

.....

SEKSE EN GENDER IN ALCOHOL- EN OPIAATVERSLAVING

.....

L. E. KUNST, E. T. HALLERS-HAALBOOM, & M. H. J. BEKKER

2016

INHOUDSOPGAVE

Inhoudsopgave	2
Prevalentie	3
Manifestatie en beleving	3
Comorbiditeit	4
Risicofactoren	4
Gevolgen	5
Preventie	6
Hulp zoeken	7
(Differentiaal)diagnostiek	7
Therapie	7
Psychofarmaca	8
Herstel en terugval	8
Dankbetuiging	10
Referenties	10

PREVALENTIE

Kind en Jeugd

- Er zijn tussen jongens en meisjes van 12 t/m 16 jaar in Nederland nauwelijks verschillen in de prevalentie van alcoholgebruik [1].
- In de algemene Nederlandse bevolking komt probleemdrinken het meest voor in de leeftijdsgroep 16 tot 24 jaar, namelijk bij 34% van de jongens en 9 % van de meisjes [2].
- In de algemene Nederlandse bevolking kon de diagnose alcoholafhankelijkheid worden gesteld voor 4.2% van de jongens en 2.4% van de meisjes van 18 tot 24 jaar [2].
- Er wordt door scholieren van 12 t/m 16 jaar in Nederland heel weinig met heroïne geëxperimenteerd (0.4%). Verschillen tussen jongens en meisjes zijn niet significant [1, 3].

Volwassenen

- Alcoholmisbruik en -afhankelijkheid komt beduidend vaker voor bij mannen dan bij vrouwen [3-8].
 - De lifetime prevalentie van alcoholmisbruik in de algemene Nederlandse bevolking (18 t/m 64 jaar) is geschat op 21.9% bij mannen en 6.6% bij vrouwen. De 12-maanden prevalentie voor alcoholmisbruik is bij mannen geschat op 5.6% en bij vrouwen 1.9% [9].
 - De lifetime prevalentie voor alcoholafhankelijkheid in de algemene Nederlandse bevolking (18 t/m 64 jaar) is geschat op 3.1% bij mannen en 0.9% bij vrouwen. De 12-maanden prevalentie voor alcoholafhankelijkheid is bij mannen geschat op 1.0% en bij vrouwen 0.5% [9].
- Het sekseverschil in de prevalentie van alcoholmisbruik en -afhankelijkheid lijkt de laatste jaren af te nemen; in recentere cohorten worden de sekseverschillen wereldwijd steeds kleiner [4, 7, 10, 11]. Een recente studie concludeerde bijvoorbeeld dat mannen (12 jaar en ouder) de laatste 10 jaar iets minder zijn gaan drinken en vrouwen (12 jaar en ouder) juist meer [12].
- Het merendeel van de problematische opiatengebruikers is man (86%) [13].
- Sekseverschillen in middelenmisbruik en -afhankelijkheid zijn beduidend kleiner onder lesbische, homoseksuele, biseksuele en transseksuele (LHBT) individuen [14].

MANIFESTATIE EN BELEVING

- Verschillen tussen jongens en meisjes van 12 t/m 18 jaar manifesteren zich vooral in de hoeveelheid en frequentie van alcoholgebruik, niet zozeer in de aantallen gebruikers. Jongens drinken vaker en meer dan meisjes. Dit verschil neemt toe met leeftijd [15].
- Het beloop van verschillende typen middelenmisbruik en -afhankelijkheid (waaronder alcohol en opiaten) lijkt voor vrouwen sneller te gaan dan voor mannen; er zit bij hen vaak minder tijd tussen het eerste gebruik en problematisch gebruik en behandeling dan bij mannen [7, 16-18]. Dit wordt het 'telescoping' effect genoemd.
- In de algemene populatie gebruiken mannen alcohol vaker als coping/emotieregulatie strategie dan vrouwen [10].
- Onder patiënten rapporteren vrouwen juist vaker dan mannen te zijn begonnen met middelengebruik vanuit angst, depressie of trauma-gerelateerde klachten, terwijl mannen vaker rapporteren te zijn begonnen vanuit sociale motieven [7, 10, 16].

- Mannen gebruiken vaker illegale opiaten (zoals heroïne of andere ‘street-opiates’) dan vrouwen [16, 19]. Vrouwen gebruiken in eerste instantie vaak voorgeschreven opiaten en gaan later pas over op het gebruik van opiaten zonder recept [16].

