk compenseert door dan meer te gaan drinken. Of het effect ook optreedt bij een lagere alcoholconsumptie is niet onderzocht en evenmin is onderzocht of de omvang van het effect verandert door regelmatig of dagelijks alcoholgebruik. Het effect wordt geheel of gedeeltelijk veroorzaakt door een vermindering van de melkproductie. Baby's lijken de smaak van moedermelk met alcohol te prefereren boven gewone moedermelk, maar dit effect vermindert of verdwijnt als de moeder regelmatig alcohol gebruikt.

6.2 Slaap-waakpatroon van de zuigeling

Onderzoek bij de mens

Mennella en collega's deden twee gerandomiseerde en gecontroleerde interventie-studies naar het effect van alcoholgebruik door de lacterende vrouw op het slaapgedrag van haar baby. Het eerste onderzoek werd uitgevoerd bij 13 moeders en hun baby's[264], het tweede onderzoek bij 23 moeder-babyparen[265]. In beide studies kreeg de baby op één van twee testdagen 100 ml afgekolfde moedermelk waaraan ethanol was toegevoegd in een concentratie van 32 milligram per deciliter (de 'ethanoldag'). Dat is de concentratie die ook bereikt wordt één uur nadat de moeder 0,3 gram ethanol per kilogram lichaamsgewicht heeft gedronken. Op de andere testdag kreeg de baby 100 ml afgekolfde moedermelk (de 'controledag'). In de eerste 3,5 uur na ethanolconsumptie blijkt de actieve ('rapid eye movement' of REM) slaap van de baby af te nemen[264,265]. De actieve slaap neemt echter in de daaropvolgende 20,5 uur juist weer toe[265].

Conclusie

De commissie concludeert dat blootstelling aan ethanol via de borstvoeding het normale slaap-waakpatroon van de baby kan verstoren. Het effect treedt op als de moeder één uur na consumptie van 15 tot 20 gram ethanol borstvoeding geeft. Een lager blootstellingsniveau is niet onderzocht.

6.3 Psychomotorische ontwikkeling

Onderzoek bij de mens

Little en collega's beschrijven een onderzoek bij 400 baby's die drie of meer maanden moedermelk hadden gekregen[266]. Rond de eerste verjaardag werd bij de kinderen de Bayley-ontwikkelingstest uitgevoerd. Gebruik van 15 gram ethanol of meer per dag door de moeder tijdens de lactatieperiode bleek – na correctie voor relevante verstorende variabelen, waaronder het alcoholgebruik tijdens de zwangerschap – significant samen te hangen met een verlaagde motorische index (5 punten). Ethanol was niet van invloed op de 'mental developmental index'.

In een poging de voorgaande resultaten te bevestigen, werd bij 915 kinderen op de leeftijd van 18 maanden de Griffith mentale ontwikkelingsscore vastgesteld[267]. De moeders werden ingedeeld in vijf categorieën van alcoholgebruik. In dit onderzoek bestond er geen verband tussen het alcoholgebruik van de moeder – na correctie voor diverse verstorende variabelen – en het IQ van haar kind.

In beide studies is geen informatie verzameld over het moment van alcoholgebruik ten opzichte van de momenten waarop de moeders borstvoeding gaven.

Dierexperimenteel onderzoek

In paragraaf 5.7 werd al aangegeven dat bij knaagdieren die eenmaal gedurende één uur een concentratie van 80 milligram ethanol per deciliter bloed hadden, een verhoogde sterfte van hersencellen via apoptose is geconstateerd[244]. Dat effect zou optreden in de fase van synapsvorming in de hersenen, die bij de mens start in het derde trimester van de zwangerschap en voortduurt in de eerste twee jaren na de geboorte. Op basis van deze gegevens zou bij een 'gemiddelde' pasgeboren baby van 3,5 kilogram hersenschade kunnen optreden na eenmalige blootstelling aan twee gram ethanol.[*] Een dergelijke blootstelling kan echter niet via de moedermelk bereikt worden, omdat de concentratie in het maternale bloed dan ver boven de dodelijke dosis zou moeten uitstijgen.[**]

---

* Omdat de concentratie een uur lang boven de drempelwaarde van 80 milligram per deciliter moet komen, en de gemiddelde afbraaksnelheid op 3-5 gram per uur wordt geschat, is de schatting gebaseerd op de blootstelling die tot een piekconcentratie van 83 milligram per deciliter leidt. Bij een baby met 2,5 liter (25 deciliter) lichaamswater (70% van 3,5 kilogram lichaamsgewicht) wordt deze piekconcentratie naar schatting bereikt na consumptie van 83 mg/dl * 25 dl = 2075 mg = 2 gram ethanol in een korte periode.

** Stel de baby drinkt in korte tijd 200 milliliter moedermelk. Om via deze hoeveelheid moedermelk 2 gram ethanol binnen te krijgen, zou de concentratie ethanol in de moedermelk (en dus ook in het maternale bloed) 2 gram gedeeld door 0,2 liter is 10 gram per liter moeten bedragen. Een concentratie van 4 gram per liter is echter al dodelijk[268,269].

Conclusie

De commissie concludeert op basis van de twee studies bij de mens dat er geen overtuigende aanwijzingen zijn dat alcoholgebruik door moeders die borstvoeding geven schadelijk is voor de psychomotorische ontwikkeling van hun baby's.

6.4 Conclusies

Tijdens de lactatieperiode is in de eerste uren na consumptie van alcoholhoudende drank de productie van moedermelk verminderd en het slaap-waakpatroon van de baby verstoord. In de daarop volgende uren worden deze effecten deels gecompenseerd. De effecten zijn aangetoond na gebruik van 15 tot 20 gram ethanol. Of een lagere inneming ook leidt tot deze ongewenste effecten is niet onderzocht.

Hoofdstuk **7**

Mogelijke voorlichtingsstrategieën

In de vorige hoofdstukken is vastgesteld dat alcoholgebruik door de moeder tijdens zwangerschap en lactatie ongewenste effecten kan hebben op het kind. In dit hoofdstuk beoordeelt de commissie de effectiviteit van voorlichtingsstrategieën om het alcoholgebruik tijdens de zwangerschap te verminderen, en gaat daarbij na of er eventuele ongewenste neveneffecten zijn.

De beste manier om de effectiviteit van voorlichtingsstrategieën te onderzoeken, is via gerandomiseerd en gecontroleerd interventie-onderzoek. Bij massamediale voorlichting kan een dergelijk onderzoeksprotocol echter niet gerealiseerd worden, omdat het niet mogelijk is een controlegroep te realiseren die niet wordt bereikt met de voorlichtingsboodschappen. Hoewel deze belemmering niet geldt voor andere typen voorlichting, is dit type onderzoek helaas schaars. Via de review van Jepson[270] heeft de commissie drie gerandomiseerde en gecontroleerde interventie-studies gevonden[271-273].

Bij de meeste studies die in dit hoofdstuk zijn beschreven, is het verschil tussen de situaties vóór en na de voorlichtingscampagne beschreven. Die onderzoeksopzet is minder goed dan die van de gerandomiseerde en gecontroleerde interventie-studie, omdat onbekend blijft of (een deel van) de verandering ook zou hebben plaatsgevonden zonder de voorlichtingscampagne.

Een ander probleem is dat vrijwel alle studies in de Verenigde Staten zijn verricht. Door de culturele verschillen zijn de resultaten niet zonder meer te projecteren op de Nederlandse situatie.

In de volgende paragrafen onderscheidt de commissie drie typen voorlichting:

1 Voorlichting aan de gehele bevolking (universele preventie)
2 Voorlichting aan specifieke groepen (selectieve preventie)
3 Voorlichting aan zwangere vrouwen met een risicovolle alcoholconsumptie (geïndiceerde preventie).

7.1 Voorlichting aan de hele bevolking (universele preventie)

Wat weten we over de effectiviteit van voorlichting aan de hele bevolking? De effecten van grootschalige mediacampagnes zijn moeilijk vast te stellen. Ervaringen in de Verenigde Staten geven wel enige informatie[274] en wijzen op een effect. Aangezien er geen controlegroepen zijn, kan echter niet met zekerheid gezegd worden dat de gevonden verschillen zijn toe te wijzen aan de onderzochte campagnes.

Streissguth en collega's vonden veranderingen in het drink- en rookgedrag van zwangere vrouwen over een periode van zes jaar die volgde op de eerste Amerikaanse publicatie over het Foetaal Alcohol Syndroom (FAS)[275]. Tussen 1974/1975 en 1980/1981 nam het percentage vrouwen dat rond de eerste zwangerschapscontrole aangaf alcoholhoudende drank te gebruiken af van 81% naar 42%. Ook het percentage vrouwen dat vóór de zwangerschap alcoholhoudende drank gebruikte was afgenomen: van 80% naar 65%. Onder de vrouwen die tijdens de zwangerschap alcoholhoudende drank gebruikten, was het percentage zware drinkers gelijk gebleven.

Volgens Waterson en Murray-Lyon[274] zijn vergelijkbare effecten zichtbaar in een studie van Kuzma en Kissinger[276] onder meer dan 12 000 vrouwen over een vier jaar durende periode in Californië. Volgens Waterson en Murray-Lyon was er in de betreffende periode veel publiciteit over de effecten van alcoholgebruik op de foetus[274]. Kuzma en Kissinger[276] rapporteren over deze periode een toename in het percentage vrouwen dat tijdens de gehele zwangerschap geen alcoholhoudende drank gebruikt van 14,9% in 1974 naar 18,7% in 1978. Ook steeg het percentage vrouwen dat in het geheel niet dronk van 26,1% naar 33,7%. Het percentage vrouwen dat tijdens de gehele zwangerschap 56 gram ethanol* of meer per dag gebruikte, veranderde echter weinig (1,8% in 1974; 1,2% in 1978). Algemene publieksvoorlichting blijkt weinig invloed te hebben op het drinkgedrag van vrouwen met de hoogste kans op kinderen met alcoholgerelateerde afwijkingen[277,278].

De effectiviteit hangt samen met het type campagne. Publiekscampagnes met een niet-moralistische benadering bleken de attitudes ten aanzien van het alcoholgebruik tijdens de zwangerschap te veranderen[279,280]. Angstaanjagende boodschappen en boodschappen die geen informatie gaven over hoe gedrag veranderd kan worden, bleken

* 56 gram ethanol is de hoeveelheid die in 5½ Nederlandse standaard horecaglazen alcoholhoudende drank zit.

daarentegen geen effect te hebben op de mate waarin vrouwen zich bewust waren van het risico van Foetaal Alcohol Syndroom en Foetale Alcohol Effecten en evenmin op het drinkpatroon[278,281].

Ook de vorm van de informatie-overdracht heeft invloed. In een gerandomiseerde en gecontroleerde interventie-studie werd het belang van eenvoud van voorlichtingsteksten ter ontmoediging van alcoholgebruik tijdens de zwangerschap getest bij 252 vrouwen uit voornamelijk de lage sociaal-economische klasse. Het voorlichtingsmateriaal was zowel in het Engels als in het Spaans beschikbaar. Onder de Engelstalige vrouwen bleken teksten geschreven voor een laag leesniveau in vergelijking tot teksten met een hoog leesniveau gunstiger effecten te hebben op kennis, houding en voorgenomen gedrag. Onder de Spaanstalige vrouwen had het leesniveau echter geen invloed op de effectiviteit. De auteurs concluderen dat schriftelijk voorlichtingsmateriaal gemakkelijk leesbaar moet zijn[272].

Waarschuwingen op etiketten van drankflessen

In november 1989 werd in de VS de wet van kracht die vereist dat de etiketten van alle alcoholhoudende drankflessen voorzien worden van een waarschuwingsboodschap, waaronder een waarschuwing voor zwangere vrouwen:

"Government warning: (1) According to the Surgeon General, women should not drink alcoholic beverages during pregnancy because of the risk of birth defects. (2) Consumption of alcoholic beverages impairs your ability to drive a car or operate machinery and may cause health problems".

Deze strategie beoogt alle alcoholgebruikers te bereiken. Het gewenste effect wordt echter alleen bereikt als de vrouw zelf haar drankje inschenkt, daarbij het etiket opmerkt, de boodschap leest, begrijpt, onthoudt, en van invloed laat zijn op haar gedrag.

De effectiviteit van de waarschuwing op het etiket van Amerikaanse drankflessen is uitgebreid onderzocht[280].

In de *Detroit Study of Pregnant Women* is het effect van de waarschuwing op het etiket getest in een populatie die nauwelijks in aanraking komt met andere publieke voorlichtingsactiviteiten: 3572 Afro-Amerikaanse vrouwen uit de binnenstad met een laag inkomen. Onder vrouwen die minder dan 14 gram ethanol* per dag gebruikten, bleek het alcoholgebruik tijdens zwangerschap in dezelfde periode statistisch significant te verminderen. Het effect was echter zeer bescheiden: gemiddeld 1,4 gram ethanol per week.

* 14 gram ethanol is de hoeveelheid die in 1½ Nederlands standaard horecaglas alcoholhoudende drank zit.

Het alcoholgebruik van vrouwen die dagelijks 15 gram ethanol of meer dronken veranderde niet.

Onderzoeksresultaten van de *US Centers for Disease Control (CDC)* wijzen erop dat het percentage vrouwen dat tijdens de zwangerschap alcoholhoudende drank gebruikt tussen 1991 en 1995 aanzienlijk toenam[282].

In deze studies bleek een aanzienlijk deel van de zwangere vrouwen de waarschuwingsboodschap op de drankflessen wel te hebben gezien. Bekendheid met de boodschap blijkt dus onvoldoende basis te vormen voor gedragsverandering. Die constatering wordt ondersteund door de resultaten van een onderzoek waarin 20% van de zwangere vrouwen aangaf gedurende de zwangerschap meer te drinken dan de hoeveelheid die zij zelf als onschadelijk beschouwden[283]. Abel noemt drie verklaringen voor de ineffectiviteit van de waarschuwing op het etiket van drankflessen[282]:

1 De in de Verenigde Staten gebruikte waarschuwingstekst is niet specifiek: er is geen vermelding van de hoeveelheid alcoholhoudende drank.
2 Het subjectief ingeschatte risico is laag. Mogelijk denkt de vrouw dat de risico's meevallen, omdat "zwangere vrouwen al millennia lang alcoholhoudende drank drinken zonder zichtbare effecten op hun kinderen", of omdat de vrouw zelf na een eerdere zwangerschap waarin zij alcoholhoudende drank dronk een gezond kind heeft gekregen.
3 Vrouwen met risicovol drinkgedrag zijn geneigd zich defensief op te stellen en de negatieve gevolgen van het gebruik te ontkennen.

De ineffectiviteit heeft niet geleid tot afschaffing van de waarschuwing op het etiket [282].

Hoewel algemeen wordt aangenomen dat de waarschuwing op het etiket geen kwaad kan, zijn er verschillende negatieve gevolgen denkbaar[282]:

- De waarschuwing op het etiket zou kunnen leiden tot een toename van het alcoholgebruik. Dit 'boemerangeffect' is geconstateerd bij voorlichting over andere risico's. Van de jonge mannen die de waarschuwing op drankflesjes hadden gezien, bleek 42% onder invloed te rijden, tegen 21% van de jonge mannen die de waarschuwing niet hadden gezien[284]. Ook blijken rokers die zich onder druk gezet voelen om een negatieve attitude tegenover rookgedrag aan te nemen, juist een positieve attitude tegenover dit gedrag te ontwikkelen[285]. Het is onbekend of dit effect ook bij zwangere vrouwen optreedt.
- De waarschuwing op het etiket zou ertoe kunnen leiden dat een zwangere vrouw zo bang wordt een kind met een aangeboren afwijking te krijgen, dat zij overweegt haar zwangerschap te beëindigen. Zorgverleners uit Australië en de Verenigde Staten hebben aangegeven dat dit in de praktijk gebeurt[286-288].

- De waarschuwing op het etiket kan bij vrouwen die tijdens de zwangerschap alcoholhoudende drank gebruiken stress veroorzaken, die het ongeboren kind zou kunnen schaden[289].
- De waarschuwing op het etiket zou onnodige schuldgevoelens kunnen veroorzaken bij vrouwen die alcoholhoudende drank hebben gebruikt tijdens een zwangerschap waaruit een kind met gezondheidsproblemen is geboren[289].

7.2 Voorlichting aan specifieke groepen (selectieve preventie)

In plaats van algemene publieksvoorlichting kan ook voorlichting worden gegeven aan specifieke groepen, bijvoorbeeld vrouwen met een zwangerschapswens, zwangere of niet-zwangere vrouwen uit groepen waarvan bekend is dat een relatief groot deel alcoholhoudende drank blijft gebruiken tijdens de zwangerschap, vrouwen die bij een voorgaande zwangerschap veel alcoholhoudende drank hebben gedronken, of groepen met een verhoogde incidentie van Foetaal Alcohol Syndroom.

