

Preventie en Zorg
Wassenaarseweg 56
Postbus 2215
2301 CE Leiden

www.tno.nl

T +31 71 518 18 18
F +31 71 518 19 01
info-zorg@tno.nl

TNO-rapport

KvL/P&Z 2009.112

Aangeboren afwijkingen in Nederland 1997-2007

Gebaseerd op de landelijke verloskunde en neonatologie registraties



Datum	December 2009
Auteur(s)	A.D. Mohangoo S.E. Buitendijk
Opdrachtgever	Ministerie van VWS
Projectnummer	031.14489/01.01
Aantal pagina's	136 (incl. bijlagen)
Aantal bijlagen	4

Alle rechten voorbehouden. Niets uit dit rapport mag worden vermenigvuldigd en/of openbaar gemaakt door middel van druk, fotokopie, microfilm of op welke andere wijze dan ook, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van TNO.

Indien dit rapport in opdracht werd uitgebracht, wordt voor de rechten en verplichtingen van opdrachtgever en opdrachtnemer verwezen naar de Algemene Voorwaarden voor onderzoeksopdrachten aan TNO, dan wel de betreffende terzake tussen de partijen gesloten overeenkomst.

Het ter inzage geven van het TNO-rapport aan direct belanghebbenden is toegestaan.

Voorwoord

Dit rapport over aangeboren afwijkingen in Nederland is één uit een serie van negen rapporten dat door TNO Kwaliteit van Leven in opdracht van het ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport is opgesteld. Dit rapport is gebaseerd op de gegevens uit de landelijke perinatale deelregistraties van de Stichting Perinatale Registratie Nederland. Deze rapportage is mede beoordeeld door de Commissie Registratie Aangeboren Afwijkingen, die functioneert als begeleidingscommissie. De auteurs zijn de leden van de begeleidingscommissie erkentelijk voor hun commentaar op een conceptversie van dit rapport en de Stichting Perinatale Registratie Nederland voor het beschikbaar stellen van de gegevensbestanden waarop deze rapportage gebaseerd is.

Leden van de Commissie Registratie Aangeboren Afwijkingen:

Mw. M.P. Amelink-Verburg

Mw.drs. M.K. Bakker

Hr.dr. P.P. van den Berg

Hr.dr. J.H. Blaauw

Mw.prof.dr. S.E. Buitendijk

Mw.prof.dr. M.C. Cornel

Mw.drs. B-N. Cuppers-Maarschalkerweerd

Mw.drs. P.C. Groeneveld

Mw. A.M. van Huis

Hr.dr. E.J.P. Lommen

Mw.dr. A.D. Mohangoo

Hr.dr. P.G.J. Nikkels

Mw.prof.dr. S.P. Verloove-Vanhorick

Mw.dr. C. Vermeij-Keers

Mw.drs. G. Vrieze

Afkortingen

BI	Betrouwbaarheidsinterval
Eurocat	European Registration of Congenital Anomalies (and Twins)
ICD10	International Classification of Diseases 10th revision
LNR	Landelijke Neonatologie Registratie
LVR	Landelijke Verloskunde Registraties
LVR1	Landelijke Verloskunde Registratie eerste lijn
LVR2	Landelijke Verloskunde Registratie tweede lijn
LVRh	Landelijke Verloskunde Registratie voor huisartsen
NICU	Neonatale Intensive Care Unit
NVSCA	Nederlandse Vereniging voor Schisis en Craniofaciale Afwijkingen
nno	niet nader omschreven
OR	Odds Ratio
PRN	Perinatale Registratie Nederland
SEO	Structureel Echoscopisch Onderzoek
VWS	Volksgezondheid, Welzijn en Sport
WAZ	Wet Afbreking Zwangerschap

Samenvatting

Het voorliggende rapport is een vervolg op eerdere rapporten van TNO Kwaliteit van Leven (voorheen TNO Preventie en Gezondheid). Deze rapporten beschrijven het resultaat van onderzoeken met betrekking tot de prevalentie van aangeboren afwijkingen in Nederland die in opdracht van het ministerie van VWS zijn uitgevoerd. In dit rapport is de periode vanaf 1997 tot en met 2007 in kaart gebracht. Het jaarlijks monitoren van de prevalentie van aangeboren afwijkingen is belangrijk om eventuele (plotselinge) dalingen of stijgingen in prevalentie (trends) tijdig te signaleren. Daarnaast zijn deze rapporten beleidsrelevant voor bijvoorbeeld de planning van sociale en medische voorzieningen, maar ook om bepaalde beleidsmaatregelen te evalueren.

Prevalentie van aangeboren afwijkingen in het jaar 2007

De prevalentie van aangeboren afwijkingen in Nederland zoals geschat op basis van de geëxtrapoleerde landelijk gekoppelde LVR/LNR-bestanden is voor het jaar 2007 vergelijkbaar met het jaar 2006 (3,75% vs. 3,74%; $p = 0,922$). Voor één orgaanstelsel namelijk het skelet en spierstelsel is een significante toename waarneembaar (van 58,3 per 10.000 geboren in 2007 naar 63,5 per 10.000 geboren in 2006; $p = 0,040$). De prevalentie in het ademhalingsstelsel (van 9,9 naar 11,4 per 10.000 geboren; $p = 0,166$) en het orgaanstelsel huid en buikwand (van 27,8 naar 29,1 per 10.000 geboren; $p = 0,453$) vertonen geen significante toename.

In het urogenitaalstelsel en het orgaanstelsel hart en bloedvaten liggen de prevalenties lager in 2007, maar niet significant, respectievelijk van 80,8 naar 76,8 per 10.000 geboren ($p = 0,173$) en van 61,1 naar 57,9 per 10.000 geboren ($p = 0,210$). De prevalentie van aangeboren afwijkingen in het centraal zenuwstelsel en zintuigen (van 37,4 naar 37,6 per 10.000 geboren; $p = 0,888$), het spijsverteringsstelsel (van 35,9 naar 35,6 per 10.000 geboren; $p = 0,905$), en het orgaanstelsel chromosomale, syndromale en diverse afwijkingen (van 63,3 naar 62,9 per 10.000 geboren; $p = 0,894$) is ongeveer gelijk gebleven.

Trends in aangeboren afwijkingen gedurende de periode 1997-2007

Er is een significante afname waarneembaar in de prevalentie van aangeboren afwijkingen in Nederland in de periode 1997-2007 (van 3,94% in 1997 naar 3,75% in 2007; $p < 0,001$). Deze prevalenties zijn ook geschat op basis van de geëxtrapoleerde landelijk gekoppelde LVR/LNR-bestanden.

Gedurende deze periode is alleen voor de chromosomale, syndromale en diverse aangeboren afwijkingen een stijgende trend waarneembaar (van 58,7 per 10.000 geboren in 1997 naar 60,1 in 2007; $p = 0,001$). In vijf andere orgaanstelsels is een dalende trend waarneembaar in prevalentie van aangeboren afwijkingen. Het betreft het centraal zenuwstelsel en zintuigen (van 41,4 naar 37,6; $p = 0,005$), het spijsverteringsstelsel (van 40,9 naar 35,6; $p < 0,001$), het ademhalingsstelsel (van 13,7 naar 11,4; $p < 0,001$), het orgaanstelsel huid en buikwand (van 37,2 naar 29,1; $p < 0,001$) en het skelet en spierstelsel (van 67,9 naar 63,5; $p < 0,001$). Voor het orgaanstelsel hart en bloedvaten en het urogenitaalstelsel zijn geen significante trends waarneembaar in prevalentie van aangeboren afwijkingen.

Binnen de orgaanstelsels valt een aantal specifieke aangeboren afwijkingen op die de komende jaren nauwlettend gevolgd zullen worden, omdat deze mogelijk een stijgende trend vertonen. Dit geldt voor obstructieve uropathie (van 3,2 per 10.000 geboren in 1997 naar 5,5 per 10.000 in 2007) en dysmorphie (van 0,9 per 10.000 geboren in 1997

naar 4,1 per 10.000 in 2007). Binnen de orgaanstelsels zijn ook significante dalende trends in prevalentie van specifieke aangeboren afwijkingen zichtbaar. Dit geldt voor de aangeboren afwijkingen anencefalie, spina bifida, niet-scrotale testis, nieragenesie, hemangiomen, hernia umbilicales, hernia inguinalis en congenitale heupluxatie.

In de hoofdstukken vier tot en met zes van dit rapport werden specifieke deelonderwerpen uitgewerkt. Het betreft de gevolgen van de landelijke invoering van het SEO voor aangeboren afwijkingen, de impact van aangeboren afwijkingen op de vroeggeboorte en de prevalentie van schisis in Nederland en Noord-Nederland.

In hoofdstuk vier werden de gevolgen van de landelijke invoering van het SEO op 1 januari 2007 voor geselecteerde aangeboren afwijkingen onderzocht. Het percentage doodgeborenen met een specifieke aangeboren afwijking in 2007 werd vergeleken met 2006. Dit percentage werd ook vergeleken tussen de perioden 2005-2007 en 1997-2004. Daarnaast werd de verdeling van de zwangerschapsduur voor doodgeborenen en levendgeborenen in kaart gebracht voor de bovengenoemde perioden.

Deze analyses laten zien dat voor spina bifida een significante toename waarneembaar is in het percentage doodgeborenen in 2007 ten opzichte van 2006. Voor de periode 2005-2007, de periode waarin het aandeel van de ziekenhuizen in tweede trimester zwangerschapsafbrekingen is toegenomen, is een significante toename waarneembaar in het percentage doodgeborenen met spina bifida en hydrocefalie. Daarnaast is voor deze aangeboren afwijkingen ook een duidelijke toename waarneembaar in het aantal doodgeborenen rond 20 weken zwangerschapsduur in de periode 2005-2007.

Het SEO en toegenomen echoscopisch onderzoek hebben, zoals te verwachten was, niet geleid tot een toename in doodgeborenen met microcefalie en geïsoleerde verhemeltespleten. Microcefalie is meestal nog niet aanwezig rond 20 weken zwangerschapsduur en geïsoleerde verhemeltespleten kunnen niet met deze echo worden vastgesteld. Voor anencefalie, encefalocèle, lipspleten met of zonder verhemeltespleten, het Downsyndroom en overige chromosomale afwijkingen zijn geen duidelijke aanwijzingen dat het SEO heeft geleid tot een toename van zwangerschapsafbrekingen. Anencefalie kan al vóór 16 weken zwangerschapsduur gediagnosticeerd en afgebroken worden, waardoor een deel van deze gevallen niet in de LVR zal worden geregistreerd. Een encefalocèle kan afhankelijk van de grootte en lokalisatie moeilijk te diagnosticeren zijn met deze echo. Ondanks het feit dat het percentage doodgeborenen met het Downsyndroom en met overige chromosomale afwijkingen in de periode 2005-2007 significant hoger ligt dan in de periode 1997-2004, zijn er geen duidelijke verschillen in het aantal doodgeborenen bij vroege zwangerschapsduur.

Bij de interpretatie van de resultaten dient rekening gehouden te worden met enkele beperkingen. Ten eerste hebben wij de gevolgen van de landelijke invoering van het SEO voor aangeboren afwijkingen niet rechtstreeks kunnen evalueren, omdat zwangerschapsafbrekingen niet als aparte groep geregistreerd worden in de LVR. Ten tweede was het gebruik van echoscopisch onderzoek al toegenomen voor de landelijke invoering van het SEO. We weten dus niet welk percentage van de zwangere vrouwen echoscopisch onderzoek heeft gehad in het jaar 2007 en hoe dit percentage zich verhoudt met de voorgaande jaren.

In hoofdstuk vijf werd de impact van aangeboren afwijkingen op de vroeggeboorte onderzocht op basis van een werkbestand met circa twee miljoen geboren. De resultaten van dit onderzoek laten zien dat de aanwezigheid van één of meerdere aangeboren afwijkingen een belangrijke risicofactor is voor vroeggeboorte. Baby's die vóór 37 weken zwangerschapsduur werden geboren hadden relatief meer aangeboren

afwijkingen dan baby's die vanaf 37 weken zwangerschapsduur werden geboren (7,7 vs. 2,2%; $p < 0,001$).

Rekening houdend met het geslacht en de meerlingstatus van de pasgeborene en met de leeftijd, pariteit, eerdere abortussen, vruchtbaarheidsbehandelingen, preëxistente diabetes en diabetes gravidarum van hun moeder, werden aangeboren afwijkingen geassocieerd met een bijna vier keer verhoogd risico op een geboorte vóór 37 weken zwangerschapsduur (OR 3,8; 95% BI 3,8 - 3,9), een ruim acht keer verhoogd risico op een geboorte vóór 32 weken zwangerschapsduur (OR 8,4; 95% BI 8,2 - 8,7) en een circa 11 keer verhoogd risico op een geboorte vóór 24 weken zwangerschapsduur (OR = 11,2; 95% BI 10,7 - 11,7). Ook op orgaanstelselniveau werden aangeboren afwijkingen geassocieerd met een verhoogd risico op vroeggeboorte, vooral voor aangeboren afwijkingen van het centraal zenuwstelsel en zintuigen en voor chromosomale, syndromale en diverse aangeboren afwijkingen. Mogelijk gaat het hier om ernstige aangeboren afwijkingen zoals neurale buisdefecten en chromosomale afwijkingen, omdat vooral het risico op vroeggeboorte bij vroege zwangerschapsduur sterk verhoogd was.

In hoofdstuk zes werden de geobserveerde trends in prevalentie van schisis voor levendgeborenen in Nederland en Noord-Nederland beschreven voor de periode 1997-2007 op basis van de landelijke perinatale registraties (LVR/LNR), de Eurocat-registratie in Noord-Nederland en de NVSCA-registratie schisis. De resultaten van dit onderzoek laten zien dat nationaal de prevalentie van schisis significant gedaald is, ten gevolge van een significante daling in de prevalentie van lip/kaakspleten met of zonder gehemeltepleten. Regionaal zijn hiervoor geen significante trends waarneembaar. Voor de prevalentie van gehemeltepleten zonder lip/kaakspleten zijn noch nationaal noch regionaal significante trends waargenomen. Verder blijken de gemiddelde prevalenties uit zowel de LVR/LNR als Eurocat beduidend lager te zijn dan die uit de NVSCA. Als mogelijke verklaring voor de afname in prevalentie onder levendgeborenen zijn twee hypothesen plausibel. Allereerst kan de daling berusten op de toegenomen prenatale echoscopische detectie van aangeboren afwijkingen, inclusief schisis, gevolgd door zwangerschapsafbreking. Daarnaast is het toegenomen periconceptioneel foliumzuurgebruik een mogelijke verklaring. De resultaten uit dit onderzoek, een dalende trend voor de prevalentie van lip/kaakspleten met of zonder gehemeltepleten en een afwezige trend voor de prevalentie van gehemeltepleten zonder lip/kaakspleten, ondersteunen beide hypothesen. Lip/kaakspleten met of zonder gehemeltepleten kunnen in tegenstelling tot gehemeltepleten zonder lip/kaakspleten, met het SEO gedetecteerd worden. Daarnaast ontstaan de meeste lip/kaakspleten tijdens de aanbevolen periode voor foliumzuurgebruik, terwijl gehemeltepleten zonder lip/kaakspleten na deze periode ontstaan.

Inhoudsopgave

Afkortingen	5
Samenvatting.....	7
1 Inleiding.....	13
1.1 Registratie van aangeboren afwijkingen in Nederland	13
2 Methodologie.....	17
2.1 Overzicht van de perinatale registraties in Nederland	17
2.2 Samenvoegen van de perinatale bestanden.....	18
2.3 Definieren van de geregistreerde aangeboren afwijkingen.....	19
2.4 Het toetsen van verschillen in prevalentie van aangeboren afwijkingen	20
3 Prevalentie van aangeboren afwijkingen in Nederland.....	23
3.1 Landelijke prevalentie van aangeboren afwijkingen.....	23
3.2 Prevalentie van aangeboren afwijkingen in Nederland per orgaanstelsel.....	25
3.3 Prevalentie van specifieke aangeboren afwijkingen binnen een orgaanstelsel	27
3.4 Samenvattende trends	51
4 Structureel echoscopisch onderzoek en aangeboren afwijkingen	53
4.1 Inleiding.....	53
4.2 Methodologie.....	53
4.3 Resultaten	54
4.4 Beschouwing.....	70
5 Aangeboren afwijkingen en vroeggeboorte	75
5.1 Inleiding.....	75
5.2 Methodologie.....	75
5.3 Resultaten	77
5.4 Beschouwing.....	80
6 Prevalentie van schisis in Nederland en Noord-Nederland.....	83
6.1 Inleiding.....	83
6.2 Methodologie.....	84
6.3 Resultaten	85
6.4 Beschouwing.....	90
Bijlage(n)	
A Aantal geregistreerde aangeboren afwijkingen in de perinatale deelregistraties (LVR1, LVR2 en LNR)	
B Aantal geregistreerde aangeboren afwijkingen in het landelijk gekoppelde LVR/LNR-bestand	
C Aantal aangeboren afwijkingen in Nederland	
D Herkomst van de gegevens over aangeboren afwijkingen en gebruikte codes in de afzonderlijke perinatale deelregistraties	

1 Inleiding

Het voorliggende rapport is een vervolg op eerdere rapporten van TNO Kwaliteit van Leven met betrekking tot de prevalentie van aangeboren afwijkingen in Nederland. Deze rapporten beschrijven het resultaat van onderzoeken die in opdracht van het ministerie van VWS zijn uitgevoerd. In dit rapport is de prevalentie van aangeboren afwijkingen in Nederland over de periode 1996-2007 in kaart gebracht. Door TNO Kwaliteit van Leven wordt de prevalentie van aangeboren afwijkingen geschat op basis van de perinatale deelregistraties van de stichting PRN. Zowel voor de planning van medische en sociale voorzieningen, als vanuit wetenschappelijk oogpunt, is het belangrijk om te weten hoe vaak aangeboren afwijkingen voorkomen in Nederland. De enige manier waarop inzicht verkregen kan worden in de prevalentie van aangeboren afwijkingen, is door systematische monitoring via een registratie. Door continue monitoring komen referentiewaarden voor de prevalentie van aangeboren afwijkingen beschikbaar. Wanneer bekend is hoe vaak bepaalde aangeboren afwijkingen voorkomen, kunnen eventuele veranderingen in de tijd (trends) en plotselinge dalingen of stijgingen in prevalentie tijdig worden opgemerkt en kan indien nodig vervolgonderzoek worden ingezet. Daarnaast kunnen eventuele regionale verschillen in prevalenties worden onderzocht en vergelijkingen met andere landen worden gemaakt.

1.1 Registratie van aangeboren afwijkingen in Nederland

Er bestaan in Nederland twee registratiesystemen voor diverse aangeboren afwijkingen [1]. Een breedteregistratie van aangeboren afwijkingen bestaande uit deelregistraties met een landelijke dekking, waarvan de stichting PRN houder is, en een diepteregistratie van aangeboren afwijkingen in de Noord-Nederlandse vestiging van Eurocat.

Breedteregistratie door de stichting PRN

Er zijn vier landelijke perinatale deelregistraties waarin aangeboren afwijkingen worden geregistreerd:

- (i) Landelijke Verloskunde Registratie eerste lijn door verloskundigen (LVR1);
- (ii) Landelijke Verloskunde Registratie tweede lijn door gynaecologen (LVR2);
- (iii) Landelijke Verloskunde Registratie door verloskundig actieve huisartsen (LVRh);
- (iv) Landelijke Neonatologie Registratie door kinderartsen en neonatologen (LNR).

In de LVR1 worden door verloskundigen alle zwangerschappen geregistreerd vanaf het eerste consult tot het moment dat de zwangere niet meer onder controle van de betreffende verloskundige valt. In de praktijk is dit vaak zeven dagen na de geboorte. Gegevens over (losse) zwangerschap, baring en kraambed worden geregistreerd. In de LVR2 worden door gynaecologen alle bevallingen geregistreerd met een zwangerschapsduur van minimaal 16 weken. In tegenstelling tot de LVR1 registreert de LVR2 altijd een bevalling en wordt na de bevalling het record afgesloten. In de LVRh worden door verloskundig actieve huisartsen bevallingen geregistreerd. Op dit moment is onduidelijk welk deel van de huisartsen verloskundig actief zijn [2]. In de LNR worden door kinderartsen en neonatologen alle opnames en overnames geregistreerd van pasgeborenen binnen 28 dagen na de geboorte. Alleen de NICU's en algemene kindergeneeskunde afdelingen registreren in de LVR.

Eurocat Noord Nederland

Vanaf 1981 bestaat een gedetailleerde registratie van aangeboren afwijkingen in de provincies Groningen, Friesland en Drenthe [3]. Aanmelding van kinderen met een aangeboren afwijking geschiedt door artsen en verloskundigen op basis van vrijwilligheid, na schriftelijke toestemming van de ouders. Daarnaast worden actief nieuwe cases opgezocht door het houden van zoekacties in ziekenhuizen en verloskundigenpraktijken uit de regio. Aangezien er gebruik wordt gemaakt van verschillende informatiebronnen en de mogelijkheid bestaat tot terugkoppeling, kan de registratie van aangeboren afwijkingen gedetailleerd worden vastgelegd [4]. Daarnaast worden alle bijkomende afwijkingen en mogelijke risicofactoren geregistreerd. Aangeboren afwijkingen die worden vastgesteld bij een intra-uteriene vruchtdood, een vroege abortus, of een in verband met aangeboren afwijkingen geïnduceerde abortus worden ook geregistreerd. Hierdoor is de volledigheid, zeker ten aanzien van ernstige aangeboren afwijkingen, vrij groot.

Vergelijking registratiesystemen

Het is niet zeker in hoeverre de gegevens van de regionale registratie van Eurocat extrapoleerbaar zijn naar de gehele Nederlandse bevolking. Verder wordt epidemiologisch onderzoek naar onderliggende oorzaken bemoeilijkt, doordat bij Eurocat geen gegevens over kinderen zonder aangeboren afwijkingen worden verzameld. In 1996 werd door TNO en Eurocat gezamenlijk een pilotstudy gestart. Hierin is gekeken of het mogelijk was om vanuit de bestaande landelijke perinatale deelregistraties een landelijke registratie van aangeboren afwijkingen op te zetten, die als aanvulling zou kunnen dienen op de regionale registratie van Eurocat.

Uit deze pilotstudy bleek dat het mogelijk was om de LVR en LNR samen te voegen tot één landelijke registratie, waarmee de prevalentie van een aantal aangeboren afwijkingen gevolgd kon worden [5]. Dit bestand bleek vooral volledig te zijn voor aangeboren afwijkingen die direct bij de geboorte zichtbaar zijn, zoals anencefalie, spina bifida, lipspleet met of zonder verhemeltespleet en polydactylie [6]. Naar aanleiding van deze pilotstudy werd geconcludeerd dat een gecombineerde LVR/LNR-bestand een waardevolle landelijke aanvulling is op de regionale monitor van aangeboren afwijkingen door Eurocat. In opdracht van het ministerie van VWS heeft TNO de landelijke registratie van aangeboren afwijkingen op basis van de perinatale deelregistraties van de stichting PRN verder uitgewerkt. Vanaf het registratiejaar 2009 heeft de stichting PRN met subsidie van het ministerie van VWS de perinatale deelregistraties samengevoegd tot één landelijke perinatale registratie.

Rapportage door TNO Kwaliteit van Leven

Sinds 2001 rapporteert TNO de landelijke prevalentie van aangeboren afwijkingen op basis van de gecombineerde LVR/LNR-bestanden. Er zijn al acht rapporten uitgebracht, waarbij in elk rapport naast de landelijke prevalentie van aangeboren afwijkingen ook een specifiek onderwerp is uitgewerkt.

De volgende specifieke onderwerpen zijn in voorgaande rapporten uitgewerkt:

- i) In het rapport 1996-2006 is de impact van aangeboren afwijkingen op de perinatale sterfte bestudeerd [7].
- ii) In het rapport 1996-2005 is de associatie tussen vruchtbaarheidsbehandelingen en aangeboren afwijkingen bestudeerd [8].
- iii) In het rapport 1996-2004 is de associatie tussen potentiële risicofactoren en aangeboren afwijkingen bestudeerd [9].

- iv) In het rapport 1996-2003 zijn prevalenties van een aantal aangeboren afwijkingen uit de LVR/LNR registratie op basis van afwijkingspecifieke registraties gevalideerd [10].
- v) In het rapport 1996-2002 is de invloed van foliumzuurgebruik op de prevalentie van neurale buisdefecten beschreven [11].
- vi) In het rapport 1996-2000 is de prevalentie van aangeboren afwijkingen in verschillende etnische groepen bestudeerd [12,13].
- vii) In het rapport 1995-1999 is het effect van demografische veranderingen op aangeboren afwijkingen bestudeerd [14].
- viii) In het rapport 1995-1998 is de prevalentie van hypospadie en/of epispadie in Rotterdam vergeleken met de rest van Nederland [15].

In het voorliggende rapport zijn drie specifieke deelonderwerpen uitgewerkt. Als eerste specifiek deelonderwerp werd in hoofdstuk vier de gevolgen van de landelijke invoering van het SEO voor geselecteerde aangeboren afwijkingen onderzocht. Wanneer ernstige aangeboren afwijkingen vaker gediagnosticeerd worden met het SEO en besloten wordt om deze zwangerschappen vroegtijdig af te breken, zal dit niet leiden tot een afname van de prevalentie van deze aangeboren afwijkingen. De LVR registreert namelijk vanaf 16 weken zwangerschapsduur. De verhouding tussen doodgeborenen en levendgeborenen met een specifieke aangeboren afwijking zal hierdoor kunnen veranderen en de prevalentie van de specifieke aangeboren afwijking zal bij vroege zwangerschapsduur kunnen toenemen.

Als tweede specifiek deelonderwerp werd in hoofdstuk vijf de impact van aangeboren afwijkingen op vroeggeboorte onderzocht. Er werd nagegaan in hoeverre een pasgeborene met één of meerdere aangeboren afwijkingen een verhoogd risico had op een geboorte vóór 37 weken óf op een geboorte vóór 32 weken zwangerschapsduur óf op een geboorte vóór 24 weken zwangerschapsduur. Hierbij werd rekening gehouden met diverse neonatale en maternale karakteristieken die zowel geassocieerd zijn met een verhoogd risico op aangeboren afwijkingen als met een verhoogd risico op vroeggeboorte.

Als derde specifiek deelonderwerp werd in hoofdstuk zes de prevalentie van schisis zoals vastgesteld door de NVSCA zowel landelijk (met de door TNO gerapporteerde prevalentie) als regionaal (met de door Eurocat gerapporteerde prevalentie) vergeleken voor de jaren 1997-2007. Eventuele trends werden onderzocht. Schisis werd hierbij onderverdeeld lip/kaakspleten met of zonder gehemeltespleten en gehemeltespleten zonder lip/kaakspleten.

Referenties

- [1] Cornel MC, Walle HEK de, Zandwijken GRJ, Anthony S, Kate LP ten. De geschiedenis van de registratie en frequentiebewaking van aangeboren afwijkingen in Nederland. Tijdschrift voor Gezondheidswetenschappen 2008; 86-2: 86-91.
- [2] Stichting Perinatale Registratie Nederland. Perinatale Zorg in Nederland 2005. Utrecht: Stichting Perinatale Registratie Nederland, mei 2008. ISBN 978-90-809666-5-9.
- [3] Cornel MC, Swagemakers MLS, Meerman GJ te, Haayer EJ, Kate LP ten. De Eurocat-registratie van aangeboren afwijkingen en meerlinggeboorten; doelstellingen, werkwijze en resultaten van het Nederlandse deelproject in de periode 1981-1983. Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde 1986; 130: 1233-7.
- [4] Cornel MC, Anders GJPA, Kate LP ten, Meerman GJ te. Registratie van aangeboren afwijkingen in Nederland - Meervoudige toepasbaarheid van het Eurocat-concept. Groningen: Antropogenetisch Instituut, Rijksuniversiteit Groningen, 1986.

- [5] Dorrepaal CA, Ouden AL den, Cornel MC. Registratie van Congenitale afwijkingen: is samenwerking tussen de regionale Eurocat-registraties en de Landelijke Verloskunde en Neonatologie Registratie zinvol? Leiden: TNO-PG, 1996. Publicatienummer 96.063.
- [6] Dorrepaal CA, Ouden AL den, Cornel MC. Opzetten van een landelijk bestand van kinderen met congenitale afwijkingen uit de Landelijke Verloskunde Registratie en de Landelijke Neonatologie Registratie. Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde 1998;12(142):645-9.
- [7] Mohangoo AD, Anthony S, Detmar SB, Buitendijk SE. Aangeboren afwijkingen in Nederland 1996-2006: gebaseerd op de landelijke verloskunde en neonatologie registraties. Leiden: TNO rapport 2008. Rapportnummer KvL/P&Z 2008.081.
- [8] Mohangoo AD, Buitendijk SE, Schönbeck Y, Jacobusse GW, Anthony S. Aangeboren afwijkingen in Nederland 1996-2005: gebaseerd op de landelijke verloskunde en neonatologie registraties. Leiden: TNO rapport 2007. Rapportnummer KvL/P&Z 2007.137.
- [9] Anthony S, Schönbeck Y, Jacobusse GW, Pal KM van der. Aangeboren afwijkingen in Nederland 1996-2004: gebaseerd op de landelijke verloskunde en neonatologie registraties. Leiden: TNO rapport 2006. Rapportnummer KvL/JPB 2005.261.
- [10] Anthony S, Kateman H, Dorrepaal CA, Pal KM van der. Aangeboren afwijkingen in Nederland 1996-2003: gebaseerd op de landelijke verloskunde en neonatologie registraties. Leiden: TNO rapport 2005. Rapportnummer KvL/JPB 2005.152.
- [11] Anthony S, Kateman H, Dorrepaal CA, Pal KM van der, Buitendijk SE. Aangeboren afwijkingen in Nederland 1996-2002: gebaseerd op de landelijke verloskunde en neonatologie registraties. Leiden: TNO-PG, 2004. Publicatienummer PG/JGD 2003.320.
- [12] Anthony S, Kateman H, Dorrepaal CA, Buitendijk SE. Aangeboren afwijkingen in Nederland 1996-2000: gebaseerd op de landelijke verloskunde en neonatologie registraties. Leiden: TNO-PG, 2003. Publicatienummer PG/JGD 2003.033.
- [13] Anthony S, Kateman H, BRAND R, Ouden AL den, Dorrepaal CA, Pal KM van der, Buitendijk SE. Ethnic differences in congenital malformations in the Netherlands: analyses of a 5-year birth cohort. Paediatric and Perinatal Epidemiology 2005; 19: 135-144.
- [14] Anthony S, Kateman H, Dorrepaal CA, Ouden AL den. Aangeboren afwijkingen in Nederland 1995-1999: gebaseerd op de landelijke verloskunde en neonatologie registraties. Leiden: TNO-PG, 2002. Publicatienummer PG/JGD 2002.051.
- [15] Anthony S, Dorrepaal CA, Zijlstra AG, Verheij JBGM, Walle HEK de, Ouden AL den. Aangeboren afwijkingen in Nederland: gebaseerd op de landelijke verloskunde en neonatologie registraties. Leiden: TNO-PG, 2001. Publicatienummer 2001.063.

2 Methodologie

Om de prevalentie van aangeboren afwijkingen voor heel Nederland te berekenen, is gebruik gemaakt van de Landelijke Verloskunde Registraties (LVR) en de Landelijke Neonatologie Registratie (LNR). Om dubbeltellingen door verwijzingen te voorkomen en om te corrigeren voor niet deelnemende zorgverleners, zijn de bestanden gekoppeld en geëxtrapoleerd. Deze methodologie is uitgebreid beschreven in het eerste rapport “Aangeboren afwijkingen in Nederland: Gebaseerd op de landelijke verloskunde en neonatologie registraties” [1]. In dit hoofdstuk wordt deze methodologie kort beschreven.