COMORBIDITEIT

- Mannen met alcoholafhankelijkheid hebben vaker comorbide middelenafhankelijkheid en antisociale persoonlijkheidsstoornis, vrouwen hebben vaker comorbide angst- en stemmingsstoornissen [20].
- Mannen met opioïdemisbruik en/of -afhankelijkheid kampen vaker met comorbide alcoholafhankelijkheid en misbruik van andere middelen (waaronder cocaïne en cannabis); vrouwen hebben vaker comorbide angst- en stemmingsstoornissen [18, 21].
- De sekseverschillen in comorbide stoornissen zijn ook zichtbaar in de algemene populatie en zijn mogelijk een weerspiegeling van zowel diagnostische artefacten (zie ook Differentiaaldiagnostiek) als werkelijke sekseverschillen in prevalentie van psychische stoornissen [4].
- Hoewel in de algemene populatie post-traumatische stressstoornis (PTSS) vaker voorkomt bij vrouwen dan bij mannen, is dit sekseverschil onder patiënten met middelenmisbruik en/of -afhankelijkheid kleiner. In verschillende studies bleken mannelijke en vrouwelijke patiënten zelfs even vaak te kampen met PTSS [4, 22].
- Hoewel ADHD, autisme en psychose in de algemene populatie vaker voorkomt bij mannen dan bij vrouwen [23-25], zijn er in de literatuur geen aanwijzingen gevonden dat mannen met middelenmisbruik en -afhankelijkheid vaker comorbide ADHD, autisme of psychosen hebben dan vrouwen.

RISICOFACTOREN

Genetische/biologische kwetsbaarheid

- Verschillende reviews beschrijven sekseverschillen in genetische en biologische predisposities voor middelenmisbruik en -afhankelijkheid; waaronder geslachtshormonen, de HPA-as en het mesolimbische systeem [16, 17, 19, 26-28].

Psychologische (risico)factoren

- In de algemene populatie gebruiken mannen vaker alcohol en opiaten dan vrouwen [3]. Dit verhoogt voor mannen het risico op het ontwikkelen van problematisch gebruik en middelenafhankelijkheid.
- Impulsiviteit, ‘sensation seeking’, ‘novelty seeking’ en antisociale trekken zijn bij zowel mannen als vrouwen gerelateerd aan een hogere kans op alcohol- en middelenmisbruik [10, 17]. Deze kenmerken (behalve impulsiviteit, zie bijvoorbeeld [29]), komen vaker voor bij mannen [17, 30].
- Vrouwen met alcohol- of middelenmisbruik/afhankelijkheid hebben vaker seksueel misbruik meegemaakt dan mannen [31, 32]. Een Amerikaanse studie toonde aan dat onder patiënten met middelenafhankelijkheid vrouwen 2 maal zo vaak seksueel misbruik hadden meegemaakt als mannen. Er waren volgens deze studie geen sekseverschillen in fysieke mishandeling [33].
- Onder kinderen en volwassenen met ADHD hebben vrouwen een significant groter risico op alcohol- en middelenmisbruik dan mannen [34, 35].

Sociale (risico)factoren

- Vrouwen geven vaker dan mannen aan dat relatieproblemen de aanleiding zijn geweest voor alcohol- en middelenmisbruik. Bij mannen is dit andersom: zij rapporteren vaker dat relatieproblemen een gevolg zijn van het alcohol- en middelenmisbruik [18].
- Vrouwen beginnen vaker met middelenmisbruik door hun partner (of krijgen de middelen van hun partner), terwijl mannen er vaker mee beginnen bij mannelijke vrienden [36].
- Het injecteren van middelen (zoals heroïne) wordt bij vrouwen vooral beïnvloed door hun partner, met name als deze zelf ook heroïne injecteert [7].

Beschermende factoren

- Voor vrouwen is het sociaal minder geaccepteerd om in het openbaar dronken te zijn dan voor mannen. Deze 'dubbele gender-standaard' zorgt mogelijk voor minder alcoholgebruik onder vrouwen [37]. In dit beeld lijkt echter verandering te komen: vrouwen in jongere geboortecohorten drinken relatief meer alcohol [11].