Voorlichting aan vrouwen die proberen zwanger te worden maar dat nog niet zijn, lijkt voor dit onderwerp een geschikte benadering, omdat alcoholgebruik al vóór de zwangerschap en in de eerste weken van de zwangerschap, als die zwangerschap nog niet is vastgesteld, schadelijk kan zijn. De Gezondheidsraad ontving op 3 november 2004 een adviesaanvraag over preconceptiezorg. In dit advies zal ook de wenselijke voorlichting over alcoholgebruik aan de orde komen. In Nederland doet TNO Preventie en Gezondheid momenteel onderzoek naar de effectiviteit van een 'preconceptioneel advies' via de huisarts[290]. In het kader van dit onderzoek biedt een groep huisartsen een consult aan voor vrouwen die zwanger willen worden, maar dat nog niet zijn.

In een Amerikaans gerandomiseerd en gecontroleerd interventie-onderzoek onder 72 zwangere vrouwen werd de effectiviteit van de gebruikelijke zwangerschapszorg vergeleken met die van een zelfhulpprogramma ter vermindering van het alcoholgebruik tijdens de zwangerschap. Dat bestond uit een educatieve sessie van ongeveer tien minuten en een zelfhulphandleiding. Door dit programma steeg het percentage vrouwen dat tijdens de zwangerschap het alcoholgebruik volledig staakte van 69% naar 88%[273].

In Amerika en Australië is onderzoek gedaan om te identificeren in welke subgroepen van de bevolking een relatief groot percentage vrouwen alcoholhoudende drank gebruikt tijdens de zwangerschap. In Amerika bleek dit percentage onder meer relatief hoog onder bepaalde groepen *native Americans*, vrouwen van Europese afkomst, vrouwen met een hoog opleidingsniveau en probleemdrinkers[291-293], in Australië onder seksueel actieve tieners, jonge volwassenen, carrièrevrouwen en aboriginals[294]. In beide landen is het alcoholgebruik het hoogst in de periode rond de conceptie[295,296]. Mogelijk komt dat doordat alcoholgebruik de kans op het gebruik van anticonceptie vermindert.

Voorlichtingscampagnes kunnen toegesneden worden op groepen waarvan een groot deel van de vrouwen alcoholhoudende drank gebruikt tijdens de zwangerschap of op groepen waarbij sprake is van een hoge incidentie van Foetaal Alcohol Syndroom. Een voorbeeld is een programma van 19 lessen over de gevolgen van overmatig alcoholgebruik tijdens de zwangerschap, dat in Amerika werd ontwikkeld voor onderwijs aan 12- tot 14-jarige *native Americans*[292]. Een ander voorbeeld is een voorlichtingscampagne aan vrouwen die bij eerdere zwangerschappen een hoog alcoholgebruik hadden[297,298]. De alcoholinname bij volgende zwangerschappen nam af en de uit deze zwangerschappen geboren baby's bleken een hoger geboortegewicht te hebben dan de baby's uit de controlegroep.

Er zijn weinig Nederlandse gegevens die beschrijven bij welke bevolkingsgroepen het alcoholgebruik tijdens de zwangerschap relatief hoog is. Relevante informatie op dit gebied wordt verwacht van de *Amsterdam Born Children and their Development (ABCD-) studie*[299]. Voor dit onderzoek is in 2003 en 2004 bij ongeveer 8500 vrouwen informatie verzameld over onder meer het alcoholgebruik vóór tijdens en na de zwangerschap. De gegevens over de zwangerschapsuitkomst worden nog verzameld en de kinderen zullen worden opgevolgd. Publicaties over de resultaten van dit onderzoek worden in de komende jaren verwacht.

7.3 Voorlichting aan zwangere vrouwen met een risicovolle alcoholconsumptie (geïndiceerde preventie)

Dit advies richt zich op de gevolgen van matig alcoholgebruik. Bij het bestuderen van de literatuur over effectiviteit van voorlichting bleek een duidelijk verschil te bestaan tussen vrouwen die met mate alcoholhoudende drank gebruiken en zware drinkers. Voorlichting gericht op de hele bevolking of op groepen blijkt weinig effect te hebben bij zware drinkers, terwijl intensieve voorlichting en begeleiding het alcoholgebruik tijdens de zwangerschap in deze groep wel kan verminderen[271,274,277,300-303]. Intensieve voorlichting en begeleiding heeft daarentegen geen toegevoegde waarde voor vrouwen die ten hoogste twee of drie glazen per dag drinken[304]. Zware drinkers behoeven daarom een andere benadering dan vrouwen die in niet-zwangere toestand ten hoogste twee of drie glazen per dag drinken.

Verloskundige hulpverleners in Nederland (verloskundigen, gynaecologen en huisartsen) vragen bij de eerste zwangerschapscontrole naar het alcoholgebruik van de vrouw en verwijzen zonodig door naar een gespecialeerde zorgverlener; voor de anamnese en doorverwijzingsprocedure bestaat geen richtlijn. Evenmin is er een gestandaardiseerd protocol voor de behandeling van de doorverwezen vrouwen. De commissie pleit ervoor om niet alleen bij de eerste zwangerschapscontrole, maar op verschillende

momenten in de zwangerschap en zo mogelijk ook vóór de conceptie het alcoholgebruik na te vragen.

7.4 Conclusie

In hoofdstuk Effecten van alcoholconsumptie tijdens de zwangerschap bleek dat alcoholgebruik al schadelijk kan zijn in de periode voorafgaande aan en direct na de conceptie, dus al voordat de zwangerschap is vastgesteld. Het is daarom van belang dat de voorlichting over alcoholgebruik vrouwen al bereikt in de periode dat zij zwanger willen worden, maar dat nog niet zijn. Dat kan gerealiseerd worden via algemene publieksvoorlichting. Een effectieve voorlichtingsboodschap is eenvoudig, roept geen onnodige angst op, is niet moralistisch, specificeert welk gedrag wél en welk níet schadelijk is voor het kind, en geeft aanwijzingen hoe het gedrag kan worden aangepast. Behalve via algemene publieksvoorlichting kunnen vrouwen ook bereikt worden voordat ze zwanger zijn door gerichte voorlichting aan alle vrouwen in de vruchtbare leeftijd of aan alle vrouwen met een zwangerschapswens. De Gezondheidsraad zal zich nader over het onderwerp preconceptiezorg buigen.

De commissie pleit ervoor dat een richtlijn wordt opgesteld voor het navragen van het alcoholgebruik door hulpverleners die zich bezig houden met verloskundige zorg en preconceptiezorg (verloskundigen, gynaecologen en huisartsen) en voor de procedure van doorverwijzen van zwaardere drinkers naar gespecialeerde zorgverleners. Het alcoholgebruik zou op meerdere momenten tijdens de zwangerschap nagevraagd moeten worden en bij voorkeur ook al vóór de conceptie. Vrouwen die zwaar of excessief drinken moeten zo vroeg mogelijk naar gespecialiseerde voorlichting en zorg doorverwezen worden.

Hoofdstuk **8**

Conclusies en aanbevelingen

8.1 Conclusies

Over de beschikbare onderzoeksresultaten en de interpretatie daarvan

Bij het interpreteren van de gegevens moet men verschillende aspecten in gedachten houden. Over de gevolgen van de laagste consumptieniveaus is het minst bekend, er is weinig informatie over het – waarschijnlijk grote – belang van het drinkpatroon, en de causaliteit is zelden bij de mens, maar veelal wel bij proefdieren aangetoond. Hieronder worden deze punten nader toegelicht.

Voor vrijwel alle effecten wordt de bewijskracht sterker naarmate het gemiddelde alcoholgebruik toeneemt. Er lijkt sprake te zijn van dosis-effectrelaties. Vanaf een consumptieniveau van gemiddeld één standaard horecaglas per dag zijn er vrij sterke aanwijzingen dat ongewenste effecten kunnen optreden. Voor het gebruik van zo nu en dan een enkel glaasje alcoholhoudende drank is die wetenschappelijke bewijskracht echter beperkt. Bij dit consumptieniveau zal het mogelijk gaan om lichte verhogingen van de risico's en om effecten van relatief beperkte omvang. Het is moeilijk om dergelijke effecten met de beschikbare onderzoeksmethoden aan te tonen. Het feit dat de aanwijzingen voor ongewenste effecten bij sporadisch alcoholgebruik beperkt zijn, is dan ook geen garantie dat ongewenste effecten in werkelijkheid niet optreden. Bovendien is bekend dat de gevoeligheid voor en de schadelijkheid van alcoholhoudende drank tussen personen verschilt. Zo blijven bij de ene vrouw de concentraties van ethanol en aceetaldehyde sterker en langduriger verhoogd dan bij de andere.

Voor verschillende effecten hangt het risico waarschijnlijk sterker samen met het aantal glazen dat per gelegenheid wordt gedronken dan met het gemiddelde aantal glazen per dag. Zo bleek in een studie waarin een verhoogd risico van nierafwijkingen werd gevonden bij de kinderen van vrouwen die gemiddeld een half tot twee standaardglazen per dag dronken, dat dit effect bij nadere bestudering alleen optrad onder vrouwen die bij sommige gelegenheden zes of meer glazen dronken (*binge* drinken). Het drinkpatroon is helaas slechts in een klein deel van de beschikbare studies nagevraagd en meegenomen bij de gegevensverwerking. Vooral bij de lagere consumptieniveaus kan dat één van de verklaringen vormen voor de inconsistentie van de onderzoeksresultaten.

Het enige effect van alcoholgebruik door de zwangere vrouw dat via experimenteel onderzoek bij de mens is bewezen, is het directe en tijdelijke effect op de ademhalingsbewegingen* van de foetus in het derde trimester van de zwangerschap. De andere effecten tijdens de zwangerschap zijn geconstateerd via observationeel onderzoek bij de mens, waarmee wel verbanden kunnen worden vastgesteld, maar de causaliteitsvraag niet met zekerheid is te beantwoorden. Van verschillende van deze effecten is de causaliteit echter wel in dierexperimenteel onderzoek aangetoond: dat geldt voor de effecten van alcoholgebruik tijdens de zwangerschap op de hersenontwikkeling, specifieke gelaatskenmerken (dysmorfiekenmerken), foetale groei en de psychomotorische ontwikkeling van het kind op latere leeftijd.

In de tabellen 10 tot en met 12 is voor verschillende niveaus van alcoholgebruik beschreven wat bekend is over de aard van de mogelijke effecten bij blootstelling vóór de conceptie en tijdens zwangerschap en borstvoeding. Op basis van de sterkte van de bewijskracht zijn deze mogelijke effecten in de volgende categorieën verdeeld:

- *'niet onderzocht'*
- *'niet aangetoond'*: er is wel onderzoek gedaan naar dit mogelijke effect, maar de beschikbare studies laten geen verband zien. Overal waar 'niet aangetoond' is vermeld in tabel 10, was sprake van onvoldoende onderscheidingsvermogen, zodat een effect in al deze gevallen niet met zekerheid kan worden uitgesloten.
- *'mogelijk'*: het zou kunnen dat dit effect optreedt, maar de aanwijzingen zijn beperkt (de resultaten van observationeel onderzoek zijn niet consistent of er zijn slechts resultaten van één of enkele observationele studies). Hier wordt bedoeld dat het *mogelijk* is dat bij deze blootstelling het risico op populatieniveau verhoogd is, maar dit hoeft niet voor ieder individu in die populatie te gelden.
- *'waarschijnlijk'*: er zijn vrij sterke aanwijzingen voor dit effect (er zijn veel observationele studies en de resultaten van deze studies zijn (vrijwel) consistent, maar

* Door de foetale ademhalingsbewegingen gaat vruchtwater in en uit de foetale longen. Dit is van belang voor de groei en ontwikkeling van de foetale longen. De zuurstofvoorziening van de foetus gaat via de placenta.

experimenteel onderzoek ontbreekt). Hier wordt bedoeld dat het *waarschijnlijk* is dat bij deze blootstelling het risico op populatieniveau verhoogd is, maar dit hoeft niet voor ieder individu in die populatie te gelden.

- *'vrijwel zeker'*: er zijn sterke aanwijzingen voor dit effect (er zijn veel observationele studies en de resultaten van deze studies zijn (vrijwel) consistent, en de causaliteit van het verband is aangetoond in dierexperimenteel onderzoek). Hier wordt bedoeld dat het *vrijwel zeker* is dat bij deze blootstelling het risico op populatieniveau verhoogd is, maar dit hoeft niet voor ieder individu in die populatie te gelden.
- *'zeker'*: het effect is aangetoond in gerandomiseerd en gecontroleerd interventieonderzoek bij de mens; onderzoek met deze bewijskracht is om ethische redenen alleen voorhanden waar het gaat om tijdelijke effecten van *eenmalige blootstelling*. Hier wordt bedoeld dat het *zeker* is dat bij deze blootstelling het risico op populatieniveau verhoogd is, maar dit hoeft niet voor ieder individu in die populatie te gelden.

Alcoholgebruik vóór de conceptie

Alcoholgebruik vóór de conceptie vermindert mogelijk de vruchtbaarheid van de vrouw. Er zijn aanwijzingen voor een dosis-effectrelatie, waarbij het effect mogelijk al optreedt bij gemiddeld gebruik van minder dan één standaard horecaglas alcoholhoudende drank (10 gram ethanol) per dag. Zo werd onder vrouwen die gemiddeld 2 tot 10 gram ethanol per dag gebruikten een 40% lagere kans gevonden om binnen 6 maanden zwanger te raken dan onder niet-drinkers. In een ander onderzoek was de kans op vruchtbaarheidsproblemen onder vrouwen van 30 jaar of ouder die gemiddeld 2 tot 10 gram ethanol per dag gebruikten bijna verdubbeld ten opzichte van niet-drinkers. Er is weinig onderzoek naar het effect van matig alcoholgebruik door de man op de vruchtbaarheid.

In twee cohortstudies bij de mens was alcoholgebruik door man en vrouw in de weken rond de conceptie geassocieerd met een verhoogd risico van intra-uteriene vruchtdood. Dit wordt ondersteund door de bevinding uit dierexperimenteel onderzoek dat alcoholgebruik vóór de conceptie het risico van een afwijkend aantal chromosomen verhoogt; de meeste embryo's met een afwijkend aantal chromosomen zijn niet levensvatbaar.

De commissie concludeert dat alcoholgebruik vóór de conceptie mogelijk al bij zeer lage consumptieniveaus de vruchtbaarheid vermindert en de kans op miskramen en foetale sterfte verhoogt. Deze risico's door alcoholgebruik worden alleen met zekerheid uitgesloten als man en vrouw voor de conceptie niets drinken.

Tabel 10 Overzicht van de bewijskracht voor een verband tussen verschillende niveaus van alcoholgebruik vóór de conceptie en de genoemde effecten.[a]

effect	gemiddeld[b] alcoholgebruik in standaard horecaglazen per dag (1 standaard horecaglas bevat 10 gram ethanol)			
	0 tot 1[c]	1 tot 2	2 tot 6	meer dan 6
verminderde vruchtbaarheid	mogelijk	mogelijk	mogelijk	mogelijk
miskramen en foetale sterfte[d]	mogelijk	mogelijk	mogelijk	mogelijk
baby met afwijkend aantal chromosomen[e]	niet onderzocht	niet onderzocht	niet onderzocht	mogelijk
foetale groeivertraging	niet onderzocht	niet onderzocht	niet onderzocht	niet onderzocht[f]

[a] De termen 'mogelijk', 'waarschijnlijk', 'vrijwel zeker' en 'zeker' hebben betrekking op de wetenschappelijke bewijskracht van de aanwijzingen dat bij de bedoelde blootstelling het risico op populatieniveau verhoogd is; een verband op populatieniveau hoeft niet te betekenen dat het effect bij ieder individu optreedt.

[b] Tenzij bij de omschrijving van het effect expliciet is aangegeven dat het effect is aangetoond na eenmalige blootstelling.

[c] Met de blootstellingscategorie 0 tot 1 wordt gedoeld op vrouwen die één tot zeven standaard horecaglazen alcoholhoudende drank per week drinken.

[d] Niet alleen het alcoholgebruik van de vrouw vóór de conceptie, maar ook dat van de man in die periode lijkt het risico van miskramen en foetale sterfte te verhogen.

[e] Bijvoorbeeld het syndroom van Down.

[f] In één dierexperimenteel onderzoek is foetale groeivertraging gevonden na blootstelling vóór de conceptie aan 3 gram ethanol per kilogram lichaamsgewicht per dag (omgerekend: 15 tot 20 standaard horecaglazen).