2.1 Overzicht van de perinatale registraties in Nederland

Landelijke Verloskunde Registratie

In 1982 is de Landelijke Verloskunde Registratie tweede lijn (LVR2) en in 1985 de Landelijke Verloskunde Registratie eerste lijn (LVR1) in Nederland van start gegaan. In deze registraties verzamelen respectievelijk de gynaecologen en de verloskundigen gegevens over door hen begeleide zwangerschappen, bevallingen en kraambedden. In de LVR worden door verloskundigen en gynaecologen op gestandaardiseerde wijze anonieme gegevens geregistreerd van zwangerschappen met een duur van minimaal 16 weken. Behalve gegevens over het verloop van de zwangerschap, de bevalling, bijzonderheden van de moeder en de toestand van het kind, worden in beide registraties ook aangeboren afwijkingen geregistreerd. De LVR wordt over het algemeen kort na de bevalling ingevuld. Hierdoor worden vooral direct bij de geboorte zichtbare aangeboren afwijkingen geregistreerd. Daarnaast bevatten deze registraties zwangerschapsafbrekingen vanaf 16 weken zwangerschapsduur. Er wordt hierbij geen onderscheid gemaakt tussen een geïnduceerde abortus (bijvoorbeeld vanwege een aangeboren afwijking) en een spontane abortus. Het bereik van de LVR neemt met de jaren toe. Alle opleidingsziekenhuizen nemen deel aan de LVR. De feitelijke dekking per jaar varieert tussen de 95 en 100%.

Per 1 januari 2008 bedraagt het aantal verloskundigenpraktijken in Nederland 490 [2]. Hiervan namen 459 praktijken deel aan de LVR1 in 2007 (circa 94%). De verloskundigen registreerden 166.430 pasgeborenen in de LVR1, waarvan 1968 met één of meerdere aangeboren afwijkingen (circa 1,2%). De gynaecologen registreerden 118.781 pasgeborenen in het jaar 2007, waarvan 2182 met één of meerdere aangeboren afwijkingen (circa 1,8%). In bijlagen A2 en A3 wordt nader ingegaan op de LVR1 en LVR2 registraties. Verloskundig actieve huisartsen hebben hun eigen registratie, de LVRh [3]. Deze registratie is niet gekoppeld met de LVR1, LVR2 en LNR.

Landelijke Neonatologie Registratie

De LNR is medio 1991 van start gegaan. Er worden gegevens geregistreerd van pasgeborenen die binnen 28 dagen na de geboorte worden opgenomen in een ziekenhuis door de kinderarts of neonatoloog. Naast algemene gegevens over de moeder, de zwangerschap en de bevalling, worden uitgebreide gegevens geregistreerd over diagnoses, behandelingen en aangeboren afwijkingen van de pasgeborene. Naast direct bij de geboorte zichtbare aangeboren afwijkingen worden in de LNR ook aangeboren afwijkingen geregistreerd die pas bij uitgebreider onderzoek aan het licht komen. Bij een aantal aangeboren afwijkingen is opname op een kinderchirurgische of een kinderneurologische afdeling geïndiceerd. Omdat deze afdelingen (nog) niet deelnemen aan de LNR is de registratie niet volledig voor aangeboren afwijkingen waarvoor een

chirurgische/neurologische behandeling noodzakelijk is. Alle NICU's en circa 55% van de algemene kindergeneeskunde afdelingen nemen deel aan de LNR-registratie in het jaar 2007 [4]. Het aantal geregistreerde pasgeborenen in dit jaar bedraagt 31.925, waarvan 2.200 met één of meerdere aangeboren afwijkingen (circa 6,9%). In bijlage A4 wordt nader ingegaan op aangeboren afwijkingen in de LNR.

2.2 Samenvoegen van de perinatale bestanden

Om landelijke prevalenties van aangeboren afwijkingen te kunnen berekenen, werden de drie afzonderlijke perinatale deelregistraties samengevoegd tot één bestand. Door onderlinge verwijzingen, bijvoorbeeld van de verloskundige naar de gynaecoloog, worden zwangere vrouwen en hun pasgeborenen (met eventuele aangeboren afwijkingen) vaak zowel in de LVR1 als in de LVR2 geregistreerd. Bij opname op een kindergeneeskunde afdeling wordt dezelfde pasgeborene ook in de LNR geregistreerd, soms zelfs meerdere keren, vanwege overplaatsing naar een ander ziekenhuis. Dit betekent dat een deel van de kinderen in meerdere bestanden wordt geregistreerd. Om landelijke prevalenties te kunnen genereren, moeten deze zogenoemde dubbelregistraties uit de bestanden verwijderd worden. Daarnaast moet rekening gehouden worden met het feit dat niet alle verloskundigen en kinderartsen aan de registraties deelnemen. In de volgende paragrafen wordt kort beschreven hoe dubbelregistraties in het samengevoegde LVR/LNR-bestand zijn geïdentificeerd en hoe vervolgens landelijke prevalenties berekend zijn door extrapolatie voor ontbrekende geboorten.

Verwijderen van dubbelregistraties

Dubbelregistraties worden geïdentificeerd door een groot aantal kenmerken (variabelen) van moeder en kind die in alle drie bestanden geregistreerd worden, met elkaar te vergelijken. Wanneer deze identificerende variabelen (grotendeels) gelijk zijn, is er van uitgegaan dat het registraties van dezelfde zwangere of hetzelfde kind betrof. Eerst zijn de LVR1 en LVR2 samengevoegd tot één bestand. Gemiddeld werd bijna 40% van de pasgeborenen meer dan één keer in de LVR geregistreerd. Vervolgens is de LNR gekoppeld aan het samengevoegde LVR bestand. Van ruim 90% van de in de LNR geregistreerde kinderen werd het geboorterecord in de LVR teruggevonden. LNR records waarvoor geen geboorterecord werd gevonden in de LVR, behoorden meestal bij kinderen die geboren werden in niet aan de LVR deelnemende ziekenhuizen of verloskundigenpraktijken. Om te vermijden dat er niet geïdentificeerde dubbeltellingen in het bestand zouden blijven zitten of door extrapolatie (zie paragraaf 2.2.2) gegenereerd zouden worden, zijn LVR records waarin geen bevalling was geregistreerd en LNR records die niet aan een LVR geboorterecord konden worden gekoppeld uit het bestand verwijderd. Nadat alle verschillende records uit de drie deelbestanden behorende bij hetzelfde kind geïdentificeerd waren, zijn deze samengevoegd tot één totaal record per kind. Hiermee vertegenwoordigt elk record in het gekoppelde LVR/LNR-bestand één bevalling van één kind (dus bij meerlingen is één record per kind aanwezig) met alle bijbehorende bijzonderheden, inclusief eventuele aangeboren afwijkingen van het kind.

Extrapolatie voor ontbrekende gegevens

Een klein deel van de zorgverleners neemt (nog) niet deel aan de LVR. In 1996 omvatte het landelijke LVR/LNR-bestand circa 86% van alle pasgeborenen in Nederland (164.692/191.620). In het jaar 2007 is dit percentage circa 94% (171.624/183.028). Ontbrekende records in de LVR1 en LVR2 hebben zowel invloed op het totale aantal

geboorten, als op het aantal pasgeborenen met een aangeboren afwijking. Het ontbreken van LNR records heeft geen invloed op het aantal geboorten, maar wel op het aantal na de geboorte geconstateerde aangeboren afwijkingen. Ontbrekende records in de LVR betreffen vooral “laag risico bevallingen” van verloskundigen die niet aan de LVR1 deelnemen. Alle NICU’s registreren in de LNR, maar dat geldt nog niet voor alle algemene kindergeneeskunde afdelingen. Hierdoor worden ook op LNR niveau pasgeborenen met minder ernstige pathologie gemist. Om toch een zo representatief mogelijke prevalentie van alle aangeboren afwijkingen in Nederland te berekenen, zijn de resultaten geëxtrapoleerd voor deze niet-deelnemende praktijken en afdelingen. Dit houdt in dat de geregistreerde aantallen pasgeborenen en bijbehorende aangeboren afwijkingen kunstmatig zijn “opgehoogd”, rekeninghoudend met het zorgniveau, om zo voor de ontbrekende zorgverleners te corrigeren. Tabel B (bijlage B) geeft de daadwerkelijk geregistreerde aantallen aangeboren afwijkingen weer in het landelijke gekoppelde LVR/LNR-bestand. Tabel C (bijlage C) toont de geëxtrapoleerde aantallen.

Extrapolatie van het aantal geboorten (missende LVR records)

Onder de aanname dat niet-registrerende zorgverleners vergelijkbaar zijn met registrerende zorgverleners is aan alle records een wegingsfactor toegekend die gebaseerd is op de plaats van geboorte (verloskundigenpraktijk of soort ziekenhuis) en het hierbij behorende deelnamepercentage. Om al te grote fluctuaties te vermijden, is voor het berekenen van de wegingsfactoren steeds het deelnamepercentage van het huidige en het voorgaande jaar gemiddeld. Gegevens van geboorten onder leiding van verloskundig actieve huisartsen zijn nog niet opgenomen in het gekoppelde LVR/LNR-bestand. Om te corrigeren voor het ontbreken van deze geboorten is het verschil berekend tussen het aantal pasgeborenen in het geëxtrapoleerde LVR/LNR-bestand en het totale aantal pasgeborenen gerapporteerd door het Centraal Bureau voor de Statistiek [4]. Dit verschil in pasgeborenen wordt toegeschreven aan geboorten onder leiding van verloskundig actieve huisartsen. Er is aangenomen dat de kans op aangeboren afwijkingen bij pasgeborenen in de huisartsenpraktijk vergelijkbaar is met die in de verloskundigenpraktijken.

Extrapolatie van aangeboren afwijkingen (missende LNR records)

Omdat alle NICU’s deelnemen aan de registratie, is alleen extrapolatie nodig voor aangeboren afwijkingen die geregistreerd zijn bij kinderen die verpleegd zijn op een algemene kindergeneeskunde afdeling en die nooit op een NICU zijn geweest. In het jaar 2007 nam circa 58% van de algemene kindergeneeskunde afdelingen deel aan de LNR. Er is dus alleen een extra correctie toegepast op aangeboren afwijkingen die niet in de LVR waren geregistreerd en waarbij alleen opname op een algemene kindergeneeskunde afdeling plaatsvond. In de praktijk betreft dit een zeer kleine correctie.

2.3 Definiëren van de geregistreerde aangeboren afwijkingen

In de LVR1, LVR2 en LNR worden aangeboren afwijkingen op verschillende wijze geregistreerd. In de LVR1 kunnen in totaal vijf codes voor een aangeboren afwijking worden ingevuld, één bij reden voor consult pediater, één bij reden van overdracht aan pediater en drie bij overige problematiek kind. In de LVR2 kunnen in totaal drie codes voor aangeboren afwijkingen ingevuld worden. In beide gevallen wordt gebruik gemaakt van een beperkte codelijst die bovendien voor de LVR1 en LVR2 niet gelijk is. In de LNR is vanaf 1997 het aantal coderingsplaatsen van acht naar 20 uitgebreid, tegelijk met het invoeren van een veel gedetailleerder coderingssysteem gebaseerd op

de ICD10. In alle registraties kunnen restgroepen gecodeerd worden als geen specifieke omschrijving van de aangeboren afwijking beschikbaar is.

In het landelijke LVR/LNR-bestand is de informatie over aangeboren afwijkingen uit alle perinatale deelregistraties samengevoegd. Wanneer de ene deelregistratie een aangeboren afwijking codeert en de andere deelregistratie niet, wordt er van uitgegaan dat de aangeboren afwijking in één van de deelregistraties niet gecodeerd is. Bijvoorbeeld omdat de diagnose nog niet gesteld was. Bij het samenvoegen vervangt een gespecificeerde omschrijving van een afwijking waar mogelijk een algemenere omschrijving. Zo kan bijvoorbeeld bij een kind met een tetralogie van Fallot in zowel de LVR1 als de LVR2 alleen de restgroep overige/andere hart- en vaatafwijkingen gecodeerd worden, omdat een specifieke code hiervoor niet bestaat. Als in de LNR wel tetralogie van Fallot geregistreerd is, prevaleert deze en vervalt de in de LVR1 of LVR2 gecodeerde restgroep. Als bij ditzelfde kind in één van de registraties ook nog een andere specifieke aangeboren afwijking, bijvoorbeeld ontbreken van een navelstrengarterie, is geregistreerd, wordt deze wel apart opgenomen en wordt het kind meegeteld in de groep kinderen met meerdere afwijkingen. In bijlage D is per aangeboren afwijking weergegeven hoe deze is opgebouwd uit de afzonderlijke codes van de verschillende perinatale deelregistraties.

Om rekening te houden met het feit dat het aantal pasgeborenen per jaar varieert, worden in hoofdstuk drie de prevalenties van aangeboren afwijkingen berekend. De prevalentie (P) wordt als volgt berekend:

$P = (\text{het aantal geborenen met aangeboren afwijkingen} / \text{het aantal geborenen}) * 100.$

De prevalentie van aangeboren afwijkingen per orgaanstelsel en de prevalentie van specifieke aangeboren afwijkingen binnen een orgaanstelsel worden per 10.000 geborenen weergegeven. De berekening daarvoor is als volgt: $P = (\text{het aantal geborenen met aangeboren afwijkingen in een orgaanstelsel} / \text{het aantal geborenen}) * 10.000$ of $P = (\text{het aantal geborenen met een specifieke aangeboren afwijking binnen een orgaanstelsel} / \text{het aantal geborenen}) * 10.000.$

2.4 Het toetsen van verschillen in prevalentie van aangeboren afwijkingen

Het verschil in prevalentie van aangeboren afwijkingen tussen twee jaren wordt getoetst met de χ^2 -toets of met een 95% betrouwbaarheidsinterval. Een 95% betrouwbaarheidsinterval geeft het interval weer waarbinnen de werkelijke waarde met 95% zekerheid ligt. Dit is van belang om na te gaan of de prevalentie in het ene jaar werkelijk hoger of lager ligt dan in het voorgaande jaar. Het waargenomen verschil kan natuurlijk op toeval berusten of anders gezegd het gevolg zijn van normale fluctuaties in prevalentie. Om te toetsen of er sprake is van een werkelijke stijgende of dalende trend over de periode 1997-2007, maken wij gebruik van de χ^2 -toets voor trend.

Referenties

- [1] Anthony S, Dorrepaal CA, Zijlstra AG, Verheij JBGM, Walle HEK de, Ouden AL den. Aangeboren afwijkingen in Nederland: gebaseerd op de landelijke verloskunde en neonatologie registraties. Leiden: TNO-PG, 2001. Publicatienummer 2001.063.
- [2] Hingstman L, Kenens RJ. Cijfers uit de registratie van verloskundigen - peiling 2008. NIVEL 2009.
- [3] Stichting Perinatale Registratie Nederland. Perinatale Zorg in Nederland 2007. Utrecht. Stichting Perinatale Registratie Nederland, 2009.
- [4] Centraal Bureau voor de Statistiek. (CBS) Statline databank. Voorburg/Heerlen, 2003.

3 Prevalentie van aangeboren afwijkingen in Nederland

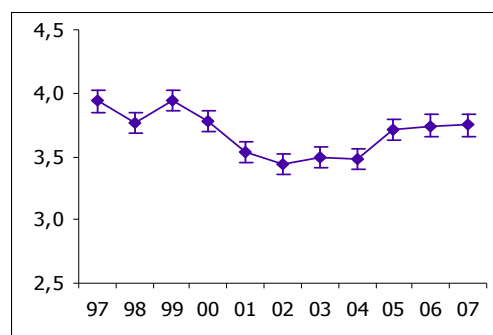
In dit hoofdstuk wordt de prevalentie van aangeboren afwijkingen gepresenteerd. De prevalentie wordt jaarlijks geschat op basis van het geëxtrapoleerde landelijk gekoppelde LVR/LNR-bestand. De prevalentie van aangeboren afwijkingen in Nederland wordt besproken in paragraaf 3.1. De prevalentie van aangeboren afwijkingen per orgaanstelsel en de prevalentie van specifieke aangeboren afwijkingen binnen een orgaanstelsel worden per 10.000 geboren weergegeven en worden respectievelijk in de paragrafen 3.2 en 3.3 besproken. De geëxtrapoleerde aantallen aangeboren afwijkingen zijn weergegeven in bijlage C.

In elke paragraaf wordt eerst de prevalentie in 2007 vergeleken met de prevalentie in 2006. Het verschil in prevalentie wordt getoetst met de χ^2 -toets. Dit is van belang om na te gaan of de prevalentie in 2007 werkelijk hoger of lager ligt dan in 2006. Het waargenomen verschil kan natuurlijk op toeval berusten of anders gezegd het gevolg zijn van normale fluctuaties in prevalentie.

Ten tweede presenteren we de prevalentie over de periode 1997-2007 grafisch, zodat eventuele trends in prevalentie zichtbaar worden. In de figuren zijn ook 95% betrouwbaarheidsintervallen weergegeven. Een 95% betrouwbaarheidsinterval geeft het interval weer waarbinnen de werkelijke waarde met 95% zekerheid ligt. Om na te gaan of er sprake is van een werkelijke stijgende of dalende trend over de periode 1997-2007, maken wij gebruik van de χ^2 -toets voor trend.

3.1 Landelijke prevalentie van aangeboren afwijkingen

De prevalentie van aangeboren afwijkingen in Nederland in 2007 (6864/183.028) is vergelijkbaar met de prevalentie in 2006 (6975/186.292); van 3,74% in 2006 naar 3,75% in 2007 ($p = 0,922$). In figuur 3.1 wordt de landelijke prevalentie van aangeboren afwijkingen in Nederland over de periode 1997-2007 grafisch weergegeven. Over deze periode is een significante afname waarneembaar in prevalentie van aangeboren afwijkingen ($p < 0,001$).



Figuur 3.1 Prevalentie van aangeboren afwijkingen in Nederland.

Tabel 3.1 Prevalentie van aangeboren afwijkingen per 10.000 geboren per orgaanstelsel (gebaseerd op het geëxtrapoleerde landelijk gekoppelde LVR/LNR-bestand).

	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	p-waarde ¹
	194.663	201.620	202.649	208.959	204.880	204.284	202.429	195.994	189.837	186.292	183.028	
Centraal zenuwstelsel en zintuigen	41,4	37,2	41,3	35,6	33,7	32,7	33,5	33,7	35,8	37,4	37,6	0,005
Hart en bloedvaten	61,4	57,3	56,3	58,8	51,8	53,7	55,7	55,1	56,3	61,1	57,9	0,691
Spijsverteringsstelsel	40,9	37,3	37,9	35,8	35,8	35,0	33,6	31,4	32,7	35,9	35,6	<0,001
Ademhalingsstelsel	13,7	13,0	13,8	11,6	10,9	10,0	10,6	10,2	10,8	9,9	11,4	<0,001
Urogenitaalstelsel	72,8	76,3	73,4	76,8	72,0	71,1	70,9	67,7	77,1	80,8	76,8	0,194
Huid en buikwand	37,2	34,0	38,7	32,1	30,9	26,8	27,0	28,7	30,7	27,8	29,1	<0,001
Skelet en spierstelsel	67,9	65,3	70,2	65,6	62,2	56,5	58,8	60,5	62,2	58,3	63,5	<0,001
Chromosomale, syndromale en diverse	58,7	55,6	62,5	61,2	56,3	58,1	59,6	61,4	65,3	63,3	60,1	0,001

¹ p-waarde gebaseerd op de χ^2 -toets voor trend. Rekening houdend met multiple testing wordt een p-waarde kleiner dan 0,01 als significant beschouwd.

3.2 Prevalentie van aangeboren afwijkingen in Nederland per orgaanstelsel

Tabel 3.1 toont de landelijke prevalentie van aangeboren afwijkingen per 10.000 geboren per orgaanstelsel voor de periode 1997-2007. De prevalenties zijn gebaseerd op het geëxtrapoleerde landelijk gekoppelde LVR/LNR-bestand. De p -waarde is gebaseerd op de χ^2 -toets voor trend. In figuur 3.2 worden de landelijke prevalentie van aangeboren afwijkingen per 10.000 geboren per orgaanstelsel voor de periode 1997-2007 grafisch weergegeven.

Prevalentie van aangeboren afwijkingen per 10.000 geboren per orgaanstelsel in 2007

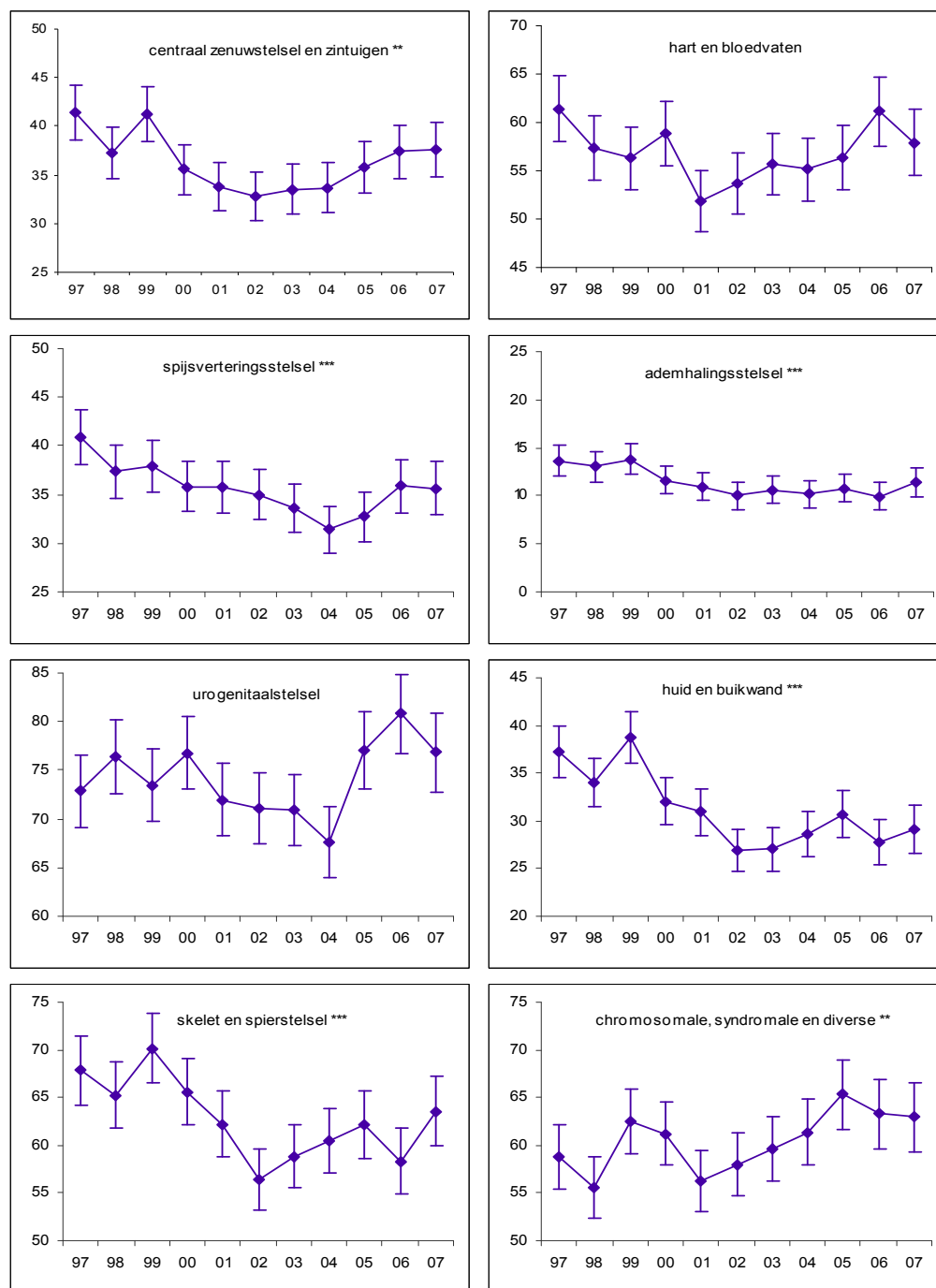
De prevalentie van aangeboren afwijkingen in het skelet en spierstelsel vertoont een significante toename in 2007 ten opzichte van 2006; van 58,3 naar 63,5 per 10.000 geboren ($p = 0,040$). De prevalentie in het ademhalingsstelsel (van 9,9 naar 11,4 per 10.000 geboren; $p = 0,166$) en het orgaanstelsel huid en buikwand (van 27,8 naar 29,1 per 10.000 geboren; $p = 0,453$) vertonen geen significante toename.

De prevalentie in het orgaanstelsel hart en bloedvaten (van 61,1 naar 57,9 per 10.000 geboren; $p = 0,210$) en het urogenitaalstelsel (van 80,8 naar 76,8 per 10.000 geboren; $p = 0,173$) is afgenomen in 2007, maar niet significant.

De prevalentie in het centraal zenuwstelsel en zintuigen (van 37,4 naar 37,6 per 10.000 geboren; $p = 0,888$), het spijsverteringsstelsel (van 35,9 naar 35,6 per 10.000 geboren; $p = 0,905$), en het orgaanstelsel chromosomale, syndromale en diverse afwijkingen (van 63,3 naar 62,9 per 10.000 geboren; $p = 0,894$) is ongeveer gelijk gebleven.

Trends in aangeboren afwijkingen per orgaanstelsel gedurende de periode 1997-2007

Gedurende de periode 1997-2007 is alleen voor de chromosomale, syndromale en diverse aangeboren afwijkingen een stijgende trend waarneembaar ($p = 0,001$). In vijf andere orgaanstelsels is een dalende trend waarneembaar in prevalentie van aangeboren afwijkingen. Het betreft het centraal zenuwstelsel en zintuigen ($p = 0,005$), het spijsverteringsstelsel ($p < 0,001$), het ademhalingsstelsel ($p < 0,001$), het orgaanstelsel huid en buikwand ($p < 0,001$) en het skelet en spierstelsel ($p < 0,001$). In het orgaanstelsel hart en bloedvaten en het urogenitaalstelsel is geen specifieke trend waarneembaar in prevalentie van aangeboren afwijkingen. Zie figuur 3.2.



Figuur 3.2 Trends in prevalentie van aangeboren afwijkingen per 10.000 geboren per orgaanstelsel. p -waarde gebaseerd op de χ^2 -toets voor trend: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$. Rekening houdend met *multiple testing* wordt een p -waarde kleiner dan 0,01 als significant beschouwd.

3.3 Prevalentie van specifieke aangeboren afwijkingen binnen een orgaanstelsel

Tabel 3.2a-h toont de landelijke prevalentie van (specifieke) aangeboren afwijkingen per 10.000 geboren en binnen een orgaanstelsel voor de periode 1997-2007. De prevalenties zijn gebaseerd op het geëxtrapoleerde landelijk gekoppelde LVR/LNR-bestand. De p -waarde is gebaseerd op de χ^2 -toets voor trend. Rekening houdend met *multiple testing* wordt een p -waarde kleiner dan 0,01 als significant beschouwd. De prevalenties zijn ook grafisch weergegeven.

Aangeboren afwijkingen van het centraal zenuwstelsel en zintuigen per 10.000 geboren

In het jaar 2007 is een hogere prevalentie waarneembaar voor hydrocefalie/holoprosencefalie zonder neurale buisdefect (van 3,4 naar 4,8), voor aangeboren afwijkingen van de oren (van 7,1 naar 7,6) en voor de niet nader omschreven aangeboren afwijkingen van het centraal zenuwstelsel en zintuigen (van 0,5 naar 0,9), terwijl een lagere prevalentie waarneembaar is voor microcefalie (van 4,3 naar 3,2), encefalocèle (van 1,0 naar 0,4), microftalmie (van 0,6 naar 0,2) en neuromusculaire ziekten (van 0,9 naar 0,4). Zie tabel 3.2a.

Trends in aangeboren afwijkingen van het centraal zenuwstelsel en zintuigen 1997-2007

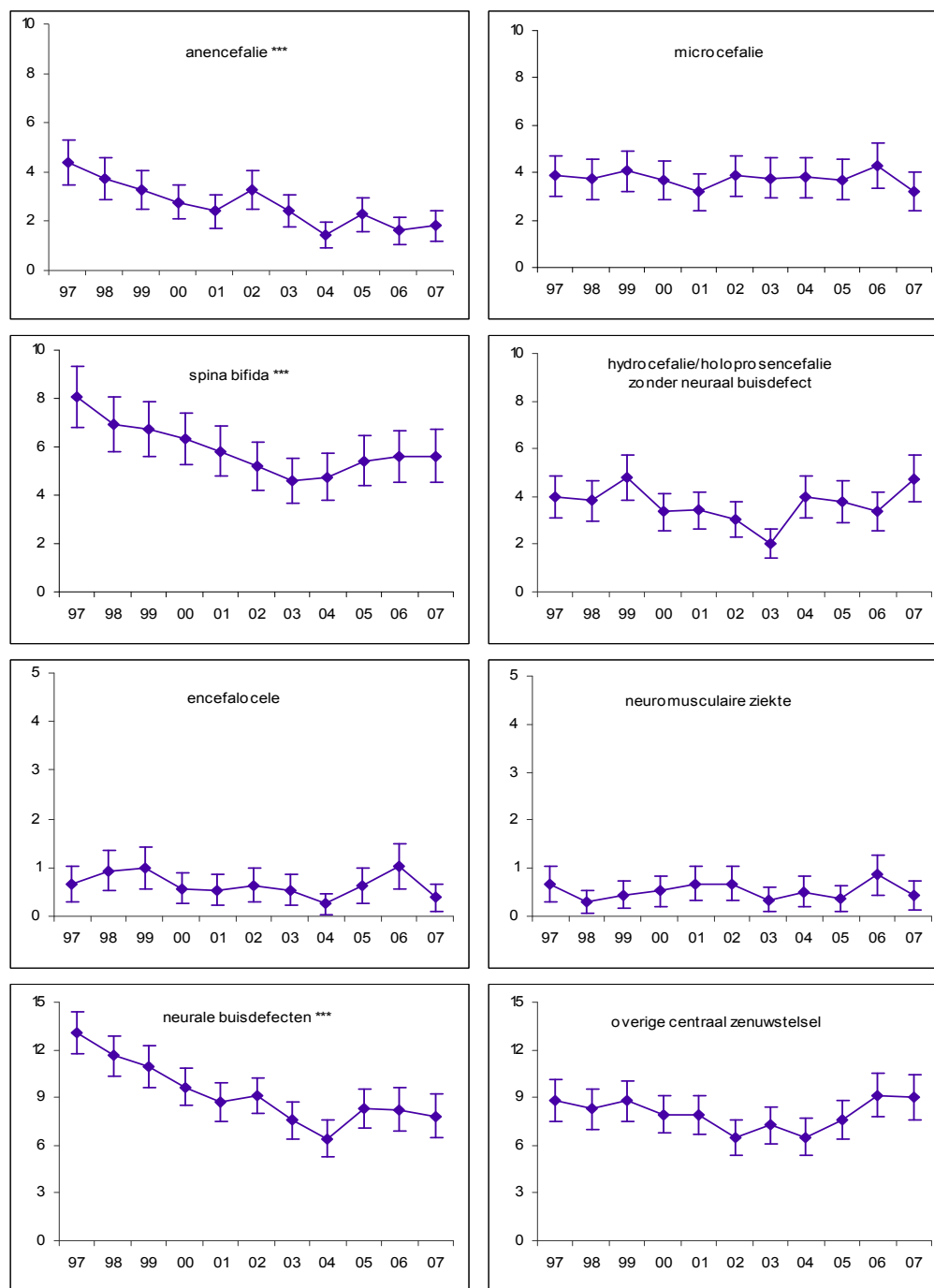
Gedurende de periode 1997-2007 is voor het centraal zenuwstelsel en zintuigen een dalende trend waarneembaar in de prevalentie van aangeboren afwijkingen ($p = 0,005$). Binnen dit orgaanstelsel zijn voor anencefalie en spina bifida dalende trends waarneembaar ($p < 0,001$). De overige aangeboren afwijkingen binnen dit orgaanstelsel vertonen geen specifieke trends in prevalentie. Zie figuur 3.3.

Anencefalie, spina bifida en encefalocèle worden gerekend tot de zogenaamde neurale buisdefecten. De prevalentie van de neurale buisdefecten vertoont een significante dalende trend over de onderzoeksjaren heen; van 13,1 per 10.000 geboren in 1997 naar 7,8 per 10.000 in 2007 ($p < 0,001$). Zie figuur 3.3.

Tabel 3.2a Prevalentie van aangeboren afwijkingen in het centraal zenuwstelsel en zintuigen per 10.000 geborenen.