GEVOLGEN

Lichamelijk

- Doordat meisjes en vrouwen vaak een lager lichaamsgewicht hebben en hun lichaam een andere vet-vocht verhouding heeft dan jongens en mannen, stijgt hun bloed alcohol concentratie (BAC) sneller bij het drinken van alcohol. Daarnaast breken vrouwen alcohol minder snel af [2, 38].
- Hoewel vrouwen met alcoholafhankelijkheid weliswaar minder drinken dan alcoholverslaafde mannen, leidt de tragere afbraak van alcohol toch tot meer lichamelijke schade bij vrouwen dan bij mannen [7, 19].
- Meisjes (22.2%) hebben iets vaker dan jongens (19%) ervaring gehad met een situatie waarin een ander misbruik maakte van hun dronkenschap om seks te hebben [2].
- In 2015 zijn 691 jongeren met een alcoholvergiftiging of alcoholintoxicatie opgenomen in het ziekenhuis (87% van de totale ziekenhuisopnamen als gevolg van alcoholgebruik bij jongeren). Nadat in 2014 voor het eerst meer meisjes dan jongens werden opgenomen vanwege alcoholgebruik, zijn in 2015 weer meer jongens (53%) dan meisjes (47%) opgenomen [39].
- In de gehele populatie komt alcohol-gerelateerd letsel het meest voor bij mannen (75%). Primaire alcoholsterfte (dodelijke overdosis of sterfte aan alcohol gerelateerde ziekten) komt eveneens het meest voor bij mannen (76%) [3].
- In een grote Europese studie werd gevonden dat onder mannen 10% van alle gevallen van kanker kunnen worden toegeschreven aan ooit of huidig alcoholgebruik, en onder vrouwen 3% van alle gevallen van kanker (waaronder borstkanker) [40]. Dit is met name het geval wanneer de alcohol consumptie hoger was dan de maximale dagelijkse hoeveelheid.
- In een Amerikaanse studie onder patiënten met heroïneafhankelijkheid rapporteerden vrouwen meer lichamelijke en mentale problemen dan mannen (onder andere hart- en vaatziekten, astma, blaas- en darmklachten, suïcide pogingen en depressie) [41].
- In 2013 was 70% van de opiaatslachtoffers (dodelijke overdosis opiaten) man [3].

Reproductie

- Bij mannen heeft alcoholgebruik een negatieve invloed op de spermaproductie en -kwaliteit; deze schade kan (deels) worden hersteld wanneer alcoholgebruik wordt gestopt. De effecten van alcoholgebruik op daadwerkelijke vruchtbaarheid bij mannen zijn klein [42].
- In een grootschalige Zweedse studie werd gevonden dat vrouwen met overmatig alcoholgebruik bijna 60% meer kans hadden op vruchtbaarheidsproblemen ten opzichte van vrouwen die gemiddelde hoeveelheden alcohol dronken [43].
- Ongeveer één op de tien Nederlandse vrouwen (CI = 7.6% - 10.4%), met name hoogopgeleide vrouwen (12.1%; CI = 10.2% - 14.4%), drinkt alcohol tijdens de zwangerschap [44, 45]. In de meeste gevallen gaat het om minder dan één dag per week en 1 tot 3 glazen per keer [45].
- Alcoholgebruik tijdens de zwangerschap vergroot het risico op verschillende gezondheidsproblemen van de foetus, waaronder “fetal alcohol syndrome” [46, 47].
- Een kwart (24.6%) van de Nederlandse vrouwen drinkt alcohol terwijl ze borstvoeding geeft [44, 45].

Sociaal-maatschappelijk

- Nederlandse mannen met alcohol- en/of middelenmisbruik plegen in totaal meer misdaden dan vrouwen. Het verband tussen alcohol- en/of middelenmisbruik en het plegen van een misdaad is echter net zo sterk voor mannen en vrouwen [48].
- Mannen met middelenafhankelijkheid plegen meer gewelddadige misdaden (zoals inbraak, overval of mishandeling), terwijl het bij vrouwen vaker om kleinere misdaden of prostitutie gaat [31].
- Hoewel de relatie tussen alcoholgebruik en schooluitval geldt voor alle jongeren, is dit verband sterker voor meisjes [2].

Financieel/economisch

- Er zijn geen verschillen in opleidingsniveau tussen mannen en vrouwen met alcohol- en/of middelenafhankelijkheid. Wel zijn vrouwen vaker werkloos of verdienen zij minder dan mannen [31].

Suïcidaliteit

- Mannen suïcideren zich vaker, terwijl vrouwen vaker een zelfmoordpoging doen. Bij mannen is suïcide vaker gerelateerd aan middelengebruik dan bij vrouwen [49].