Alcoholgebruik gedurende de zwangerschap

Wat weten we over de aard van de effecten van alcoholgebruik tijdens de zwangerschap op het nageslacht en op de zwangerschap?

- Een gemiddelde blootstelling van minder dan één standaard horecaglas per dag verhoogt mogelijk de risico's van intra-uteriene vruchtdood en vroeggeboorte, beïnvloedt mogelijk de bewegingen en reacties van de foetus, en heeft mogelijk een negatieve invloed op de psychomotorische ontwikkeling van het kind na de geboorte.
- Gebruik van één tot twee standaard horecaglazen leidt tot een tijdelijke onderbreking van de foetale ademhalingsbewegingen.
- Onder zwangere vrouwen die gemiddeld één tot twee standaard horecaglazen per dag drinken is een negatief effect op de psychomotorische ontwikkeling van het kind waarschijnlijk en zijn mogelijk de risico's verhoogd van intra-uteriene vruchtdood, vroeggeboorte en een laag geboortegewicht.
- Bij gemiddeld gebruik van twee tot zes standaard horecaglazen per dag worden de aanwijzingen voor verschillende van deze effecten sterker en is mogelijk het risico verhoogd dat het kind op latere leeftijd alcoholgerelateerde problematiek ontwikkelt.

- Bij gebruik van zes glazen of meer per dag is naast de genoemde effecten ook het risico verhoogd dat bij het kind aangeboren afwijkingen en de specifieke gelaatskenmerken van Foetaal Alcohol Syndroom optreden.
- Mogelijk is het risico van bepaalde aangeboren afwijkingen ook verhoogd bij de kinderen van vrouwen die tijdens de zwangerschap gemiddeld een laag alcoholgebruik hebben, maar bij sommige gelegenheden zes of meer glazen drinken (*binge* drinken).
- Op basis van de beschikbare wetenschappelijke kennis kan niet worden uitgesloten dat ethanol een genotoxisch carcinogeen is met een stochastisch werkingsmechanisme (begrippen worden toegelicht in paragraaf 5.8). Dat zou betekenen dat iedere blootstelling, hoe gering ook, het kankerrisico verhoogt. Naar de mogelijkheid van een carcinogene werking van ethanol *in utero* is weinig onderzoek gedaan; de beschikbare studies hebben geen aanwijzingen voor een verhoogd kankerrisico opgeleverd.

Wat weten we over de kritische perioden in de zwangerschap?

Er zijn geen periodes in de zwangerschap waarvoor aangenomen kan worden dat alcoholgebruik niet schadelijk is. Vooral de hersenontwikkeling lijkt op elk moment in de zwangerschap gevoelig te zijn voor blootstelling aan ethanol. Het eerste trimester van de zwangerschap is de kritische periode voor aangeboren afwijkingen. Voor de effecten op zwangerschapsduur en foetale groei is waarschijnlijk juist blootstelling in het tweede en derde trimester van de zwangerschap de kritische periode.

Wat weten we over de omvang van de effecten?

Een conclusie formuleren met betrekking tot de omvang van de effecten is moeilijk, omdat effectschattingen tussen de studies sterk uiteenlopen.

- Schattingen van de stijging van het risico van intra-uteriene vruchtdood door een gemiddeld gebruik van maximaal één glas alcoholhoudende drank per dag door de zwangere vrouw (1 tot 12 gram ethanol) variëren van een zeer geringe verhoging tot een verdrievoudiging van het risico. Er zijn vrij sterke aanwijzingen dat alcoholgebruik tijdens de zwangerschap het risico van intra-uteriene vruchtdood onder rokers sterker verhoogt dan onder niet-rokers.
- In verschillende studies is een verdubbeling of verdrievoudiging van het risico van vroeggeboorte gevonden, maar de consumptieniveaus waarop die bevinding van toepassing was, varieerde van gemiddeld 0 tot 1 glas per dag tot gemiddeld drie tot vier glazen per dag.

Tabel 11 Overzicht van de bewijskracht voor een verband tussen verschillende niveaus van alcoholgebruik tijdens de zwangerschap en de genoemde effecten.[a]

Effect	gemiddeld[b] alcoholgebruik in standaard horecaglazen per dag (1 standaard horecaglas bevat 10 gram ethanol)			
	0 tot 1[c]	1 tot 2	2 tot 6	meer dan 6
miskramen en foetale sterfte	mogelijk	mogelijk	waarschijnlijk	waarschijnlijk
langdurig negatief effect op psychomotorische ontwikkeling kind	mogelijk	waarschijnlijk	vrijwel zeker	vrijwel zeker
kortere zwangerschapsduur	niet aangetoond	mogelijk	waarschijnlijk	waarschijnlijk
vroeggeboorte	mogelijk	mogelijk	waarschijnlijk	waarschijnlijk
foetale groeivertraging[d]	niet aangetoond	mogelijk	mogelijk	waarschijnlijk
geboortegewicht lager dan 2500 gram of beneden de 10[e] percentiel[d]	niet aangetoond	mogelijk	mogelijk	mogelijk
verminderde lichaamsmaten in de eerste levensjaren	niet onderzocht	mogelijk	mogelijk	waarschijnlijk
tijdelijk effect op spontane foetale schokbewegingen en schrikreactie na geluid in het 2[e] trimester van de zwangerschap	mogelijk	niet onderzocht	niet onderzocht	niet onderzocht
tijdelijk effect op foetale ademhalingsbewegingen na *eenmalige blootstelling* in het 3[e] trimester van de zwangerschap[e]	niet onderzocht	zeker[f]	niet onderzocht	niet onderzocht
alcoholgerelateerde problematiek op jongvolwassen leeftijd	niet onderzocht	niet onderzocht	mogelijk	mogelijk
specifieke afwijkingen in gelaat kind	niet aangetoond	niet aangetoond	niet aangetoond	mogelijk
aangeboren afwijkingen bij kind	mogelijk[g]	mogelijk[g]	mogelijk[g]	waarschijnlijk
kanker bij kind[h]	niet onderzocht	niet onderzocht	niet onderzocht	niet aangetoond

[a] De termen ‘mogelijk’, ‘waarschijnlijk’, ‘vrijwel zeker’ en ‘zeker’ hebben betrekking op de wetenschappelijke bewijskracht van de aanwijzingen dat bij de bedoelde blootstelling het risico op populatieniveau verhoogd is; een verband op populatieniveau hoeft niet te betekenen dat het effect bij ieder individu optreedt.

[b] Tenzij bij de omschrijving van het effect expliciet is aangegeven dat het effect is aangetoond na eenmalige blootstelling.

[c] Met de blootstellingscategorie 0 tot 1 wordt gedoeld op vrouwen die één tot zeven standaard horecaglazen alcoholhoudende drank per week drinken.

[d] Het gaat hierbij om het geboortegewicht gecorrigeerd voor de zwangerschapsduur.

[e] Door de foetale ademhalingsbewegingen gaat vruchtwater in en uit de foetale longen. Dit is van belang voor de groei en ontwikkeling van de foetale longen. De zuurstofvoorziening van de foetus gaat uiteraard via de placenta. Het effect op de foetale ademhalingsbewegingen is aangetoond met gerandomiseerd en gecontroleerd interventieonderzoek bij de mens na eenmalige blootstelling. Daarmee is een oorzaak-gevolgrelatie aangetoond. In geen van deze onderzoeken is het effect bij dagelijkse blootstelling aan deze hoeveelheid ethanol nagegaan.

[f] Het effect op de foetale ademhalingsbewegingen treedt bij ieder individu op.

[g] Vermoedelijk is het risico van aangeboren afwijkingen alleen verhoogd bij vrouwen die bij sommige gelegenheden tenminste zes standaard horecaglazen alcoholhoudende drank nuttigen (binge drinken).

[h] Op basis van onderzoek dat niet specifiek op zwangerschap is gericht, kan niet worden uitgesloten dat ethanol een genotoxisch carcinogeen is met een stochastisch werkingsmechanisme (zie voor uitleg van deze begrippen paragraaf 5.8). In dat geval zou iedere blootstelling aan ethanol het kankerrisico verhogen.

- In sommige studies is gevonden dat consumptie van gemiddeld twee tot drie glazen alcoholhoudende drank per dag de kans op een baby met een laag geboortegewicht (gecorrigeerd voor de zwangerschapsduur) verdubbelt tot verviervoudigt, in andere studies is niet gevonden dat alcoholgebruik de kans op een laag geboortegewicht beïnvloedt.

De conclusie van de commissie is dat iedere vermindering van het alcoholgebruik leidt tot een vermindering van de risico's. Het is niet mogelijk om voor de consumptie van alcoholhoudende drank een ondergrens vast te stellen, waarvan met zekerheid gezegd kan worden dat er geen effect is op de vrucht en op de zwangerschap.

Alcoholgebruik tijdens de lactatieperiode

Eenmalig gebruik van één tot twee standaard horecaglazen alcoholhoudende drank (0,3 gram ethanol per kilogram lichaamsgewicht) door de zogende vrouw leidt in de daarop volgende drie uren tot een substantiële vermindering van de productie van moedermelk en een verstoring van het normale slaap-waakpatroon van de zuigeling. Lagere hoeveelheden zijn niet onderzocht. Waarschijnlijk worden beide effecten in de daarop volgende uren weer gedeeltelijk gecompenseerd. Onderzoek naar het verband tussen alcoholgebruik door moeders die borstvoeding geven en de psychomotorische ontwikkeling van het kind is schaars en de resultaten zijn niet consistent.

Tabel 12 Overzicht van de bewijskracht voor een verband tussen verschillende niveaus van alcoholgebruik tijdens de borstvoeding en de genoemde effecten.[a]

Effect	gemiddeld[b] alcoholgebruik in standaard horecaglazen per dag (1 standaard horecaglas bevat 10 gram ethanol)			
	0 tot 1[c]	1 tot 2	2 tot 6	meer dan 6
tijdelijk effect op moedermelkproductie na *eenmalige blootstelling*[d]	niet onderzocht	zeker	niet onderzocht	niet onderzocht
tijdelijk effect op slaap-waakpatroon na *eenmalige blootstelling*[d]	niet onderzocht	zeker	niet onderzocht	niet onderzocht
langdurig negatief effect op psychomotorische ontwikkeling kind	niet onderzocht	mogelijk	niet onderzocht	niet onderzocht

[a] De termen 'mogelijk', 'waarschijnlijk', 'vrijwel zeker' en 'zeker' hebben betrekking op de wetenschappelijke bewijskracht van de aanwijzingen dat bij de bedoelde blootstelling het risico op populatieniveau verhoogd is; een verband op populatieniveau hoeft niet te betekenen dat het effect bij ieder individu optreedt.

[b] Tenzij bij de omschrijving van het effect expliciet is aangegeven dat het effect is aangetoond na eenmalige blootstelling.

[c] Met de blootstellingscategorie 0 tot 1 wordt gedoeld op vrouwen die één tot zeven standaard horecaglazen alcoholhoudende drank per week drinken.

[d] Dit effect is aangetoond met gerandomiseerd en gecontroleerd interventieonderzoek bij de mens na eenmalige blootstelling. Daarmee is een oorzaak-gevolgrelatie aangetoond. In geen van deze onderzoeken is het effect bij dagelijkse blootstelling aan deze hoeveelheid ethanol nagegaan.

De commissie concludeert dat ook voor alcoholgebruik tijdens de borstvoeding geen veilige ondergrens kan worden aangegeven.

Voorlichting

Als je de vrouwen en hun partners op basis van de wetenschappelijke kennis wilt informeren, is het ook van belang om na te gaan of er relevante kennis is over de effectiviteit van voorlichting op dit gebied. Uit de wetenschappelijke literatuur blijkt dat bij de voorlichting een aantal problemen kunnen optreden. Het advies om ieder alcoholgebruik te staken zal niet voor iedere zwangere vrouw haalbaar zijn en kan, via stress, schuldgevoelens of het gevoel het toch niet goed te kunnen doen, bij sommigen géén, of zelfs een averechts effect hebben op het alcoholgebruik. Veel zware drinkers blijken hun gedrag niet te veranderen op basis van voorlichting over alcoholgebruik tijdens zwangerschap. Met specialistische begeleiding en zorg blijken zij hun alcoholgebruik veelal wel te minderen, hoewel ze er vaak niet in slagen het alcoholgebruik volledig te staken. Op basis van deze bevindingen lijkt één-op-één voorlichting waarbij het alcoholgebruik wordt nagevraagd de beste voorlichtingsmethode, omdat de doelstelling van de vrouw daarbij zonodig kan worden afgestemd op haar mogelijkheden.

De effectiviteit van voorlichting aan vrouwen met een zwangerschapswens via een bilateraal preconceptioneel advies door de huisarts wordt momenteel in Nederland onderzocht. De Gezondheidsraad heeft een adviesaanvraag in behandeling over preconceptiezorg in bredere zin.

Belangrijke andere voorlichtingskanalen zijn onder meer het internet, de massamedia en brochures. Er zijn aanwijzingen dat een korte voorlichtingsboodschap op flessen alcoholhoudende drank weinig effectief is. Voor de effectiviteit van voorlichting is het van belang dat de boodschap eenvoudig is, geen onnodige angst oproept, specificeert welk gedrag wél en welk níet schadelijk is voor het kind, en aanwijzingen geeft over hoe het gedrag kan worden aangepast.

8.2 Aanbevelingen

Op basis van de wetenschappelijke gegevens meent de commissie dat aan vrouwen die zwanger willen worden en aan hun partners via voorlichting geadviseerd moet worden geen alcoholhoudende drank te gebruiken vanaf het moment dat de vrouw probeert zwanger te worden. Voor de vrouw geldt dat hen geadviseerd moet worden om ook tijdens de zwangerschap en tijdens de borstvoeding geen alcoholhoudende drank te gebruiken. Voor de man geldt het advies vóór de conceptie tot het moment dat zwangerschap is vastgesteld. Dit is de enige manier om schadelijke effecten door alcoholgebruik met zekerheid uit te sluiten.

Naast dit advies kunnen voorlichters overwegen de volgende informatie te verstrekken. Iedere vermindering van het alcoholgebruik op ieder moment in de zwangerschap leidt tot een verlaging van de risico's. Ook *per gelegenheid* moet de hoeveelheid alcoholhoudende drank zo laag mogelijk zijn, omdat sommige risico's vooral samenhangen met de alcoholconcentratie in het bloed. De moeder die borstvoeding geeft, kan ervoor zorgen dat de baby geen ethanol binnenkrijgt door in de eerste drie uren na de consumptie van één standaard horecaglas geen voeding te geven en geen moedermelk af te kolven voor latere voedingen; die tijdsduur verdubbelt na consumptie van twee standaard horecaglazen, verdrievoudigt na drie glazen, enzovoorts. Als de moedermelkproductie niet goed op gang komt of blijft, kan dat samenhangen met alcoholgebruik.

De voorlichtingsboodschap moet altijd via diverse kanalen worden overgebracht. Het is van belang dat de diverse voorlichtingsinstanties en beroepsgroepen een gelijkluidende boodschap overbrengen. Op dit moment is dat niet het geval, en dat leidt tot onduidelijkheid.

De voorlichting over alcoholgebruik zou de vrouwen en hun partners al vóór de conceptie moeten bereiken. De commissie pleit er immers voor dat vrouw en man het alcoholgebruik al vóór de conceptie stoppen.

De commissie vermoedt dat voorlichting aan vrouwen met een zwangerschapswens en hun partners via een individueel preconceptioneel advies de meest effectieve wijze is om de boodschap over te brengen. Bij voorlichting die één op één wordt gegeven, kan het alcoholgebruik nagevraagd worden en kan op de mogelijkheden van de individuele vrouw worden ingespeeld. Het is echter zeker dat een deel van de doelgroep op deze manier niet bereikt zal worden, zodat andere voorlichtingskanalen heel belangrijk zijn en blijven.

Om schade door alcoholgebruik te voorkomen moeten vrouwen die zwaar drinken zo vroeg mogelijk worden opgespoord en doorverwezen. De commissie adviseert dat voor het vaststellen van het alcoholgebruik en voor de procedure van doorverwijzing van zware drinkers naar gespecialiseerde zorg een richtlijn wordt opgesteld. Bij alle vrouwen wordt het alcoholgebruik bij voorkeur vóór de conceptie en op verschillende momenten in de zwangerschap nagevraagd.

Literatuur

1 Gezondheidsraad. Ethanol; Evaluation of the effects on reproduction, recommendation for classification. The Hague, The Netherlands: Health Council of the Netherlands (HCN), Committee for compounds toxic to reproduction.; 2000: 2000/01OSH.