	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	p-waarde ⁵
	194.663	201.620	202.649	208.959	204.880	204.284	202.429	195.994	189.837	186.292	183.028	
Anencefalie	4,4	3,7	3,3	2,8	2,4	3,3	2,4	1,4	2,3	1,6	1,8	<0,001
Microcefalie	3,9	3,7	4,0	3,7	3,2	3,9	3,8	3,8	3,7	4,3	3,2	0,810
Spina bifida	8,1	6,9	6,7	6,3	5,8	5,2	4,6	4,7	5,4	5,6	5,6	<0,001
Encefalocèle ²	0,7	0,9	1,0	0,6	0,5	0,6	0,5	0,3	0,6	1,0	0,4	0,133
Neuromusculaire ziekte ¹	0,7	0,3	0,4	0,5	0,7	0,7	0,3	0,5	0,4	0,9	0,4	0,769
Hydrocefalie/holoprosencefalie zonder nbd	4,0	3,8	4,8	3,3	3,4	3,0	2,0	4,0	3,8	3,4	4,8	0,726
Overige aangeboren afw centraal zenuwstelsel	8,8	8,3	8,8	7,9	7,9	6,5	7,3	6,5	7,6	9,1	9,0	0,603
Aangeboren afwijking centraal zenuwstelsel ¹	0,4	0,3	1,2	0,6	1,2	1,1	0,8	1,2	1,4	0,7	0,8	0,028
Microftalmie ^{2,4}	0,0	0,1	0,2	0,6	0,2	0,2	0,3	0,3	0,2	0,6	0,2	0,045
Overige aangeboren afwijkingen aan ogen ²	2,7	1,8	2,4	2,5	1,7	1,5	2,0	2,4	1,6	1,9	1,9	0,077
Aangeboren afwijkingen aan oren ²	7,5	7,0	7,4	5,6	5,7	6,1	8,1	7,3	7,7	7,1	7,6	0,193
Overige aangeboren afwijkingen zintuigen ^{1,4}	0,1	0,1	0,3	0,3	0,3	0,3	0,4	0,2	0,2	0,4	0,6	0,029
Aangeboren afwijking zintuigen ^{1,4}	0,1	0,0	0,1	0,5	0,4	0,2	0,2	0,5	0,5	0,3	0,4	0,010
Aangeboren afw centraal zenuwstelsel & zintuigen ^{1,4}	0,1	0,1	0,5	0,2	0,2	0,0	0,7	0,5	0,4	0,5	0,9	<0,001
	41,4	37,2	41,3	35,6	33,7	32,7	33,5	33,7	35,8	37,4	37,6	

¹ Alleen in de LNR geregistreerd;² In de LNR en LVR2 geregistreerd;³ In de LNR en LVR1 geregistreerd;⁴ Wordt in de LNR vanaf 1997 geregistreerd;⁵ p-waarde gebaseerd op de χ^2 -toets voor trend.Door afronding kunnen totalen per orgaanstelsel afwijken van de som van de specifieke afwijkingen binnen het orgaanstelsel. Rekening houdend met *multiple testing* wordt een p-waarde kleiner dan 0,01 als significant beschouwd.



Figuur 3.3 Trends in prevalentie per 10.000 geboren van aangeboren afwijkingen binnen het centraal zenuwstelsel. De p -waarde is gebaseerd op de χ^2 -toets voor trend; * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$. Rekening houdend met *multiple testing* wordt een p -waarde kleiner dan 0,01 als significant beschouwd.

Aangeboren afwijkingen van het orgaanstelsel hart en bloedvaten

Bij de interpretatie van prevalenties van aangeboren afwijkingen binnen dit orgaanstelsel is het belangrijk om rekening te houden met onderregistratie van specifieke afwijkingen. Aangeboren hartafwijkingen worden in de LVR geregistreerd onder één verzameldiagnose. Er is namelijk altijd nader onderzoek nodig voordat een specifieke diagnose gesteld kan worden. Daarnaast vinden opname en nader onderzoek na de geboorte vaak plaats bij kindercardiologen of bij cardiochirurgen die nog niet in de LNR registreren. Hiermee wordt een deel van de hartafwijkingen niet in de eerste vier weken na de geboorte geconstateerd, maar op een later tijdstip. Deze hartafwijkingen worden relatief weinig in de LNR geregistreerd.

Aangeboren afwijkingen van het orgaanstelsel hart en bloedvaten per 10.000 geboren

In het jaar 2007 is opvallend de lage prevalentie voor het hypoplastisch linker hart syndroom. Zie tabel 3.2b. Ook de prevalentie van het ventrikel septum defect en van de gecompliceerde hartafwijkingen ligt lager vergeleken met de jaren 2003-2006. Voor de overige aangeboren hartafwijkingen is evenals in 2006 ook in 2007 een hogere prevalentie waarneembaar. Voor de niet nader omschreven aangeboren hartafwijkingen is de prevalentie in 2007 vergelijkbaar met 2005; de hogere prevalentie in 2006 lijkt een uitschieter. De prevalentie van ontbrekende navelstrengarterie is vergelijkbaar met die in 2006. Het jaar 2008 zal uitwijzen of de waargenomen stijging zich gestabiliseerd heeft.

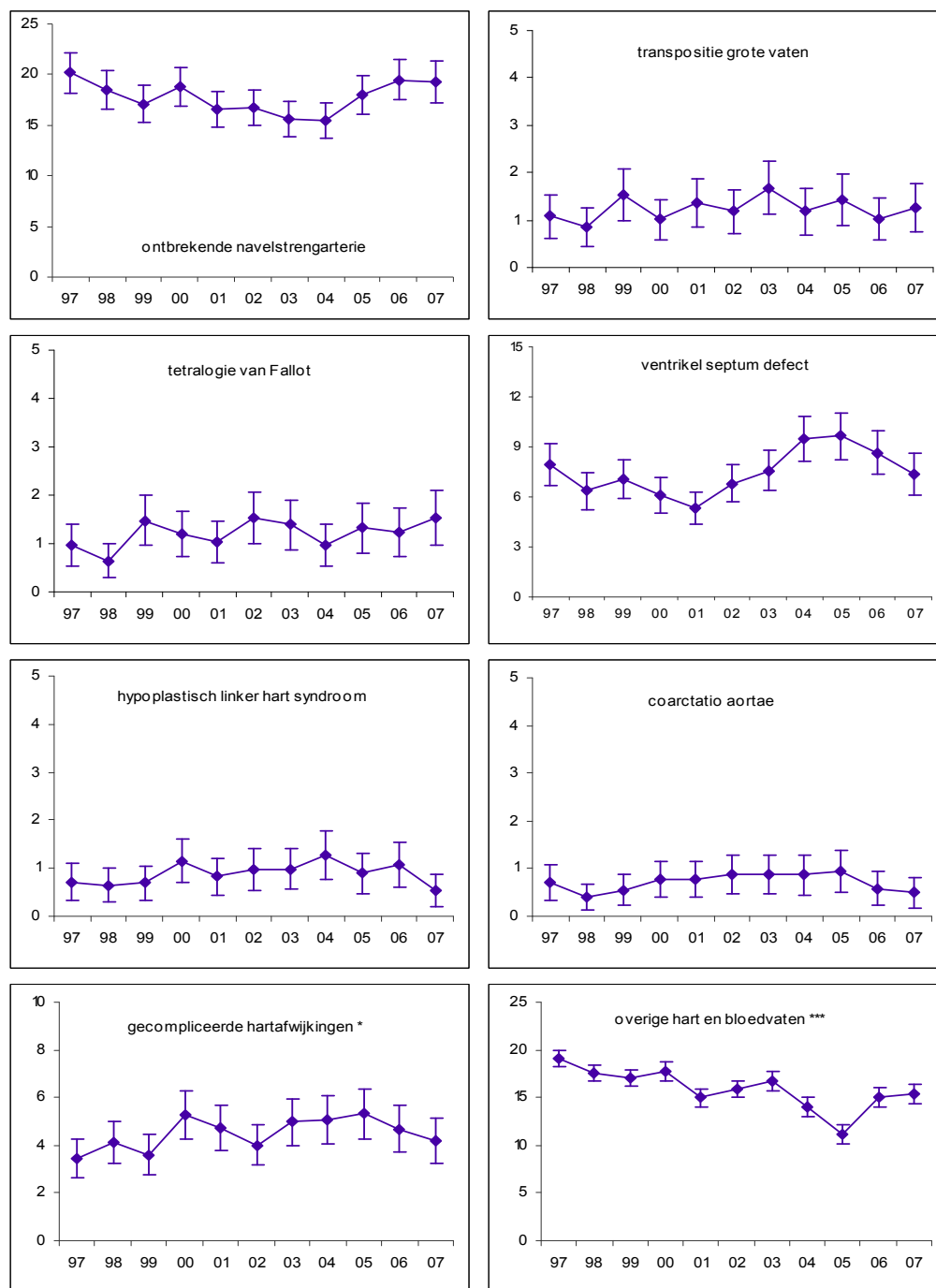
Trends in aangeboren afwijkingen van het orgaanstelsel hart en bloedvaten 1997-2007

Voor de gecompliceerde hartafwijkingen is een licht stijgende trend waarneembaar is ($p = 0,027$). Voor de restgroep overige aangeboren afwijkingen binnen dit orgaanstelsel is een dalende trend waarneembaar ($p < 0,001$). De andere aangeboren afwijkingen binnen dit orgaanstelsel vertonen geen specifieke trends in prevalentie. Zie figuur 3.4.

Tabel 3.2b Prevalentie van aangeboren afwijkingen in het orgaanstelsel hart en bloedvaten per 10.000 geboren.

	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	p-waarde ⁵
	194.663	201.620	202.649	208.959	204.880	204.284	202.429	195.994	189.837	186.292	183.028	
Ontbrekende navelstrengarterie	20,1	18,5	17,1	18,8	16,5	16,7	15,6	15,4	18,0	19,4	19,2	0,520
Transpositie van de grote vaten ¹	1,1	0,8	1,5	1,0	1,4	1,2	1,7	1,2	1,4	1,0	1,3	0,446
Tetralogie van Fallot ¹	1,0	0,6	1,5	1,2	1,0	1,5	1,4	1,0	1,3	1,2	1,5	0,084
Ventrikel septum defect ¹	7,9	6,3	7,1	6,1	5,3	6,8	7,6	9,5	9,6	8,6	7,3	<0,001
Hypoplastisch linker hart syndroom ¹	0,7	0,6	0,7	1,1	0,8	1,0	1,0	1,3	0,9	1,1	0,5	0,374
Coarctatio aortae ¹	0,7	0,4	0,5	0,8	0,8	0,9	0,9	0,9	0,9	0,6	0,5	0,515
Tricuspidalis atresie/stenose ¹	0,2	0,1	0,0	0,0	0,2	0,0	0,1	0,3	0,1	0,1	0,3	0,134
Gecomplieerde hartafwijking	3,4	4,1	3,6	5,3	4,7	4,0	5,0	5,1	5,3	4,7	4,2	0,027
Overige aangeboren afw hart en bloedvaten	19,1	17,6	17,1	17,8	14,9	15,9	16,7	14,0	11,1	15,0	15,4	<0,001
Aangeboren afwijking hart en bloedvaten	7,2	8,2	7,2	6,8	6,1	5,6	5,8	6,6	7,6	9,3	7,6	0,324
	61,4	57,3	56,3	58,8	51,8	53,7	55,7	55,1	56,3	61,1	57,9	

¹ Alleen in de LNR geregistreerd;² In de LNR en LVR2 geregistreerd;³ In de LNR en LVR1 geregistreerd;⁴ Wordt in de LNR vanaf 1997 geregistreerd;⁵ p-waarde gebaseerd op de χ^2 -toets voor trend.Door afronding kunnen totalen per orgaanstelsel afwijken van de som van de specifieke afwijkingen binnen het orgaanstelsel. Rekening houdend met *multiple testing* wordt een p-waarde kleiner dan 0,01 als significant beschouwd.



Figuur 3.4 Trends in prevalentie per 10.000 geboren van aangeboren afwijkingen binnen het orgaanstelsel hart en bloedvaten. De p -waarde is gebaseerd op de χ^2 -toets voor trend; * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$. Rekening houdend met *multiple testing* wordt een p -waarde kleiner dan 0,01 als significant beschouwd.

Aangeboren afwijkingen van het spijsverteringsstelsel per 10.000 geboren

In het jaar 2007 is een hogere prevalentie waarneembaar voor lipspleet met of zonder verhemeltespleet (10,7) ten opzichte van de jaren 2005-2006; de prevalentie is ongeveer gelijk aan 2004 (10,6). Zie tabel 3.2c. De prevalentie van verhemeltespleet zonder lipspleet is afgenomen (van 7,4 naar 6,3) en vergelijkbaar met de prevalentie in 2005 (6,1); het jaar 2006 lijkt een uitschieter.

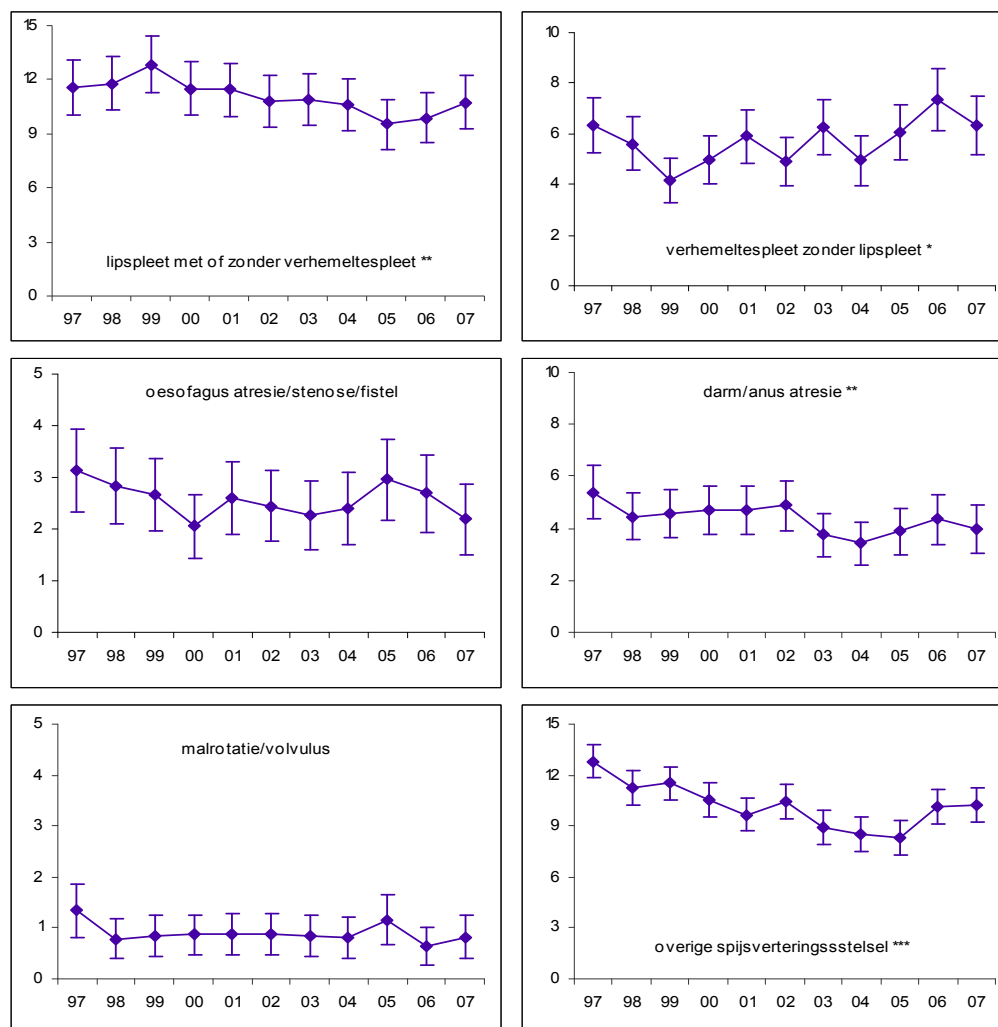
Trends in aangeboren afwijkingen van het spijsverteringsstelsel 1997-2007

Voor de restgroep overige aangeboren afwijkingen van het spijsverteringsstelsel is een dalende trend waarneembaar ($p < 0,001$). Zie figuur 3.5. De prevalentie van lipspleet met of zonder verhemeltespleet vertoont een licht dalende trend ($p < 0,01$). De andere specifieke aangeboren afwijkingen en de restgroep vertonen geen specifieke trends.

Tabel 3.2c Prevalentie van aangeboren afwijkingen in het spijsverteringsstelsel per 10.000 geboren.

	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	<i>p</i> -waarde ⁵
	194.663	201.620	202.649	208.959	204.880	204.284	202.429	195.994	189.837	186.292	183.028	
Lipspleet met of zonder verhemeltespleet	11,6	11,8	12,8	11,5	11,4	10,8	10,9	10,6	9,5	9,9	10,7	0,002
Verhemeltespleet zonder lipspleet	6,3	5,6	4,1	5,0	5,9	4,9	6,2	4,9	6,1	7,4	6,3	0,022
Oesofagus atresie/stenose/fistel ²	3,1	2,8	2,7	2,1	2,6	2,4	2,3	2,4	2,9	2,7	2,2	0,288
Darm/anus atresie	5,4	4,5	4,6	4,7	4,7	4,9	3,8	3,4	3,9	4,3	4,0	0,009
Ziekte van Hirschsprung ¹	0,3	0,5	0,8	0,9	0,3	0,6	0,4	0,4	0,5	0,5	0,9	0,592
Malrotatie/volvulus ¹	1,3	0,8	0,8	0,9	0,9	0,9	0,8	0,8	1,2	0,6	0,8	0,310
Overige aangeboren afw spijsverteringsstelsel	12,8	11,2	11,5	10,5	9,7	10,4	8,9	8,5	8,3	10,1	10,2	<0,001
Aangeboren afwijking spijsverteringsstelsel ¹	0,1	0,1	0,5	0,3	0,3	0,0	0,3	0,3	0,3	0,3	0,4	0,239
	40,9	37,3	37,9	35,8	35,8	35,0	33,6	31,4	32,7	35,9	35,6	

¹ Alleen in de LNR geregistreerd;² In de LNR en LVR2 geregistreerd;³ In de LNR en LVR1 geregistreerd;⁴ Wordt in de LNR vanaf 1997 geregistreerd;⁵ *p*-waarde gebaseerd op de χ^2 -toets voor trend.Door afronding kunnen totalen per orgaanstelsel afwijken van de som van de specifieke afwijkingen binnen het orgaanstelsel. Rekening houdend met *multiple testing* wordt een *p*-waarde kleiner dan 0,01 als significant beschouwd.



Figuur 3.5 Trends in prevalentie per 10.000 geboren van aangeboren afwijkingen van spijsverteringsstelsel. De p -waarde is gebaseerd op de χ^2 -toets voor trend; * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$. Rekening houdend met *multiple testing* wordt een p -waarde kleiner dan 0,01 als significant beschouwd.

Aangeboren afwijkingen van het ademhalingsstelsel per 10.000 geboren

In het jaar 2007 ligt de prevalentie van longhypoplasie hoger (van 1,2 naar 2,2); de prevalentie is gelijk aan die in 2005. Zie tabel 3.2d. Deze afwijking wordt vanaf 1997, het jaar waarin de LNR-registratie veranderd is, beter geregistreerd in de LNR. De prevalentie van hernia diafragmatica is afgenomen van 2,6 naar 2,0; sinds het jaar 2002 is de prevalentie niet meer zo laag geweest. De prevalentie van de overige aangeboren afwijkingen van dit orgaanstelsel ligt ook hoger in 2007 (van 4,1 naar 5,2).

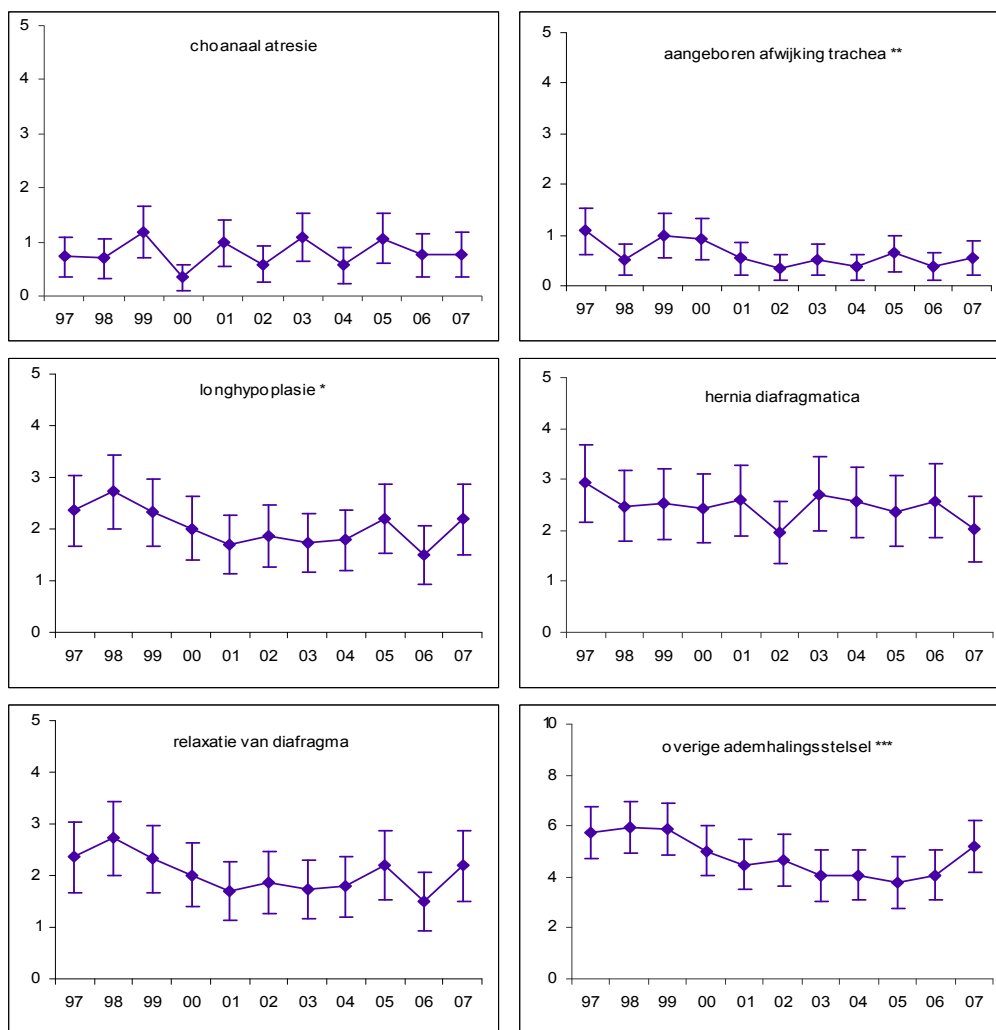
Trends in aangeboren afwijkingen van het ademhalingsstelsel 1997-2007

Binnen de categorie overige aangeboren afwijkingen van het ademhalingsstelsel is een significant dalende trend in prevalentie waarneembaar ($p < 0,001$). Zie figuur 3.6 Voor aangeboren afwijking van de trachea is een licht dalende trend waarneembaar ($p = 0,004$). Voor de overige specifieke aangeboren afwijkingen van het ademhalingsstelsel zijn geen duidelijke trends waarneembaar en fluctueert de prevalentie normaal over de jaren heen.

Tabel 3.2d Prevalentie van aangeboren afwijkingen in het ademhalingsstelsel per 10.000 geboren.

	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	<i>p</i> -waarde ⁵
	194.663	201.620	202.649	208.959	204.880	204.284	202.429	195.994	189.837	186.292	183.028	
Choanaal atresie ²	0,7	0,7	1,2	0,3	1,0	0,6	1,1	0,6	1,1	0,8	0,8	0,756
Aangeboren afwijking trachea ¹	1,1	0,5	1,0	0,9	0,5	0,3	0,5	0,4	0,6	0,4	0,5	0,004
Longhypoplasie ¹	2,4	2,7	2,3	2,0	1,7	1,9	1,7	1,8	2,2	1,5	2,2	0,050
Lobair emfyseem ¹	0,0	0,1	0,0	0,1	0,1	0,0	0,0	0,0	0,1	0,1	0,1	0,928
Hydro/chylo thorax ¹	0,5	0,4	0,5	0,5	0,3	0,4	0,2	0,5	0,6	0,4	0,3	0,586
Hernia diafragmatica	2,9	2,5	2,5	2,4	2,6	2,0	2,7	2,6	2,4	2,6	2,0	0,269
Relaxatie van diafragma ¹	0,3	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,2	0,0	0,0	0,2	0,171
Overige aangeboren afw ademhalingsstelsel	5,8	6,0	5,9	5,0	4,5	4,7	4,1	4,1	3,8	4,1	5,2	<0,001
Aangeboren afwijking ademhalingsstelsel ¹	0,1	0,1	0,2	0,2	0,0	0,0	0,2	0,2	0,1	0,2	0,2	0,745
	13,7	13,0	13,8	11,6	10,9	10,0	10,6	10,2	10,8	9,9	11,4	

¹ Alleen in de LNR geregistreerd;² In de LNR en LVR2 geregistreerd;³ In de LNR en LVR1 geregistreerd;⁴ Wordt in de LNR vanaf 1997 geregistreerd;⁵ *p*-waarde gebaseerd op de χ^2 -toets voor trend.Door afronding kunnen totalen per orgaanstelsel afwijken van de som van de specifieke afwijkingen binnen het orgaanstelsel. Rekening houdend met *multiple testing* wordt een *p*-waarde kleiner dan 0,01 als significant beschouwd.



Figuur 3.6 Trends in prevalentie per 10.000 geborenen van aangeboren afwijkingen van het ademhalingsstelsel. De p -waarde is gebaseerd op de χ^2 -toets voor trend; * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$. Rekening houdend met *multiple testing* wordt een p -waarde kleiner dan 0,01 als significant beschouwd.

Aangeboren afwijkingen van het urogenitaalstelsel per 10.000 geboren

In het jaar 2007 is een iets hogere prevalentie waarneembaar voor hypospadie en/of epispadie (van 24,6 naar 26,7). Zie tabel 3.2e. Opvallend is de lage prevalentie voor niet-scrotale testis (van 7,8 naar 5,4). Ook de prevalentie van congenitale cystenier (van 2,7 naar 1,3) en overige aangeboren afwijkingen van het urogenitaalstelsel (van 37,1 naar 33,5) ligt lager in 2007.

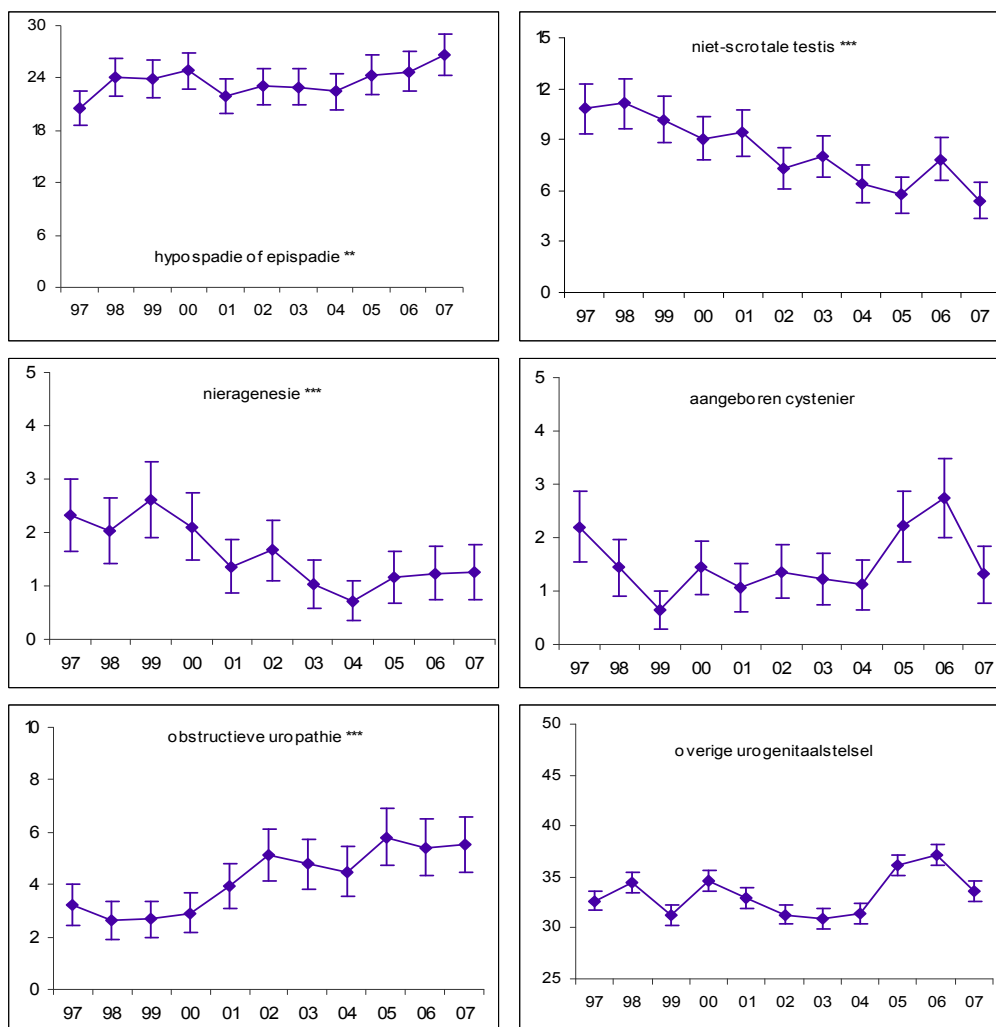
Trends in aangeboren afwijkingen van het urogenitaalstelsel 1997-2007

Er is een stijgende trend in de prevalentie van obstructieve uropathie waarneembaar ($p < 0,001$). Dalende trends zijn waarneembaar in de prevalentie van niet-scrotale testis en nieragenesie ($p < 0,001$). Zie figuur 3.7. Voor hypospadie of epispadie en voor een onduidelijk geslacht is licht stijgende trend waarneembaar ($p < 0,01$). Voor de overige specifieke aangeboren afwijkingen en de restgroepen zijn geen significante trends waarneembaar.

Tabel 3.2e Prevalentie van aangeboren afwijkingen in het urogenitaalstelsel per 10.000 geboren.

	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	p-waarde ⁵
	194.663	201.620	202.649	208.959	204.880	204.284	202.429	195.994	189.837	186.292	183.028	
Hypospadie en/of epispadie	20,5	24,0	23,8	24,7	21,9	23,0	22,9	22,4	24,3	24,6	26,7	0,009
Niet-scrotale testis ³	10,8	11,1	10,2	9,0	9,4	7,3	8,0	6,4	5,7	7,8	5,4	<0,001
Exstrophia vesicae ¹	0,1	0,1	0,2	0,0	0,3	0,1	0,5	0,1	0,3	0,1	0,3	0,150
Nieragenesie ³	2,3	2,0	2,6	2,1	1,4	1,7	1,0	0,7	1,2	1,2	1,3	<0,001
Cystenier ¹	2,2	1,4	0,6	1,4	1,1	1,4	1,2	1,1	2,2	2,7	1,3	0,093
Obstructieve uropathie ¹	3,2	2,6	2,7	2,9	4,0	5,1	4,8	4,5	5,8	5,4	5,5	<0,001
Onduidelijk geslacht ^{1,4}	0,3	0,2	0,8	0,3	0,4	0,4	0,8	0,5	0,7	0,8	0,8	0,003
Overige aangeboren afw urogenitaalstelsel	32,6	34,3	31,1	34,5	32,8	31,2	30,9	31,3	36,1	37,1	33,5	0,112
Aangeboren afwijking urogenitaalstelsel ¹	0,9	0,5	1,5	1,6	0,8	0,9	0,8	0,7	0,7	1,0	2,1	0,177
	72,8	76,3	73,4	76,8	72,0	71,1	70,9	67,7	77,1	80,8	76,8	

¹ Alleen in de LNR geregistreerd;² In de LNR en LVR2 geregistreerd;³ In de LNR en LVR1 geregistreerd;⁴ Wordt in de LNR vanaf 1997 geregistreerd;⁵ p-waarde gebaseerd op de χ^2 -toets voor trend.Door afronding kunnen totalen per orgaanstelsel afwijken van de som van de specifieke afwijkingen binnen het orgaanstelsel. Rekening houdend met *multiple testing* wordt een p-waarde kleiner dan 0,01 als significant beschouwd.



Figuur 3.7 Trends in prevalentie per 10.000 geborenen van aangeboren afwijkingen van het urogenitaalstelsel. De p -waarde is gebaseerd op de χ^2 -toets voor trend; * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$. Rekening houdend met *multiple testing* wordt een p -waarde kleiner dan 0,01 als significant beschouwd.