PREVENTIE

- Er is weinig bekend over sekseverschillen in de preventie van middelenmisbruik en – afhankelijkheid.
- Er zijn aanwijzingen dat huidige alcohol preventieve interventies meer zijn toegespitst op jongens dan op meisjes. Daardoor zijn deze programma's bij meisjes mogelijk minder effectief [50-52]. Een andere studie toonde echter aan dat een familie-gerichte alcohol preventieve interventie bij jongvolwassenen juist beter werkte bij vrouwen dan bij mannen [53].
- Naarmate man-vrouw rollen in landen minder traditioneel worden, wordt de relatieve kans op alcoholmisbruik en -afhankelijkheid onder vrouwen groter [4]. Deze nieuwe risicogroep verdient aandacht bij de ontwikkeling van nieuwe preventieve interventies.

- Online preventieve therapie kan (vanwege ervaren stigma) bij uitstek vrouwelijke, hoogopgeleide, oudere en werkende cliënten bereiken (ten opzichte van face-to-face therapie) [54, 55].

HULP ZOEKEN

- Vrouwen rapporteren vaker sociaal stigma als barrière om hulp te zoeken voor hun alcohol probleem dan mannen [20].
- Vrouwen ervaren meer sekse-specifieke barrières dan mannen. Schaamte over alcoholgebruik tijdens de zwangerschap en beperkte financiële middelen (onder andere voor kinderopvang) spelen voor vrouwen een belangrijke rol bij het niet zoeken van hulp [7, 18].
- De verantwoordelijkheid en zorg voor kinderen kan voor vrouwen een belangrijke drempel zijn om hulp te zoeken (onder andere vanwege de angst om de kinderen te verliezen). Wanneer vrouwen in staat gesteld worden om voor hun kinderen te blijven zorgen of voogdij te behouden over hun kinderen, is de kans groter dat zij in behandeling blijven [7].
- Het aanbieden van anonieme online therapie kan vrouwen stimuleren om hulp te zoeken voor alcohol problematiek [54, 55].
- Ondanks bovengenoemde barrières zoeken vrouwen in Nederland voor alle psychische stoornissen, inclusief middelenmisbruik en - afhankelijkheid, meer hulp dan mannen. Onder mannen die hulp zoeken zit er gemiddeld bijna 3 jaar meer tijd tussen het begin van de aandoening en het eerste zorgcontact [56].

(DIFFERENTIAAL)DIAGNOSTIEK

- In de depressie literatuur wordt veel gesproken over 'hidden depression' bij mannen of een 'masculiene depressie vorm'. Mannen zouden vanwege traditionele gendernormen minder depressieklachten uiten dan vrouwen, waardoor zij vaker alcohol of middelen gebruiken om met deze symptomen om te gaan. In de verslavingszorg zou een depressie daarom bij mannen sneller kunnen worden gemist dan bij vrouwen [57-60].
- Om zwaar alcoholgebruik bij mannen en vrouwen tijdig te detecteren, doen De Kleijn en Lagro-Janssen de volgende aanbevelingen [61]:
 - Vraag naar alcoholgebruik bij mannen die roken, sociale problemen hebben of onlangs een ingrijpende gebeurtenis hebben meegemaakt.
 - Vraag naar alcoholgebruik bij vrouwen met seksueel misbruik in de voorgeschiedenis, bij vrouwen die Benzodiazepines gebruiken en bij vrouwen met een drinkende partner.

THERAPIE

- Behandelprogramma's die specifiek gericht zijn op vrouwen (en specifieke voorzieningen bieden, zoals prenatale zorg en kinderopvang) zijn gerelateerd aan minder terugval en hogere tevredenheid over de behandeling [7, 62-64].
- Behandelprogramma's voor vrouwen zijn effectiever als de focus ligt op 'empowerment', steun, vaardigheidstraining en het leren kennen van eigen sterke kanten [31].

© L. E. Kunst, E. T. Hallers-Haalboom, & M. H. J. Bekker, 2016

Alle rechten voorbehouden. Niets uit deze uitgave mag worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt, in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch, door fotokopieën of opnamen, hetzij op enige andere manier, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de auteur.

- Er zijn in de literatuur maar weinig aanbevelingen voor behandelprogramma's specifiek voor mannen. Behandelprogramma's voor mannen zouden in ieder geval aandacht moeten besteden aan het omgaan met emoties en het vragen van steun (gezien de sociale restricties die veel mannen op dit gebied ervaren), impulsbeheersing en intimiteit [65].