2 Jones KL, Smith DW. Recognition of the fetal alcohol syndrome in early infancy. Lancet 1973; 2(7836): 999-1001

3 Voedingsraad. Voedingsraad. Nederlandse Voedingsnormen 1989. Den Haag: 1992.

4 Gezondheidsraad. Voedingsnormen: calcium, vitamine D, thiamine, riboflavine, niacine, pantotheenzuur en biotine. Den Haag: Gezondheidsraad; 2000: 2000/12.

5 Gezondheidsraad. Voedingsnormen: energie, eiwitten, vetten en verteerbare koolhydraten; Dietary Reference Intakes: energy, proteins, fats and digestible carbohydrates. Den Haag: Gezondheidsraad; 2001: 2001/19; 2001/19E.

6 Gezondheidsraad. Voedingsnormen: vitamine $B_{6,}$ foliumzuur en vitamine $_{B12.}$ Den Haag: Gezondheidsraad; 2003: 2003/04.

7 Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO. Handleiding richtlijnontwikkeling. 2004. Internet: Http://www.cbo.nl/product/richtlijnen/folder20021023121843/handleiding-2.pdf/view.

8 Kalant HPK. Moderate drinking: concepts, definitions, and public health significance. In: Macdonald I, editor. Health issues related to alcohol consumption. Oxford: ILSI Europe & Blackwell Science; 1999: 1-25.

9 Gunzerath L, Faden V, Zakhari S, Warren K. National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism report on moderate drinking. Alcohol Clin Exp Res 2004; 28(6): 829-847

10 World Health Organization. Lexicon of alcohol and drug terms . 2004. Internet: http://www.who.int/substance_abuse/terminology/who_lexicon/en/.

11 UK Department of Health. Sensible Drinking. The Report of an Inter-Departmental Working Group. Wetherby: Department of Health; 1995.
12 Gaziano JM, Hennekens C. Royal colleges' advice on alcohol consumption. BMJ 1995; 311(6996): 3-4
13 Centraal Bureau voor de Statistiek. Module Gezondheid en Arbeid van het Permanent Onderzoek Leefsituatie (POLS). 2003.
14 Poppelier A, Wiel Avd, Mheen Dvd. Overdaad schaadt.Een inventarisatie van de lichamelijke gevolgen van sociaal geaccepteerd alcoholgebruik en binge-drinken. Rotterdam: 2002.
15 Garretsen HF, Knibbe R. Alcohol prevalentie onderzoek Rotterdam/Limburg; landelijk eindrapport. Leidschendam: Ministerie van VWS; 1983.
16 Bearer CF. Markers to detect drinking during pregnancy. Alcohol Res Health 2001; 25(3): 210-218
17 Derauf C, Katz AR, Easa D. Agreement between maternal self-reported ethanol intake and tobacco use during pregnancy and meconium assays for fatty acid ethyl esters and cotinine. Am J Epidemiol 2003; 158(7): 705-709
18 Klein J, Chan D, Koren G. Neonatal hair analysis as a biomarker for in utero alcohol exposure. N Engl J Med 2002; 347(25): 2086
19 Vries JHMd, Lemmens PHHM, Pietinen P, Kok FJ. Assessment of alcohol consumption. In: Macdonald I, editor. Health issues relates to alcohol consumption. Brussels: International Life Sciences Institute; 1999: 27-61.
20 Goldbohm RA, van ', V, van den Brandt PA, 't Hof MA, Brants HA, Sturmans F et al. Reproducibility of a food frequency questionnaire and stability of dietary habits determined from five annually repeated measurements. Eur J Clin Nutr 1995; 49(6): 420-429
21 Costa Pereira Ad, Olsen J, Ogston S. Variability of self reported measures of alcohol consumption: implications for the association between drinking in pregnancy and birth weight. J Epidemiol Community Health 1993; 47(4): 326-330
22 Feunekes GI, van ', V, van Staveren WA, Kok FJ. Alcohol intake assessment: the sober facts. Am J Epidemiol 1999; 150(1): 105-112
23 Verkerk PH, Buitendijk SE, Verloove-Vanhorick SP. Differential misclassification of alcohol and cigarette consumption by pregnancy outcome. Int J Epidemiol 1994; 23(6): 1218-1225
24 Bonthius DJ, Goodlett CR, West JR. Blood alcohol concentration and severity of microencephaly in neonatal rats depend on the pattern of alcohol administration. Alcohol 1988; 5(3): 209-214
25 Bonthius DJ, West JR. Alcohol-induced neuronal loss in developing rats: increased brain damage with binge exposure. Alcohol Clin Exp Res 1990; 14(1): 107-118
26 Kelly SJ, Pierce DR, West JR. Microencephaly and hyperactivity in adult rats can be induced by neonatal exposure to high blood alcohol concentrations. Exp Neurol 1987; 96(3): 580-593
27 Pierce DR, West JR. Blood alcohol concentration: a critical factor for producing fetal alcohol effects. Alcohol 1986; 3(4): 269-272
28 West JR, Kelly SJ, Pierce DR. Severity of alcohol-induced deficits in rats during the third trimester equivalent is determined by the pattern of exposure. Alcohol Alcohol 1987; Suppl 1: 461-465

29 Walpole I, Zubrick S, Pontre J. Confounding variables in studying the effects of maternal alcohol consumption before and during pregnancy. J Epidemiol Community Health 1989; 43(2): 153-161
30 Randall CL. Alcohol as a teratogen: a decade of research in review. Alcohol Alcohol 1987; Suppl 1: 125-132
31 Zajac CS, Abel EL. Animal models of prenatal alcohol exposure. Int J Epidemiol 1992; 21 Suppl 1: S24-S32
32 Henderson GI, Turner D, Patwardhan RV, Lumeng L, Hoyumpa AM, Schenker S. Inhibition of placental valine uptake after acute and chronic maternal ethanol consumption. J Pharmacol Exp Ther 1981; 216(3): 465-472
33 Henderson GI, Patwardhan RV, McLeroy S, Schenker S. Inhibition of placental amino acid uptake in rats following acute and chronic ethanol exposure. Alcohol Clin Exp Res 1982; 6(4): 495-505
34 Wiener SG, Shoemaker WJ, Koda LY, Bloom FE. Interaction of ethanol and nutrition during gestation: influence on maternal and offspring development in the rat. J Pharmacol Exp Ther 1981; 216(3): 572-579
35 Abel EL. Consumption of alcohol during pregnancy: a review of effects on growth and development of offspring. Hum Biol 1982; 54(3): 421-453
36 Koos BJ. Central stimulation of breathing movements in fetal lambs by prostaglandin synthetase inhibitors. J Physiol 1985; 362: 455-466
37 Pennington S, Allen Z, Runion J, Farmer P, Rowland L, Kalmus G. Prostaglandin synthesis inhibitors block alcohol-induced fetal hypoplasia. Alcohol Clin Exp Res 1985; 9(5): 433-437
38 Smith GN, Brien JF, Homan J, Carmichael L, Treissman D, Patrick J. Effect of ethanol on ovine fetal and maternal plasma prostaglandin E2 concentrations and fetal breathing movements. J Dev Physiol 1990; 14(1): 23-28
39 Smith GN, Brien JF, Homan J, Carmichael L, Patrick J. Indomethacin antagonizes the ethanol-induced suppression of breathing activity but not the suppression of brain activity in the near-term fetal sheep. J Dev Physiol 1989; 12(2): 69-75
40 Naimi TS, Lipscomb LE, Brewer RD, Gilbert BC. Binge drinking in the preconception period and the risk of unintended pregnancy: implications for women and their children. Pediatrics 2003; 111(5 Part 2): 1136-1141
41 Jonge GAd, Klaauw MMvd. Onderzoek alcoholgebruik bij zwangere vrouwen. Leiden: Nederlands Instituut voor Praeventieve Gezondheidszorg; 1986.
42 Verkerk PH, Noord-Zaadstra BM, Florey CD, de Jonge GA, Verloove-Vanhorick SP. The effect of moderate maternal alcohol consumption on birth weight and gestational age in a low risk population. Early Hum Dev 1993; 32(2-3): 121-129
43 Tholen AMJ. Alcohol en zwangerschap. Assen: GVO Drenthe; 1987.
44 Roeleveld N, Vingerhoets E, Zielhuis GA, Gabreels F. Mental retardation associated with parental smoking and alcohol consumption before, during, and after pregnancy. Prev Med 1992; 21(1): 110-119
45 Hulshof KFAM, Kistemaker C, Bouman M. De inname van energie en voedingsstoffen door Nederlandse bevolkingsgroepen - Voedselconsumptiepeiling 1997-1998. Zeist: 1998: V98.805.
46 Trimbos Instituut. Bureau NDM. Nationale Drug Monitor. Utrecht: Trimbos Instituut; 2003.

47 Bonthius DJ, West JR. Blood alcohol concentration and microencephaly: a dose-response study in the neonatal rat. Teratology 1988; 37(3): 223-231
48 Erickson CK. Lowering of blood ethanol by activated carbon products in rats and dogs. Alcohol 1993; 10(2): 103-107
49 Jones AW. Concentration-time profiles of ethanol in capillary blood after ingestion of beer. J Forensic Sci Soc 1991; 31(4): 429-439
50 Pikaar NA, Wedel M, Hermus RJ. Influence of several factors on blood alcohol concentrations after drinking alcohol. Alcohol Alcohol 1988; 23(4): 289-297
51 Roine RP, Gentry RT, Lim RTeal. Comparison of blood alcohol concentrations after beer and whiskey. Alcohol Clin Exp Res 1993; 17: 709-711
52 Wilkinson PK, Sedman AJ, Sakmar E, Kay DR, Wagner JG. Pharmacokinetics of ethanol after oral administration in the fasting state. J Pharmacokinet Biopharm 1977; 5(3): 207-224
53 Jones AW, Jonsson KA, Kechagias S. Effect of high-fat, high-protein, and high-carbohydrate meals on the pharmacokinetics of a small dose of ethanol. Br J Clin Pharmacol 1997; 44(6): 521-526
54 Kalant H. Pharmacokinetics of ethanol: absorption, distribution and elimination. In: The pharmacology of alcohol and alcohol dependence. New York: The Oxford University Press; 1996: 15-58.
55 Lieber CS. Ethanol metabolism, cirrhosis and alcoholism. Clin Chim Acta 1997; 257(1): 59-84
56 Jones AW. Interindividual variations in the disposition and metabolism of ethanol in healthy men. Alcohol 1984; 1(5): 385-391
57 Eriksson CJ. The role of acetaldehyde in the actions of alcohol (update 2000). Alcohol Clin Exp Res 2001; 25(5 Suppl ISBRA): 15S-32S
58 Vesell ES, Page JG, Passananti GT. Genetic and environmental factors affecting ethanol metabolism in man. Clin Pharmacol Ther 1971; 12(2): 192-201
59 Kopun M, Propping P. The kinetics of ethanol absorption and elimination in twins and supplementary repetitive experiments in singleton subjects. Eur J Clin Pharmacol 1977; 11(5): 337-344
60 Agarwal DP, Goedde HW. Pharmacogenetics of alcohol dehydrogenase (ADH). Pharmacol Ther 1990; 45(1): 69-83
61 Jornvall H, Hoog JO. Nomenclature of alcohol dehydrogenases. Alcohol Alcohol 1995; 30(2): 153-161
62 Pares X, Farres J. Alcohol and aldehyde dehydrogenase in the gastrointestinal tract. In: Preedy VR, Watsons RR, editors. Alcohol and the gastrointestinal tract. Boca Raton: CRC Press; 1996: 41-56.
63 Goedde HW, Agarwal DP, Fritze G, Meier-Tackmann D, Singh S, Beckmann G et al. Distribution of ADH2 and ALDH2 genotypes in different populations. Hum Genet 1992; 88(3): 344-346
64 Gilliam DM, Kotch LE. Dose-related growth deficits in LS but not SS mice prenatally exposed to alcohol. Alcohol 1996; 13(1): 47-51
65 Thomas JD, Burchette TL, Dominguez HD, Riley EP. Neonatal alcohol exposure produces more severe motor coordination deficits in high alcohol sensitive rats compared to low alcohol sensitive rats. Alcohol 2000; 20(1): 93-99
66 Brien JF, Loomis CW, Tranmer J, McGrath M. Disposition of ethanol in human maternal venous blood and amniotic fluid. Am J Obstet Gynecol 1983; 146(2): 181-186

67 Wilkinson PK. Pharmacokinetics of ethanol: a review. Alcohol Clin Exp Res 1980; 4(1): 6-21
68 Idanpaan-Heikkila J, Jouppila P, Akerblom HK, Isoaho R, Kauppila E, Koivisto M. Elimination and metabolic effects of ethanol in mother, fetus, and newborn infant. Am J Obstet Gynecol 1972; 112(3): 387-393
69 Seppala M, Raiha NC, Tamminen V. Ethanol elimination in a mother and her premature twins. Lancet 1971; 1(7710): 1188-1189
70 Pikkarainen P, Raiha NC. Change in alcohol dehydrogenase isoenzyme pattern during development of human liver. Nature 1969; 222(193): 563-564
71 Pikkarainen PH, Raiha NC. Development of alcohol dehydrogenase activity in the human liver. Pediatr Res 1967; 1(3): 165-168
72 Brien JF, Clarke DW, Richardson B, Patrick J. Disposition of ethanol in maternal blood, fetal blood, and amniotic fluid of third-trimester pregnant ewes. Am J Obstet Gynecol 1985; 152(5): 583-590
73 Brien JF, Clarke DW, Smith GN, Richardson B, Patrick J. Disposition of acute, multiple-dose ethanol in the near-term pregnant ewe. Am J Obstet Gynecol 1987; 157(1): 204-211
74 Clarke DW, Steenaart NA, Brien JF. Disposition of ethanol and activity of hepatic and placental alcohol dehydrogenase and aldehyde dehydrogenases in the third-trimester pregnant guinea pig for single and short-term oral ethanol administration. Alcohol Clin Exp Res 1986; 10(3): 330-336
75 Clarke DW, Steenaart NA, Slack CJ, Brien JF. Pharmacokinetics of ethanol and its metabolite, acetaldehyde, and fetolethality in the third-trimester pregnant guinea pig for oral administration of acute, multiple-dose ethanol. Can J Physiol Pharmacol 1986; 64(8): 1060-1067
76 Kesaniemi YA. Ethanol and acetaldehyde in the milk and peripheral blood of lactating women after ethanol administration. J Obstet Gynaecol Br Commonw 1974; 81(1): 84-86
77 Lawton ME. Alcohol in breast milk. Aust N Z J Obstet Gynaecol 1985; 25(1): 71-73
78 da Silva VA, Malheiros LR, Moraes-Santos AR, Barzano MA, McLean AE. Ethanol pharmacokinetics in lactating women. Braz J Med Biol Res 1993; 26(10): 1097-1103
79 da Silva VA, McLean AEM. Influence of reproductive state and protein deprivation on ethanol elimination in female rats. Human Exp Toxicol 1990; 9: 334
80 Mennella JA, Beauchamp GK. The transfer of alcohol to human milk. Effects on flavor and the infant's behavior. N Engl J Med 1991; 325(14): 981-985
81 Ho E, Collantes A, Kapur BM, Moretti M, Koren G. Alcohol and breast feeding: calculation of time to zero level in milk. Biol Neonate 2001; 80(3): 219-222
82 Wagner L, Wagner G, Guerrero J. Effect of alcohol on premature newborn infants. Am J Obstet Gynecol 1970; 108(2): 308-315
83 Jensen TK, Hjollund NH, Henriksen TB, Scheike T, Kolstad H, Giwercman A et al. Does moderate alcohol consumption affect fertility? Follow up study among couples planning first pregnancy. BMJ 1998; 317(7157): 505-510
84 Tolstrup JS, Kjaer SK, Holst C, Sharif H, Munk C, Osler M et al. Alcohol use as predictor for infertility in a representative population of Danish women. Acta Obstet Gynecol Scand 2003; 82(8): 744-749