Aangeboren afwijkingen van het orgaanstelsel huid en buikwand per 10.000 geboren

Bij de interpretatie van de prevalentie van haemangiomen dient rekening gehouden te worden met een onderregistratie. Het merendeel van de niet al te grote haemangiomen is pas enkele weken na de geboorte zichtbaar en wordt dus nergens geregistreerd. In het jaar 2007 is een hogere prevalentie voor huidafwijkingen waarneembaar: hemangiomen (van 2,0 tot 2,8), naevus pigmentosus (van 4,5 naar 4,9) en overige huidafwijkingen (van 7,4 naar 8,0). De prevalentie ligt ook hoger voor de buikwandafwijkingen hernia umbilicales (van 0,3 naar 0,6) en hernia inguinalis (van 1,9 naar 2,5), terwijl de prevalentie juist lager ligt voor gastroschisis (van 0,7 naar 0,4) en omfalocèle (van 1,3 naar 0,6).

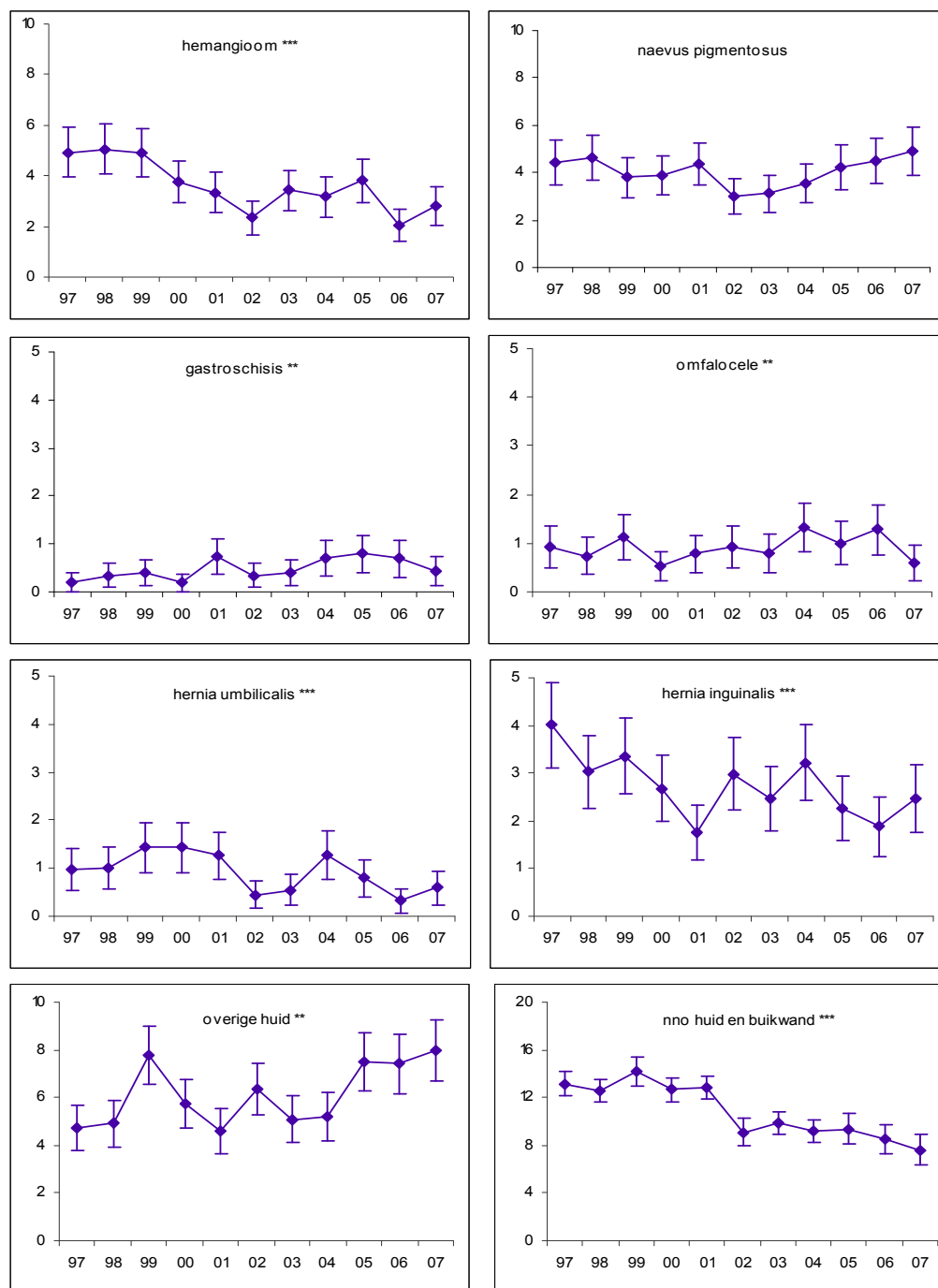
Trends in aangeboren afwijkingen van het orgaanstelsel huid en buikwand 1997-2007

Binnen dit orgaanstelsel zijn dalende trends waarneembaar voor hemangiomen, hernia inguinalis, hernia umbilicalis en voor de restgroep niet nader omschreven aangeboren afwijkingen huid en buikwand ($p < 0,001$). Zie figuur 3.8. Daarnaast is een licht stijgende trend waarneembaar in prevalentie van gastroschisis en overige aangeboren huidafwijkingen en een licht dalende trend voor omfalocèle ($p < 0,01$). Voor de andere specifieke aangeboren afwijkingen en restgroepen zijn geen trends waarneembaar over de jaren heen.

Tabel 3.2f Prevalentie van aangeboren afwijkingen in het orgaanstelsel huid en buikwand per 10.000 geboren.

	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	p-waarde ⁵
	194.663	201.620	202.649	208.959	204.880	204.284	202.429	195.994	189.837	186.292	183.028	
Haemangioom	4,9	5,1	4,9	3,7	3,3	2,3	3,4	3,2	3,8	2,0	2,8	<0,001
Naevus pigmentosus ⁴	4,4	4,6	3,8	3,9	4,3	3,0	3,1	3,5	4,2	4,5	4,9	0,846
Overige aangeboren huidafwijkingen ²	4,7	4,9	7,7	5,7	4,6	6,4	5,1	5,2	7,5	7,4	8,0	0,006
Aangeboren afwijking huid ^{1,4}	3,3	1,3	1,2	1,0	0,8	0,9	0,7	0,7	0,4	1,0	1,1	0,413
Gastroschisis ¹	0,2	0,3	0,4	0,2	0,7	0,3	0,4	0,7	0,8	0,7	0,4	0,001
Omfalocèle ¹	0,9	0,7	1,1	0,5	0,8	0,9	0,8	1,3	1,0	1,3	0,6	0,001
Hernia umbilicalis ¹	1,0	1,0	1,4	1,4	1,3	0,4	0,5	1,3	0,8	0,3	0,6	<0,001
Hernia inguinalis ¹	4,0	3,0	3,4	2,7	1,8	3,0	2,5	3,2	2,3	1,9	2,5	<0,001
Overige aangeboren buikwandafwijkingen ¹	0,6	0,4	0,5	0,2	0,4	0,5	0,6	0,3	0,6	0,2	0,5	0,527
Aangeboren afwijking buik ^{1,4}	0,0	0,0	0,0	0,1	0,0	0,0	0,0	0,1	0,0	0,0	0,5	0,449
Aangeboren afwijking huid en buikwand ³	13,2	12,5	14,2	12,6	12,8	9,1	9,9	9,2	9,4	8,5	7,6	<0,001
	37,2	34,0	38,7	32,1	30,9	26,8	27,0	28,7	30,7	27,8	29,1	

¹ Alleen in de LNR geregistreerd;² In de LNR en LVR2 geregistreerd;³ In de LNR en LVR1 geregistreerd;⁴ Wordt in de LNR vanaf 1997 geregistreerd;⁵ p-waarde gebaseerd op de χ^2 -toets voor trend.Door afronding kunnen totaalen per orgaanstelsel afwijken van de som van de specifieke afwijkingen binnen het orgaanstelsel. Rekening houdend met *multiple testing* wordt een p-waarde kleiner dan 0,01 als significant beschouwd.



Figuur 3.8 Trends in prevalentie per 10.000 geborenen van aangeboren afwijkingen binnen het orgaanstelsel huid en buikwand. De p -waarde is gebaseerd op de χ^2 -toets voor trend; * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$. Rekening houdend met *multiple testing* wordt een p -waarde kleiner dan 0,01 als significant beschouwd.

Aangeboren afwijkingen van het skelet en spierstelsel

Vergeleken met het jaar 2006, is in het jaar 2007 is zowel voor polydactylie (van 9,9 naar 12,6) als voor syndactylie (van 6,4 naar 7,4) een hogere prevalentie waarneembaar; voor beide afwijkingen is de prevalentie vergelijkbaar met het jaar 2005. Zie tabel 3.2g. Ook de prevalentie van reductiedeformiteit van de armen of benen (van 0,7 naar 1,7), congenitale heupluxatie (van 1,9 naar 2,6) en van de restgroepen ligt hoger in 2007 vergeleken met 2006. Alleen de prevalentie van pes equinovarus zonder neurale buisdefecten ligt lager (van 16,3 in 2006 naar 14,6 in 2007).

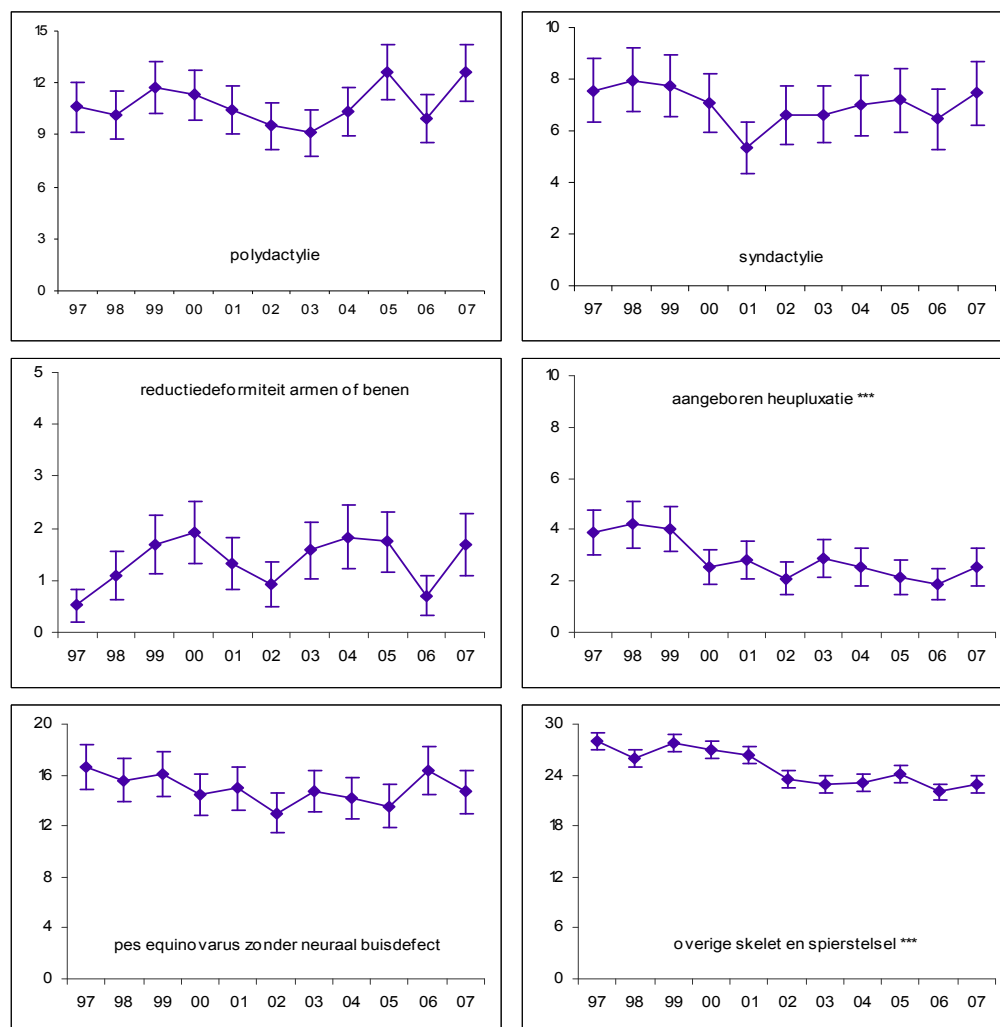
Trends in aangeboren afwijkingen van het skelet en spierstelsel 1997-2007

Binnen dit orgaanstelsel is een dalende trend waarneembaar in prevalentie van aangeboren heupluxatie en de algemene categorie overige aangeboren afwijkingen ($p < 0,001$). Zie figuur 3.9. Voor de restgroep niet nader omschreven aangeboren afwijkingen van het skelet en spierstelsel is een licht stijgende trend waarneembaar ($p = 0,007$). De prevalenties van de andere specifieke aangeboren afwijkingen binnen dit orgaanstelsel vertonen normale fluctuaties over de jaren heen.

Tabel 3.2g Prevalentie van aangeboren afwijkingen in het skelet en spierstelsel per 10.000 geboren.

	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	p-waarde ⁵
	194.663	201.620	202.649	208.959	204.880	204.284	202.429	195.994	189.837	186.292	183.028	
Polydactylie	10,6	10,2	11,7	11,3	10,4	9,5	9,1	10,3	12,6	9,9	12,6	0,336
Syndactylie	7,6	7,9	7,7	7,0	5,3	6,6	6,6	7,0	7,2	6,4	7,4	0,240
Reductiedeformiteit armen en/of benen ²	0,5	1,1	1,7	1,9	1,3	0,9	1,6	1,8	1,7	0,7	1,7	0,100
Heupluxatie	3,9	4,2	4,0	2,5	2,8	2,1	2,9	2,6	2,2	1,9	2,6	<0,001
Pes equinovarus zonder neuraal buisdefect	16,6	15,6	16,1	14,5	14,9	13,0	14,7	14,2	13,5	16,3	14,6	0,083
Overige aangeboren afw skelet en spierstelsel	27,9	25,9	27,6	26,9	26,3	23,4	22,9	23,1	24,0	22,0	22,9	<0,001
Aangeboren afwijking skelet en spierstelsel ¹	0,8	0,4	1,3	1,4	1,1	0,9	1,1	1,5	1,0	1,1	1,7	0,007
	67,9	65,3	70,2	65,6	62,2	56,5	58,8	60,5	62,2	58,3	63,5	

¹ Alleen in de LNR geregistreerd;² In de LNR en LVR2 geregistreerd;³ In de LNR en LVR1 geregistreerd;⁴ Wordt in de LNR vanaf 1997 geregistreerd;⁵ p-waarde gebaseerd op de χ^2 -toets voor trend.Door afronding kunnen totalen per orgaanstelsel afwijken van de som van de specifieke afwijkingen binnen het orgaanstelsel. Rekening houdend met *multiple testing* wordt een p-waarde kleiner dan 0,01 als significant beschouwd.



Figuur 3.9 Trends in prevalentie per 10.000 geboren van aangeboren afwijkingen van het skelet en spierstelsel. De p -waarde is gebaseerd op de χ^2 -toets voor trend; * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$. Rekening houdend met *multiple testing* wordt een p -waarde kleiner dan 0,01 als significant beschouwd.

Chromosomale, syndromale en diverse aangeboren afwijkingen per 10.000 geborenen

In het jaar 2007 ligt de prevalentie van dysmorphie (van 5,0 naar 4,1) en van multiple aangeboren afwijkingen (van 11,2 naar 8,7) lager. Zie figuur 3.2h. Voor twee restgroepen is een hogere prevalentie waarneembaar: overige aangeboren afwijkingen met anatomische afwijkingen en overige aangeboren afwijkingen binnen dit orgaanstelsel.

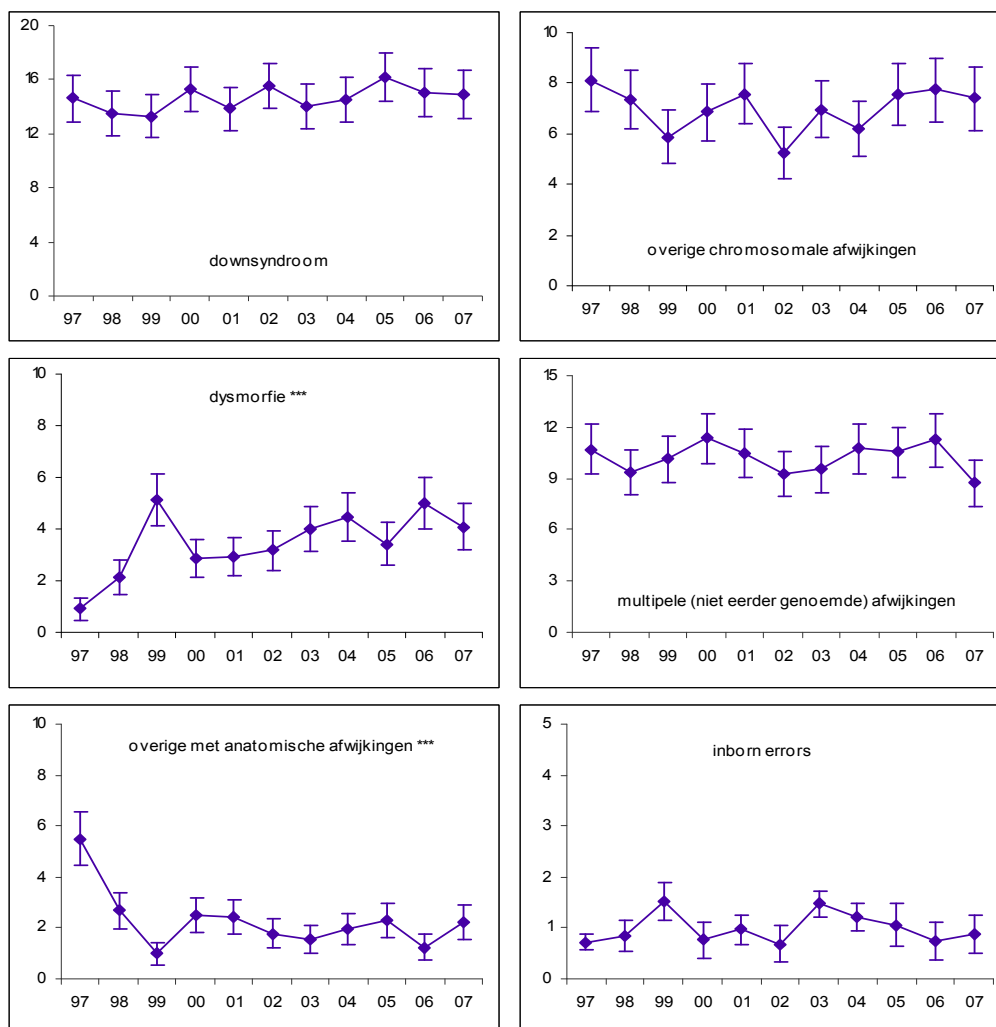
Trends in chromosomale, syndromale en diverse aangeboren afwijkingen 1997-2007

Binnen dit orgaanstelsel is een stijgende trend in prevalentie waarneembaar voor dysmorphie en voor de restgroep overige aangeboren afwijkingen en een dalende trend voor de overige aangeboren afwijkingen met anatomische afwijking waarneembaar ($p < 0,001$). Voor de andere aangeboren afwijkingen binnen dit orgaanstelsel zijn geen significante trends in prevalentie waarneembaar.

Tabel 3.2h Prevalentie van chromosomale, syndromale en diverse aangeboren afwijkingen per 10.000 geboren.

	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007	p-waarde ⁵
	194.663	201.620	202.649	208.959	204.880	204.284	202.429	195.994	189.837	186.292	183.028	
Downsyndroom (trisomie 21)	14,6	13,5	13,3	15,2	13,8	15,5	14,0	14,5	16,2	15,0	14,9	0,099
Overige chromosomale afwijkingen ²	8,1	7,3	5,9	6,8	7,6	5,2	7,0	6,2	7,5	7,7	7,4	0,917
Dysmorfie (zonder chromosomale afwijking) ^{1,4}	0,9	2,1	5,1	2,9	2,9	3,2	4,0	4,5	3,4	5,0	4,1	<0,001
Situs inversus ²	0,5	0,4	0,1	0,5	0,5	0,3	0,4	0,6	0,6	0,2	0,9	0,064
Multiple (niet eerder genoemde) afwijkingen	10,7	9,4	10,1	11,3	10,5	9,3	9,5	10,7	10,5	11,2	8,7	0,677
Overige aangeboren afw met anatomische afw ^{1,4}	5,5	2,7	1,0	2,5	2,4	1,8	1,5	1,9	2,3	1,2	2,2	<0,001
Hypothyreoïdie ²	1,1	0,9	0,9	1,1	0,5	1,2	1,3	1,0	1,3	0,7	0,5	0,463
Overige endocriene afwijking ^{1,4}	0,1	0,4	0,7	0,7	0,4	0,6	0,3	0,4	0,9	0,6	0,7	0,076
Inborn errors ^{1,4}	0,7	0,8	1,5	0,8	1,0	0,7	1,5	1,2	1,1	0,8	0,9	0,836
Maligniteiten ^{1,4}	0,1	0,0	0,1	0,2	0,4	0,3	0,0	0,2	0,3	0,2	0,1	0,339
Overige aangeboren afwijkingen	16,5	17,8	23,0	18,8	15,5	19,6	19,9	19,6	21,1	20,2	22,1	<0,001
Chromosomale/syndromale afwijking ¹	0,0	0,1	0,6	0,4	0,7	0,3	0,1	0,6	0,2	0,4	0,4	0,218
	58,7	55,6	62,5	61,2	56,3	58,1	59,6	61,4	65,3	63,3	62,9	

¹ Alleen in de LNR geregistreerd;² In de LNR en LVR2 geregistreerd;³ In de LNR en LVR1 geregistreerd;⁴ Wordt in de LNR vanaf 1997 geregistreerd;⁵ p-waarde gebaseerd op de χ^2 -toets voor trend.Door afronding kunnen totalen per orgaanstelsel afwijken van de som van de specifieke afwijkingen binnen het orgaanstelsel. Rekening houdend met *multiple testing* wordt een p-waarde kleiner dan 0,01 als significant beschouwd.



Figuur 3.10 Trends in prevalentie per 10.000 geboren van chromosomale, syndromale en diverse aangeboren afwijkingen. De p -waarde is gebaseerd op de χ^2 -toets voor trend; * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$. Rekening houdend met *multiple testing* wordt een p -waarde kleiner dan 0,01 als significant beschouwd.

Niet-gedefinieerde aangeboren afwijkingen 1997-2007

In diverse orgaanstelsels is een duidelijke significante trend waarneembaar in de overige aangeboren afwijkingen en niet nader omschreven aangeboren afwijkingen ($p < 0,001$). Van deze groepen is niet te achterhalen welke aangeboren afwijkingen hiermee bedoeld worden. In ieder orgaanstelsel zijn dit restgroepen.

Dalende trends zijn waarneembaar in de prevalentie van overige aangeboren afwijkingen van het orgaanstelsel hart en bloedvaten (van 19,1 naar 15,4 per 10.000), van het spijsverteringsstelsel (van 12,8 naar 10,2 per 10.000), van het ademhalingsstelsel (van 5,8 naar 5,2 per 10.000), van het skelet en spierstelsel (van 27,9 naar 22,9 per 10.000) en van niet nader omschreven aangeboren afwijkingen van het orgaanstelsel huid en buikwand (van 13,2 naar 7,6).

Stijgende trends zijn waarneembaar in de prevalentie van overige syndromale en diverse aangeboren afwijkingen (van 16,5 naar 22,1 per 10.000), en voor de niet nader omschreven aangeboren afwijkingen van het centraal zenuwstelsel en zintuigen (van 0,1 naar 0,9 per 10.000).

3.4 Samenvattende trends

Samenvattend kan gesteld worden dat vergeleken met het jaar 2006, de prevalentie van aangeboren afwijkingen in het skelet en spierstelsel een significante toename in 2007 vertoont. De prevalentie in het centraal zenuwstelsel en zintuigen, het spijsverteringsstelsel en het orgaanstelsel chromosomale, syndromale en diverse afwijkingen is ongeveer gelijk gebleven. Voor de overige orgaanstelsels zijn geen significante stijgingen of dalingen in prevalentie waarneembaar.

Gedurende de periode 1997-2007 is alleen voor de chromosomale, syndromale en diverse aangeboren afwijkingen een stijgende trend waarneembaar, terwijl in vijf andere orgaanstelsels een dalende trend waarneembaar is (het centraal zenuwstelsel en zintuigen, het spijsverteringsstelsel, het ademhalingsstelsel, het orgaanstelsel huid en buikwand en het skelet en spierstelsel). In het orgaanstelsel hart en bloedvaten en het urogenitaalstelsel is geen specifieke trend waarneembaar in prevalentie van aangeboren afwijkingen.

Twee specifieke aangeboren afwijkingen vertonen een stijgende trend over de onderzoeksperiode 1997-2007 (obstructieve uropathie en dysmorphie). Het jaar 2008 zal uitmaken of deze trend zich verder voortzet. Voor een aantal aangeboren afwijkingen is juist een dalende trend waarneembaar. Het betreft anencefalie, spina bifida, niet-scrotale testis, nieragenesie, hemangiomen, hernia umbilicales, hernia inguinalis en congenitale heupluxatie. De waargenomen dalende trend in prevalentie van de neurale buisdefecten anencefalie en spina bifida is in principe te verklaren door een toename in foliumzuurgebruik in de periconceptionele periode en een toename in echoscopisch onderzoek gevolgd door zwangerschapsafbreking.

Verschillen in prevalentie van aangeboren afwijkingen in 2007 ten opzichte van 2006 hebben wij getoetst met de χ^2 -toets en 95% betrouwbaarheidsintervallen. Hierbij hebben wij geen rekening gehouden met een eindige populatie correctie en een andere formule voor soms lage prevalenties. De eindige populatie correctie is nodig omdat bijna de gehele populatie van Nederland deel uitmaakt van de onderzoekspopulatie. Hierdoor is in principe elk verschil in prevalentie statistisch significant, maar de vraag is of de gevonden statistische verschillen ook klinisch relevant zijn. In de vervolgrapportage zal dit verder uitgewerkt worden.

Ook voor het toetsen van een trend over de periode 1997-2007 is geen rekening gehouden met de eindige populatiecorrectie. De prevalenties zijn geschat op basis van aantallen die geëxtrapoleerd zijn voor niet registrerende zorgverleners. De prevalenties zijn dus iets opgehoogd, zodat wij een uitspraak kunnen doen over de geboortepopulatie. Voor de vervolgrapportage zullen wij de trends toetsen op basis van de geregistreerde aantallen aangeboren afwijkingen in de landelijk gekoppelde LVR/LNR-bestanden. Het is de vraag of dit verschil zal uitmaken voor de waargenomen trends in prevalentie van aangeboren afwijkingen.

4 Structureel echoscopisch onderzoek en aangeboren afwijkingen

A.D. Mohangoo¹, H.J. de Koning², S.P. Verloove-Vanhorick¹, S.E. Buitendijk¹

¹ TNO Kwaliteit van Leven/Preventie en Zorg, Afdeling Jeugd, Leiden

² Erasmus MC, Afdeling Maatschappelijke Gezondheidszorg, Rotterdam

4.1 Inleiding

In Nederland is op 1 januari 2007 landelijk het structureel echoscopisch onderzoek (SEO) ingevoerd. Hoofddoel van deze echo is vroegtijdige opsporing van ernstige aangeboren afwijkingen, zoals anencefalie en spina bifida. Bij deze echo wordt tevens uitgebreid gekeken naar de ontwikkeling van de organen van de foetus [1]. Hierbij kunnen ook andere aangeboren afwijkingen worden gezien. Verder wordt gekeken of de foetus goed groeit en of er voldoende vruchtwater is. Daarnaast wordt de stroomsnelheid in de arteria uterina gemeten als maat voor de gezondheidstoestand van de foetus.

Het SEO is de zogenaamde 20-weeken echo en wordt bij voorkeur tussen 18 en 22 weken zwangerschap verricht (www.rivm.nl/zwangerschapsscreening). Na 22 weken zwangerschapsduur dient rekening gehouden te worden met de kans dat verwijzing naar een centrum voor prenatale diagnostiek, het verrichten van aanvullende diagnostiek en eventuele zwangerschapsafbreking niet meer vóór 24 weken zwangerschapsduur te realiseren is.

Het gebruik van echoscopisch onderzoek in Nederland was geleidelijk al toegenomen voor de landelijke invoering van het SEO. Ongeveer 90% van de zwangere vrouwen kreeg met en zonder medische indicatie dergelijk echoscopisch onderzoek [2]. Uit diverse rapportages van de inspectie voor de gezondheidszorg blijkt dat er al een aantal jaren een toename is van het aantal zwangerschapsafbrekingen in het tweede trimester (www.igz.nl). Ook is het aandeel van de ziekenhuizen in tweede trimester zwangerschapsafbrekingen vanaf het jaar 2005 toegenomen, van 5,2% in 2004 naar 8,7% in 2007 [3,4].

Het doel van onze analyse is om na te gaan wat de gevolgen van de landelijke invoering van het SEO voor aangeboren afwijkingen zijn. De specifieke vraag is: “Heeft het SEO geleid tot een toename van zwangerschapsafbrekingen ten gevolge van ernstige aangeboren afwijkingen en daardoor tot een lager aantal geborenen met ernstige aangeboren afwijkingen?”. De jaarlijks gekoppelde LVR/LNR-bestanden, waarin vrijwel alle geborenen van Nederland vanaf 16 weken zwangerschapsduur zijn geregistreerd, werden hiervoor gebruikt. Een beperkende factor is dat zwangerschapsafbrekingen niet als aparte groep geregistreerd worden in de LVR.

4.2 Methodologie

Gegevensbronnen

Voor dit onderzoek werd gebruik gemaakt van de landelijk gekoppelde perinatale bestanden uit de periode 1997-2007 die werden samengevoegd tot één werkbestand met circa twee miljoen geborenen ($n = 1.972.058$). In hoofdstuk twee van dit rapport werd beschreven hoe de koppeling van de LVR1, LVR2 en LNR bestanden tot stand is gekomen. Er werd gewerkt met ongeëxtrapoleerde gegevens (zie hoofdstuk twee voor uitleg extrapolatie).

Aangeboren afwijkingen

De definiëring van aangeboren afwijkingen werd uitgebreid beschreven in hoofdstuk twee van dit rapport. In dit hoofdstuk zijn de gevolgen van het SEO voor de volgende (specifieke) aangeboren afwijkingen onderzocht: neurale buisdefecten (anencefalie, spina bifida, encefalocèle), hydrocefalie, microcefalie, lipspleten met of zonder verhemeltespleten, verhemeltespleten zonder lipspleten, het Downsyndroom en overige chromosomale afwijkingen.

Verhouding tussen doodgeborenen en levendgeborenen

Wanneer door het SEO ernstige aangeboren afwijkingen vaker gediagnosticeerd worden en besloten wordt om deze zwangerschappen vroegtijdig af te breken, zal dit niet leiden tot een afname van de prevalentie van deze aangeboren afwijkingen in de LVR. De LVR registreert immers vanaf 16 weken zwangerschapsduur en afgebroken zwangerschappen komen dus in de registratie terecht. Ten gevolge van zwangerschapsafbrekingen kan wel de verhouding doodgeborenen en levendgeborenen voor een bepaalde aangeboren afwijking veranderen.

Toename prevalentie bij vroege zwangerschapsduur

Zwangerschapsafbrekingen ten gevolge van het SEO kunnen leiden tot een toename in het aantal geboren met aangeboren afwijkingen in het tweede trimester van de zwangerschap, rond 20 weken zwangerschapsduur en daarna tot een afname bij latere zwangerschapsduur. Wij hebben daarom de geselecteerde aangeboren afwijkingen afgezet tegen de zwangerschapsduur.

Statistische analyses

Om na te gaan in hoeverre de landelijke invoering van het SEO geleid heeft tot een toename van zwangerschapsafbrekingen ten gevolge van aangeboren afwijkingen hebben wij gebruik gemaakt van de χ^2 -toets. Het verschil in proporties doodgeborenen met aangeboren afwijkingen in 2007 ten opzichte van 2006 werd getoetst met deze toets. Het verschil in proporties doodgeborenen tussen twee perioden (1997 tot en met 2004 vs. 2005 tot en met 2007) werd eveneens getoetst met deze toets. Alle analyses zijn in SPSS versie 17.0 uitgevoerd. Een p -waarde kleiner dan 0,05 (éénzijdig) werd als statistisch significant beschouwd.