PSYCHOFARMACA

- Er zijn talloze verschillen tussen mannen en vrouwen in hoe het lichaam interacteert met middelen en medicatie (farmacodynamiek, farmacokinetiek), zie bijvoorbeeld [66-68]. Er wordt daarom aangeraden om per medicijn te bekijken of de effecten voor mannen en vrouwen vergelijkbaar zijn, in termen van effectiviteit, dosis als bijwerkingen [66].
- Hoewel onderzoek naar sekseverschillen in medicatie schaars is, zijn er aanwijzingen dat sommige medicatie voor middelenmisbruik en -afhankelijkheid (zoals Naltrexone, [69]) effectiever is voor mannen dan voor vrouwen [7, 16]. Dit moet nader worden onderzocht en hiervoor is het van belang dat er voldoende vrouwen worden geïncludeerd in farmacologisch onderzoek.
 - Het percentage vrouwelijke proefpersonen in farmacologisch onderzoek is momenteel als volgt: Disulfiram (1%), Benzodiazepines (3%), Anticonvulsants (13%), Acamprosate (22%), Naltrexone (23%), Nalmefene (30%) [66].
- Bij zwangerschap, borstvoeding en overgangsklachten moet worden overwogen om de farmacotherapie in dosis aan te passen. De World Health Organization heeft hiervoor een document met aanbevelingen opgesteld [70, 71]:
 - Per patiënt moet een afweging worden gemaakt van de mogelijke baten en schade voor vrouw en kind. Soms kan het gunstiger zijn om een lage dosis medicatie (zoals Methadon of Buprenorphine) te continueren tijdens de zwangerschap, om te voorkomen dat de moeder opnieuw opiaten gebruikt. Wel loopt de foetus dan risico op neonatal abstinence syndrome (NAS).
 - Medicatie voor alcoholafhankelijkheid (zoals Acamprosate, Naltrexone en Disulfiram) wordt afgeraden tijdens de zwangerschap. Benzodiazepines kunnen wel voor korte duur worden voorgeschreven voor alcohol detoxificatie; dit lijkt minimale schade op te leveren voor de foetus.
- Van sommige medicatie is bekend dat deze gebruikt kan blijven worden tijdens borstvoeding, omdat de concentraties in moedermelk minimaal zijn (bijvoorbeeld Methadon of Buprenorphine) [72].
- Voor behandeling van opiaatafhankelijkheid kan Buprenorphine in dosis aangepast worden aan zwangerschap en borstvoeding bij vrouwen [67].

HERSTEL EN TERUGVAL

- Na behandeling voor alcoholmisbruik en -afhankelijkheid hebben ongeveer evenveel mannen als vrouwen een terugval [73].
- Na behandeling voor middelenmisbruik en -afhankelijkheid lijken vrouwen minder vaak een terugval te hebben dan mannen [73].

- Voor vrouwen is getrouwd zijn een risicofactor voor terugval van alcoholmisbruik en -afhankelijkheid, voor mannen is getrouwd zijn juist een beschermende factor. Mogelijk komt dit doordat vrouwen vaker dan mannen een drinkende partner hebben [73].
- Bij mannen zijn positieve gebeurtenissen en gevoelens vaker dan bij vrouwen de aanleiding van terugval [73]. Ook kan het zich bevinden in een omgeving waarin eerder is gebruikt bij mannen sneller leiden tot terugval dan bij vrouwen [74]. Bij vrouwen zijn negatief affect, stress en interpersoonlijk conflict vaker de aanleiding voor terugval [16, 73].

DANKBETUIGING

Deze factsheet is geëvalueerd door de volgende experts: Corrie Hermann, Nico van Oosten en Arnt Schellekens. Wij willen hen via deze weg hartelijk bedanken voor hun zeer gewaardeerde feedback en aanvullingen.