85 Eggert J, Theobald H, Engfeldt P. Effects of alcohol consumption on female fertility during an 18-year period. Fertil Steril 2004; 81(2): 379-383
86 Hassan MA, Killick SR. Negative lifestyle is associated with a significant reduction in fecundity. Fertil Steril 2004; 81(2): 384-392
87 Albertini S, Brunner M, Wurgler FE. Analysis of the six additional chemicals for in vitro assays of the European Economic Communities' EEC aneuploidy programme using Saccharomyces cerevisiae D61.M and the in vitro porcine brain tubulin assembly assay. Environ Mol Mutagen 1993; 21(2): 180-192
88 Kaufman MH. The teratogenic effects of alcohol following exposure during pregnancy, and its influence on the chromosome constitution of the pre-ovulatory egg. Alcohol Alcohol 1997; 32(2): 113-128
89 O'Neill GT, McDougall RD, Kaufman MH. Ultrastructural analysis of abnormalities in the morphology of the second meiotic spindle in ethanol-induced parthenogenones. Gamete Res 1989; 22(3): 285-299
90 O'Neill GT, Kaufman MH. Cytogenetic analysis of ethanol-induced parthenogenesis. J Exp Zool 1989; 249(2): 182-192
91 Kaufman MH, Bain IM. The development potential of ethanol-induced monosomic and trisomic conceptuses in the mouse. J Exp Zool 1984; 231(1): 149-155
92 Washington WJ, Cain KT, Cacheiro NL, Generoso WM. Ethanol-induced late fetal death in mice exposed around the time of fertilization. Mutat Res 1985; 147(4): 205-210
93 Hunt PA. Ethanol-induced aneuploidy in male germ cells of the mouse. Cytogenet Cell Genet 1987; 44(1): 7-10
94 Kaufman MH. Ethanol-induced chromosomal abnormalities at conception. Nature 1983; 302(5905): 258-260
95 Randall CL, Burling TA, Lochry EA, Sutker PB. The effect of paternal alcohol consumption on fetal development in mice. Drug Alcohol Depend 1982; 9(1): 89-95
96 Cicero TJ, Nock B, O'Connor L, Adams ML, Sewing BN, Meyer ER. Acute alcohol exposure markedly influences male fertility and fetal outcome in the male rat. Life Sci 1994; 55(12): 901-910
97 Cicero TJ, Nock B, O'Connor LH, Sewing BN, Adams ML, Meyer ER. Acute paternal alcohol exposure impairs fertility and fetal outcome. Life Sci 1994; 55(2): L33-L36
98 Hassold T, Hunt P. To err (meiotically) is human: the genesis of human aneuploidy. Nat Rev Genet 2001; 2(4): 280-291
99 Klonoff-Cohen H, Lam-Kruglick P, Gonzalez C. Effects of maternal and paternal alcohol consumption on the success rates of in vitro fertilization and gamete intrafallopian transfer. Fertil Steril 2003; 79(2): 330-339
100 Henriksen TB, Hjollund NH, Jensen TK, Bonde JP, Andersson AM, Kolstad H et al. Alcohol consumption at the time of conception and spontaneous abortion. Am J Epidemiol 2004; 160(7): 661-667
101 Tolstrup JS, Kjaer SK, Munk C, Madsen LB, Ottesen B, Bergholt T et al. Does caffeine and alcohol intake before pregnancy predict the occurrence of spontaneous abortion? Hum Reprod 2003; 18(12): 2704-2710
102 Halmesmaki E, Valimaki M, Roine R, Ylikahri R, Ylikorkala O. Maternal and paternal alcohol consumption and miscarriage. Br J Obstet Gynaecol 1989; 96(2): 188-191
103 Parazzini F, Bocciolone L, La Vecchia C, Negri E, Fedele L. Maternal and paternal moderate daily alcohol consumption and unexplained miscarriages. Br J Obstet Gynaecol 1990; 97(7): 618-622

104 Windham GC, Fenster L, Swan SH. Moderate maternal and paternal alcohol consumption and the risk of spontaneous abortion. Epidemiology 1992; 3(4): 364-370
105 Ballesta F, Cruz M. Fetal alcohol syndrome and chromosome aberrations. Translation from "Sindrome Alcoholico Fetal y Alteraciones Chromosomicas.". Arch Pediatr 29[435], 443. 1978.
106 Bozzola M, Scotta MS, Lorini R, Zuffardi O, de Giacomo C, Severi F. [Yq deletion in fetal syndrome (author's transl)]. Ann Pediatr (Paris) 1982; 29(5): 367-369
107 Canete Estrada R, de la Camara Morano MC, Garcia Moyano IV, Parraga Quiles MJ. [Fetal alcoholic syndrome associated with trisomy X]. An Esp Pediatr 1996; 45(3): 309-312
108 Gardner LI, Mitter N, Coplan J, Kalinowski DP, Sanders KJ. Isochromosome 9q in an infant exposed to ethanol prenatally. N Engl J Med 1985; 312(23): 1521
109 Qazi QH, Madahar C, Masakawa A, McGann B. Chromosome abnormality in a patient with fetal alcohol syndrome. Curr Alcohol 1979; 5: 155-161
110 Bingol N, Fuchs M, Iosub S, Kumar S, Stone RK, Gromisch DS. Fetal alcohol syndrome associated with trisomy 21. Alcohol Clin Exp Res 1987; 11(1): 42-44
111 Torfs CP, Christianson RE. Effect of maternal smoking and coffee consumption on the risk of having a recognized Down syndrome pregnancy. Am J Epidemiol 2000; 152(12): 1185-1191
112 Kagan-Krieger S, Selby P, Vohra S, Koren G. Paternal alcohol exposure and Turner syndrome. Alcohol Alcohol 2002; 37(6): 613-617
113 Livy DJ, Maier SE, West JR. Long-term alcohol exposure prior to conception results in lower fetal body weights. Birth Defects Res Part B Dev Reprod Toxicol 2004; 71(3): 135-141
114 Leichter J. Lack of fetal growth retardation in rats consuming alcohol prior to conception but not during gestation. Growth 1985; 49(3): 375-379
115 Little R. History of spontaneous abortion and its relation to tobacco and alcohol use in 513 pregnant women. Am J Epidemiol 1978; 108(3): 223
116 Marbury MC, Linn S, Monson R, Schoenbaum S, Stubblefield PG, Ryan KJ. The association of alcohol consumption with outcome of pregnancy. Am J Public Health 1983; 73(10): 1165-1168
117 Plant M. Women, drinking and pregnancy. Tavistock Publications, New York; 1985.
118 Halmesmaki E, Ylikorkala O. A retrospective study on the safety of prenatal ethanol treatment. Obstet Gynecol 1988; 72(4): 545-549
119 Russell M, Skinner JB. Early measures of maternal alcohol misuse as predictors of adverse pregnancy outcomes. Alcohol Clin Exp Res 1988; 12(6): 824-830
120 Dominguez-Rojas V, Juanes-Pardo JR, Astasio-Arbiza P, Ortega-Molina P, Gordillo-Florencio E. Spontaneous abortion in a hospital population: are tobacco and coffee intake risk factors? Eur J Epidemiol 1994; 10(6): 665-668
121 Fernandez-Fontecha ML, Renwick JH. Search for association between MCV and miscarriage, reflecting ethanol consumption or otherwise. Alcohol Alcohol 1989; 24(6): 497-502
122 Goujard J, Kaminski M, Rumeau-Rouquette C, Schwartz D. Maternal smoking, alcohol consumption, and abruptio placentae. Am J Obstet Gynecol 1978; 130(6): 738-739

123 Anokute CC. Epidemiology of spontaneous abortions: the effects of alcohol consumption and cigarette smoking. J Natl Med Assoc 1986; 78(8): 771-775
124 Armstrong BG, McDonald AD, Sloan M. Cigarette, alcohol, and coffee consumption and spontaneous abortion. Am J Public Health 1992; 82(1): 85-87
125 Cavallo F, Russo R, Zotti C, Camerlengo A, Ruggenini AM. Moderate alcohol consumption and spontaneous abortion. Alcohol Alcohol 1995; 30(2): 195-201
126 Davis PJ, Partridge JW, Storrs CN. Alcohol consumption in pregnancy. How much is safe? Arch Dis Child 1982; 57(12): 940-943
127 Grisso JA, Roman E, Inskip H, Beral V, Donovan J. Alcohol consumption and outcome of pregnancy. J Epidemiol Community Health 1984; 38(3): 232-235
128 Harlap S, Shiono PH. Alcohol, smoking, and incidence of spontaneous abortions in the first and second trimester. Lancet 1980; 2(8187): 173-176
129 Kaminski M, Rumeau C, Schwartz D. Alcohol consumption in pregnant women and the outcome of pregnancy. Alcohol Clin Exp Res 1978; 2(2): 155-163
130 Kesmodel U, Wisborg K, Olsen SF, Henriksen TB, Secher NJ. Moderate alcohol intake in pregnancy and the risk of spontaneous abortion. Alcohol Alcohol 2002; 37(1): 87-92
131 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
132 Windham GC, Von Behren J, Fenster L, Schaefer C, Swan SH. Moderate maternal alcohol consumption and risk of spontaneous abortion. Epidemiology 1997; 8(5): 509-514
133 Kline J, Shrout P, Stein Z, Susser M, Warburton D. Drinking during pregnancy and spontaneous abortion. Lancet 1980; 2(8187): 176-180
134 Parazzini F, Tozzi L, Chatenoud L, Restelli S, Luchini L, La Vecchia C. Alcohol and risk of spontaneous abortion. Hum Reprod 1994; 9(10): 1950-1953
135 Rasch V. Cigarette, alcohol, and caffeine consumption: risk factors for spontaneous abortion. Acta Obstet Gynecol Scand 2003; 82(2): 182-188
136 Wilsnack SC, Klassen AD, Wilsnack RW. Drinking and reproductive dysfunction among women in a 1981 national survey. Alcohol Clin Exp Res 1984; 8(5): 451-458
137 Abel EL. Maternal alcohol consumption and spontaneous abortion. Alcohol Alcohol 1997; 32(3): 211-219
138 Hanson JW, Jones KL, Smith DW. Fetal alcohol syndrome. Experience with 41 patients. JAMA 1976; 235(14): 1458-1460
139 Moore ES, Ward RE, Jamison PL, Morris CA, Bader PI, Hall BD. The subtle facial signs of prenatal exposure to alcohol: an anthropometric approach. J Pediatr 2001; 139(2): 215-219
140 Ernhart CB, Sokol RJ, Martier S, Moron P, Nadler D, Ager JW et al. Alcohol teratogenicity in the human: a detailed assessment of specificity, critical period, and threshold. Am J Obstet Gynecol 1987; 156(1): 33-39
141 Sokol RJ, Miller SI, Debanne S, Golden N, Collins G, Kaplan J et al. The Cleveland NIAAA prospective alcohol-in-pregnancy study: the first year. Neurobehav Toxicol Teratol 1981; 3(2): 203-209
142 Olsen J, Tuntiseranee P. Is moderate alcohol intake in pregnancy associated with the craniofacial features related to the fetal alcohol syndrome? Scand J Soc Med 1995; 23(3): 156-161

143 Astley SJ, Magnuson SI, Omnell LM, Clarren SK. Fetal alcohol syndrome: changes in craniofacial form with age, cognition, and timing of ethanol exposure in the macaque. Teratology 1999; 59(3): 163-172
144 Sulik KK, Johnston MC. Sequence of developmental alterations following acute ethanol exposure in mice: craniofacial features of the fetal alcohol syndrome. Am J Anat 1983; 166(3): 257-269
145 Abel EL. Fetal Alcohol Syndrome. New York: Plenium Press; 1998.
146 Church MW, Kaltenbach JA. Hearing, speech, language, and vestibular disorders in the fetal alcohol syndrome: a literature review. Alcohol Clin Exp Res 1997; 21(3): 495-512
147 Stromland K, Pinazo-Duran MD. Ophthalmic involvement in the fetal alcohol syndrome: clinical and animal model studies. Alcohol Alcohol 2002; 37(1): 2-8
148 Beauchemin RR, Jr., Gartner LP, Provenza DV. Alcohol induced cardiac malformations in the rat. Anat Anz 1984; 155(1-5): 17-28
149 Daft PA, Johnston MC, Sulik KK. Abnormal heart and great vessel development following acute ethanol exposure in mice. Teratology 1986; 33(1): 93-104
150 Steeg CN, Woolf P. Cardiovascular malformations in the fetal alcohol syndrome. Am Heart J 1979; 98(5): 635-637
151 Terrapon M, Schneider P, Friedli B, Cox JN. Aortic arch interruption type A with aortopulmonary fenestration in an offspring of a chronic alcoholic mother ("fetal alcohol syndrome"). Helv Paediatr Acta 1977; 32(2): 141-148
152 Lorente C, Cordier S, Goujard J, Ayme S, Bianchi F, Calzolari E et al. Tobacco and alcohol use during pregnancy and risk of oral clefts. Occupational Exposure and Congenital Malformation Working Group. Am J Public Health 2000; 90(3): 415-419
153 Munger RG, Romitti PA, Daack-Hirsch S, Burns TL, Murray JC, Hanson J. Maternal alcohol use and risk of orofacial cleft birth defects. Teratology 1996; 54(1): 27-33
154 Moore CA, Khoury MJ, Liu Y. Does light-to-moderate alcohol consumption during pregnancy increase the risk for renal anomalies among offspring? Pediatrics 1997; 99(4): E11
155 Fox HE, Steinbrecher M, Pessel D, Inglis J, Medvid L, Angel E. Maternal ethanol ingestion and the occurrence of human fetal breathing movements. Am J Obstet Gynecol 1978; 132(4): 354-358
156 Lewis PJ, Boylan P. Alcohol and fetal breathing. Lancet 1979; 1(8112): 388
157 McLeod W, Brien J, Loomis C, Carmichael L, Probert C, Patrick J. Effect of maternal ethanol ingestion on fetal breathing movements, gross body movements, and heart rate at 37 to 40 weeks' gestational age. Am J Obstet Gynecol 1983; 145(2): 251-257
158 Akay M, Mulder EJ. Investigating the effect of maternal alcohol intake on human fetal breathing rate using adaptive time-frequency analysis methods. Early Hum Dev 1996; 46(1-2): 153-164
159 Mulder EJ, Boersma M, Meeuse M, van der WM, van de WE, Visser GH. Patterns of breathing movements in the near-term human fetus: relationship to behavioural states. Early Hum Dev 1994; 36(2): 127-135
160 Mulder EJ, Morssink LP, van der ST, Visser GH. Acute maternal alcohol consumption disrupts behavioral state organization in the near-term fetus. Pediatr Res 1998; 44(5): 774-779
161 Erskine RL, Ritchie JW. The effect of maternal consumption of alcohol on human umbilical artery blood flow. Am J Obstet Gynecol 1986; 154(2): 318-321

162 Liggins GC. Growth of the fetal lung. J Dev Physiol 1984; 6(3): 237-248
163 Zervoudakis IA, Krauss A, Fuchs F. Infants of mothers treated with ethanol for premature labor. Am J Obstet Gynecol 1980; 137(6): 713-718
164 Barrada MI, Viring NL, Edwards LE, Hakanson EY. Maternal intravenous ethanol in the prevention of respiratory distress syndrome. Am J Obstet Gynecol 1977; 129(1): 25-30
165 Little JF, Hepper PG, Dornan JC. Maternal alcohol consumption during pregnancy and fetal startle behaviour. Physiol Behav 2002; 76(4-5): 691-694
166 Hanson MA. The fetal and neonatal brain stem: developmental and clinical issues. Cambridge: Cambridge University Press; 1991.
167 Patrick J, Richardson B, Hasen G, Clarke D, Wlodek M, Bousquet J et al. Effects of maternal ethanol infusion on fetal cardiovascular and brain activity in lambs. Am J Obstet Gynecol 1985; 151(7): 859-867
168 Brien JF, Smith GN. Effects of alcohol (ethanol) on the fetus. J Dev Physiol 1991; 15(1): 21-32
169 Jansen AH, De Boeck C, Ioffe S, Chernick V. Indomethacin-induced fetal breathing: mechanism and site of action. J Appl Physiol 1984; 57(2): 360-365
170 Ouellette EM, Rosett HL, Rosman NP, Weiner L. Adverse effects on offspring of maternal alcohol abuse during pregnancy. N Engl J Med 1977; 297(10): 528-530
171 Tennes K, Blackard C. Maternal alcohol consumption, birth weight, and minor physical anomalies. Am J Obstet Gynecol 1980; 138(7 Pt 1): 774-780
172 Hannigan JH, Martier SS, Naber JM. Independent associations among maternal alcohol consumption and infant thyroxine levels and pregnancy outcome. Alcohol Clin Exp Res 1995; 19(1): 135-141
173 Lumley J, Correy JF, Newman NM, Curran JT. Cigarette smoking, alcohol consumption and fetal outcome in Tasmania 1981-82. Aust N Z J Obstet Gynaecol 1985; 25(1): 33-40
174 Ogston SA, Parry GJ. EUROMAC. A European concerted action: maternal alcohol consumption and its relation to the outcome of pregnancy and child development at 18 months. Results--strategy of analysis and analysis of pregnancy outcome. Int J Epidemiol 1992; 21 Suppl 1: S45-S71
175 Caritis SN, Carson D, Greebon D, McCormick M, Edelstone DI, Mueller-Heubach E. A comparison of terbutaline and ethanol in the treatment of preterm labor. Am J Obstet Gynecol 1982; 142(2): 183-190
176 Fuchs F, Fuchs AR, Poblete VF, Jr., Risk A. Effect of alcohol on threatened premature labor. Am J Obstet Gynecol 1967; 99(5): 627-637
177 Zlatnik FJ, Fuchs F. A controlled study of ethanol in threatened premature labor. Am J Obstet Gynecol 1972; 112(5): 610-612
178 Kesmodel U, Olsen SF, Secher NJ. Does alcohol increase the risk of preterm delivery? Epidemiology 2000; 11(5): 512-518
179 Lundsberg LS, Bracken MB, Saftlas AF. Low-to-moderate gestational alcohol use and intrauterine growth retardation, low birthweight, and preterm delivery. Ann Epidemiol 1997; 7(7): 498-508
180 Windham GC, Fenster L, Hopkins B, Swan SH. The association of moderate maternal and paternal alcohol consumption with birthweight and gestational age. Epidemiology 1995; 6(6): 591-597
181 Sulaiman ND, Florey CD, Taylor DJ, Ogston SA. Alcohol consumption in Dundee primigravidas and its effects on outcome of pregnancy. Br Med J (Clin Res Ed) 1988; 296(6635): 1500-1503