4.3 Resultaten

Het landelijk gekoppelde perinatale bestand uit de registratiejaren 1997-2007 bevat gegevens van 1.972.058 geboren, waarvan 1.948.293 levendgeborenen en 23.765 (1,2%) doodgeborenen. Gedurende deze registratiejaren werden 53.008 geboren met één of meerdere aangeboren afwijkingen geregistreerd (2,7%). Hiervan werden 49.089 levend en 3919 (7,3%) dood geboren. Onder doodgeborenen was de prevalentie van aangeboren afwijkingen significant hoger dan onder levendgeborenen (16,5 vs. 2,5%; $p < 0,001$).

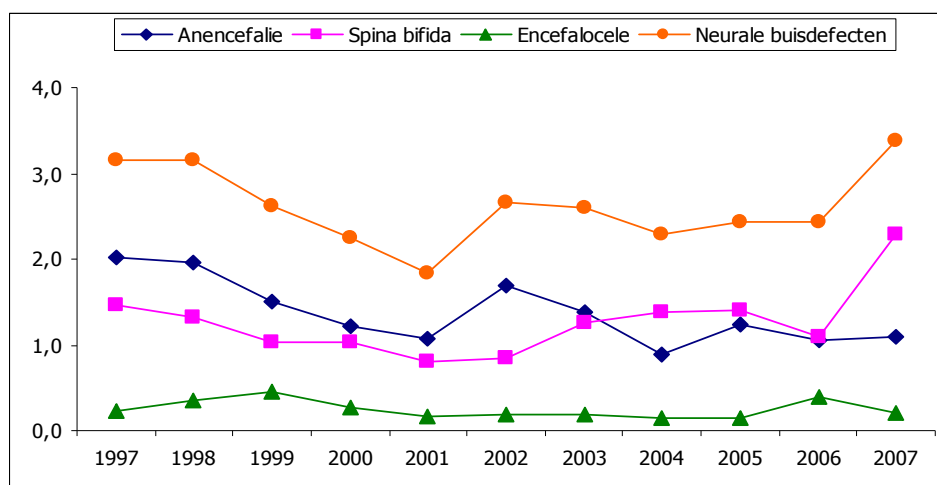
Prevalentie neurale buisdefecten onder doodgeborenen 1997-2007

Uit de resultaten van tabel 4.1 blijkt dat de prevalentie van neurale buisdefecten onder doodgeborenen ($n = 23.765$) hoger ligt in 2007 (3,37%) dan in 2006 (2,44%) en voorgaande jaren (3,15-2,44%). Ook de prevalentie van spina bifida onder doodgeborenen ligt hoger in 2007 (2,28%) dan in 2006 (1,10%) en voorgaande jaren (1,46-1,39%). De prevalentie van anencefalie onder doodgeborenen is vergelijkbaar in de jaren 2007 (1,09%) en 2006 (1,05%). De prevalentie van encefalocèle onder

doodgeborenen ligt lager in 2007 (0,20%) dan in 2006 (0,40%). In figuur 4.1 is de prevalentie van neurale buisdefecten onder doodgeborenen grafisch weergegeven.

Tabel 4.1 Prevalentie van neurale buisdefecten, gestratificeerd voor doodgeborenen en levendgeborenen.

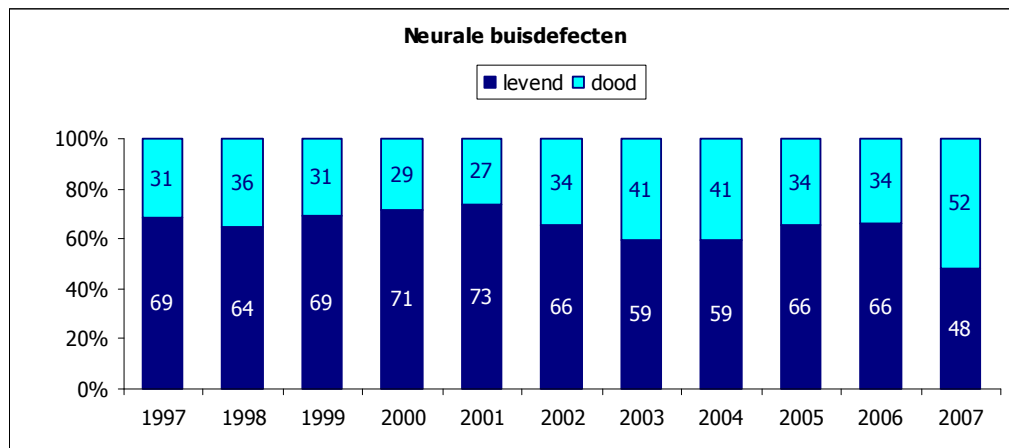
	Anencefalie		Spina Bifida		Encefalocèle		Neurale buisdefecten	
	Dood (n=23.765)	Levend (n=1.948.293)	Dood (n=23.765)	Levend (n=1.948.293)	Dood (n=23.765)	Levend (n=1.948.293)	Dood (n=23.765)	Levend (n=1.948.293)
1997	2,02	0,02	1,46	0,06	0,24	0,00	3,15	0,09
1998	1,97	0,01	1,31	0,05	0,35	0,01	3,15	0,07
1999	1,51	0,02	1,02	0,06	0,45	0,01	2,63	0,08
2000	1,21	0,02	1,04	0,05	0,26	0,00	2,25	0,07
2001	1,07	0,01	0,81	0,05	0,17	0,00	1,84	0,06
2002	1,68	0,01	0,84	0,05	0,18	0,00	2,66	0,06
2003	1,39	0,01	1,25	0,03	0,19	0,00	2,60	0,04
2004	0,89	0,01	1,39	0,03	0,15	0,00	2,28	0,04
2005	1,25	0,01	1,39	0,04	0,15	0,00	2,44	0,05
2006	1,05	0,00	1,10	0,04	0,40	0,01	2,44	0,06
2007	1,09	0,01	2,28	0,03	0,20	0,00	3,37	0,04



Figuur 4.1 Prevalentie van neurale buisdefecten onder doodgeborenen (n = 23.765).

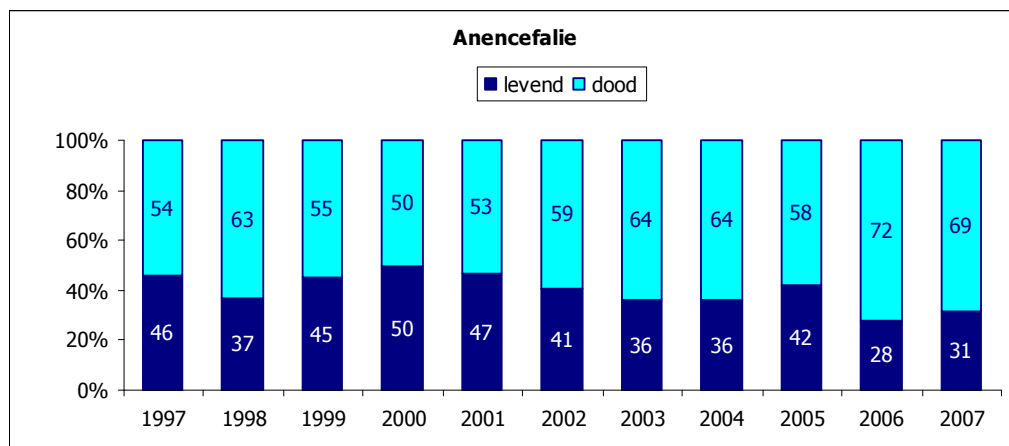
Verhouding percentage levendgeborenen en doodgeborenen met neurale buisdefecten

Om een beter inzicht te verkrijgen van het mogelijke effect van het SEO op zwangerschapsafbrekingen ten gevolge van neurale buisdefecten, hebben wij eerst voor alle neurale buisdefecten en vervolgens voor de verschillende vormen het percentage doodgeborenen en levendgeborenen in kaart gebracht. De verhouding tussen het percentage doodgeborenen en levendgeborenen bij geborenen met neurale buisdefecten (n = 1796) is voor de periode 1997-2007 grafisch weergegeven in figuur 4.2. Het percentage doodgeborenen met neurale buisdefecten ligt significant hoger in 2007 vergeleken met 2006 (51,5 vs. 34,0%; $p = 0,002$) en met de jaren 1997 tot en met 2006 (51,5 vs. 33,2%; $p < 0,001$). Gemiddeld ligt dit percentage ook in de periode 2005-2007 significant hoger dan in de periode 1997-2004 (39,6 vs. 33,0%; $p = 0,007$)



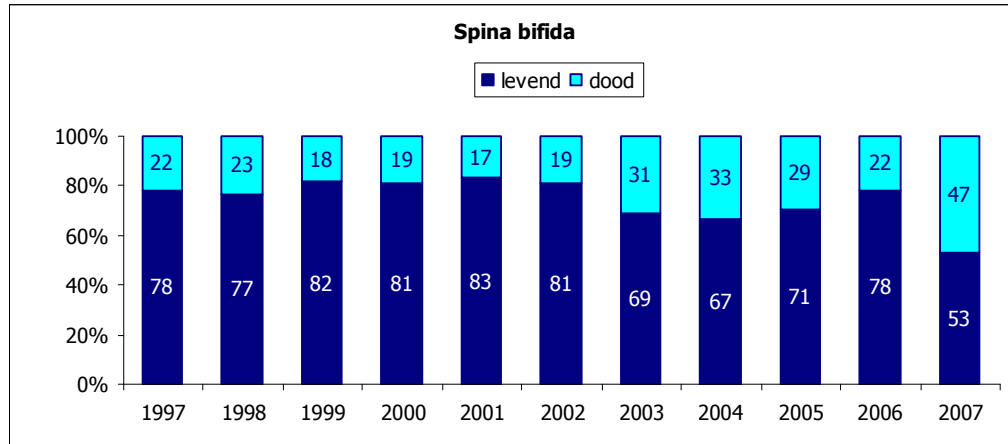
Figuur 4.2 Verhouding percentage levendgeborenen en doodgeborenen voor de neurale buisdefecten (n = 1796).

Het percentage doodgeborenen met anencefalie verschilt in 2007 niet significant met 2006 (68,8 vs. 72,4%; $p = 0,377$). Zie figuur 4.2a. Gemiddeld ligt dit percentage in de periode 2005-2007 wel hoger dan in de periode 1997-2004 (65,4 vs. 57,5%), maar dit verschil is niet significant ($p = 0,070$).



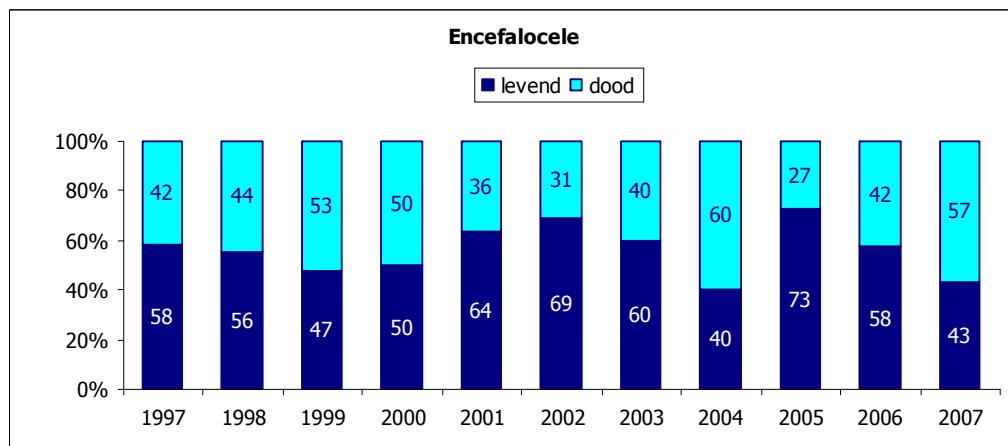
Figuur 4.2a Verhouding percentage levendgeborenen en doodgeborenen voor anencefalie (n = 558).

Figuur 4.2b laat zien dat het percentage doodgeborenen met spina bifida in 2007 significant hoger is dan in 2006 (46,9 vs. 22,2%; $p < 0,001$) en voorgaande jaren. Dit percentage ligt gemiddeld in de periode 2005-2007 significant hoger dan in de periode 1997-2004 (32,8 vs. 22,3%; $p < 0,001$).



Figuur 4.2b Verhouding percentage levendgeborenen en doodgeborenen voor spina bifida (n = 1196).

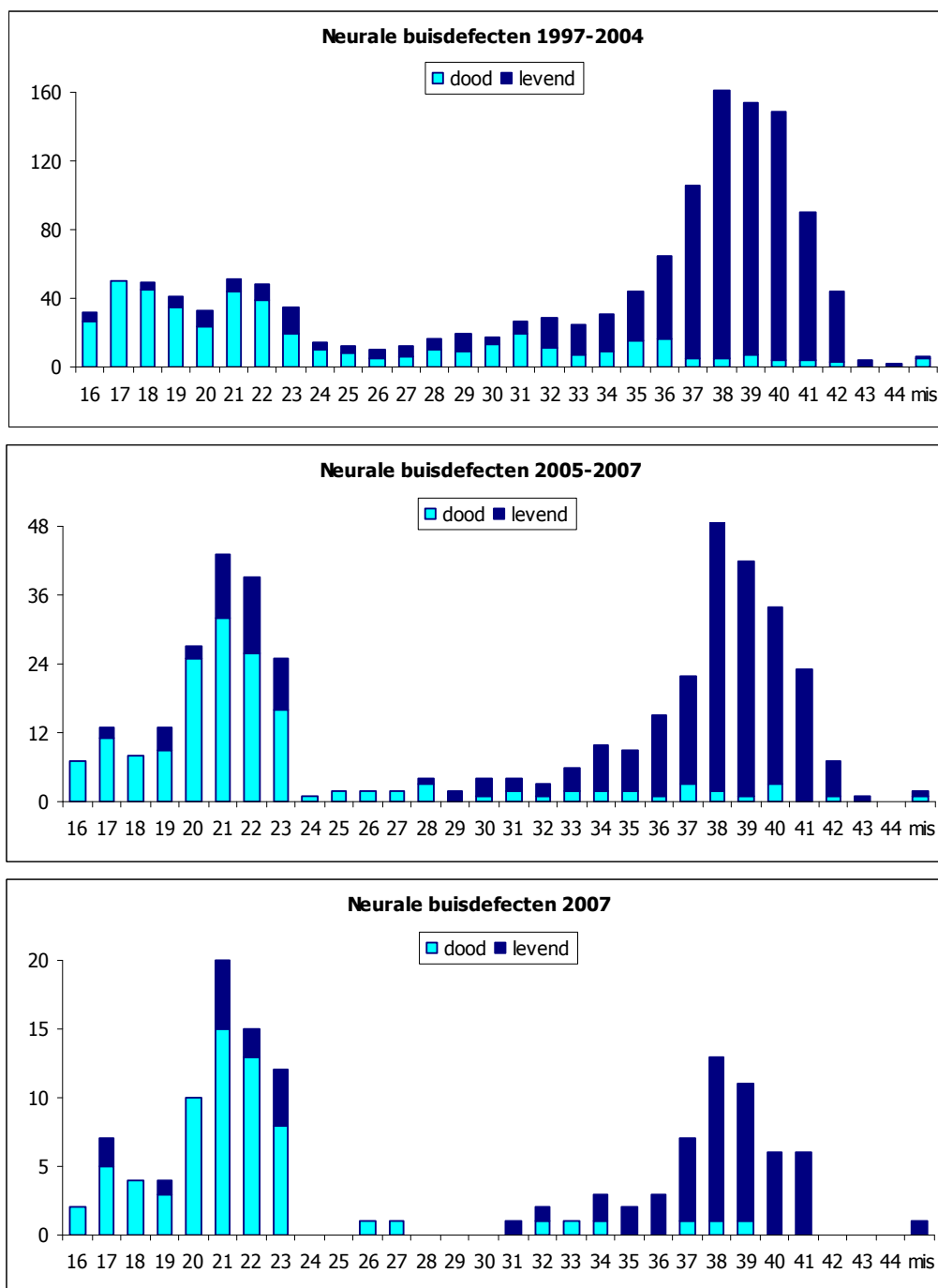
Het percentage doodgeborenen met encefalocèle ligt hoger in 2007 dan in 2006, maar niet significant (57,1 vs. 42,1%; $p = 0,248$). Zie figuur 4.2c. Dit percentage verschilt niet significant tussen de periode 2005-2007 en de periode 1997-2004 (40,5 vs. 44,0%; $p = 0,359$).



Figuur 4.2c Verhouding percentage levendgeborenen en doodgeborenen voor encefalocèle (n = 137).

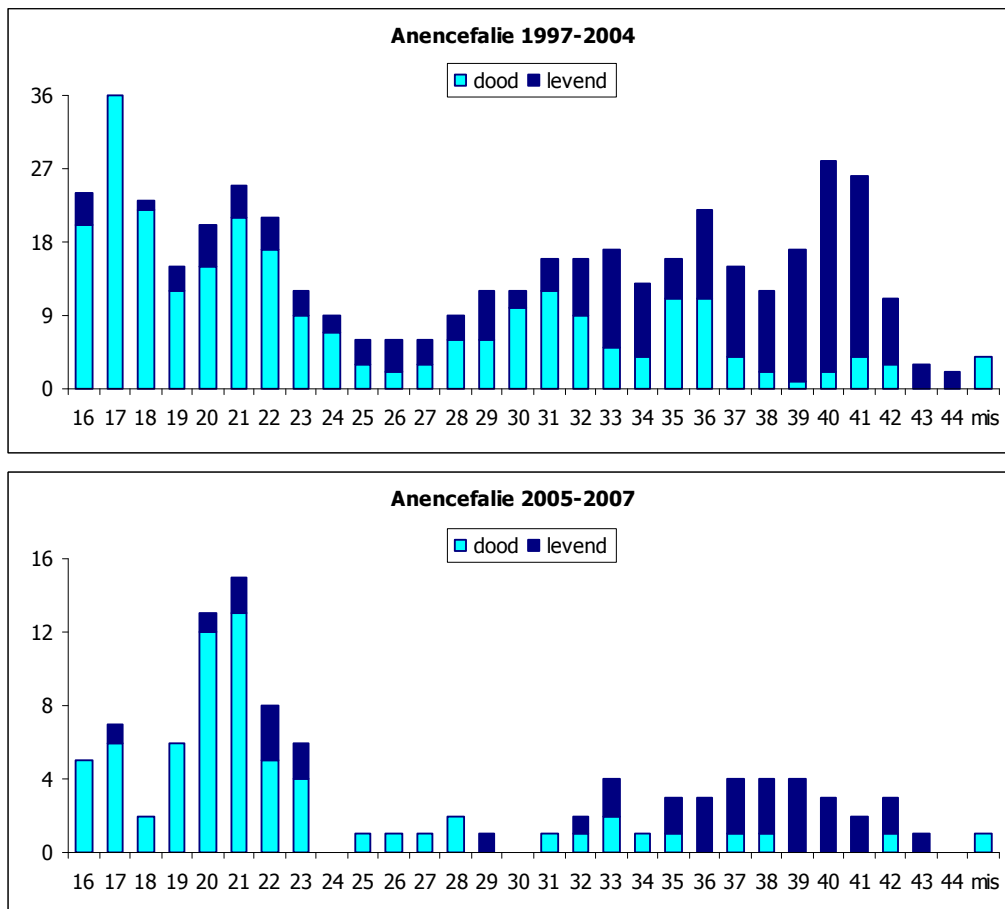
Verdeling zwangerschapsduur voor neurale buisdefecten

Figuur 4.3 geeft de distributie van zwangerschapsduur voor neurale buisdefecten weer. Vergeleken met de periode 1997-2004, is in de periode 2005-2007 een toename waarneembaar in het aantal doodgeborenen in het tweede trimester (vanaf 20 tot 24 weken zwangerschapsduur). Deze toename is ook waarneembaar in het jaar 2007.



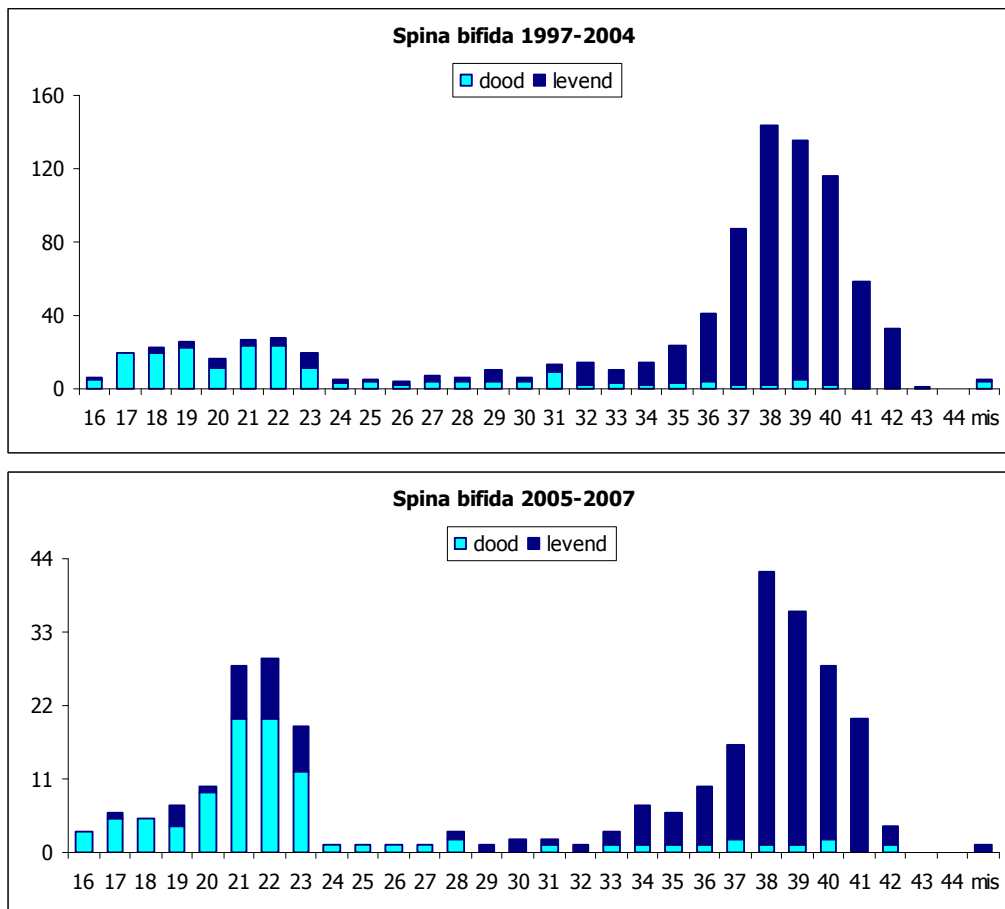
Figuur 4.3 Verdeling zwangerschapsduur in weken voor de neurale buisdefecten. Afkorting: mis (missende zwangerschapsduur).

Figuur 4.3a geeft de distributie van zwangerschapsduur voor anencefalie. In de periode 1997-2004 zien wij een piek in het aantal doodgeborenen met anencefalie vooral rond 17 weken zwangerschapsduur. Voor de periode 2005-2007 zien we bij 20 en 21 weken zwangerschapsduur een toename in het aantal doodgeborenen met anencefalie.



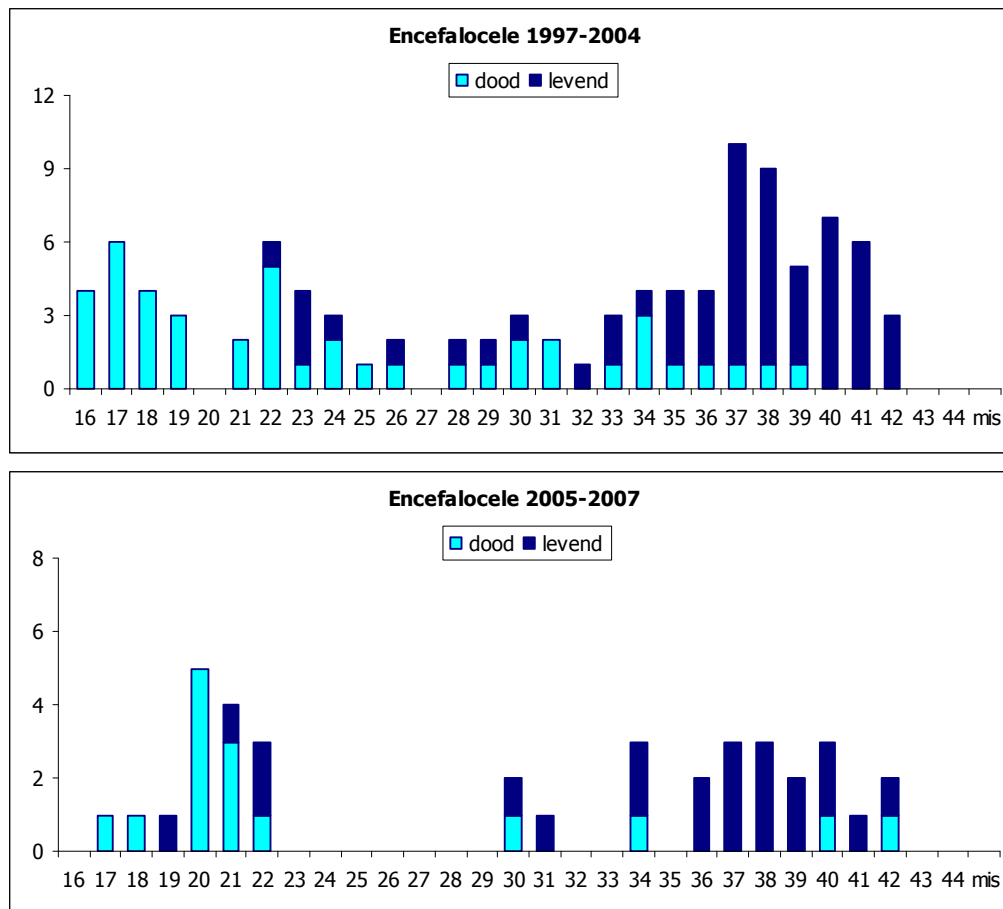
Figuur 4.3a Verdeling zwangerschapsduur in weken voor anencefalie. Afkorting: mis (missende zwangerschapsduur).

Figuur 4.3b geeft de distributie van zwangerschapsduur voor spina bifida. Vergeleken met de periode 1997-2004, is voor de periode 2005-2007 een duidelijke toename waarneembaar in het aantal doodgeborenen in het tweede trimester, vooral bij 21 en 22 weken zwangerschapsduur.



Figuur 4.3b Verdeling zwangerschapsduur in weken voor spina bifida. Afkorting: mis (missende zwangerschapsduur).

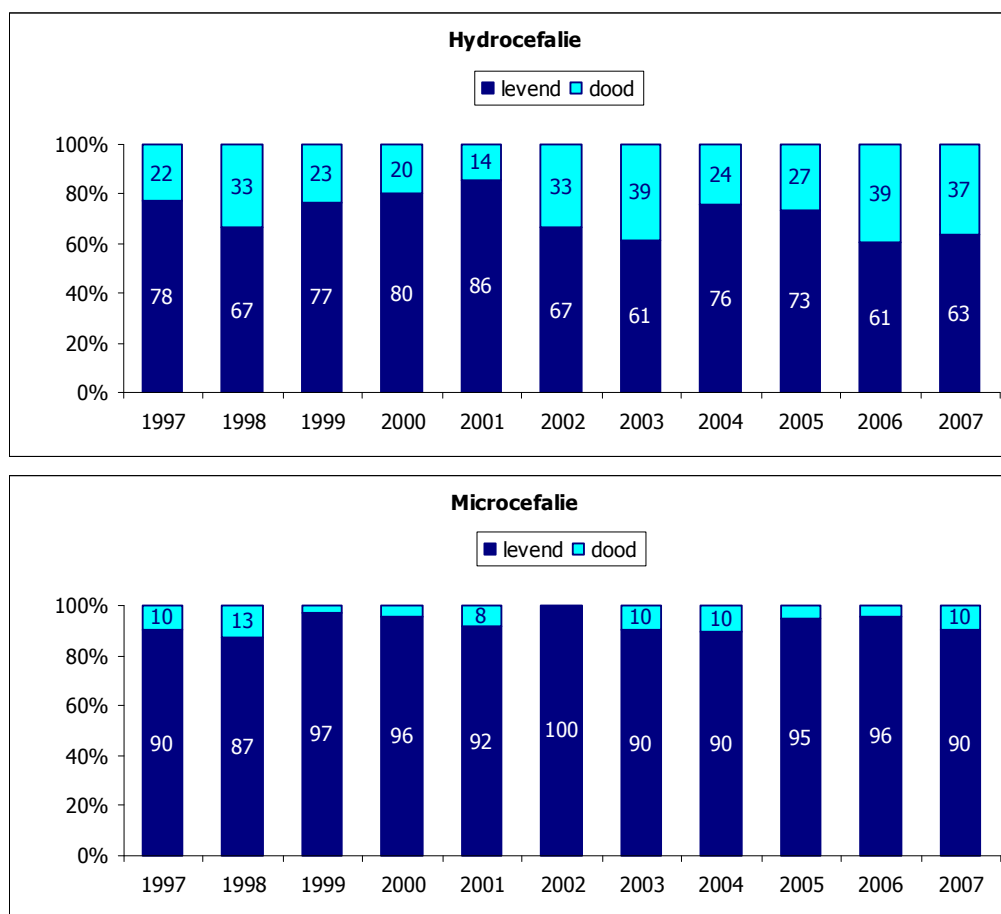
Figuur 4.3c geeft de distributie van zwangerschapsduur voor encefalocèle. In de periode 1997-2004 zien wij een toename in het aantal doodgeborenen in het tweede trimester, vooral bij 17 en 22 weken zwangerschapsduur, terwijl voor de periode 2005-2007 een toename waarneembaar is bij 20 weken.



Figuur 4.3c Verdeling zwangerschapsduur in weken voor encefalocèle. Afkorting: mis (missende zwangerschapsduur).

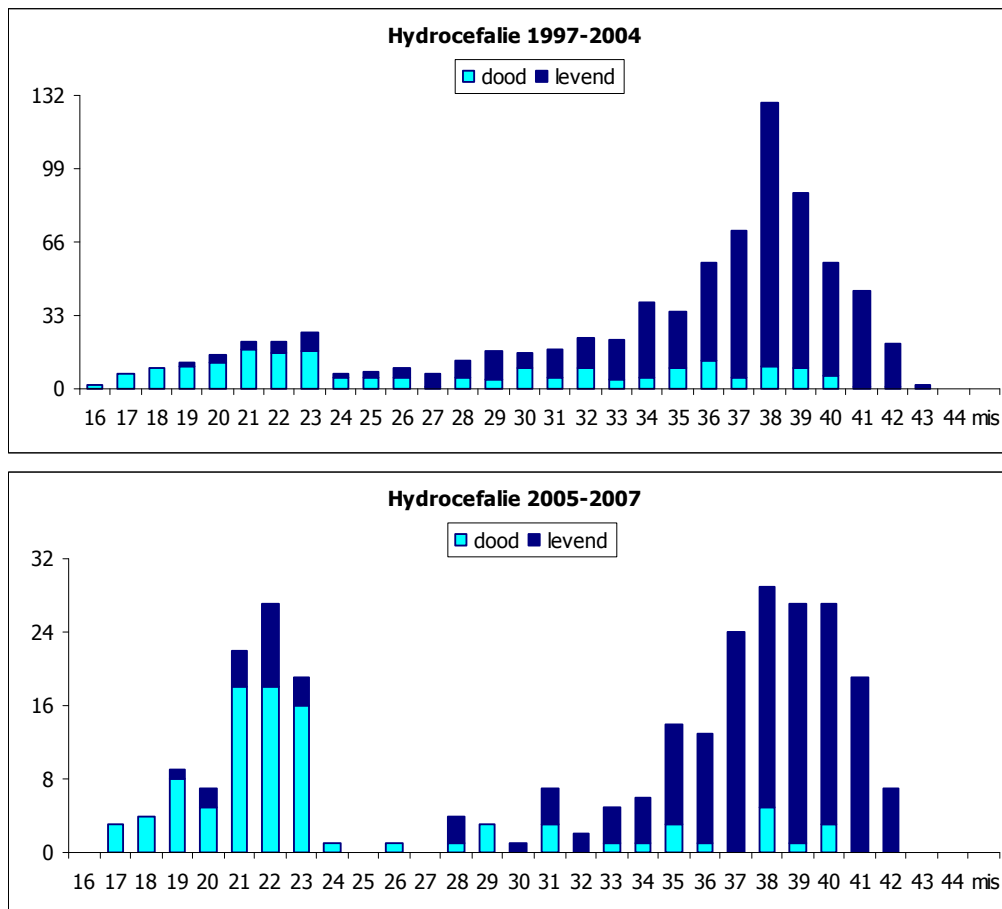
Hydrocefalie en microcefalie

Figuur 4.4 laat zien dat het percentage doodgeborenen met hydrocefalie in 2007 lager ligt dan in 2006 (36,5 vs. 39,3%), maar dit verschil is niet significant ($p = 0,350$). Gemiddeld ligt dit percentage in de periode 2005-2007 significant hoger dan in de periode 1997-2004 (34,2 vs. 25,4%; $p = 0,003$). Het percentage doodgeborenen met microcefalie ligt in 2007 wel hoger dan in 2006 (10,0 vs. 4,5%), maar dit verschil is niet significant ($p = 0,121$). Daarnaast fluctueert dit percentage sterk over de onderzoeksjaren heen.