REFERENTIES

1. Van Dorsselaer, S., et al., *Jeugd en riskant gedrag 2015*, in *Kerngegevens uit het Peilstationsonderzoek Scholieren*. 2016, Trimbos Instituut: Utrecht.
2. van Hasselt, N., et al., *Preventie van schadelijk alcoholgebruik en drugsgebruik onder jongeren*. 2010, Trimbos-Instituut: Utrecht.
3. Van Laar, M.W., et al., *Nationale Drug Monitor, in Jaarbericht 2015*. 2015, Trimbos-Instituut: Utrecht.
4. Seedat, S., et al., *Cross-national associations between gender and mental disorders in the World Health Organization World Mental Health Surveys*. Archives of General Psychiatry, 2009. 66(7): p. 785-95.
5. De Graaf, R., et al., *First-incidence of DMS-IV mood, anxiety and substance use disorders and its determinants: Results from the Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study-2*. Journal of Affective Disorders, 2013. 149: p. 100-107.
6. Wisselink, D.J., W.G.T. Kuijpers, and A. Mol, *Kerncijfers verslavingszorg 2013*, in *Landelijk Alcohol en Drugs Informatie Systeem*. 2014, Stichting Informatie Voorziening Zorg: Houten.
7. Greenfield, S.F., et al., *Substance abuse in women*. Psychiatric Clinics of North America, 2010. 33(2): p. 339-355.
8. Merikangas, K.R. and V.L. McClair, *Epidemiology of substance use disorders*. Human Genetics, 2012. 131(6): p. 779-789.
9. De Graaf, R., et al., *Prevalence of mental disorders and trends from 1996 to 2009: Results from the Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study-2*. Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology, 2012. 47(2): p. 203-213.
10. Nolen-Hoeksema, S., *Gender differences in risk factors and consequences for alcohol use and problems*. Clinical Psychology Review, 2004. 24(8): p. 981-1010.
11. Keyes, K.M., G. Li, and D.S. Hasin, *Birth cohort effects and gender differences in alcohol epidemiology: A review and synthesis*. Alcoholism: Clinical and Experimental Research, 2011. 35(12): p. 2101-2112.
12. White, A., et al., *Converging patterns of alcohol use and related outcomes among females and males in the United States, 2002 to 2012*. Alcoholism: Clinical and Experimental Research, 2015. 39(9): p. 1712-1726.
13. Cruts, G., M. Van Laar, and M. Buster, *Aantal en Kenmerken van problematische opiatengebruikers in Nederland*. 2013, Trimbos-Instituut: Utrecht.
14. Green, K.E. and B.A. Feinstein, *Substance use in lesbian, gay, and bisexual populations: An update on empirical research and implications for treatment*. Psychology of Addictive Behaviors, 2012. 26(2): p. 265-278.
15. van Hasselt, N., et al., *Preventie van schadelijk alcoholgebruik en drugsgebruik onder jongeren*. 2010: Trimbos Instituut.
16. Becker, J.B., A.N. Perry, and C. Westenbroek, *Sex differences in the neural mechanisms mediating addiction: A new synthesis and hypothesis*. Biology of Sex Differences, 2012. 3(14): p. 1-35.
17. Kuhn, C., *Emergence of sex differences in the development of substance use and abuse during adolescence*. Pharmacology & Therapeutics, 2015. 135: p. 55-78.

18. Tuchman, E., *Women and addiction: The importance of gender issues in substance abuse research*. Journal of Addictive Diseases, 2010. 29(2): p. 127-138.
19. Fattore, L., et al., *Sex differences in addictive disorders*. Frontiers in Neuroendocrinology, 2014. 35: p. 272-284.
20. Kahn, S., et al., *Gender differences in lifetime alcohol dependence: Results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions*. Alcoholism: Clinical and Experimental Research, 2013. 37(10): p. 1696-1705.
21. Grella, C.E., et al., *Gender and comorbidity among individuals with opioid use disorders in the NESARC study*. Addictive Behaviors, 2009. 34(6-7): p. 498-504.
22. Stewart, S.H., et al., *Are gender differences in post-traumatic stress disorder rates attenuated in substance use disorder patients?* Canadian Psychology, 2006. 47(2): p. 110-124.
23. Ochoa, S., et al., *Gender differences in schizophrenia and first-episode psychosis: A comprehensive literature review*. Schizophrenia Research and Treatment, 2012. 2012: p. 1-9.
24. Ottosen, C., et al., *Gender differences in associations between attention-deficit/hyperactivity disorder and substance use disorder*. Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry, 2016. 55(3): p. 227-234.
25. Rivet, T.T. and J.L. Matson, *Review of gender differences in core symptomatology in autism spectrum disorders*. Research in Autism Spectrum Disorders 2011. 5: p. 957-976.
26. Bobzean, S.A.M., A.K. DeNobrega, and L.I. Perrotti, *Sex differences in the neurobiology of drug addiction*. Experimental Neurology, 2014. 259.
27. Lenz, B., et al., *Sex hormone activity in alcohol addiction: Integrating organizational and activational effects*. Progress in Neurobiology, 2012. 96: p. 136-163.
28. Lee, C.W. and I. Ho, *Sex differences in opioid analgesia and addiction: interactions among opioid receptors and estrogen receptors*. Molecular Pain, 2013. 9(45): p. 1-10.
29. Weafer, J. and H. De Wit, *Sex differences in impulsive action and impulsive choice*. Addictive Behaviors, 2014. 39(11): p. 1573-1579.
30. Alegria, A.A., et al., *Sex differences in antisocial personality disorder: Results from the national epidemiological survey on alcohol and related conditions*. Personality Disorders: Theory, Research, and Treatment, 2013. 4(3): p. 214-222.
31. Pelissier, B. and N. Jones, *A review of gender differences among substance abusers*. Crime & Delinquency, 2005. 51(3): p. 343-372.
32. Nachtegaal, M.H., *Gerapporteerde problemen van slachtoffers van seksueel misbruik in de kindertijd: Een meta-review*. 2012, WODC.
33. Ouimette, P.C., et al., *Physical and sexual abuse among women and men with substance use disorders*. Alcoholism Treatment Quarterly, 2000. 18(3): p. 7-17.
34. Ottosen, C., et al., *Gender differences in associations between attention-deficit/hyperactivity disorder and substance use disorder*. Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry, 2016.
35. Dalsgaard, S., et al., *ADHD, stimulant treatment in childhood and subsequent substance abuse in adulthood - A naturalistic long-term follow-up study*. Addictive Behaviors, 2014. 39: p. 325.
36. Miller, S., et al., *Early adolescent romantic partner status, peer standing, and problem behaviors*. Journal of Early Adolescence, 2009. 29(6): p. 839-861.
37. De Visser, R.O. and E.J. McDonnell, *'That's OK. He's a guy': A mixed-methods study of gender double-standards for alcohol use*. Psychology & Health, 2012. 27(5): p. 618-639.
38. Nolen-Hoeksema, S. and L. Hilt, *Possible contributors to the gender differences in alcohol use and problems*. The Journal of General Psychology, 2006. 113(4): p. 357-374.
39. Van der Lely, N., et al. *Factsheet alcoholopnames en alcoholintoxicaties van minderjarigen van 2007 to en met 2015*. 2015.
40. Schutze, M., et al., *Alcohol attributable burden of incidence of cancer in eight European countries based on results from prospective cohort study*. BMJ, 2011. 342: p. 1-10.
41. Grella, C.E. and K. Lovinger, *Gender differences in physical and mental health outcomes among an aging cohort of individuals with a history of heroin dependence*. Addictive Behaviors, 2012. 37: p. 306-312.