182 Cornelius MD, Goldshmidt L, Taylor PM, Day NL. Prenatal alcohol use among teenagers: effects on neonatal outcomes. Alcohol Clin Exp Res 1999; 23(7): 1238-1244

183 Parazzini F, Chatenoud L, Surace M, Tozzi L, Salerio B, Bettoni G et al. Moderate alcohol drinking and risk of preterm birth. Eur J Clin Nutr 2003; 57(10): 1345-1349

184 Haste FM, Anderson HR, Brooke OG, Bland JM, Peacock JL. The effects of smoking and drinking on the anthropometric measurements of neonates. Paediatr Perinat Epidemiol 1991; 5(1): 83-92

185 Kaminski M, Franc M, Lebouvier M, du MC, Rumeau-Rouquette C. Moderate alcohol use and pregnancy outcome. Neurobehav Toxicol Teratol 1981; 3(2): 173-181

186 Day NL, Jasperse D, Richardson G, Robles N, Sambamoorthi U, Taylor P et al. Prenatal exposure to alcohol: effect on infant growth and morphologic characteristics. Pediatrics 1989; 84(3): 536-541

187 Hanson JW, Streissguth AP, Smith DW. The effects of moderate alcohol consumption during pregnancy on fetal growth and morphogenesis. J Pediatr 1978; 92(3): 457-460

188 Virji SK. The relationship between alcohol consumption during pregnancy and infant birthweight. An epidemiologic study. Acta Obstet Gynecol Scand 1991; 70(4-5): 303-308

189 Faden VB, Graubard BI. Alcohol consumption during pregnancy and infant birth weight. Ann Epidemiol 1994; 4(4): 279-284

190 Rosett HL, Weiner L, Lee A, Zuckerman B, Dooling E, Oppenheimer E. Patterns of alcohol consumption and fetal development. Obstet Gynecol 1983; 61(5): 539-546

191 Greene T, Ernhart CB, Sokol RJ, Martier S, Marler MR, Boyd TA et al. Prenatal alcohol exposure and preschool physical growth: a longitudinal analysis. Alcohol Clin Exp Res 1991; 15(6): 905-913

192 Larroque B, Kaminski M, Lelong N, d'Herbomez M, Dehaene P, Querleu D et al. Folate status during pregnancy: relationship with alcohol consumption, other maternal risk factors and pregnancy outcome. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1992; 43(1): 19-27

193 Larroque B, Kaminski M, Lelong N, Subtil D, Dehaene P. Effects of birth weight of alcohol and caffeine consumption during pregnancy. Am J Epidemiol 1993; 137(9): 941-950

194 Little RE. Moderate alcohol use during pregnancy and decreased infant birth weight. Am J Public Health 1977; 67(12): 1154-1156

195 Passaro KT, Little RE, Savitz DA, Noss J. The effect of maternal drinking before conception and in early pregnancy on infant birthweight. The ALSPAC Study Team. Avon Longitudinal Study of Pregnancy and Childhood. Epidemiology 1996; 7(4): 377-383

196 Primatesta P, Del Corno G, Bonazzi MC, Waters WE. Alcohol and pregnancy: an international comparison. J Public Health Med 1993; 15(1): 69-76

197 Shu XO, Hatch MC, Mills J, Clemens J, Susser M. Maternal smoking, alcohol drinking, caffeine consumption, and fetal growth: results from a prospective study. Epidemiology 1995; 6(2): 115-120

198 Smith IE, Coles CD, Lancaster J, Fernhoff PM, Falek A. The effect of volume and duration of prenatal ethanol exposure on neonatal physical and behavioral development. Neurobehav Toxicol Teratol 1986; 8(4): 375-381

199 Streissguth AP, Martin DC, Martin JC, Barr HM. The Seattle longitudinal prospective study on alcohol and pregnancy. Neurobehav Toxicol Teratol 1981; 3(2): 223-233

200 Walpole I, Zubrick S, Pontre J. Is there a fetal effect with low to moderate alcohol use before or during pregnancy? J Epidemiol Community Health 1990; 44(4): 297-301
201 Whitehead N, Lipscomb L. Patterns of alcohol use before and during pregnancy and the risk of small-for-gestational-age birth. Am J Epidemiol 2003; 158(7): 654-662
202 Wright JT, Waterson EJ, Barrison IG, Toplis PJ, Lewis IG, Gordon MG et al. Alcohol consumption, pregnancy, and low birthweight. Lancet 1983; 1(8326 Pt 1): 663-665
203 Barker DJ. The fetal and infant origins of adult disease. BMJ 1990; 301(6761): 1111
204 Barker DJ. Fetal and infant origins of adult disease. In: London: BMJ Publications; 1992:
205 Barker DJ, Osmond C, Simmonds SJ, Wield GA. The relation of small head circumference and thinness at birth to death from cardiovascular disease in adult life. BMJ 1993; 306(6875): 422-426
206 Leon DA, Lithell HO, Vagero D, Koupilova I, Mohsen R, Berglund L et al. Reduced fetal growth rate and increased risk of death from ischaemic heart disease: cohort study of 15 000 Swedish men and women born 1915-29. BMJ 1998; 317(7153): 241-245
207 Klebanoff MA, Secher NJ, Mednick BR, Schulsinger C. Maternal size at birth and the development of hypertension during pregnancy: a test of the Barker hypothesis. Arch Intern Med 1999; 159(14): 1607-1612
208 Chen L, Nyomba BL. Whole body insulin resistance in rat offspring of mothers consuming alcohol during pregnancy or lactation: comparing prenatal and postnatal exposure. J Appl Physiol 2004; 96(1): 167-172
209 Abel EL. Prenatal effects of alcohol on growth: a brief overview. Fed Proc 1985; 44(7): 2318-2322
210 Abel EL. Effects of prenatal alcohol exposure on birth weight in rats: is there an inverted U-shaped function? Alcohol 1996; 13(1): 99-102
211 Barr HM, Streissguth AP, Martin DC, Herman CS. Infant size at 8 months of age: relationship to maternal use of alcohol, nicotine, and caffeine during pregnancy. Pediatrics 1984; 74(3): 336-341
212 Cornelius MD, Goldschmidt L, Day NL, Larkby C. Alcohol, tobacco and marijuana use among pregnant teenagers: 6-year follow-up of offspring growth effects. Neurotoxicol Teratol 2002; 24(6): 703-710
213 Day NL, Richardson GA, Geva D, Robles N. Alcohol, marijuana, and tobacco: effects of prenatal exposure on offspring growth and morphology at age six. Alcohol Clin Exp Res 1994; 18(4): 786-794
214 Day NL, Zuo Y, Richardson GA, Goldschmidt L, Larkby CA, Cornelius MD. Prenatal alcohol use and offspring size at 10 years of age. Alcohol Clin Exp Res 1999; 23(5): 863-869
215 Jacobson JL, Jacobson SW, Sokol RJ. Effects of prenatal exposure to alcohol, smoking, and illicit drugs on postpartum somatic growth. Alcohol Clin Exp Res 1994; 18(2): 317-323
216 Sampson PD, Bookstein FL, Barr HM, Streissguth AP. Prenatal alcohol exposure, birthweight, and measures of child size from birth to age 14 years. Am J Public Health 1994; 84(9): 1421-1428
217 Olson HC, Streissguth AP, Sampson PD, Barr HM, Bookstein FL, Thiede K. Association of prenatal alcohol exposure with behavioral and learning problems in early adolescence. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 1997; 36(9): 1187-1194
218 Sampson PD, Streissguth AP, Bookstein FL, Barr HM. On categorizations in analyses of alcohol teratogenesis. Environ Health Perspect 2000; 108 Suppl 3: 421-428
219 Streissguth AP, Barr HM, Sampson PD, Bookstein FL, Darby BL. Neurobehavioral effects of prenatal alcohol: Part I. Research strategy. Neurotoxicol Teratol 1989; 11(5): 461-476

220 Streissguth AP, Sampson PD, Barr HM. Neurobehavioral dose-response effects of prenatal alcohol exposure in humans from infancy to adulthood. Ann N Y Acad Sci 1989; 562: 145-158

221 Streissguth AP, Bookstein FL, Sampson PD, Barr HM. Neurobehavioral effects of prenatal alcohol: Part III. PLS analyses of neuropsychologic tests. Neurotoxicol Teratol 1989; 11(5): 493-507

222 Streissguth AP, Barr HM, Sampson PD, Bookstein FL. Prenatal alcohol and offspring development: the first fourteen years. Drug Alcohol Depend 1994; 36(2): 89-99

223 Streissguth AP, Barr HM, Sampson PD. Moderate prenatal alcohol exposure: effects on child IQ and learning problems at age 7 1/2 years. Alcohol Clin Exp Res 1990; 14(5): 662-669

224 Streissguth AP, Barr HM, Olson HC, Sampson PD, Bookstein FL, Burgess DM. Drinking during pregnancy decreases word attack and arithmetic scores on standardized tests: adolescent data from a population-based prospective study. Alcohol Clin Exp Res 1994; 18(2): 248-254

225 Streissguth AP, Sampson PD, Olson HC, Bookstein FL, Barr HM, Scott M et al. Maternal drinking during pregnancy: attention and short-term memory in 14-year-old offspring--a longitudinal prospective study. Alcohol Clin Exp Res 1994; 18(1): 202-218

226 Streissguth AP, Barr HM, Martin DC. Alcohol exposure in utero and functional deficits in children during the first four years of life. Ciba Found Symp 1984; 105: 176-196

227 Jacobson SW, Jacobson JL, Sokol RJ. Effects of fetal alcohol exposure on infant reaction time. Alcohol Clin Exp Res 1994; 18(5): 1125-1132

228 Jacobson SW, Chiodo LM, Sokol RJ, Jacobson JL. Validity of maternal report of prenatal alcohol, cocaine, and smoking in relation to neurobehavioral outcome. Pediatrics 2002; 109(5): 815-825

229 Kaplan-Estrin M, Jacobson SW, Jacobson JL. Neurobehavioral effects of prenatal alcohol exposure at 26 months. Neurotoxicol Teratol 1999; 21(5): 503-511

230 Sood B, Delaney-Black V, Covington C, Nordstrom-Klee B, Ager J, Templin T et al. Prenatal alcohol exposure and childhood behavior at age 6 to 7 years: I. dose-response effect. Pediatrics 2001; 108(2): E34

231 Fried PA, Watkinson B. 12- and 24-month neurobehavioural follow-up of children prenatally exposed to marihuana, cigarettes and alcohol. Neurotoxicol Teratol 1988; 10(4): 305-313

232 Larroque B, Kaminski M, Dehaene P, Subtil D, Querleu D. Prenatal alcohol exposure and signs of minor neurological dysfunction at preschool age. Dev Med Child Neurol 2000; 42(8): 508-514

233 Goldschmidt L, Richardson GA, Stoffer DS, Geva D, Day NL. Prenatal alcohol exposure and academic achievement at age six: a nonlinear fit. Alcohol Clin Exp Res 1996; 20(4): 763-770

234 Parry GJ, Ogston SA. EUROMAC. A European concerted action: maternal alcohol consumption and its relation to the outcome of pregnancy and child development at 18 months. Results--child development at age 18 months. Int J Epidemiol 1992; 21 Suppl 1: S72-S78

235 Coles CD, Smith IE, Falek A. Prenatal alcohol exposure and infant behavior: immediate effects and implications for later development. Adv Alcohol Subst Abuse 1987; 6(4): 87-104

236 Coles CD, Kable JA, Drews-Botsch C, Falek A. Early identification of risk for effects of prenatal alcohol exposure. J Stud Alcohol 2000; 61(4): 607-616

237 Larsson G, Bohlin AB, Tunell R. Prospective study of children exposed to variable amounts of alcohol in utero. Arch Dis Child 1985; 60(4): 316-321

238 Testa M, Quigley BM, Eiden RD. The effects of prenatal alcohol exposure on infant mental development: a meta-analytical review. Alcohol Alcohol 2003; 38(4): 295-304
239 Larroque B, Kaminski M. Prenatal alcohol exposure and development at preschool age: main results of a French study. Alcohol Clin Exp Res 1998; 22(2): 295-303
240 Konovalov HV, Kovetsky NS, Bobryshev YV, Ashwell KW. Disorders of brain development in the progeny of mothers who used alcohol during pregnancy. Early Hum Dev 1997; 48(1-2): 153-166
241 Pierce DR, West JR. Alcohol-induced microencephaly during the third trimester equivalent: relationship to dose and blood alcohol concentration. Alcohol 1986; 3(3): 185-191
242 Ikonomidou C, Bittigau P, Ishimaru MJ, Wozniak DF, Koch C, Genz K et al. Ethanol-induced apoptotic neurodegeneration and fetal alcohol syndrome. Science 2000; 287(5455): 1056-1060
243 Olney JW, Wozniak DF, Farber NB, Jevtovic-Todorovic V, Bittigau P, Ikonomidou C. The enigma of fetal alcohol neurotoxicity. Ann Med 2002; 34(2): 109-119
244 Olney JW. Fetal alcohol syndrome at the cellular level. Addict Biol 2004; 9(2): 137-149
245 International Agency for Research on Cancer (IARC). Alcohol drinking. [44], 35-41. 1988. Lyon, France.
246 International Agency for Research on Cancer (IARC). Acetaldehyde. [71], 319-335. 1999. Lyon, France.
247 Gezondheidsraad. Beoordeling carcinogeniteit van stoffen. The Hague, The Netherlands: Health Council of the Netherlands (HCN); 1996: 1996/26.
248 Buckley JD, Sather H, Ruccione K, Rogers PC, Haas JE, Henderson BE et al. A case-control study of risk factors for hepatoblastoma. A report from the Childrens Cancer Study Group. Cancer 1989; 64(5): 1169-1176
249 Seshadri R, Baker E, Sutherland GR. Sister-chromatid exchange (SCE) analysis in mothers exposed to DNA-damaging agents and their newborn infants. Mutat Res 1982; 97(2): 139-146
250 Baer JS, Sampson PD, Barr HM, Connor PD, Streissguth AP. A 21-year longitudinal analysis of the effects of prenatal alcohol exposure on young adult drinking. Arch Gen Psychiatry 2003; 60(4): 377-385
251 Chotro MG, Arias C. Prenatal exposure to ethanol increases ethanol consumption: a conditioned response? Alcohol 2003; 30(1): 19-28
252 Dominguez HD, Lopez MF, Chotro MG, Molina JC. Perinatal responsiveness to alcohol's chemosensory cues as a function of prenatal alcohol administration during gestational days 17-20 in the rat. Neurobiol Learn Mem 1996; 65(2): 103-112
253 Dominguez HD, Lopez MF, Molina JC. Neonatal responsiveness to alcohol odor and infant alcohol intake as a function of alcohol experience during late gestation. Alcohol 1998; 16(2): 109-117
254 Chotro MG, Spear NE. Repeated exposure to moderate doses of alcohol in the rat fetus: evidence of sensitization to toxic and chemosensory aspects of alcohol. Alcohol Clin Exp Res 1997; 21(2): 360-367
255 Faas AE, Sponton ED, Moya PR, Molina JC. Differential responsiveness to alcohol odor in human neonates: effects of maternal consumption during gestation. Alcohol 2000; 22(1): 7-17
256 Rockman GE, Markert LE, Delrizzo M. Effects of prenatal ethanol exposure on ethanol-induced locomotor activity in rats. Alcohol 1989; 6(5): 353-356

257 Becker HC, Weathersby RT, Hale RL. Prenatal ethanol exposure alters sensitivity to the effects of apomorphine given alone and in combination with ethanol on locomotor activity in adult male mouse offspring. Neurotoxicol Teratol 1995; 17(1): 57-64

258 Weathersby RT, Becker HC, Hale RL. Reduced sensitivity to the effects of clonidine on ethanol-stimulated locomotor activity in adult mouse offspring prenatally exposed to ethanol. Alcohol 1994; 11(6): 517-522

259 Mennella JA. Short-term effects of maternal alcohol consumption on lactational performance. Alcohol Clin Exp Res 1998; 22(7): 1389-1392

260 Mennella JA. Regulation of milk intake after exposure to alcohol in mothers' milk. Alcohol Clin Exp Res 2001; 25(4): 590-593

261 Mennella JA. Infants' suckling responses to the flavor of alcohol in mothers' milk. Alcohol Clin Exp Res 1997; 21(4): 581-585

262 Subramanian MG, Abel EL. Alcohol inhibits suckling-induced prolactin release and milk yield. Alcohol 1988; 5(2): 95-98

263 Subramanian MG. Alcohol inhibits suckling-induced oxytocin release in the lactating rat. Alcohol 1999; 19(1): 51-55

264 Mennella JA, Gerrish CJ. Effects of exposure to alcohol in mother's milk on infant sleep. Pediatrics 1998; 101(5): E2

265 Mennella JA, Garcia-Gomez PL. Sleep disturbances after acute exposure to alcohol in mothers' milk. Alcohol 2001; 25(3): 153-158

266 Little RE, Anderson KW, Ervin CH, Worthington-Roberts B, Clarren SK. Maternal alcohol use during breast-feeding and infant mental and motor development at one year. N Engl J Med 1989; 321(7): 425-430

267 Little RE, Northstone K, Golding J. Alcohol, breastfeeding, and development at 18 months. Pediatrics 2002; 109(5): E72

268 Greim H. Ethanol. In: Toxikologisch-arbeidsmedizinische Begründung von MAK-Werten (Maximale Arbeitsplatzkonzentrationen). Weinheim, Germany: Weiley-VCH; 2001: 1-38.