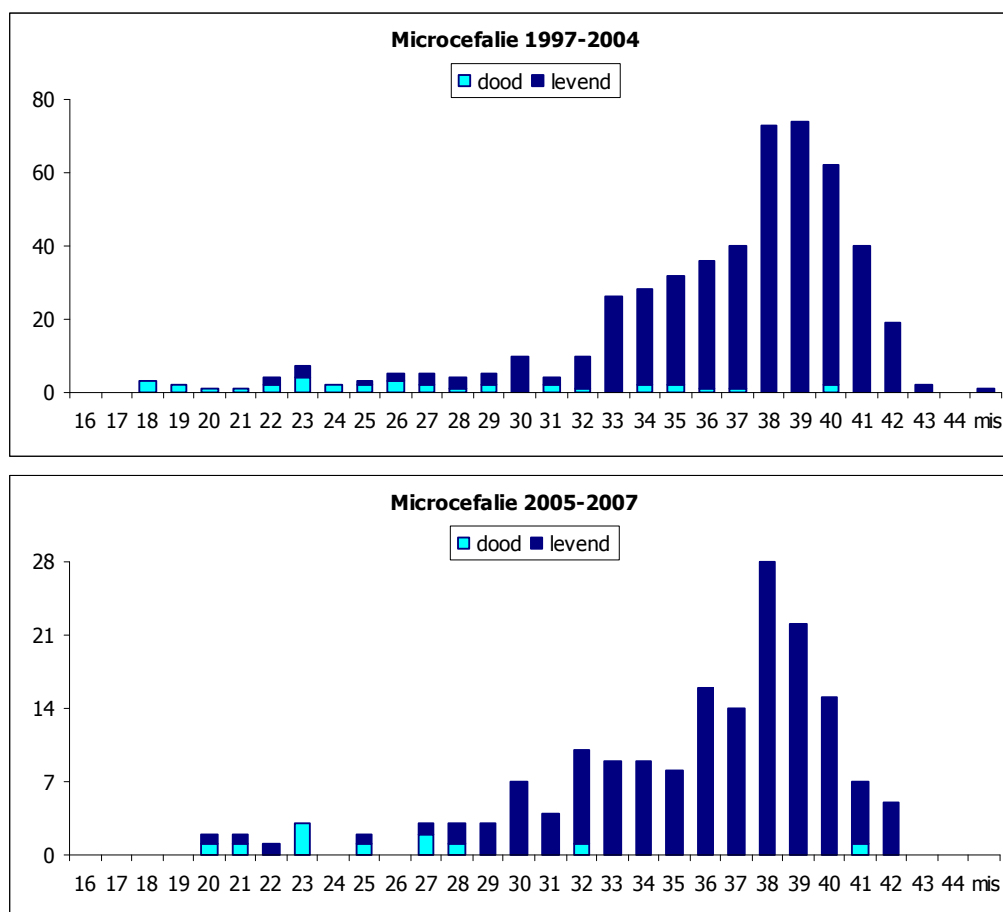
Figuur 4.4 Verhouding percentage levendgeborenen en doodgeborenen voor hydrocefalie ($n = 1075$) en microcefalie ($n = 672$).

Figuur 4.4a geeft de distributie van zwangerschapsduur voor hydrocefalie. Vergeleken met de periode 1997-2004, is voor de periode 2005-2007 een duidelijke toename in het aantal doodgeborenen in het tweede trimester waarneembaar, vooral bij 21, 22 en 23 weken zwangerschapsduur.



Figuur 4.4a Verdeling zwangerschapsduur in weken voor hydrocefalie. Afkorting: mis (missende zwangerschapsduur).

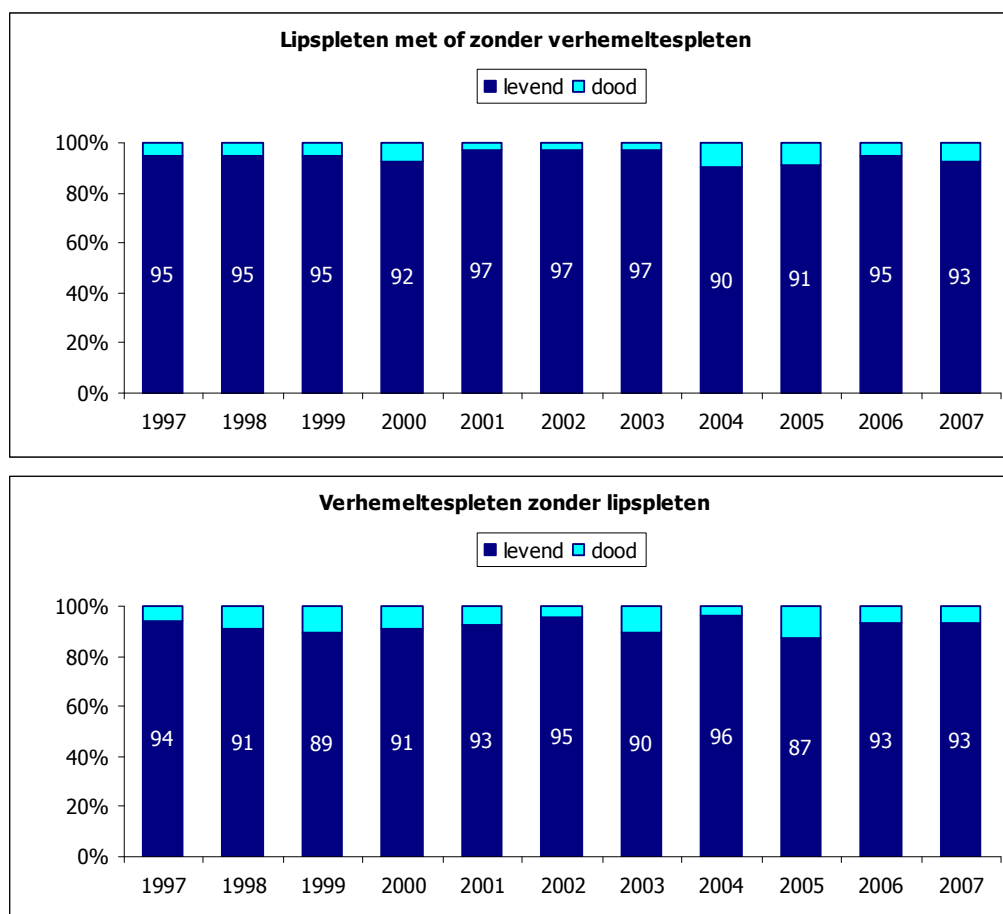
Figuur 4.4b geeft de distributie van zwangerschapsduur voor microcefalie. Er zijn geen duidelijke verschillen waarneembaar in het aantal doodgeborenen rond 20 weken zwangerschapsduur.



Figuur 4.4b Verdeling zwangerschapsduur in weken voor microcefalie. Afkorting: mis (missende zwangerschapsduur).

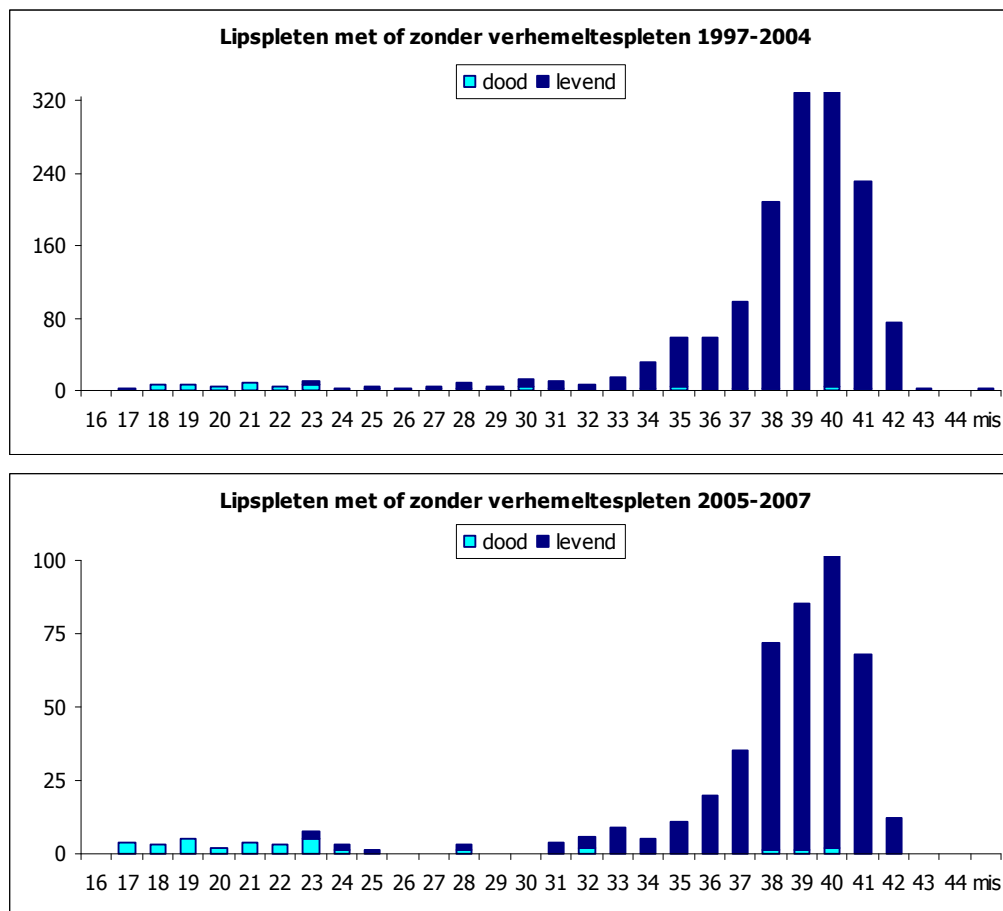
Schisis

Figuur 4.5 laat zien dat het percentage doodgeborenen met lipspleten met of zonder verhemeltespleten in 2007 iets hoger ligt dan in 2006 (7,3 vs. 5,1%), maar dit verschil is niet significant ($p = 0,210$). Dit percentage ligt gemiddeld iets hoger in de periode 2005-2007 dan in de periode 1997-2004 (7,2 vs. 5,2%; $p = 0,051$). Het percentage doodgeborenen met geïsoleerde verhemeltespleten is in 2007 vergelijkbaar met 2006 (6,7 vs. 6,5%; $p = 0,473$). Dit percentage is ook vergelijkbaar tussen de perioden 2005-2007 en 1997-2004 (8,4 vs. 7,5%; $p = 0,315$).



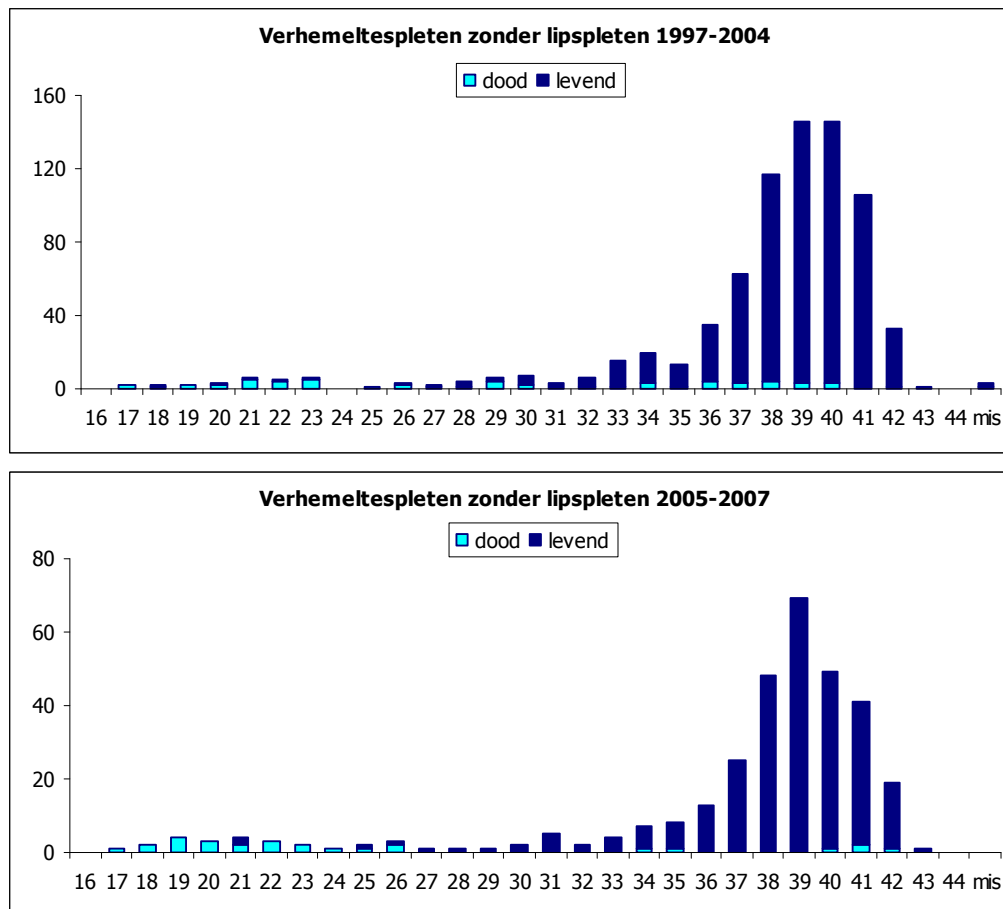
Figuur 4.5 Verhouding percentage levendgeborenen en doodgeborenen voor lipspleten met of zonder verhemeltespleten ($n = 2040$) en verhemeltespleten zonder lipspleten ($n = 1076$).

Figuur 4.5a geeft de distributie van zwangerschapsduur voor lipspeten met of zonder verhemeltespleten. Er is geen toename waarneembaar in het aantal doodgeborenen met lipspeten met of zonder verhemeltespleten tussen 18-24 weken zwangerschapsduur in de jaren 2005-2007 (34 van 39 gevallen zijn doodgeboren; 87%) vergeleken met de periode 1997-2004 (29 van de 33 gevallen zijn doodgeboren; 88%).



Figuur 4.5a Verdeling zwangerschapsduur in weken voor lipspeten met of zonder verhemeltespleten. Afkorting: mis (missende zwangerschapsduur).

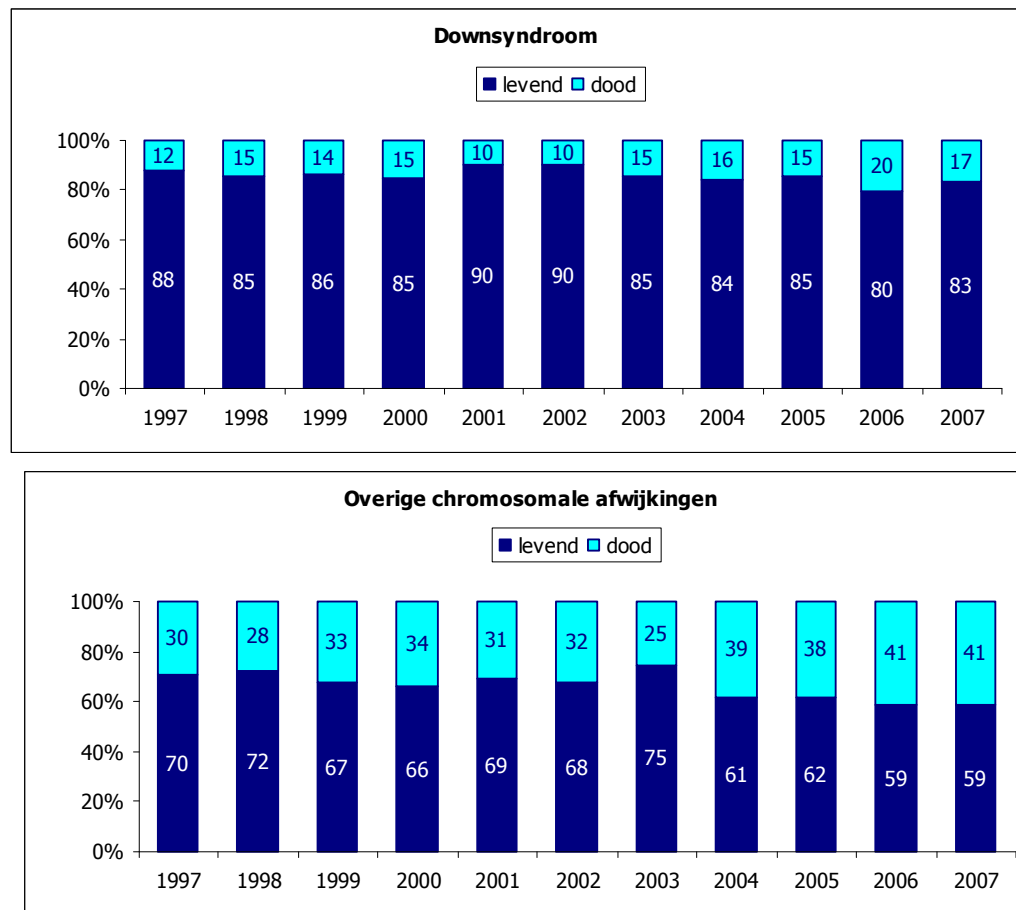
Figuur 4.5b geeft de distributie van zwangerschapsduur voor verhemeltespleten zonder lipspleten. Er is geen toename waarneembaar in het aantal doodgeborenen met verhemeltespleten zonder lipspleten rond 20 weken zwangerschapsduur tussen de jaren 2005-2007 en de periode 1997-2004.



Figuur 4.5b Verdeling zwangerschapsduur in weken voor verhemeltespleten zonder lipspleten. Afkorting: mis (missende zwangerschapsduur).

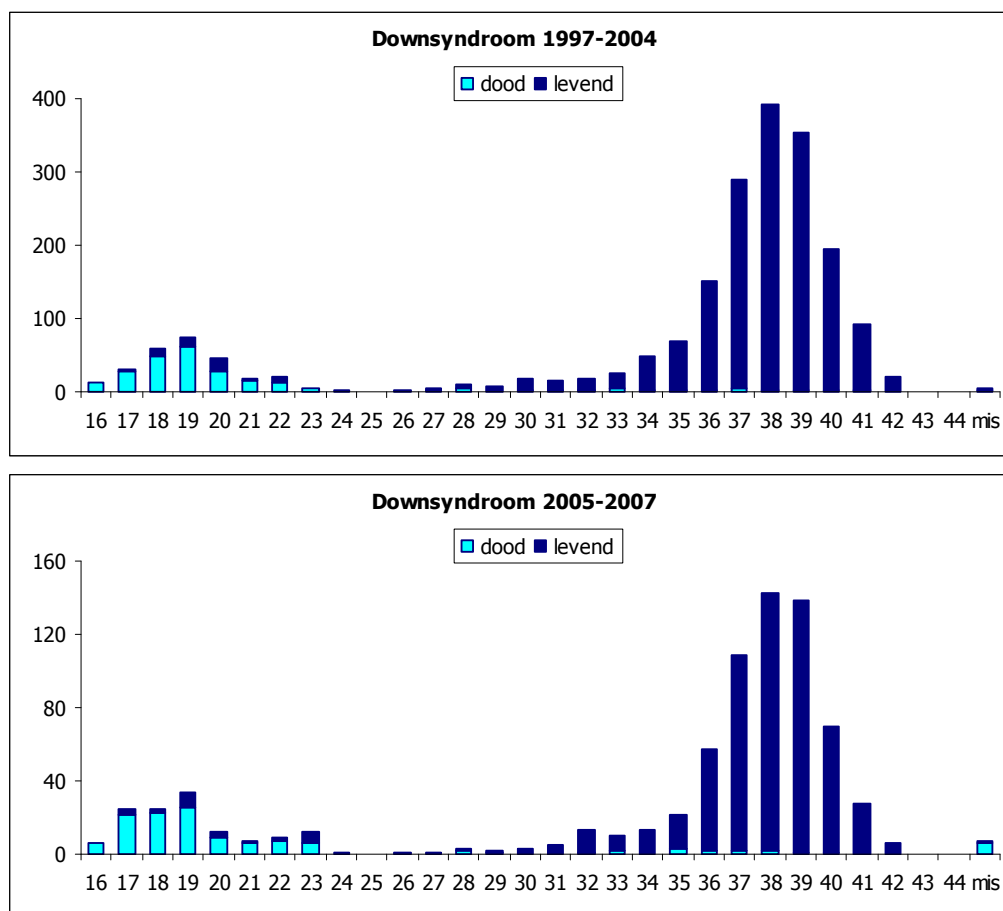
Chromosomale afwijkingen

Figuur 4.6 laat zien dat het percentage doodgeborenen met het Downsyndroom in 2007 lager ligt dan in 2006 (16,5 vs. 20,3%), maar dit verschil is niet significant ($p = 0,140$). In de periode 2005-2007 ligt dit percentage gemiddeld wel hoger dan in de periode 1997-2004 (17,1 vs. 13,4%; $p = 0,007$). Het percentage doodgeborenen met overige chromosomale afwijkingen is in 2007 vergelijkbaar met 2006 (41,3 vs. 41,1%; $p = 0,485$). Dit percentage ligt gemiddeld wel hoger in de periode 2005-2007 dan in de periode 1997-2004 (41,3 vs. 31,1%; $p = 0,001$).



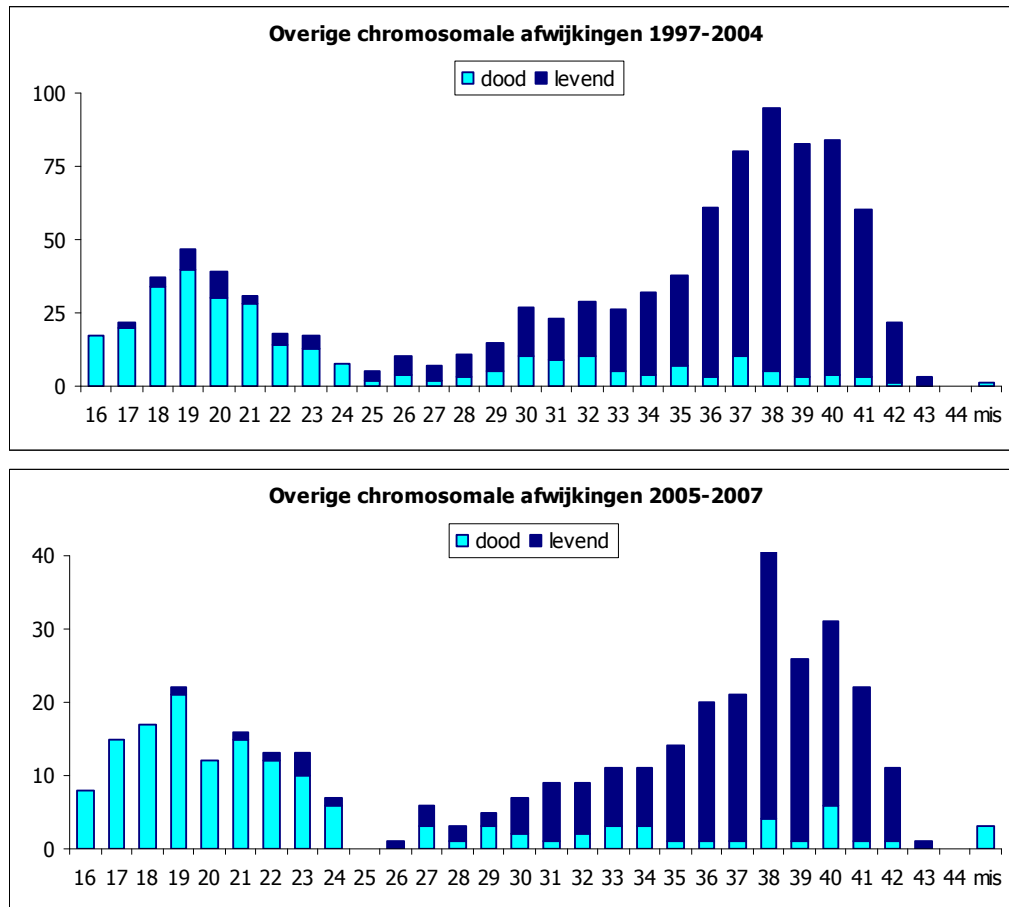
Figuur 4.6 Verhouding percentage levendgeborenen en doodgeborenen voor het Downsyndroom ($n = 2752$) en voor overige chromosomale afwijkingen ($n = 1328$).

Figuur 4.6a geeft de distributie van zwangerschapsduur voor het Downsyndroom. Zowel voor de periode 1997-2004 als voor de periode 2005-2007 is een toename in het aantal doodgeborenen met het Downsyndroom vanaf 16 tot 24 weken zwangerschapsduur waarneembaar. Het percentage doodgeborenen in deze periode van de zwangerschapsduur verschilt niet significant tussen de jaren 1997-2004 en de jaren 2005-2007: respectievelijk 215 van de 268 gevallen (80%) en 105 van de 130 gevallen (81%) zijn dood geboren.



Figuur 4.6a Verdeling zwangerschapsduur in weken voor het Downsyndroom. Afkorting: mis (missende zwangerschapsduur).

Figuur 4.6b geeft de distributie van zwangerschapsduur voor de overige chromosomale afwijkingen. Zowel voor de periode 1997-2004 als voor de periode 2005-2007 is een duidelijke toename in het aantal doodgeborenen met rond 20 weken zwangerschapsduur waarneembaar. Ook voor de overige chromosomale afwijkingen verschilt het percentage doodgeborenen rond 20 weken zwangerschapsduur niet significant tussen de jaren 1997-2004 en de jaren 2005-2007.



Figuur 4.6b Verdeling zwangerschapsduur in weken voor overige chromosomale afwijkingen. Afkorting: mis (missende zwangerschapsduur).

4.4 Beschouwing

In dit hoofdstuk werden de gevolgen van de landelijke invoering van het SEO op geselecteerde aangeboren afwijkingen onderzocht over de jaren 1997-2007. Het percentage doodgeborenen met een specifieke aangeboren afwijking in 2007 werd vergeleken met 2006. Dit percentage werd ook vergeleken tussen de perioden 2005-2007 en 1997-2004. Daarnaast werd de verdeling van de zwangerschapsduur voor de geselecteerde aangeboren afwijkingen in kaart gebracht voor doodgeborenen en levendgeborenen en werden de perioden 2005-2007 en 1997-2004 vergeleken.

Deze analyses laten zien dat voor spina bifida een significante toename waarneembaar is in het percentage doodgeborenen in 2007 ten opzichte van 2006. Ook voor de periode

2005 tot en met 2007, de periode waarin het aandeel van de ziekenhuizen in tweede trimester zwangerschapsafbrekingen is toegenomen, is een significante toename waarneembaar in het percentage doodgeborenen met spina bifida, hydrocefalie, het Downsyndroom en overige chromosomale afwijkingen. Daarnaast is ook een duidelijke toename waarneembaar in het aantal doodgeborenen met spina bifida en hydrocefalie rond 20 weken zwangerschapsduur in de periode 2005-2007.

Voor anencefalie, encefalocèle, microcefalie, lipspleten met of zonder verhemeltespleten en geïsoleerde verhemeltespleten werden geen significante verschillen in het percentage doodgeborenen waargenomen. Daarnaast werden geen significante verschillen waargenomen in het aantal doodgeborenen rond 20 weken zwangerschapsduur in de periode 2005-2007 ten opzichte van de periode 1997-2004. Ondanks het percentage doodgeborenen met het Downsyndroom en met overige chromosomale afwijkingen in de periode 2005-2007 significant hoger lag, werden er geen noemenswaardige verschillen in het aantal doodgeborenen rond 20 weken zwangerschapsduur waargenomen voor deze periode 2005-2007 vergeleken met de periode 1997-2004.

Bij de interpretatie van de bevindingen van dit hoofdstuk dient rekening gehouden te worden met enkele beperkingen. Ten eerste hebben wij de gevolgen van de landelijke invoering van het SEO op de prevalentie van aangeboren afwijkingen en dus op zwangerschapsafbrekingen tengevolge van aangeboren afwijkingen niet rechtstreeks kunnen evalueren, omdat zwangerschapsafbrekingen niet als aparte groep geregistreerd worden in de LVR. Het is op dit moment nog onbekend welk deel van de doodgeborenen zwangerschapsafbrekingen zijn. Daarnaast is de kans niet uitgesloten dat een zorgverlener een afgebroken zwangerschap als levend geboren registreert. Ten tweede was het gebruik van echoscopisch onderzoek in Nederland al toegenomen voor de landelijke invoering van het SEO op 1 januari 2007. Ongeveer 90% van de zwangere vrouwen kreeg al dergelijk echoscopisch onderzoek met of zonder medische indicatie [2]. Op dit moment is nog onbekend welk deel van de aanstaande moeders het SEO heeft ondergaan en welk deel bij afwijkende bevindingen verder prenataal onderzoek heeft ondergaan. We weten dus niet welk percentage de 20-weeken echo heeft gehad in het jaar 2007 en hoe dit percentage zich verhoudt met de voorgaande jaren. Een derde beperking van deze analyse is dat een toename in zwangerschapsafbrekingen ten gevolge van de landelijke invoering van het SEO op 1 januari 2007 niet eerder dan medio 2007 gevolgen zou kunnen hebben voor de prevalentie van levendgeborenen met ernstige aangeboren afwijkingen. Twintig weken zwanger in januari 2007 betekent a term vanaf juni 2007. Het is daarom van belang deze analyses voort te zetten in het jaar 2008.

Vanaf het jaar 2005 is het aandeel van de ziekenhuizen in tweede trimester zwangerschapsafbrekingen toegenomen: 5,2% in 2004, 6,6% in 2005, 8,1% in 2006 en 8,7% in 2007 [3,4]. Het verschil in het percentage tweede trimester zwangerschapsafbrekingen dat in ziekenhuizen plaatsvond is gering tussen de jaren 2006 en 2007. Het is aannemelijk dat zwangerschapsafbrekingen ten gevolge van ernstige aangeboren afwijkingen die met het SEO zijn geconstateerd, in een ziekenhuis afgebroken zullen worden [3]. Dit zou een mogelijke verklaring zou kunnen zijn voor de niet significante verschillen in het percentage doodgeborenen voor bepaalde ernstige aangeboren afwijkingen tussen de jaren 2006 en 2007. Voor bepaalde aangeboren afwijkingen ligt het percentage doodgeborenen in de jaren 2005 tot en met 2007 gemiddeld hoger dan in de jaren 1997 tot en met 2004. Deze bevinding ligt in lijn met de bevindingen door de inspectie voor de gezondheidszorg (www.igz.nl). Er is vanaf

2005 een geleidelijke toename waarneembaar van het aantal zwangerschapsafbrekingen in het tweede trimester [3-5]. Deze toename in zwangerschapsafbrekingen zou vooral door afbrekingen op basis van een medische indicatie veroorzaakt kunnen zijn [3].