42. La Vignera, S., et al., *Does alcohol have any effect on male reproductive function? A review of the literature*. Asian Journal of Andrology, 2013. 15(2): p. 221-225.
43. Eggert, J., H. Theobald, and P. Engfeldt, *Effects of alcohol consumption on female fertility during an 18-year period*. Fertility and sterility, 2004. 81(2): p. 379-383.
44. Lanting, C.I., et al., *Prevalence and pattern of alcohol consumption during pregnancy in the Netherlands*. BMC Public Health, 2015. 15(1): p. 723.
45. Lanting, C.I., et al., *Alcoholgebruik tijdens zwangerschap en borstvoeding*. 2015.
46. Calhoun, F. and K. Warren, *Fetal alcohol syndrome: Historical perspectives*. NEUROSCIENCE AND BIOBEHAVIORAL REVIEWS, 2007. 31(2): p. 168-171.
47. Patra, J., et al., *Dose-response relationship between alcohol consumption before and during pregnancy and the risks of low birthweight, preterm birth and small for gestational age (SGA): A systematic review and meta-analysis*. BJOG-AN INTERNATIONAL JOURNAL OF OBSTETRICS AND GYNAECOLOGY, 2011. 118(12): p. 1411-1421.
48. Lammers, S.M.M., et al., *Middelengebruik en criminaliteit: een overzicht*. Tijdschrift voor Psychiatrie, 2014. 56(1): p. 32-39.
49. Schrijvers, D.L., J. Bollen, and B.G.C. Sabbe, *The gender paradox in suicidal behavior and its impact on the suicidal process*. Journal of Affective Disorders, 2012. 138: p. 19-26.
50. Novak, P., et al., *Gender-specific effectiveness of the unplugged prevention intervention in reducing substance use among Czech adolescents*. Czech Sociological Review, 2013. 49(6): p. 903-925.
51. Kulis, S., et al., *Differences by gender, ethnicity, and acculturation in the efficacy of the keepin' it real model prevention program*. Jouran of Drug Education, 2007. 37(2): p. 123-144.
52. Vigna-Taglianti, F., et al., *Is universal prevention against youths' substance misuse really universal? Gender specific effects in the EU-Dap school-based prevention trial*. Journal of Epidemiology and Community Health, 2009. 63(9): p. 772-728.
53. Mason, W.A., et al., *Gender moderation and social developmental mediation of the effect of a family-focused substance use preventive intervention on young adult alcohol abuse*. Addictive Behaviors, 2009. 34: p. 599-605.
54. Postel, M.G., C.A.J. De Jong, and H.A. De Haan, *Does e-therapy for problem drinking reach hidden populations?* American Journal of Psychiatry, 2005. 162(12): p. 2393-2393.
55. Postel, M.G., et al., *Characteristics of problem drinkers in e-therapy versus face-to-face treatment*. The American JOurnal of Drug and Alcohol Abuse, 2011. 37: p. 537-542.
56. Ten Have, M., S. Van Dorsselaer, and R. De Graaf, *Tijd tussen ontstaan van een psychische aandoening en eerste zorgcontact*, in *Resultaten van de 'Netherlands Mental Health Survey and Indicende Study-2' (NEMESIS-2)*. 2012, Trimbos-Instituut: Utrecht.
57. Cochran, S.V. and F.E. Rabinowitz, *Gender-sensitive recommendations for assessment and treatment of depression in men*. Professional Psychology: Research and Practice, 2003. 34(2): p. 132-140.
58. Noordenbos, G., *Aandacht voor sekse- en cultuurspecifieke aspecten in de behandeling voor depressie: Een aanvulling op de Multidisciplinaire Richtlijn Depressie*. 2007, Utrecht: Movisie.
59. Martin, L.A., H.W. Neighbors, and D.M. Griffith, *The experience of symptoms of depression in men vs women: Analysis of the National Comorbidity Survey Replication*. JAMA Psychiatry, 2013. 70(10): p. 1100-1106.
60. Addis, M.E., *Gender and depression in men*. Clinical Psychology: Science and Practice, 2008. 15(3): p. 153-168.
61. De Kleijn, M. and T. Lagro-Janssen, *Genderverschillen bij roken en alcoholverslaving*. Huisarts & Wetenschap, 2014. 57(9).
62. Greenfield, S.F., et al., *The women's recovery group study: A stage I trial of women-focused group therapy for substance use disorders versus mixed-gender group drug counseling*. Drug and Alcohol Dependence, 2007. 90(1): p. 39-47.
63. Guthrie, B.J. and L.J. Flinchbaugh, *Gender-specific substance prevention programming: Going beyond just focussing on girls*. Journal of Early Adolescence, 2001. 21(3): p. 354-372.
64. Najavits, L.M., et al., *A new gender-based model for women's recovery from substance abuse: Results of a pilot outcome study*. The American Journal of Drug and Alcohol Abuse, 2007. 33(1): p. 5-11.