269 Lington AW, Bevan C. Alcohols. In: Clayton GD, Clayton FE, editors. Patty's Industrial Hygiene and Toxicology. New York, NY, USA: John Wiley & Sons, Incl.; 1994: 2585-2783.

270 Jepson R. The effectiveness of interventions to change health-related behaviours: a review of reviews. [Occasional paper no 3]. 2000. Glasgow MRC Social and Public Health Sciences Unit.

271 Belizan JM, Barros F, Langer A, Farnot U, Victora C, Villar J. Impact of health education during pregnancy on behavior and utilization of health resources. Latin American Network for Perinatal and Reproductive Research. Am J Obstet Gynecol 1995; 173(3 Pt 1): 894-899

272 Calabro K, Taylor WC, Kapadia A. Pregnancy, alcohol use and the effectiveness of written health education materials. Patient Educ Couns 1996; 29(3): 301-309

273 Reynolds KD, Coombs DW, Lowe JB, Peterson PL, Gayoso E. Evaluation of a self-help program to reduce alcohol consumption among pregnant women. Int J Addict 1995; 30(4): 427-443

274 Waterson EJ, Murray-Lyon IM. Preventing alcohol related birth damage: a review. Soc Sci Med 1990; 30(3): 349-364

275 Streissguth AP, Darby BL, Barr HM, Smith JR, Martin DC. Comparison of drinking and smoking patterns during pregnancy over a six-year interval. Am J Obstet Gynecol 1983; 145(6): 716-724
276 Kuzma JW, Kissinger DG. Patterns of alcohol and cigarette use in pregnancy. Neurobehav Toxicol Teratol 1981; 3(2): 211-221
277 Smith IE, Lancaster JS, Moss-Wells S, Coles CD, Falek A. Identifying high-risk pregnant drinkers: biological and behavioral correlates of continuous heavy drinking during pregnancy. J Stud Alcohol 1987; 48(4): 304-309
278 Weiner L, Morse BA, Garrido P. FAS/FAE: focusing prevention on women at risk. Int J Addict 1989; 24(5): 385-395
279 Ihlen BM, Amundsen A, Tronnes L. Reduced alcohol use in pregnancy and changed attitudes in the population. Addiction 1993; 88(3): 389-394
280 Hankin JR. FAS prevention strategies. Passive and active measures. Alcohol Health Res World 18, 62-66. 1994.
281 Soames Job RF. Effective and ineffective use of fear in health promotion campaigns. Am J Public Health 1988; 78(2): 163-167
282 Abel EL. Prevention of alcohol abuse-related birth effects--I. Public education efforts. Alcohol Alcohol 1998; 33(4): 411-416
283 Minor MJ, Van Dort B. Prevention research on the teratogenic effects of alcohol. Prev Med 1982; 11(3): 346-359
284 Kaskutas L, Greenfield TK. First effects of warning labels on alcoholic beverage containers. Drug Alcohol Depend 1992; 31(1): 1-14
285 Linder DE, Worchel S. Opinion change as a result of effort fully drawing a counter-attitudinal conclusion. J Exp Soc Psychol 1970; 6: 432-448
286 Kaskutas LA. Interpretations of risk: The use of scientific information in the development of the alcohol warning label policy. Int J Addictions 30, 1519-1548. 1995.
287 Koren G. Drinking and pregnancy. Can Med Assoc J 1991; 145: 1552
288 Lipson AH, Webster WS. Response to letters dealing with warning labels on alcoholic beverages. Teratology 1990; 41(4): 479-489
289 Abel EL. Fetal Alcohol Syndrome Revisited. New York: Plenium Press; 1998.
290 Jong-Potjer LC, de Bock GH, Zaadstra BM, de Jong OR, Verloove-Vanhorick SP, Springer MP. Women's interest in GP-initiated pre-conception counselling in The Netherlands. Fam Pract 2003; 20(2): 142-146
291 O'Connor MJ, Whaley SE. Alcohol use in pregnant low-income women. J Stud Alcohol 2003; 64(6): 773-783
292 Ma GX, Toubbeh J, Cline J, Chisholm A. Fetal Alcohol Syndrome among Native American adolescents: a model prevention program. J Primary Prevention 19[1], 43-55. 1998.
293 Mills JL, Graubard BI. Is moderate drinking during pregnancy associated with an increased risk for malformations? Pediatrics 1987; 80(3): 309-314
294 Murphy-Brennan MG, Oei TPS. Is there evidence to show that fetal alcohol syndrome can be prevented? J Drug Education 29[1], 5-24. 1999.

295 Statistics on drug abuse in Australia. Canberra: Department of Human Services and Health - Commonwealth of Australia; 1994.

296 Bruce FC, Adams MM, Shulman HB, Martin ML. Alcohol use before and during pregnancy. PRAMS Working Group. Am J Prev Med 1993; 9(5): 267-273

297 Hankin J, Sokol R, Canestrelli J, Shemoff N. Protecting the next pregnancy: II. Impact on birth weight. Alcohol Clin Exp Res 24 (suppl 5)[1], 103A. 2000. Internet: PM:12154653.

298 Hankin JR. Fetal alcohol syndrome prevention research. Alcohol Res Health 2002; 26(1): 58-65

299 GG&GD Amsterdam. 2004. Internet: http://www.gggd.amsterdam.nl/.

300 Halmesmaki E. Alcohol counselling of 85 pregnant problem drinkers: effect on drinking and fetal outcome. Br J Obstet Gynaecol 1988; 95(3): 243-247

301 Larsson G. Prevention of fetal alcohol effects. An antenatal program for early detection of pregnancies at risk. Acta Obstet Gynecol Scand 1983; 62(2): 171-178

302 Little RE, Young A, Streissguth AP, Uhl CN. Preventing fetal alcohol effects: effectiveness of a demonstration project. Ciba Found Symp 1984; 105: 254-274

303 Rosett HL, Weiner L, Edelin KC. Treatment experience with pregnant problem drinkers. JAMA 1983; 249(15): 2029-2033

304 Megberg A, Halvorsen B, Holter B, Elk AJ, Askeland A, Gaaserud W et al. Moderate alcohol consumption - a need for intervention programmes in pregnancy? Acta Obstet.Scand 65[861], 864. 1986.

305 Canadian Paediatric Society - Fetus and Newborn Committee. Prevention of Fetal Alcohol Syndrome (FAS) and Fetal Alcohol Effects (FAE) in Canada. A joint statement with 17 other co-signatories. Paediatric & Child Health 1997; 2(2): 143-145

A	Commissie
B	Raadpleging van beroepsgroepen en maatschappelijke groeperingen en overzicht van de adviezen in Nederland
C	Adviezen in het buitenland
D	Nederlandse standaard horecaglazen

Bijlagen

Bijlage **A**

Commissie

De Commissie Matig Alcoholgebruik tijdens Zwangerschap en Lactatie bestaat uit de volgende personen:

- mevrouw prof. dr JH Kok, *voorzitter*
  hoogleraar neonatologie; Academisch Medisch Centrum, Amsterdam.
- mevrouw dr AH Blankenstein
  huisarts; Vrije Universiteit, Amsterdam
- mevrouw dr B Boon
  gezondheidswetenschapper; *tot en met juli 2004:* Nationaal Instituut voor Gezondheidsbevordering en Ziektepreventie (NIGZ), Woerden; *vanaf augustus 2004:* Instituut voor Onderzoek naar Leefwijzen & Verslaving (IVO), Rotterdam
- mevrouw dr S Buitendijk
  reproductie-epidemioloog; TNO Preventie en Gezondheid, Leiden
- mevrouw SB van Ginneken, *adviseur*
  teamleider alcohol; directie Voeding, Gezondheidsbescherming en Preventie van het ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport, Den Haag
- mevrouw prof. dr JP Holm
  hoogleraar gyneacologie en verloskunde; Academisch Ziekenhuis Groningen
- mevrouw AM van Huis
  verloskundige; Academisch Medisch Centrum, Amsterdam; Koninklijke Nederlandse Organisatie van Verloskundigen (KNOV)

- de heer prof. dr D Lindhout
  kinderarts en hoogleraar Medische Genetica; Universitair Medisch Centrum, Utrecht
- de heer prof. dr GJ Mulder
  hoogleraar toxicologie; Universiteit Leiden
- de heer dr AH Piersma
  reproductietoxicoloog; Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, Bilthoven
- de heer prof. dr EG Schouten
  hoogleraar epidemiologie en preventie; Wageningen Universiteit
- mevrouw dr ir CJK Spaaij, *secretaris*
  voedingskundige; Gezondheidsraad, Den Haag

Bijlage **B**

Raadpleging beroepsgroepen en maatschappelijke groeperingen en overzicht van de adviezen in Nederland

In de voorbereidende fase voor het commissiewerk hebben diverse beroepsgroepen en maatschappelijke groeperingen een verzoek ontvangen om informatie aan te dragen die voor de commissie relevant zou kunnen zijn.

Brief

De Gezondheidsraad start momenteel een commissie die advies zal uitbrengen over de invloed van matige alcoholconsumptie tijdens zwangerschap en lactatie op het (ongeboren) kind. Wij willen uw organisatie gelegenheid bieden om informatie aan te dragen met mogelijke relevantie voor de commissie. Daarom stellen wij het op prijs als u ons de antwoorden op de volgende vragen wilt toezenden.

1 Heeft uw organisatie beleidsafspraken of richtlijnen over alcoholgebruik tijdens zwangerschap en lactatie?

2 Zoja:

a Hoe luiden deze beleidsafspraken of richtlijnen?
Wat is de herkomst of onderbouwing van deze beleidsafspraken of richtlijnen?

b Welke bevorderende en belemmerende factoren komt u tegen bij de implementatie van deze beleidsafspraken en richtlijnen?

3 Heeft u opmerkingen over toepasbaarheid van andere beleidsafspraken en richtlijnen op dit gebied?

4 Heeft u andere informatie die van belang kan zijn voor de werkzaamheden van de commissie?

Beroepsgroepen en maatschappelijke organisaties

De volgende beroepsgroepen en maatschappelijke organisaties zijn benaderd voor informatie:

- FAS-stichting Nederland*
- Jellinek Preventie*
- Koninklijke Nederlandse Organisatie van Verloskundigen (KNOV)*
- La Leche League Nederland (LLL)
- Landelijke Federatie van Consultatiebureau-artsen-verenigingen (LFC)
- Landelijke Vereniging voor Thuiszorg (LVT)*
- Nationaal Instituut voor Gezondheidsbevordering en Ziektepreventie (NIGZ)*
- Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG)*
- Nederlandse Vereniging van Diëtisten (NVD) **
- Nederlandse Vereniging van Lactatiekundigen (NVL)*
- Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde (NVK)
- Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie (NVOG)*
- Produktschap Wijn
- Stichting Verantwoord Alcoholgebruik (STIVA)*
- Stichting Werkgroepen Anonieme Alcoholisten Nederland (AA)*
- Stichting Zorg voor Borstvoeding (SZB)
- Vereniging Borstvoeding Natuurlijk (VBN)*
- Voedingscentrum***

De Stichting Alcoholpreventie (STAP) heeft in de zomer van 2004 een *factsheet* over het onderwerp Alcohol en Zwangerschap uitgebracht, die ook in het onderstaande overzicht is meegenomen.

De commissie dankt alle organisaties die gereageerd hebben voor hun reactie.

Nederlandse adviezen aan zwangere vrouwen

De adviezen die in Nederland worden gegeven over alcoholgebruik tijdens de zwangerschap vallen in drie groepen uiteen:

* Deze organisatie heeft gereageerd op het verzoek om informatie.
** Deze organisatie heeft gereageerd op het verzoek om informatie.
*** Deze organisatie heeft niet gereageerd op het verzoek om informatie; voor het overzicht is de informatie van de internetsite van de organisatie gebruikt.

Vanaf de bevruchting tot en met de borstvoeding is het verstandig zo weinig mogelijk alcohol te gebruiken. Een enkel glas per dag lijkt geen kwaad te kunnen.

Dit advies staat in de brochure ‘Zwanger! Algemene informatie’, een uitgave de Koninklijke Nederlandse Organisatie van Verloskundigen (KNOV), de Landelijke Huisartsen Vereniging (LHV), het Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG), de Commissie Patiëntenvoorlichting van de Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie (NvOG) en de Vereniging Verloskundig Actieve Huisartsen (VVAH) en de Inspectie voor de Gezondheidszorg, die is gepubliceerd in het jaar 2000.

Regelmatig alcoholgebruik tijdens de zwangerschap wordt ontraden, maar af en toe een glaasje kan weinig kwaad.

Deze adviezen worden gegeven door de Koninklijke Nederlandse Organisatie van Verloskundigen (KNOV), het Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG), de Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie (NvOG) en het Voedingcentrum.

De zwangere vrouw wordt geadviseerd om in het geheel niet te drinken.

Dit advies wordt gegeven door de FAS-stichting Nederland, Jellinek Preventie, het Nationaal Instituut voor Gezondheidsbevordering en Ziektepreventie (NIGZ), de Stichting Alcoholpreventie (STAP). De leden van de Werkgroepen Anonieme Alcoholisten drinken niet, dus ook niet tijdens zwangerschap en lactatie.

Artikel 13 van de reclame Code voor Alcoholhoudende drank luidt: “Reclame voor alcoholhoudende drank mag niet in het bijzonder gericht zijn op zwangere vrouwen”.

Nederlandse adviezen aan lacterende vrouwen

Ook de adviezen die in Nederland worden gegeven over alcoholgebruik tijdens de lactatie-periode vallen in drie groepen uiteen:

Regelmatig alcoholgebruik in de lactatieperiode wordt ontraden, maar af en toe een glaasje kan weinig kwaad. Na het drinken van één glas alcoholhoudende drank dient de moeder ongeveer twee uur niet te voeden of moedermelk af te kolven.

Dit advies wordt gegeven door Jellinek Preventie, het Nationaal Instituut voor Gezondheidsbevordering en Ziektepreventie (NIGZ), de Stichting Alcoholpreventie (STAP) en de Vereniging Borstvoeding Natuurlijk.

Vanaf de bevruchting tot en met de borstvoeding is het verstandig zo weinig mogelijk alcohol te gebruiken. Een enkel glas per dag lijkt geen kwaad te kunnen.