Wij hebben voor de evaluatie van de gevolgen van de landelijke invoering van het SEO voor aangeboren afwijkingen gebruik gemaakt van het percentage doodgeborenen voor een bepaalde aangeboren afwijking gedurende de jaren 1997-2007. Wanneer tijdens het SEO een ernstige aangeboren afwijking gediagnosticeerd wordt en besloten wordt om een zwangerschap vroegtijdig af te breken, dan zal dit niet leiden tot een afname van de totale geboorteprevalentie van deze aangeboren afwijking in de LVR. De LVR registreert immers vanaf 16 weken zwangerschapsduur en een afgebroken zwangerschap komt dus in de registratie terecht. Onder de aanname dat afgebroken zwangerschappen worden meegeteld bij de doodgeborenen, zal ten gevolge van zwangerschapsafbrekingen wel de verhouding doodgeborenen en levendgeborenen voor een bepaalde aangeboren afwijking veranderen.

Neurale buisdefecten

Neurale buisdefecten ontstaan vroeg in de embryonale ontwikkeling. Bij anencefalie groeien de neurale wallen onvoldoende uit, zodat de bovenkant van de neurale buis niet tot ontwikkeling kan komen. De ongedifferentieerde grote hersenen liggen dientengevolge aan de oppervlakte. Meestal is de hersenstam wel ontwikkeld, maar ontbreken de grote hersenen. Anencefalie is een letale aandoening. De baby's worden dood geboren of sterven snel na de geboorte. De diagnose anencefalie kan al vroeg tijdens de zwangerschap worden gesteld door echoscopisch onderzoek, al bij circa 12 weken zwangerschapsduur.

Bij spina bifida ontbreken de wervelbogen rond het ruggenmerg. Meestal is de afwijking lumbaal gelegen, soms sacraal of thoracaal. Er zijn verschillende (morfologische) vormen van spina bifida. Bij spina bifida occulta is er huid boven het defect aanwezig, waardoor het vaak niet bij de geboorte wordt ontdekt. Soms is op de intacte huid wel een lichte afwijking te zien, zoals abnormale beharing, abnormale verkleuring, een vetgezwel of een putje. Meestal worden er bij de geboorte geen aan spina bifida gerelateerde afwijkingen (hydrocefalie, pes equinovarus, scoliose) gevonden, waardoor deze vorm vaak pas op volwassen leeftijd wordt ontdekt. Spina bifida occulta wordt niet vaak in de LVR/LNR geregistreerd. Bij spina bifida aperta ontbreekt de huid boven het ruggenmerg en is een uitstulping op de rug zichtbaar. Dit is de meest voorkomende vorm van spina bifida. Er zijn twee varianten van spina bifida aperta namelijk meningocèle en meningomyelocèle. Bij een meningocèle is de uitstulping alleen met vocht gevuld in tegenstelling tot een meningomyelocèle, waarbij de uitstulping niet alleen vocht, maar ook ruggenmerg en zenuwen bevat.

Bij encefalocèle is een uitstulping aan de buitenkant van de schedel aanwezig. De meningen en hersenen kunnen nu in meer of mindere mate naar buiten komen en bevinden zich gedeeltelijk in de uitstulping. De encefalocèle zit meestal op het achterhoofd (80%) en komt in mindere mate voor in de neus (15%) en in de schedelbasis (1,5%). Encefalocèle kan door echografisch onderzoek prenataal worden vastgesteld (www.erfelijkheid.nl). Na de geboorte kan de diagnose op basis van zichtbare kenmerken worden vastgesteld, maar soms is de diagnose moeilijk vast te stellen. Vooral als de uitstulping in de neus of in de schedelbasis zit.

Op basis van de morfologie kan geconcludeerd worden dat neurale buisdefecten prenataal gediagnosticeerd kunnen worden. Er is een toename waarneembaar in het percentage doodgeborenen met spina bifida en een toename in het aantal doodgeborenen met spina bifida in het tweede trimester. Anencefalie kan vroeg in de

zwangerschap vastgesteld worden door echoscopisch onderzoek en daardoor zou deze afwijking vóór 16 weken zwangerschapsduur gediagnosticeerd en afgebroken kunnen worden. Hierdoor zal een deel van deze gevallen niet in de LVR worden geregistreerd. De diagnose encefalocèle kan afhankelijk van de grootte en lokalisatie moeilijker vast te stellen zijn met echoscopisch onderzoek dan bijvoorbeeld spina bifida. Dit zou een verklaring kunnen zijn voor het feit dat er geen duidelijke toename in het aantal doodgeborenen waarneembaar is met deze afwijking in het tweede trimester.

Hydrocefalie en microcefalie

Hydrocefalie ontstaat door een toename van de secretie of een afname van de resorptie van liquor. Het volume van vloeistof in de hersenventrikels neemt toe, waardoor een toename van de intracraniele druk kan ontstaan. De diagnose kan na de geboorte gesteld worden via echografisch onderzoek bij een nog open fontanel, gevolgd door een scan van de hersenen. Hydrocefalie kan pas laat in de zwangerschap ontstaan, waardoor deze afwijking vaak bij het SEO nog niet aanwezig is (www.erfelijkheid.nl). Ook microcefalie, gekenmerkt door een schedelomtrek van meer dan drie standaard deviaties onder het gemiddelde, is vaak niet bij het SEO aanwezig (www.erfelijkheid.nl). De diagnose na de geboorte is gebaseerd op meting van de schedelomtrek en de referentiewaarden naar zwangerschapsduur, leeftijd en geslacht, gevolgd door een scan van de hersenen. Wij concluderen dat de invoering van het SEO niet heeft geleid tot een toename in het percentage doodgeborenen met microcefalie bij vroege zwangerschapsduur. Dit was ook te verwachten, omdat deze aangeboren afwijking meestal nog niet aanwezig is tijdens het SEO. Voor de gevallen van hydrocefalie die eerder in de zwangerschap zijn ontstaan heeft het SEO mogelijk wel geleid tot een toename in zwangerschapsafbrekingen bij vroege zwangerschapsduur.

Schisis

Lipspleten ontstaan door een sluitingsdefect of differentiatiedefect van de bovenlip. Er bestaan verschillende vormen. Zowel unilaterale als bilaterale vormen komen vaak voor; de mediane vorm is zeldzaam en heeft een andere etiologie. Een mediane lipspleet komt voor met andere ernstige afwijkingen in de mediaanlijn, zoals holoprosencefalie. Lipspleten gaan vaak samen met een sluitingsdefect of differentiatiedefect van de kaak of het harde/zachte verhemelte. De diagnose kan na de geboorte op grond van zichtbare afwijkingen worden vastgesteld. Lipspleten kunnen ook prenataal met het SEO worden vastgesteld, in tegenstelling tot geïsoleerde verhemeltespleten (www.erfelijkheid.nl). De diagnose wordt na de geboorte op grond van zichtbare of palpabele afwijkingen gesteld. Als de verhemeltespleet onderdeel is van een syndroom of chromosomale afwijking kan de diagnose soms wel prenataal worden vastgesteld met een vlokkentest of vruchtwaterpunctie.

Er werd geen toename in het aantal doodgeborenen met lipspleten met of zonder verhemeltespleten in het tweede trimester waargenomen voor de periode 2005-2007. Dit ondanks het percentage doodgeborenen met lipspleten met of zonder verhemeltespleten iets hoger lag (randsignificantie) in de periode 2005-2007. Wij concluderen dat de landelijke invoering van het SEO en het toegenomen echoscopisch onderzoek waarschijnlijk niet hebben geleid tot een toename van zwangerschapsafbrekingen ten gevolge van prenataal geconstateerde lipspleten. Hierbij dient wel rekening gehouden te worden met het feit dat prenataal geconstateerde lipspleten ook bij een abortuskliniek afgebroken kunnen worden en daardoor niet in de LVR geregistreerd worden. Dit zou ook mogelijke verklaring kunnen zijn voor de waargenomen afname in de prevalentie van lipspleten met of zonder verhemeltespleten gedurende de periode 1997-2007, zoals beschreven in de hoofdstukken drie en zes van

dit rapport. Uiteraard kan de afname in prevalentie uiteraard ook verklaard worden door een toename van foliumzuurgebruik in de periconceptionele periode.

Chromosomale afwijkingen

Downsyndroom is een chromosomale afwijking waarbij chromosoom nummer 21 in drievoud aanwezig is (trisomie 21). Downsyndroom wordt na de geboorte vaak vermoed op grond van een combinatie van morfologische afwijkingen [6]. Ongeveer 90% van de gevallen van Downsyndroom kan met een combinatie van testen prenataal gediagnosticeerd worden (www.erfelijkheid.nl). De kans op het Downsyndroom hangt sterk samen met de leeftijd van de moeder. Op basis van diagnostische kenmerken van het Downsyndroom en overige chromosomale afwijkingen kan geconcludeerd worden dat deze aangeboren afwijkingen prenataal gediagnosticeerd kunnen worden. Desondanks zien wij geen noemenswaardige verschillen in het aantal doodgeborenen in het tweede trimester in de periode 2005-2007 en de periode 1997-2004. De landelijke invoering van het SEO heeft waarschijnlijk niet geleid tot een toename van zwangerschapsafbrekingen ten gevolge van prenataal geconstateerde chromosomale afwijkingen.

Conclusies

Samenvattend kan geconcludeerd worden dat er sterke aanwijzingen zijn dat de landelijke invoering van het SEO op 1 januari 2007 geleid heeft tot een toename in zwangerschapsafbrekingen van spina bifida. Daarnaast zijn er sterke aanwijzingen dat toegenomen echoscopisch onderzoek in de periode 2005-2007 geleid heeft tot een toename van zwangerschapsafbrekingen ten gevolge van prenataal vastgestelde spina bifida en hydrocefalie. De invoering van het SEO heeft, zoals te verwachten was, niet geleid tot een toename in het percentage doodgeborenen met microcefalie en geïsoleerde verhemeltespleten. Voor anencefalie, encefalocèle, lipspleten met of zonder verhemeltespleten, het Downsyndroom en overige chromosomale afwijkingen werden geen duidelijke gevolgen van het SEO waargenomen. Hier moet worden opgemerkt dat een eventuele toename in zwangerschapsafbrekingen ten gevolge van de landelijke invoering van het SEO op 1 januari 2007 niet eerder dan medio 2007 gevolgen kunnen hebben voor de prevalentie van levendgeborenen met ernstige aangeboren afwijkingen. Het is daarom van belang dat met behulp van gegevens van het jaar 2008 bekeken gaat worden of de huidige bevindingen gehandhaafd blijven.

Referenties

- [1] Vught JMG van, Stoutenbeek Ph, Emanuel MH, Wladimiroff JW. Echoscopie in de verloskunde en gynaecologie. Maarssen: Elsevier Gezondheidszorg, 2003.
- [2] Oepkes D, Wierenga J. Recht op prenatale kennis. Med Contact. 2008;63:1296-98.
- [3] Jaarrapportage 2007 van de Wet Afbreking Zwangerschap. Den Haag, november 2008. Rapportnummer IGZ 08-51.
- [4] Jaarrapportage 2006 van de Wet Afbreking Zwangerschap. Den Haag, november 2007. Rapportnummer IGZ 07-52.
- [5] Jaarrapportage 2005 van de Wet Afbreking Zwangerschap. Den Haag, november 2006. Rapportnummer IGZ 06-38.
- [6] Nijk Bik H de, Schrandt JJP, Schrandt-Stumpel CTRM. Klinische genetika (12): trisomie 21 of Downsyndroom. Patient Care 28 (2001) 2 (feb), 57-62.

5 Aangeboren afwijkingen en vroeggeboorte

A.D. Mohangoo¹, J. Bennebroek-Gravenhorst¹, S.P. Verloove-Vanhorick¹, S.E. Buitendijk¹

¹ TNO Kwaliteit van Leven/Preventie en Zorg, Afdeling Jeugd, Leiden

5.1 Inleiding

Aangeboren afwijkingen zijn één van de risicofactoren voor vroeggeboorte [1]. Er wordt van vroeggeboorte gesproken wanneer een bevalling plaatsvindt vóór 37 weken zwangerschapsduur. Een vroeggeboorte gaat gepaard met een verhoogde morbiditeit en mortaliteit voor het kind. Begrijpelijk is dat hoe vroeger de geboorte plaatsvindt, hoe groter de kans op complicaties is. In de literatuur wordt vaak een onderscheid gemaakt tussen vroeggeboorte, geboorte vóór 37 weken zwangerschapsduur, en zeer vroeggeboorte, geboorte vóór 32 weken zwangerschapsduur [1,2]. In Nederland werden in het jaar 2007 circa 7,6% van de geboren en vóór 37 weken zwangerschapsduur en circa 1,5% vóór 32 weken zwangerschapsduur geboren [3].

Een vroeggeboorte wordt in 75% van de gevallen veroorzaakt door onbekende factoren [1,2]. In 25% van de gevallen kunnen neonatale of maternale factoren een rol spelen. Voorbeelden van neonatale risicofactoren zijn aangeboren afwijkingen en meerlingen. Maternale risicofactoren zijn hoge koorts (bijvoorbeeld door virale infecties), cervixinsufficiëntie (voortijdige ontsluiting van de baarmoedermond zonder contracties), aangeboren misvormingen van de baarmoeder, myomen en eerdere vroeggeboorte. Daarnaast spelen factoren die uitgaan van de placenta (zoals bloedingen), de vliezen (zoals te vroeg scheuren) en het vruchtwater (zoals polyhydramnion) ook een rol bij de vroeggeboorte. Maar ook leefstijlfactoren, zoals het rookgedrag van de moeder tijdens de zwangerschap, zijn een risicofactor voor vroeggeboorte [4]. Een laag *body mass index* is een risicofactor voor spontane vroeggeboorte [1].

Dit onderzoek wordt verricht om meer inzicht te krijgen in de relatieve bijdrage van aangeboren afwijkingen op de vroeggeboorte. Voor onderzoek naar laag frequente aandoeningen zoals aangeboren afwijkingen zijn grote gegevensbestanden nodig. De jaarlijks gekoppelde perinatale bestanden, waarin vrijwel alle geboren en van Nederland vanaf 16 weken zwangerschapsduur zijn geregistreerd, zijn hier uitstekend geschikt voor.

5.2 Methodologie

Gegevensbronnen

Voor dit onderzoek werd gebruik gemaakt van de landelijk gekoppelde perinatale bestanden uit de periode 1997-2007 die werden samengevoegd tot een werkbestand van circa twee miljoen geboren en (n=1.972.058). In hoofdstuk twee van dit rapport werd beschreven hoe de koppeling van de LVR1, LVR2 en LNR bestanden tot stand is gekomen. Aangezien in dit onderzoek de impact van aangeboren afwijkingen op de vroeggeboorte is bestudeerd, werd gewerkt met ongeëxtrapoleerde gegevens (zie hoofdstuk twee voor uitleg extrapolatie).

Definitie vroeggeboorte

Voor de huidige analyses werd een onderscheid gemaakt tussen vroeggeboorte, zeer vroeggeboorte en extreme vroeggeboorte. Vroeggeboorte, zeer vroeggeboorte en extreme vroeggeboorte werden respectievelijk gedefinieerd als een geboorte vóór 37, vóór 32 en vóór 24 weken zwangerschapsduur. Het risico op morbiditeit en mortaliteit bij vroeggeboorte is geringer bij latere zwangerschapsduur. Om de impact van aangeboren afwijkingen op vroeggeboorte te bestuderen werden geborenen met missende zwangerschapsduur buiten beschouwing gelaten ($n = 5183$). Om de impact van aangeboren afwijkingen op zeer en extreme vroeggeboorte te bestuderen werden naast geborenen met missende zwangerschapsduur ($n = 5183$) ook respectievelijk geborenen vanaf 32 tot 37 weken zwangerschapsduur ($n = 129.293$) en vanaf 24 tot 37 weken zwangerschapsduur buiten beschouwing gelaten ($n = 154.331$).

Aangeboren afwijkingen

De definiëring van aangeboren afwijkingen werd uitgebreid beschreven in hoofdstuk twee van dit rapport. Aangeboren afwijkingen werden onderverdeeld in acht orgaanstelsels. Het betreft het centrale zenuwstelsel en zintuigen, het orgaanstelsel hart en bloedvaten, het spijsverteringsstelsel, het ademhalingsstelsel, het urogenitaalstelsel, het orgaanstelsel huid en buikwand, het skelet en spierstelsel en chromosomale, syndromale en diverse aangeboren afwijkingen.

Toetsen van verschillen tussen subgroepen

Om verschillen in proporties van neonatale en maternale karakteristieken tussen subgroepen met en zonder vroeggeboorte te toetsen, werd gebruik gemaakt van de χ^2 -toets.

Logistische regressiemodellen

Om de impact van aangeboren afwijkingen op de vroeggeboorte te bestuderen, werd gebruik gemaakt van logistische regressiemodellen. Allereerst werd in drie univariate logistische regressiemodellen de impact van aangeboren afwijkingen op respectievelijk de vroeggeboorte, de zeer vroeggeboorte en de extreme vroeggeboorte bestudeerd. Als uitkomstmaten of afhankelijke variabelen werd in het eerste model de vroeggeboorte (<37 weken vs. ≥ 37 weken), in het tweede model de zeer vroeggeboorte (<32 weken vs. ≥ 37 weken) en in het derde model de extreme vroeggeboorte (<24 weken vs. ≥ 37 weken) gemodelleerd. De aanwezigheid van één of meerdere aangeboren afwijkingen (ja vs. nee) werd als centrale determinant gemodelleerd. Vervolgens werden drie multivariate logistische regressiemodellen met respectievelijk de vroeggeboorte, de zeer vroeggeboorte en de extreme vroeggeboorte als uitkomstmaten gemodelleerd. Diverse maternale en neonatale karakteristieken werden als mogelijke versturende of verklarende variabelen in beide modellen gemodelleerd.

Vervolgens werden univariate en multivariate logistische regressiemodellen geconstrueerd om de impact van alle aangeboren afwijkingen binnen een orgaanstelsel op de vroeggeboorte te kwantificeren. Per orgaanstelsel werden logistische regressiemodellen geconstrueerd, zoals hierboven beschreven.

Versturende of verklarende variabelen (confounders)

Alle multivariate regressiemodellen werden gecorrigeerd voor mogelijke *confounders*. Neonatale karakteristieken die als *confounders* werden gemodelleerd zijn geslacht (jongens vs. meisjes) en meerlingstatus (meerling vs. eenling). Maternale karakteristieken die als *confounders* werden gemodelleerd zijn leeftijd (≥ 35 jaar vs. < 35 jaar).

jaar), pariteit (primipara vs. multipara), eerdere abortussen (>2 vs. ≤ 2), vruchtbaarheidsbehandelingen (ja vs. nee), preëxistente diabetes (ja vs. nee) en diabetes gravidum (ja vs. nee). Op deze wijze werd gecorrigeerd voor zowel neonatale en maternale kenmerken die zowel van invloed kunnen zijn op de kans op een pasgeborene met een aangeboren afwijking als op de kans op vroeggeboorte.

Alle analyses zijn in SPSS versie 17.0 uitgevoerd. Een p -waarde kleiner dan 0,05 (tweezijdig) werd als statistisch significant beschouwd.

5.3 Resultaten

Missende zwangerschapsduur

Het landelijk gekoppelde perinatale bestand uit de registratiejaren 1997-2007 bevat gegevens van 1.972.058 geboren. Gedurende deze registratiejaren werden 53.008 geboren met één of meerdere aangeboren afwijkingen geregistreerd (2,7%). Van alle geboren werden 169.271 geboren vóór 37 weken zwangerschapsduur (8,6%) en 39.978 vóór 32 weken zwangerschapsduur (2,0%). Van 5183 geboren was de zwangerschapsduur onbekend (0,3%).

Vergeleken met geboren met onbekende zwangerschapsduur, hadden geboren met bekende zwangerschapsduur een hogere prevalentie van aangeboren afwijkingen; 2,7% vs. 1,9% ($p = 0,001$). Voor verdere analyses werden geboren met onbekende zwangerschapsduur buiten beschouwing gelaten. Alle analyses zijn gebaseerd op een onderzoekspopulatie van 1.966.875 geboren.

Algemene karakteristieken van de onderzoekspopulatie

Binnen de onderzoekspopulatie van 1.966.875 geboren werd 91,4% geboren vanaf 37.0 weken zwangerschapsduur ($n = 1.797.604$; *near term, term and post term births*). Circa 6,6% werd geboren vanaf 32.0 tot 37.0 weken ($n = 129.293$; *moderately preterm births*), 0,9% vanaf 28.0 tot 32.0 weken ($n = 17.065$; *very preterm births*), 0,4% vanaf 24.0 tot 28.0 weken ($n = 7973$; *extremely preterm births*) en 0,8% werd geboren vanaf 16.0 tot 24.0 weken zwangerschapsduur ($n = 14.940$; *extremely preterm births* inclusief de zwangerschapsafbrekingen).

Tabel 5.1 geeft een overzicht van de karakteristieken van de onderzoekspopulatie gestratificeerd voor vroeggeboorte. Geboren die vóór 37 weken zwangerschapsduur werden geboren hadden vergeleken met de referentiegroep vaker aangeboren afwijkingen (7,7 vs. 2,2%), waren vaker jongens (55,0 vs. 51,1%) en ook vaker meerlingen (23,3 vs. 2,2%). Hun moeders waren vaker primipara (53,4 vs. 46,0%) en hadden vaker meer dan twee abortussen in de anamnese (3,9 vs. 2,1%). Ook waren deze zwangerschappen vaker tot stand gekomen door een vruchtbaarheidsbehandeling (10,4 vs. 3,1%).

Geboren die vóór 32 weken zwangerschapsduur werden geboren hadden vergeleken met de referentiegroep vaker aangeboren afwijkingen (15,5 vs. 2,2%), waren vaker jongens (57,3 vs. 51,1%) en ook vaker meerlingen (21,6 vs. 2,2%). Hun moeders waren vaker 35 jaar of ouder (26,0 vs. 22,1%), vaker primipara (53,4 vs. 45,3%) en hadden vaker meer dan twee abortussen in de anamnese (3,9 vs. 2,1%). Ook waren deze zwangerschappen vaker tot stand gekomen door een vruchtbaarheidsbehandeling (10,7 vs. 3,1%).

Geboren die vóór 24 weken zwangerschapsduur werden geboren hadden vergeleken met de referentiegroep vaker aangeboren afwijkingen (19,7 vs. 2,2%), waren vaker

jongens (61,4 vs. 51,1%) en ook vaker meerlingen (14,5 vs. 2,2%). Hun moeders waren vaker 35 jaar of ouder (33,8 vs. 22,1%), vaker multipara (45,3 vs. 41,2%) en hadden vaker meer dan twee abortussen in de anamnese (5,1 vs. 2,1%). Ook waren deze zwangerschappen vaker tot stand gekomen door een vruchtbaarheidsbehandeling (9,9 vs. 3,1%).

Tabel 5.1 Karakteristieken van de onderzoekspopulatie gestratificeerd voor vroeggeboorte (n = 1.966.875).

	16-24 weken (n = 14.290)	24-32 weken (n = 39.978)	32-37 weken (n = 169.271)	≥ 37 weken (n = 1.797.604)
Aangeboren afwijkingen, % ja	19,7***	15,5***	7,7***	75,5
Geslacht, % jongens	61,4***	57,3***	55,0***	51,1
Meerlingstatus, % ja	14,5***	21,6***	23,3***	2,2
Leeftijd moeder, % ≥ 35 jaar	33,8***	26,0***	22,9***	22,1
Pariteit, % primipara	41,2***	53,4***	56,2***	45,3
Eerdere abortussen, % > 2	5,1***	3,9***	2,9***	2,1
Vruchtbaarheidsbehandelingen, % ja	9,9***	10,7***	10,4***	3,1
Preëxistente diabetes, % ja	1,2***	1,2***	1,1***	0,4
Diabetes gravidarum, % ja	0,1***	0,5***	1,0***	0,8

Missende waarden: 7355 voor geslacht, 745 voor geboortegewicht, 441 voor eerdere abortussen, 753 voor leeftijd moeder. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$: p -waarde gebaseerd op de χ^2 -toets.

Uit de univariate resultaten van tabel 5.2a blijkt dat meerlingstatus (OR = 13,4), aangeboren afwijkingen (OR = 3,7), vruchtbaarheidsbehandelingen (OR = 3,7) en preëxistente maternale diabetes (OR = 3,0) belangrijke risicofactoren zijn voor vroeggeboorte. Een odds ratio van 3,7 voor aangeboren afwijkingen op vroeggeboorte geeft aan dat vergeleken met een foetus zonder aangeboren afwijkingen, een foetus met één of meerdere aangeboren afwijkingen circa vier keer verhoogd risico heeft op een geboorte vóór 37 weken zwangerschapsduur. Uit de multivariate analyses blijkt dat na correctie voor diverse neonatale en maternale karakteristieken, aangeboren afwijkingen geassocieerd blijven met een vier keer verhoogd risico op vroeggeboorte (OR = 3,8).

Tabel 5.2a Odds ratio voor aangeboren afwijkingen op vroeggeboorte (n = 1.966.875).

	OR [95% BI]	
Vroeggeboorte (<37 vs. ≥37 weken)	Univariaat	Multivariaat
Aangeboren afwijkingen, ja vs. nee	3,7 [3,6 - 3,7]***	3,8 [3,8 - 3,9]***
Geslacht, jongens vs. meisjes	1,2 [1,2 - 1,2]***	1,2 [1,2 - 1,2]***
Meerlingstatus, meerling vs. eenling	13,4 [13,2 - 13,6]***	13,2 [13,0 - 13,4]***
Leeftijd moeder, ≥35 vs. <35 jaar	1,0 [1,0 - 1,1]***	1,0 [1,0 - 1,1]***
Pariteit, primipara vs. multipara	1,6 [1,5 - 1,6]***	1,6 [1,6 - 1,6]***
Eerdere abortussen, >2 vs. ≤2	1,4 [1,4 - 1,5]***	1,6 [1,5 - 1,6]***
Vruchtbaarheidsbehandelingen, ja vs. nee	3,7 [3,6 - 3,8]***	1,3 [1,3 - 1,3]***
Preëxistente maternale diabetes, ja vs. nee	3,0 [2,8 - 3,1]***	3,2 [3,0 - 3,3]***
Diabetes gravidarum, ja vs. nee	1,3 [1,2 - 1,4]***	1,4 [1,3 - 1,4]***

Afkortingen: BI (betrouwbaarheidsinterval), OR (odds ratio).

Uit de univariate resultaten van tabel 5.2b blijkt dat aangeboren afwijkingen (OR = 8,1), meerlingstatus (OR = 12,1), vruchtbaarheidsbehandelingen (OR = 3,8), preëxistente maternale diabetes (OR = 3,2) en eerdere abortussen (OR = 1,9) belangrijke

risicofactoren zijn voor zeer vroeggeboorte. Een odds ratio van 8,1 voor aangeboren afwijkingen op zeer vroeggeboorte geeft aan dat vergeleken met een foetus zonder aangeboren afwijkingen, een foetus met één of meerdere aangeboren afwijkingen een circa acht keer verhoogd risico heeft op een geboorte vóór 32 weken zwangerschapsduur. Uit de multivariate analyses blijkt dat na correctie voor diverse neonatale en maternale karakteristieken, aangeboren afwijkingen geassocieerd zijn met een ruim acht keer verhoogd risico op vroeggeboorte (OR = 8,4).

Tabel 5.2b Odds ratio voor aangeboren afwijkingen op zeer vroeggeboorte (n = 1.837.582).

Zeër vroeggeboorte (<32 vs. ≥37 weken)	OR [95% BI]	
	Univariaat	Multivariaat
Aangeboren afwijkingen, ja vs. nee	8,1 [7,8 - 8,3]***	8,4 [8,2 - 8,7]***
Geslacht, jongens vs. meisjes	1,3 [1,3 - 1,3]***	1,2 [1,2 - 1,3]***
Meerlingstatus, meerling vs. eenling	12,1 [11,8 - 12,5]***	12,0 [11,7 - 12,4]***
Leeftijd moeder, ≥35 vs. <35 jaar	1,2 [1,2 - 1,3]***	1,2 [1,2 - 1,2]***
Pariteit, primipara vs. multipara	1,4 [1,4 - 1,4]***	1,5 [1,4 - 1,5]***
Eerdere abortussen, >2 vs. ≤2	1,9 [1,8 - 2,0]***	2,0 [1,9 - 2,1]***
Vruchtbaarheidsbehandelingen, ja vs. nee	3,8 [3,7 - 3,9]***	1,4 [1,3 - 1,4]***
Preëxistente maternale diabetes, ja vs. nee	3,2 [3,0 - 3,6]***	3,2 [2,9 - 3,5]***
Maternale diabetes, ja vs. nee	0,6 [0,5 - 0,7]***	0,6 [0,5 - 0,7]***

Afkortingen: BI (betrouwbaarheidsinterval), OR (odds ratio).

Uit de univariate resultaten van tabel 5.2c blijkt dat aangeboren afwijkingen (OR = 10,8), meerlingstatus (OR = 7,5), vruchtbaarheidsbehandelingen (OR = 3,5), preëxistente maternale diabetes (OR = 3,3) en eerdere abortussen (OR = 2,6) belangrijke risicofactoren zijn voor extreme vroeggeboorte. Een odds ratio van 10,8 voor aangeboren afwijkingen op extreme vroeggeboorte geeft aan dat vergeleken met een foetus zonder aangeboren afwijkingen, een foetus met één of meerdere aangeboren afwijkingen een bijna elf keer verhoogd risico heeft op een geboorte vóór 24 weken zwangerschapsduur. Uit de multivariate analyses blijkt dat na correctie voor diverse neonatale en maternale karakteristieken, aangeboren afwijkingen geassocieerd zijn met een circa elf keer verhoogd risico op vroeggeboorte (OR = 11,2).

Tabel 5.2c Odds ratio voor aangeboren afwijkingen op extreme vroeggeboorte (n = 1.811.894).

Extreme vroeggeboorte (<24 vs. ≥37 weken)	OR [95% BI]	
	Univariaat	Multivariaat
Aangeboren afwijkingen, ja vs. nee	10,8 [10,3 - 11,2]***	11,2 [10,7 - 11,7]***
Geslacht, jongens vs. meisjes	1,5 [1,5 - 1,6]***	1,4 [1,4 - 1,5]***
Meerlingstatus, meerling vs. eenling	7,5 [7,2 - 7,9]***	6,7 [6,4 - 7,1]***
Leeftijd moeder, ≥35 vs. <35 jaar	1,8 [1,7 - 1,9]***	1,6 [1,5 - 1,7]***
Pariteit, primipara vs. multipara	0,8 [0,8 - 0,9]***	0,9 [0,9 - 1,0]**
Eerdere abortussen, >2 vs. ≤2	2,6 [2,4 - 2,8]***	2,2 [2,0 - 2,4]***
Vruchtbaarheidsbehandelingen, ja vs. nee	3,5 [3,3 - 3,7]***	1,8 [1,7 - 1,9]***
Preëxistente maternale diabetes, ja vs. nee	3,3 [2,8 - 3,8]***	3,0 [2,6 - 3,6]***
Maternale diabetes, ja vs. nee	0,2 [0,1 - 0,2]***	0,1 [0,1 - 0,2]***

Afkortingen: BI (betrouwbaarheidsinterval), OR (odds ratio).

Uit de resultaten van tabel 5.3 blijkt dat rekening houdend met diverse neonatale en maternale karakteristieken, de aanwezigheid van één of meerdere aangeboren afwijkingen op orgaanstelsel niveau geassocieerd is met een verhoogd risico op een vroeggeboorte, zeer vroeggeboorte en extreme vroeggeboorte.

Aangeboren afwijkingen zijn geassocieerd met een bijna vier keer verhoogd risico op een geboorte voor 37 weken zwangerschapsduur (OR = 3,8). Het risico op een geboorte vóór 37 weken zwangerschapsduur was vooral verhoogd bij aangeboren afwijkingen van het centraal zenuwstelsel en zintuigen (OR = 8,6), voor chromosomale, syndromale en diverse aangeboren afwijkingen (OR = 8,0) en voor het ademhalingsstelsel (OR = 5,8).

Aangeboren afwijkingen zijn geassocieerd met een ruim acht keer verhoogd risico op een geboorte voor 32 weken zwangerschapsduur (OR = 8,4). Het risico op een geboorte vóór 32 weken zwangerschapsduur was vooral verhoogd bij aangeboren afwijkingen van het centraal zenuwstelsel en zintuigen (OR = 22,1), voor chromosomale, syndromale en diverse aangeboren afwijkingen (OR = 18,6) en voor het ademhalingsstelsel (OR = 10,5).