65. Englar-Carlson, M., M.P. Evans, and T. Duffy, *A counselor's guide to working with men*. 2014, Alexandria (VA): American Counseling Association.
66. Agabio, R., et al., *Efficacy of medications approved for the treatment of alcohol dependence and alcohol withdrawal syndrome in female patients: A descriptive review*. European Addictiion Research, 2016. 22: p. 1-16.
67. Unger, A., et al., *Gender issues in the pharmacotherapy of opioid-addicted women: Buprenorphine*. Journal of Addictive Diseases, 2010. 29(2): p. 217-230.
68. Damoiseaux, V.A., et al., *Sex differences in the pharmacokinetics of antidepressants: Influence of female sex hormones and oral contraceptives*. Clinical Pharmacokinetics, 2014. 53(6): p. 509-519.
69. Garbutt, J.C., et al., *Clinical and biological moderators of response to naltrexone in alcohol dependence: A systematic review of the evidence*. Addiction, 2014. 109(8): p. 1274-1284.
70. Organization, W.H., *Guidelines for the identification and management of substance use and substance use disorders in pregnancy*. 2014.
71. Rolland, B., et al., *Pharmacotherapy for alcohol dependence: The 2015 recommendations of the French Alcohol Society, issued in partnership with the European federation of addiction societies*. CNS Neuroscience and therapeutics, 2016. 22(1): p. 25-37.
72. Reece-Stremtan, S., K.A. Marinelli, and T.A.o.B. Medicine, *ABM Clinical Protocol #21: Guidelines for breastfeeding and substance use or substance use disorder, Revised 2015*. Breastfeeding Medicine, 2015. 10(3): p. 153-141.
73. Walitzer, K.S. and R.L. Dearing, *Gender differences in alcohol and substance use relapse*. Clinical Psychology Review, 2006. 26(2): p. 128-148.
74. Hyman, S.M., et al., *Severity of childhood trauma is predictive of cocaine relapse outcomes in women but not men*. Drug and Alcohol Dependence, 2008. 92(1-3): p. 208-216.