Dit advies staat in de brochure ‘Zwanger! Algemene informatie’, een uitgave de Koninklijke Nederlandse Organisatie van Verloskundigen (KNOV), de Landelijke Huisartsen Vereniging (LHV), het Nederlands Huisartsen Genootschap (NHG), de Commissie Patiëntenvoorlichting van de Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie (NvOG) en de Vereniging Verloskundig Actieve Huisartsen (VVAH) en de Inspectie voor de Gezondheidszorg, die is gepubliceerd in het jaar 2000.

Vrouwen die borstvoeding geven, wordt geadviseerd om in het geheel niet te drinken.

Dit advies wordt gegeven door de FAS-stichting Nederland. De leden van de Werkgroepen Anonieme Alcoholisten drinken niet, dus ook niet tijdens zwangerschap en lactatie.

Bijlage **C**

Adviezen in het buitenland

Verenigde Staten

Het Amerikaanse *National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism (NIAAA)* is één van de 27 instituten van het *National Institute of Health*. Deze NIAAA publiceerde in juni 2004 een rapport over matig alcoholgebruik (Alcoholism: Clinical and Experimental Research 2004; 28: 829-47).

De conclusie over alcoholgebruik tijdens de zwangerschap luidt als volgt:

Er bestaat geen twijfel over de effecten van excessief gebruik: zwaar drinken tijdens zwangerschap kan een scala aan gedrags- en psychosociale problemen, aangeboren afwijkingen, en mentale retardatie van het nageslacht veroorzaken. De vraag blijft of er een veilig niveau van alcoholgebruik tijdens de zwangerschap is. Onderzoek wijst erop dat laag en matig alcoholgebruik niet is geassocieerd met een verhoogd risico van fysieke afwijkingen bij de foetus, maar wel consequenties kan hebben voor gedag en neurocognitief functioneren. Er zijn enkele aanwijzingen voor een dosis-effectrelatie, maar tot dusverre is er geen drempelwaarde voor de consumptie vastgesteld, beneden welke alcohol niet teratogeen is. Op basis van de onzekerheid over de gevolgen van laag of matig alcoholgebruik luidde het advies van de *Surgeon General* in 1981 dat vrouwen tijdens de zwangerschap geen alcohol dienen te gebruiken.

De conclusie over alcoholgebruik tijdens de lactatieperiode luidt als volgt:

Omdat de alcoholspiegel in moedermelk gelijk is aan die in het bloed van de moeder, kunnen zogende vrouwen de blootstelling van hun zuigeling aan alcohol beperken door de timing van hun alcoholgebruik af te stemmen op het borstvoedingsschema. Hoewel volkswijsheden suggereren dat alcoholgebruik de melkproductie stimuleert, is dat niet bevestigd in wetenschappelijk onderzoek; de resultaten wijzen eerder op een vermindering van de melkproductie, tenminste in de eerste uren volgend op het alcoholgebruik.

De hiervoor vermelde publicatie vormt de basis voor het advies over zwangerschap en lactatie in het *2005 Dietary Advisory Committee Report* (www.health.gov/dietaryguidelines/dga2005/report), dat alcoholgebruik tijdens zwangerschap en lactatie vermeden dient te worden.

Australië

De Australische *National Health and Medical Research Council* heeft in oktober 2001 nieuwe richtlijnen over alcoholgebruik uitgebracht (zie http://www.nhmrc.gov.au).

Het advies aan zwangere vrouwen en vrouwen met een zwangerschapswens luidt als volgt:

- men kan overwegen in het geheel niet te drinken
- het belangrijkste advies is nooit aangeschoten of dronken *('intoxicated')* te raken
- vrouwen die alcohol gebruiken zouden minder dan zeven standaardglazen per week moeten gebruiken en nooit meer dan twee standaardglazen per dag*
- men moet bedenken dat het risico het grootst is in de vroege zwangerschap, inclusief de periode direct na de conceptie als de zwangerschap nog niet is vastgesteld

Het advies voor vrouwen die borstvoeding geven luidt:

- men kan overwegen in het geheel niet te drinken
- vrouwen die alcohol gebruiken zouden minder dan zeven standaardglazen per week moeten gebruiken en nooit meer dan twee standaardglazen per dag

Verenigd Koninkrijk

Het Britse *Department of Health* adviseert zwangere vrouwen en vrouwen met een zwangerschapswens niet meer dan 1 tot 2 standaardglazen per week te gebruiken (8 tot 16 gram ethanol per week) (www.dh.gov.uk; juli 2004).

* Een standaardglas bevat in Australië evenveel ethanol als in Nederland: 10 gram.

Het *Royal College of Obstetricians and Gynaecologists* stelde in 1999 in een richtlijn dat zwangere vrouwen met zware alcoholgebruik moeten worden verwezen voor specialistische hulp. Volgens deze richtlijn zouden zwangere vrouwen hun alcoholgebruik tot hooguit één standaardglas (8 gram ethanol) per dag moeten beperken.

Denemarken

De Deense Gezondheidsraad bracht in maart 1999 een advies uit over alcoholgebruik tijdens de zwangerschap:

Samenvatting

Ongeveer 80% van de zwangere vrouwen in Denemarken gebruikt tijdens de zwangerschap alcohol. De gemiddelde consumptie bedraagt ca. 1½ - 2 glazen per week. Tussen de 0,6 en 2,4% drinkt gemiddeld meer dan 10 glazen per week. Meer dan 10% heeft in de loop van de zwangerschap ten minste één episode van 'binge drinking' gehad, dat wil zeggen een consumptie van meer dan 5 glazen bij een enkele gelegenheid. Zowel het gemiddelde alcoholgebruik als het aantal binge-episodes vertoont een wezenlijke daling, wanneer de vrouwen ontdekken dat ze zwanger zijn.

Er is een relatie geconstateerd tussen enerzijds verschillende niveaus van alcoholgebruik tijdens de zwangerschap en anderzijds een reeks nadelige effecten tijdens diezelfde zwangerschap, complicaties bij de geboorte en daarop volgende ontwikkelingsproblemen bij het kind. Het laagste alcoholniveau, de diverse nadelige effecten tijdens de zwangerschap en de geboorte- en ontwikkelingscomplicaties zijn beschreven in de volgende rubriek.

Relatie niet waarschijnlijk tussen alcohol en:

- sterfte na de geboorte.

Dosis-responsrelatie mogelijk tussen alcohol en:

- verminderd geboortegewicht
- misvormingen
- fecunditeit en fertiliteit?

Consumptie van meer dan 3-5 glazen/week kan mogelijk leiden tot:

- spontane abortussen?
- intra-uteriene groeistoornis?
- verminderd geboortegewicht?

Consumptie van meer dan 1 glas/dag of meer dan 7 glazen/week kan leiden tot:

- verminderde fecunditeit en fertiliteit?
- spontane abortussen
- intra-uteriene groeistoornis
- verminderd geboortegewicht

Consumptie van meer dan 1-2 glazen/dag of meer dan 10-14 glazen/week kan leiden tot:

- verminderde geboortelengte
- kleinere hoofdomtrek
- premature geboorte
- lage Apgar-score na 1 en 5 minuten
- doodgeboorte
- misvormingen

Consumptie van meer dan 2-4 glazen/dag kan leiden tot:

- verminderd gewicht van de placenta
- placentaloslating
- verminderd vermogen van het pasgeboren kind om te zuigen tijdens het voeden
- verminderd vermogen van het pasgeboren kind om respons op irrelevante stimuli te onderdrukken
- verminderd IQ bij kinderen
- leerstoornissen bij kinderen
- verlengde reactietijd bij kinderen
- hyperactiviteit bij kinderen

Consumptie van meer dan 7-10 glazen/dag en alcoholisme kunnen leiden tot:

- foetaal alcoholsyndroom
- verminderd IQ/mentale retardatie bij kinderen
- verminderd concentratievermogen bij kinderen
- gedragsstoornissen en cognitieve en psychosociale problemen bij kinderen
- hyperactiviteit bij kinderen
- motorische ontwikkelingsstoornis bij kinderen

‘Binge drinking’ kan leiden tot:

- leerstoornissen bij kinderen vanaf ongeveer 4½ jaar.
- Alcohol in de moedermelk kan mogelijk leiden tot:
- verminderde voedselinname bij borstvoeding?
- veranderingen in het slaappatroon van het kind?
- motorische ontwikkelingsstoornis?

Bij kinderen van alcoholisten die in het eerste of tweede trimester hun gebruik wezenlijk verminderen of volledig stoppen met drinken kunnen geboortegewicht en -lengte alsook hoofdomtrek zich normaliseren. Verder worden minder misvormingen van schedel en gezicht waargenomen bij kinderen van vrouwen die hun gebruik in het begin van de zwangerschap verminderen.

Vanwege de onderrapportage van het alcoholgebruik bestaat er een tendens om de eventuele drempelwaarde voor de schadelijke effecten van alcohol te laag te stellen.

Onderrapportage zou verder een eventueel drempeleffect als een dosisresponsrelatie kunnen maskeren.

Geneesmiddeleninteracties (wisselwerkingen) bij zwangere vrouwen zijn slecht belicht en de bovengenoemde grenswaarden gelden daarom waarschijnlijk niet bij gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die de omzetting van alcohol beïnvloeden.

Tegen deze achtergrond moet geconcludeerd worden dat het gebruik van meer dan 1 glas per dag (meer dan 7 glazen per week) schadelijk kan zijn voor de foetus.

Aanbeveling

Een algemene aanbeveling inzake alcoholgebruik door zwangere vrouwen zou twee verschillende argumenten als uitgangspunt kunnen nemen, die beide gemotiveerd kunnen worden aan de hand van de aanwezige kennis zoals beschreven in dit rapport:

- hetzij dat er feitelijk geen schadelijke effecten van het gebruik van kleine hoeveelheden alcohol tijdens de zwangerschap zijn aangetoond en dat zwangere vrouwen daarom waarschijnlijk zonder problemen kleine hoeveelheden alcohol kunnen consumeren;
- hetzij dat niet is aangetoond dat het gebruik van kleine hoeveelheden alcohol tijdens de zwangerschap niet schadelijk is en dat men zwangere vrouwen daarom nog steeds moet aanraden om tijdens de zwangerschap geen alcohol te drinken.

In het grootste deel van de westerse wereld zijn de huidige aanbevelingen gebaseerd op het laatstgenoemde argument. Dit argument is in wezen echter problematisch. Tegenwoordig gaat men bij onderzoek veelal uit van de hypothese dat het gebruik van kleine hoeveelheden alcohol tijdens de zwangerschap niet schadelijk is voor de foetus. Volgens Karl Popper kan een hypothese evenwel nooit worden bewezen. Derhalve kan nooit met zekerheid worden aangetoond dat alcoholgebruik tijdens de zwangerschap absoluut onschadelijk is voor de foetus. Maar indien men er keer op keer niet in slaagt om de hypothese te weerleggen, is het waarschijnlijk dat deze juist is.

De hypothese dat gebruik van kleine hoeveelheden alcohol onschadelijk zou zijn, is feitelijk nooit weerlegd. Tegen deze achtergrond is het onwaarschijnlijk dat het gebruik van kleine hoeveelheden alcohol schadelijk zou zijn.

Op grond hiervan raadt Sundhedsstyrelsen (de Deense gezondheidsraad) aan om zwangere vrouwen de volgende informatie te geven:

- Vermijd het gebruik van alcohol zo veel mogelijk tijdens de zwangerschap.
- Als u alcohol drinkt, drink dan nooit meer dan 1 glas per etmaal.
- Drink niet iedere dag.

Canada

Achttien Canadese organisaties hebben gezamenlijk een verklaring uitgebracht over de preventie van Foetaal Alcohol Syndroom (FAS) en Foetale Alcohol Effecten (FAE)[305]. De aanbevelingen in dit advies luiden als volgt:

Foetaal Alcohol Syndroom (FAS) en Foetale Alcohol Effecten (FAE) kunnen voorkomen worden. Met dat doel wordt het volgende aanbevolen:

1 Preventieve activiteiten moeten zich richten op vrouwen voor en in de vruchtbare leeftijd alsook op degenen die invloed hebben op zulke vrouwen, zoals hun partners, hun familie en de gemeenschap. Alle activiteiten horen *uit te gaan van het gezin en rekening te houden met de culturele achtergrond*. Dit betekent een oriëntatie op zowel de zwangere vrouw als haar partner en familie, en dat binnen de context van de gemeenschap. Ook is het nodig dat zulke activiteiten een *brede opzet* kennen, waardoor alle voorzieningen worden aangesproken die tegemoetkomen aan de vaak complexe sociale, economische en emotionele behoeften van deze vrouwen.

2 Alle zorgverleners dienen te worden geïnformeerd over de gevaren van alcoholgebruik tijdens de zwangerschap, zodat signalen van risicovol alcoholgebruik tijdig worden opgevangen en ingrijpen in een vroeg stadium mogelijk is.

3 Zorgverleners dienen voortdurend en op grote schaal te worden getraind in hun vaardigheden op het gebied van counseling, zodat ze risicodrinkers beter kunnen stimuleren en helpen om hun levenswijze te veranderen. Ook moet er kritisch worden gekeken naar dergelijke opleidingsprogramma's. Bovendien moeten zorgverleners op de hoogte zijn van de in hun gemeenschap aanwezige middelen waarmee risicodrinkers kunnen worden ondersteund en aangezet tot verandering.

4 Zorgverleners die in hun werk te maken krijgen met leden en gezagsdragers van bepaalde gemeenschappen dienen vrouwen en hun partners consequent voor ogen te houden dat het verstandig is om tijdens de zwangerschap niet te drinken.

5 Zorgverleners spelen een cruciale rol bij het herkennen van vormen van alcoholgebruik die een gevaar opleveren voor zowel het ongeboren kind als de vrouw zelf. Onderzoeksmethodes moeten die vrouwen traceren die een verhoogd risico lopen op zwaar alcoholgebruik voor en tijdens de zwangerschap. Het

is tevens de verantwoordelijkheid van zorgverleners om risicodrinkers te informeren, hen door te verwijzen naar de juiste instanties en om ondersteunende maatregelen te treffen.

6 Behandelcentra voor alcohol- en drugsverslaving dienen bij het opstellen van een programma rekening te houden met de behoeften van vrouwen, onder meer op het gebied van vervoer en dagopvang. Zwangere vrouwen die hulp zoeken voor hun alcohol- of drugsverslaving dienen in behandelcentra absoluut voorrang te krijgen.

7 Zorgverleners moeten vrouwen die tijdens hun zwangerschap af en toe kleine hoeveelheden alcohol gebruiken, vertellen dat het risico voor het ongeboren kind in de meeste gevallen gering zal zijn. Ook moeten ze uitleggen dat dit risico samenhangt met de hoeveelheid genuttigde alcohol, de lichaamsbouw, het voedingspatroon en de levenswijze van de aanstaande moeder. Is de vrouw blootgesteld aan alcohol, dan dienen zorgverleners haar te vertellen dat stoppen met drinken te allen tijde gunstig is voor het ongeboren kind en haarzelf.

8 Worden kinderen doorverwezen, dan dienen zorgverleners, zoals huisartsen, kinderartsen etc., extra alert te zijn op alcoholgebruik tijdens de zwangerschap, zodat ze mogelijke oorzaken van aangeboren afwijkingen en andere ontwikkelingsstoornissen kunnen herkennen en risico's bij volgende zwangerschappen kunnen voorkomen.

9 De communicatie tussen onderzoekers en zorgverleners moet een voortdurend proces zijn waarin de meest effectieve vormen van primaire, secundaire en tertiaire preventie van FAS/FAE worden vastgesteld en geëvalueerd.

Bijlage **D**

Nederlandse standaard horecaglazen

type drank	alcohol-percentage	verpakkings-eenheid	inhoud verpakking	aantal standaardglazen van 10 gram ethanol per fles/blikje
jenever	35%	fles	1000 cc	28,5
wijn	12%	fles	750 cc	7
bier pilsner	5%	blikje/flesje	330 cc	1,3
bier pilsner	5%	flesje	500 cc	2
'light' bier	2,0-2,5%	blikje/flesje	330 cc	0,5-0,7[a]
alcoholarm (malt) bier	0,5-1,2%	blikje/flesje	330 cc	0,1-0,3[b]
alcoholvrij (malt) bier	<0,1%	blikje/flesje	330 cc	0,0

[a] De hoeveelheid 'light' bier die 10 gram ethanol levert is 0,5 liter (bij een alcoholpercentage van 2,5%) tot 0,63 liter (bij een alcoholpercentage van 2,0%).

[b] De hoeveelheid maltbier die 10 gram ethanol levert is 1,0 liter (bij een alcoholpercentage van 1,2%) tot 2,5 liter (bij een alcoholpercentage van 0,5%).