Aangeboren afwijkingen zijn geassocieerd met een circa 11 keer verhoogd risico op een geboorte voor 24 weken zwangerschapsduur (OR = 11,2). Het risico op een geboorte vóór 24 weken zwangerschapsduur was vooral verhoogd bij aangeboren afwijkingen van het centraal zenuwstelsel en zintuigen (OR = 37,6) en voor chromosomale, syndromale en diverse aangeboren afwijkingen (OR = 31,5).

Tabel 5.3 Gecorrigeerde odds ratio voor aangeboren afwijkingen op vroeggeboorte per orgaanstelsel.

	OR [95% BI]		
	Vroeggeboorte	Zeër vroeggeboorte	Extreem vroeggeboorte
Aangeboren afwijkingen, ja vs. nee	<37 vs. ≥37 weken	<32 vs. ≥37 weken	<24 vs. ≥37 weken
Alle orgaanstelsels	3,8 [3,8 - 3,9]***	8,4 [8,2 - 8,7]***	11,2 [10,7 - 11,7]***
Centraal zenuwstelsel en zintuigen	8,6 [8,1 - 9,0]***	22,1 [20,7 - 23,6]***	37,6 [34,7 - 40,7]***
Hart en bloedvaten	4,0 [3,8 - 4,2]***	6,9 [6,4 - 7,4]***	5,6 [5,0 - 6,3]***
Spijsverteringsstelsel	4,3 [4,1 - 4,6]***	6,3 [5,8 - 6,9]***	6,8 [5,9 - 7,7]***
Ademhalingsstelsel	5,8 [5,2 - 6,3]***	10,5 [9,4 - 12,1]***	3,0 [2,1 - 4,3]***
Urogenitaalstelsel	2,4 [2,3 - 2,5]***	3,6 [3,3 - 3,9]***	2,4 [2,1 - 2,8]***
Huid en buikwand	3,2 [2,9 - 3,4]***	7,5 [6,9 - 8,2]***	2,3 [1,8 - 2,9] ***
Skelet en spierstelsel	2,8 [2,6 - 2,9]***	4,7 [4,4 - 4,2]***	5,3 [4,8 - 6,0] ***
Chromosomale, syndromale, diverse	8,0 [7,6 - 8,3]***	18,6 [17,7 - 19,6]***	31,5 [29,5 - 33,6] ***

Afkortingen: BI (betrouwbaarheidsinterval); OR (odds ratio).

5.4 Beschouwing

In dit hoofdstuk werd de impact van aangeboren afwijkingen op de vroeggeboorte onderzocht onder circa twee miljoen pasgeborenen, gecorrigeerd voor diverse neonatale en maternale karakteristieken. Dit onderzoek laat zien dat pasgeborenen met één of meerdere aangeboren afwijkingen, vergeleken met pasgeborenen zonder aangeboren afwijkingen, een bijna vier keer verhoogd risico hebben op een geboorte vóór 37 weken zwangerschapsduur, een ruim acht keer verhoogd risico hebben op een geboorte vóór 32 weken zwangerschapsduur, en een circa 11 keer verhoogd risico hebben op een geboorte vóór 24 weken zwangerschapsduur.

De kans op een vroeggeboorte of op een zeer vroeggeboorte of op een extreme vroeggeboorte was vooral verhoogd bij aangeboren afwijkingen van het centraal zenuwstelsel en zintuigen en voor chromosomale, syndromale en diverse aangeboren afwijkingen. Binnen deze orgaanstelsels komen ernstige aangeboren afwijkingen voor zoals anencefalie, spina bifida, chromosomale afwijkingen en longhypoplasie.

Een beperking in dit onderzoek is dat wij niet hebben kunnen corrigeren voor etniciteit van de moeder en ligging van de foetus. Bij vroeggeboorte komt vaker een stuitligging voor [5]. Daarnaast komt een stuitligging ook vaker voor bij kinderen met aangeboren afwijkingen [6], bij meerlingen, bij een afwijkende vorm van de uterus, bij afwijkingen van de placenta en bij myomen [7]. In Nederland bestaan er etnische verschillen in perinatale uitkomsten zoals vroeggeboorte en perinatale sterfte [8]. Daarnaast ligt het percentage aangeboren afwijkingen in Nederland hoger onder hen met een niet-Nederlandse etniciteit [9]. Een andere mogelijke *confounder* waarvoor wij niet hebben kunnen corrigeren is het rookgedrag van de moeder tijdens de zwangerschap. Vooralsnog worden geen gegevens hierover verzameld in de perinatale registraties.

Uit de resultaten van dit onderzoek blijkt dat vooral aangeboren afwijkingen van het centraal zenuwstelsel en zintuigen en chromosomale, syndromale en diverse aangeboren afwijkingen sterk geassocieerd zijn met vroeggeboorte. De gevolgen van aangeboren afwijkingen van centraal zenuwstelsel en zintuigen bleken vooral bij vroege zwangerschapsduur een rol te spelen. Mogelijk gaat het hier om zwangerschapsafbrekingen ten gevolge van ernstige aangeboren afwijkingen die met echoscopisch onderzoek gedetecteerd kunnen worden.

Concluderend laat dit onderzoek zien dat de aanwezigheid van één of meerdere aangeboren afwijkingen een belangrijke risicofactor is voor vroeggeboorte. Alleen preëxistente maternale diabetes en meerlingstatus hebben een hoger risico op vroeggeboorte. Strategieën voor preventie van vroeggeboorte, zouden ook vroegtijdige opsporing van aangeboren afwijkingen en het adequaat monitoren van zwangerschappen met aangeboren afwijkingen moeten omvatten. Voor vervolgonderzoek bevelen wij aan binnen elk orgaanstelsel de relatieve impact van aangeboren afwijkingen op de vroeggeboorte te evalueren. In het bijzonder is van belang na te gaan welke specifieke aangeboren afwijkingen geassocieerd zijn met een verhoogd risico op vroeggeboorte.

Referenties

- [1] Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, Romero R. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet*. 2008 Jan 5; 371(9606): 75-84. Review.
- [2] Iams JD, Romero R, Culhane JF, Goldenberg RL. Primary, secondary, and tertiary interventions to reduce the morbidity and mortality of preterm birth. *Lancet*. 2008 Jan 12; 371(9607): 164-75. Review.
- [3] Stichting Perinatale Registratie Nederland. Perinatale Zorg in Nederland 2007. Utrecht. Stichting Perinatale Registratie Nederland, 2009.
- [4] Lanting CI, Buitendijk SE, Crone MR, Segaar D, Bennebroek Gravenhorst J, van Wouwe JP. Clustering of socioeconomic, behavioral, and neonatal risk factors for infant health in pregnant smokers. *Pos One*. In press 2009.
- [5] Cunningham FG, Gant FG, Leveno KJ. Breech Presentation and Delivery (Chapter 22). In: *Williams Obstetrics*. ed. 2001.
- [6] Anthony S, Schönbeck Y, Jacobusse GW, Pal KM van der. Aangeboren afwijkingen in Nederland 1996-2004: gebaseerd op de landelijke verloskunde en neonatologie registraties. Leiden: TNO rapport 2006. Rapportnummer KvL/JPB 2005.261.
- [7]. Ghosh MK. Breech presentation: evolution of management. *J Reprod Med*. Feb 2005; 50(2): 108-16.
- [8] Troe EJ, Raat H, Jaddoe VW, Hofman A, Looman CW, Moll HA, Steegers EA, Verhulst FC, Witteman JC, Mackenbach JP. Explaining differences in birthweight between ethnic populations. The Generation R Study. *BJOG*. 2007 Dec; 114(12): 1557-65.
- [9] Anthony S, Kateman H, Brand R, den Ouden AL, Dorrepaal CA, van der Pal-de Bruin KM, Buitendijk SE. Ethnic differences in congenital malformations in the Netherlands: analyses of a 5-year birth cohort. *Paediatric and Perinatal Epidemiology* 2005 Mar; 19(2): 135-44.

6 Prevalentie van schisis in Nederland en Noord-Nederland

A.M. Rozendaal¹, A.D. Mohangoo², A.J.M. Luijsterburg¹, M.K. Bakker³, E.M. Ongkosuwito⁴, C. Vermeij-Keers¹

¹ Afdeling Plastische en Reconstructieve Chirurgie, Erasmus MC - Centrum locatie, Rotterdam; ² TNO Kwaliteit van Leven/Preventie en Zorg, Afdeling Jeugd, Leiden; ³ Eurocat Noord Nederland, Afdeling Genetica, Universitair Medisch Centrum Groningen; ⁴ Afdeling Orthodontie, Erasmus MC - Sophia Kinderziekenhuis, Rotterdam.

6.1 Inleiding

Schisis is één van de meest voorkomende aangeboren afwijkingen. Wereldwijd loopt de prevalentie uiteen van 4,8 tot 28,6 per 10.000 levend- en doodgeborenen, met of zonder afgebroken zwangerschappen (http://www.who.int/genomics/anomalies/cumulative_data/en/index.html). Er bestaan grote verschillen in het voorkomen van schisis naar geslacht, etniciteit, socio-economische omstandigheden en geografische gebieden [1-3]. Schisis komt als een geïsoleerde afwijking voor, maar ook samen met additionele aangeboren afwijkingen van het hoofd/halsgebied of van andere orgaansystemen; er kan dan sprake zijn van een syndroom [1,4,5]. Tijdens de embryonale ontwikkeling van het hoofd/halsgebied zijn er meerdere genen en celbiologische mechanismen betrokken, gerelateerd aan specifieke tijdsaders [5-7]. Daardoor zijn er veel verschillende schisistypen te onderscheiden [7,8]. Afhankelijk van de lokalisatie spreekt men van een lip-, kaak- of gehemeltepleet, of een combinatie hiervan. Niet-syndromale schisis is een multifactoriële aandoening; zowel erfelijke- als omgevingsfactoren, zoals voeding en roken, kunnen een rol spelen [5,6,9]. Wellicht is dit ook de reden dat er ondanks vele studies slechts weinig bekend is over de etiologie van schisis [1]. Een goede manier waarop meer inzicht verkregen kan worden in de etiologie en epidemiologie is door analyse van gedetailleerde registratiegegevens van aangeboren afwijkingen waaronder schisis.

In Nederland bestaan een aantal registraties voor aangeboren afwijkingen, inclusief schisis: a) de LVR/LNR registratie, die over adequate prevalenties vanaf 1996 beschikt, welke voor het eerst gepubliceerd zijn in 2001 [10]; b) Eurocat Noord-Nederland (NNL), die sinds 1981 de regionale registratie voor Noord-Nederland verzorgt (www.eurocatnederland.nl). Daarnaast bestaan er een aantal afwijkingspecifieke registraties. Zo onderhoudt de Nederlandse Vereniging voor Schisis en Craniofaciale Afwijkingen, NVSCA, sinds 1997 de nationale schisisregistratie. Hierin worden alle ongeopereerde patiënten met een schisis die worden behandeld door één van de vijftien multidisciplinair samengestelde schisisteams, ongeacht hun leeftijd opgenomen [8,11]. Uit de jaarverslagen van de NVSCA-registratie (1997-2007) is gebleken dat het aantal nieuwe patiënten met schisis dat werd aangemeld bij de teams, de laatste jaren is afgenomen. De vraag is of deze afname berust op een daling in de prevalentie van schisis in Nederland en of deze trend ook in Noord-Nederland (NNL) wordt waargenomen. Uit eerder onderzoek is namelijk gebleken dat de prevalentie van schisis van de regio NNL hoger is dan die van andere Europese regio's, en wellicht ook afwijkt van die van de rest van Nederland³. In het verleden zijn de Noord-Nederlandse gegevens betreffende schisis voor geheel Nederland gebruikt [12], en het is dus de vraag of dit juist is.

Dit onderzoek werd verricht om meer inzicht te krijgen in de afname van het aantal nieuwe patiënten, dat wordt aangemeld bij de schisisteams. Daartoe werden de geobserveerde trends in prevalentie van schisis voor levendgeborenen in de periode 1997-2007 in Nederland en de regio NNL beschreven op basis van drie verschillende registraties: de LVR/LNR, Eurocat NNL en NVSCA-registratie. Tevens werden deze trends gestratificeerd voor categorie schisis (lip/kaakspleten met en zonder gehemelsespleten; en gehemelsespleten zonder lip/kaakspleten) en werden de gemiddelde prevalenties van de LVR/LNR en Eurocat NNL vergeleken met die van de NVSCA.

6.2 Methodologie

De gebruikte registraties worden hieronder kort omschreven. Daarna volgt een toelichting op de gebruikte methode.

Gegevensbronnen

LVR/LNR

Voor dit onderzoek werd gebruik gemaakt van de door TNO gerapporteerde aantallen lipspleten met of zonder verhemelsespleten en verhemelsespleten met of zonder verhemelsespleten uit bijlage B, exclusief doodgeborenen en geboren met holoprosencefalie. Deze aantallen zijn gebaseerd op de landelijk gekoppelde LVR/LNR-bestanden uit de periode 1997-2007.

Eurocat NNL

Regionale registratie door Eurocat vindt plaats voor de provincies Groningen, Friesland en Drenthe. Verloskundigen, huisartsen, specialisten of de ouders melden vrijwillig kinderen met aangeboren afwijkingen aan die op het moment van registratie niet ouder zijn dan 16 jaar. Tevens worden er zoekacties vanuit Eurocat ondernomen bij ziekenhuizen en praktijken van verloskundigen en huisartsen. Er geldt geen ondergrens voor de zwangerschapsduur en ook in het geval van (spontane) abortus kan de foetus opgenomen worden in de registratie. Na schriftelijke toestemming van de ouders worden naast aangeboren afwijkingen waaronder schisis, ook etiologische factoren zoals geneesmiddelengebruik vastgelegd. De aangeboren afwijkingen worden vervolgens geclassificeerd volgens de “International Classification of Diseases” (ICD, 9th and 10th revision) met extensies van de “British Paediatric Association Classification of Diseases” (BPA) (www.eurocatnederland.nl).

NVSCA-registratie schisis

In Nederland worden vrijwel alle patiënten met een schisis doorverwezen naar één van de vijftien multidisciplinair samengestelde schisisteams (<http://www.schisis-cranio.nl>). De leden van deze teams zijn verenigd in de Nederlandse Vereniging voor Schisis en Craniofaciale Afwijkingen, NVSCA. Sinds 1997 onderhoudt deze vereniging de nationale NVSCA-registratie schisis, een anoniem registratiesysteem conform de Nederlandse privacywetgeving. Alle levend geboren ongeopereerde patiënten met een schisis worden ongeacht de leeftijd geregistreerd door de teams tijdens het eerste consult met behulp van een standaard registratieformulier¹³. Op dit formulier wordt de topografie en de morfologie van alle individuele afwijkingen van het hoofd/halsgebied, inclusief schisis, tot in detail beschreven. Algemene gegevens van de patiënt/ouders en aangeboren afwijkingen van andere orgaansystemen worden eveneens genoteerd [8,11]. Ieder ingevuld en opgestuurd registratieformulier wordt bij binnenkomst nagekeken en voor ontbrekende dan wel onjuiste gegevens worden alsnog de juiste gegevens

opgevraagd bij het behandelende team. Tevens vindt er controle op eventuele dubbelregistratie plaats en aan het einde van het jaar controleert ieder team de door hen geregistreerde cases op aantal en op volledigheid van sleutelgegevens.

Methodologie

Patiënten

In deze studie werden patiënten geïncludeerd met een lip- en/of kaak- en/of gehemeldespleet – met of zonder additionele aangeboren afwijkingen – die in Nederland levend geboren werden in de jaren 1997-2007. Mediane lip/kaakspleten en atypische aangezichtspleten werden uitgesloten, omdat deze op een andere pathogenese berusten [7].

Gegevensanalyse

De nationale analyse werd uitgevoerd op basis van de landelijke bestanden van de LVR/LNR en NVSCA. Voor de regionale analyse werden, naast het bestand van Eurocat, de Noord-Nederlandse gegevens uit het landelijke NVSCA-bestand gebruikt.

Voor zowel Nederland als de regio NNL werden de jaarprevalenties van schisis totaal, lip/kaakspleten met of zonder gehemeldespleten (hierna te noemen lip/kaakspleten) en gehemeldespleten zonder lip/kaakspleten (hierna te noemen gehemeldespleten) berekend voor levendgeborenen. Dit werd afzonderlijk gedaan voor de verschillende bronbestanden door het totaal aantal levendgeborenen met een schisis opgenomen in een bestand te delen door het totale aantal levendgeborenen in het betreffende registratiegebied en jaar (gegevens Centraal Bureau voor de Statistiek). Tevens werden gemiddelde prevalenties berekend. Met behulp van de χ^2 -toets werden de nationale gemiddelde prevalenties uit de LVR/LNR vergeleken met die uit de NVSCA en de regionale gemiddelde prevalenties uit Eurocat werden vergeleken met de regionale prevalenties uit de NVSCA. Verder werd met de lineaire regressie analyse gekeken of er sprake was van een lineaire toe- of afname van de prevalentie van schisis in Nederland en in de regio NNL over de onderzoeksperiode.

Voor de nationale en de regionale onderzoekspopulatie werden de karakteristieken bestudeerd op basis van het NVSCA-bestand, om zo eventuele verschillen in prevalentie tussen Nederland en de regio NNL te kunnen interpreteren. De volgende karakteristieken werden geanalyseerd: moeder-/kindkenmerken, schisiscategorieën, additionele afwijkingen van het hoofd/halsgebied, afwijkingen van andere orgaansystemen en syndroomdiagnosen. Voor het evalueren van verschillen in de karakteristieken van de onderzoekspopulaties gebruikten wij voor percentages de χ^2 -toets en voor continue variabelen de onafhankelijke t-toets of de Mann-Whitney-toets. Voor alle analysemethoden werd een p-waarde van minder dan 0,05 als statistisch significant beschouwd. Alle analyses zijn in SPSS versie 17.0 uitgevoerd.

6.3 Resultaten

Karakteristieken nationale en regionale populatie

Tussen 1997 en 2007 werden in Nederland 2891 kinderen met een schisis levend geboren en opgenomen in de LVR/LNR, en voor de NVSCA waren dat er 3574. De karakteristieken van de nationale NVSCA-populatie zijn weergegeven in tabel 6.1. De mediane leeftijd bij aanmelding bij het schisisteam was 0,6 maanden. De meesten waren kinderen van Kaukasische ouders (~88%) en werden geboren na een normale zwangerschapsduur van 39 weken. Bij 20% waren er bijzonderheden tijdens de

zwangerschap en 28% van de kinderen had een familiegeschiedenis van aangeboren afwijkingen. Voor 11% van de kinderen ging de schisis gepaard met andere afwijkingen van het hoofd/halsgebied, voor 13% bestonden er additionele aangeboren afwijkingen van andere orgaansystemen en voor 10% werd er een algehele diagnose gesteld.

In de regio NNL werden 434 kinderen met een schisis levend geboren en opgenomen in de Eurocat-registratie. Voor de NVSCA was dit aantal 456; de karakteristieken van deze regionale onderzoekspopulatie zijn weergegeven in tabel 6.1. De mediane leeftijd van aanmelding bij het schisisteam en het percentage Kaukasische ouders was significant hoger dan die van de nationale onderzoekspopulatie. Ook kwamen in deze regio additionele aangeboren afwijkingen van het hoofd/halsgebied significant vaker voor en bijzonderheden tijdens de zwangerschap significant minder vaak voor in vergelijking met de nationale gegevens.

Tabel 6.1 Karakteristieken van de onderzoekspopulatie gebaseerd op de NVSCA-registratie 1997-2007.

Karakteristieken	Nationaal n = 3574	Regionaal* n = 456	p-waarde†
<i>Algemeen</i>			
Geslacht, % jongens	58,7	56,6	0,38
Leeftijd bij aanmelding schisisteam in maanden, mediaan [IQR]	0,6 [0,3-1,7]	1,9 [1,2-3,0]	<0,001
Klinisch genetisch onderzoek, % ja	34,1	36,8	0,24
Vader Kaukasisch, % ja	87,3	93,2	<0,001
Moeder Kaukasisch, % ja	88,5	95,0	<0,001
Consanguiniteit, % ja	2,3	1,1	0,11
Familiair voorkomen aangeboren afwijkingen, % ja	28,1	29,2	0,65
Geboortegewicht in grammen, (gemiddelde ± SD)‡	3304 ± 654	3330 ± 647	0,43
Zwangerschapsduur in weken, (gemiddelde ± SD)§	39 ± 2,1	39 ± 2,1	0,61
Bijzonderheden zwangerschap, % ja	20,0	15,6	0,049
<i>Afwijkingen van het hoofd/halsgebied</i>			
Lip/kaakspleten met of zonder gehemeltepleten, % ja	67,3	68,6	0,58
Gehemeltepleten zonder lip/kaakspleten, % ja	32,7	31,4	0,58
Additionele afwijkingen hoofd/halsgebied, % ja	10,9	14,5	0,021
<i>Andere afwijkingen</i>			
Afwijkingen andere orgaansystemen, % ja	13,0	14,7	0,33
Algehele diagnose (syndroom, sequentie, associatie), % ja	10,0	12,7	0,074

Afkortingen: IQR (interkwartiele range), SD (standaard deviatie).

* Provincies Groningen, Friesland en Drenthe.

† p-waarde voor verschillen nationaal vs. regionaal: χ^2 -toets voor proporties, Mann-Whitney-toets voor leeftijd bij aanmelding schisisteam en onafhankelijke t-toets voor gemiddelden van continue variabelen.

‡ Valide waarden: nationaal (n = 3425) en regionaal (n = 443).

§ Valide waarden: nationaal (n = 3443) en regionaal (n = 450).

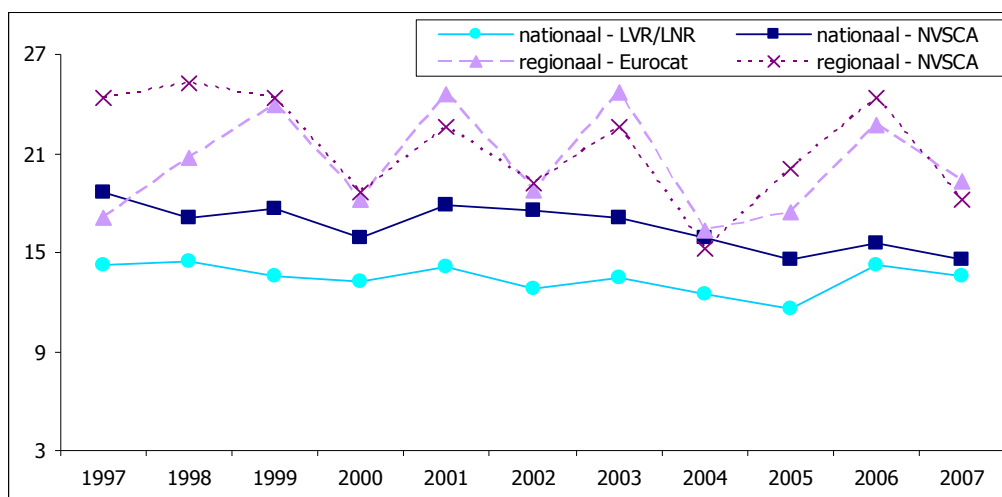
|| Introductie van dit onderdeel in 1999 waardoor alleen waarden vanaf dit jaar in het onderzoek opgenomen zijn: nationaal (n = 2875) en regionaal (n = 359).

6.3.1 *Prevalenties 1997-2007*

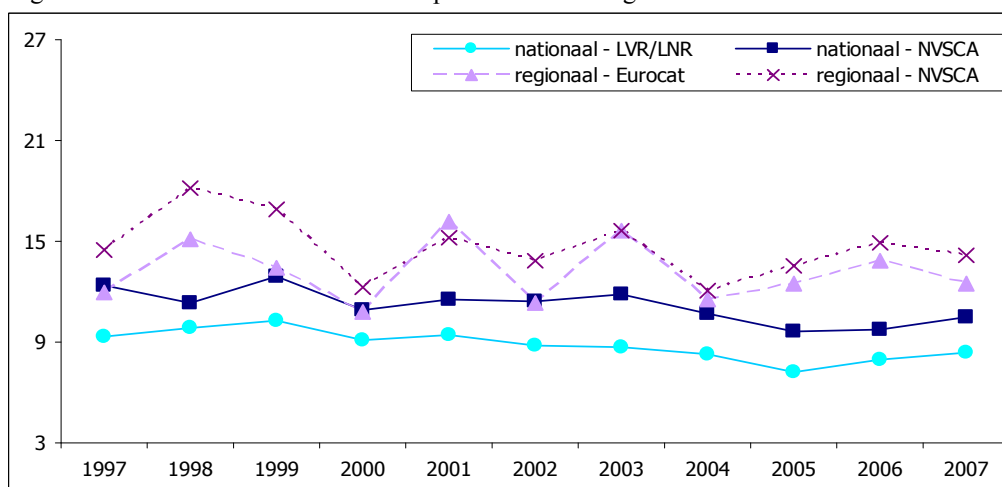
Het totale aantal levend geboren kinderen in de periode 1997-2007 bedroeg 2.152.208 in Nederland en 213.209 in de regio NNL (tabel 6.2). Dit resulteerde in een nationale gemiddelde schisisprevalentie per 10.000 levendgeborenen van 13,4 (8,9 voor lip/kaakspleten en 4,6 voor gehemeltepleten) voor de LVR/LNR. De nationale prevalentie van de NVSCA lag beduidend hoger: 16,6 (11,2 voor lip/kaakspleten en 5,4 voor gehemeltepleten). Dit verschil was statistisch significant voor schisis totaal ($p = 0,011$) en de categorie lip/kaakspleten ($p = 0,02$). Voor de categorie gehemeltepleten bleek dit verschil niet statistisch significant te zijn ($p = 0,22$). De regionale gemiddelde schisisprevalentie bedroeg 20,4 (13,2 voor lip/kaakspleten en 7,2 voor gehemeltepleten) voor Eurocat. Voor de NVSCA bedroeg de regionale schisisprevalentie 21,4 (14,7 voor lip/kaakspleten en 6,7 voor gehemeltepleten), welke niet significant verschilde van die van Eurocat (schisis totaal: $p = 0,82$; lip/kaakspleten: $p = 0,79$; gehemeltepleten: $p = 0,85$).

6.3.2 *Verschillen prevalenties in jaren*

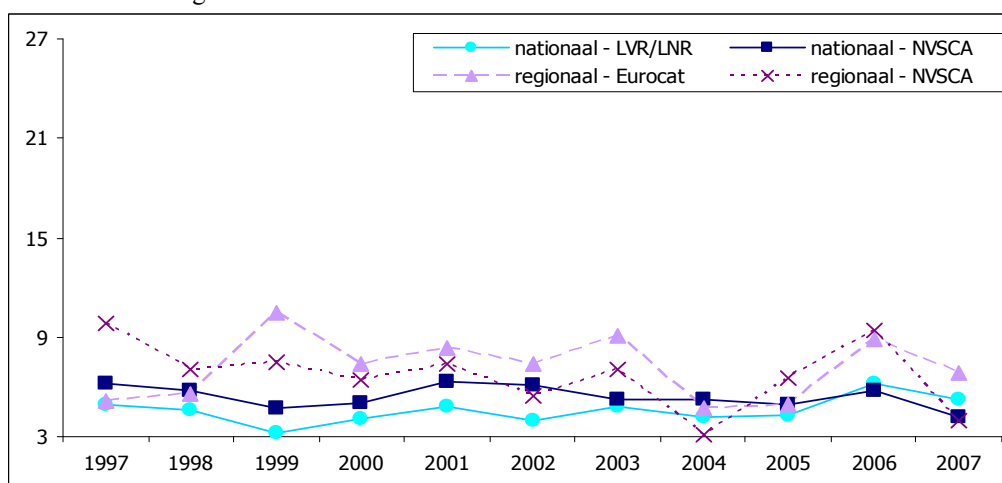
In tabel 6.2 zijn tevens de prevalenties per 10.000 levendgeborenen voor de afzonderlijke jaren weergegeven. Figuur 6.1 laat zien dat de nationale prevalentie voor schisis totaal een dalende trend vertoonde tijdens de onderzoeksperiode. Voor de NVSCA was er sprake van een significante lineaire afname in prevalentie ($p = 0,003$), terwijl de daling niet significant was voor de LVR/LNR ($p = 0,21$). Regionaal waren er voor zowel Eurocat als de NVSCA geen duidelijke trends waarneembaar in de prevalentie van schisis totaal (figuur 6.1; NVSCA: $p = 0,12$ en Eurocat: $p = 0,91$). Voor de nationale prevalentie van lip/kaakspleten was er na 1998 een dalende trend zichtbaar (figuur 6.2), en voor beide nationale registraties was er sprake van een significante lineaire daling over de gehele periode (NVSCA: $p = 0,006$ en LVR/LNR: $p = 0,002$). Regionaal werden voor de prevalentie van lip/kaakspleten in beide regionale registraties geen significante trends gevonden over de onderzoeksperiode (figuur 6.2; NVSCA: $p = 0,22$ en Eurocat: $p = 0,84$). Voor de prevalentie van gehemeltepleten waren er nationaal geen specifieke trends waarneembaar over de totale periode (figuur 6.3; NVSCA: $p = 0,15$ en LVR/LNR: $p = 0,16$). Ook werden er regionaal geen significante dalende of stijgende trends geconstateerd (NVSCA: $p = 0,17$ en Eurocat: $p = 1,00$).



Figuur 6.1 Prevalentie van schisis totaal per 10.000 levendgeborenen.



Figuur 6.2 Prevalentie van lip/kaakspleten met of zonder gehemeltepleten per 10.000 levendgeborenen.



Figuur 6.3 Prevalentie van gehemeltepleten zonder lip/kaakspleten per 10.000 levendgeborenen.

Tabel 6.2 Prevalentie van schisis totaal, lip/kaakspleten met of zonder gehemeltepleten en gehemeltepleten zonder lip/kaakspleten per 10.000 levendgeborenen, gedurende de jaren 1997-2007.

Jaar	Aantal levendgeborenen		Schisis totaal				Lip/kaakspleten met of zonder gehemeltepleten				Gehemeltepleten zonder lip/kaakspleten			
			Nationaal		Regionaal*		Nationaal		Regionaal*		Nationaal		Regionaal*	
	Nationaal	Regionaal*	NVSCA	LVR-LNR	NVSCA	Eurocat	NVSCA	LVR-LNR	NVSCA	Eurocat	NVSCA	LVR-LNR	NVSCA	Eurocat
1997	192.443	19.305	18,6	14,2	24,3	17,1	12,4	9,3	14,5	11,9	6,2	4,9	9,8	5,2
1998	199.408	19.831	17,1	14,4	25,2	20,7	11,3	9,9	18,2	15,1	5,8	4,6	7,1	5,5
1999	200.445	20.084	17,6	13,5	24,4	23,9	12,9	10,3	16,9	13,4	4,7	3,2	7,5	10,5
2000	206.619	20.341	15,9	13,2	18,7	18,2	10,9	9,1	12,3	10,8	5,0	4,1	6,4	7,4
2001	202.603	20.380	17,8	14,2	22,6	24,5	11,5	9,4	15,2	16,2	6,3	4,8	7,4	8,3
2002	202.083	20.273	17,5	12,8	19,2	18,7	11,4	8,8	13,8	11,3	6,1	4,0	5,4	7,4
2003	200.297	19.886	17,1	13,5	22,6	24,6	11,8	8,6	15,6	15,6	5,3	4,8	7,0	9,1
2004	194.007	19.012	15,9	12,5	15,3	16,3	10,7	8,2	12,1	11,6	5,2	4,2	3,2	4,7
2005	187.910	18.419	14,5	11,5	20,1	17,4	9,6	7,2	13,6	12,5	4,9	4,3	6,5	4,9
2006	185.057	18.084	15,6	14,2	24,3	22,7	9,8	8,0	14,9	13,8	5,8	6,2	9,4	8,8
2007	181.336	17.594	14,6	13,6	18,2	19,3	10,4	8,4	14,2	12,5	4,2	5,2	4,0	6,8
Totaal†	2.152.208	213.209	16,6	13,4	21,4	20,4	11,2	8,9	14,7	13,2	5,4	4,6	6,7	7,2

* Provincies Groningen, Friesland en Drenthe.

† Totaal aantal levendgeborenen en gemiddelde prevalenties voor de jaren 1997-2007.

6.4 Beschouwing

In dit onderzoek werden de trends in prevalentie van schisis onder levendgeborenen in kaart gebracht voor Nederland en de regio NNL voor de periode 1997-2007. Deze trends werden gestratificeerd voor schisiscategorie (lip/kaakspleten en gehemelsespleten) om meer inzicht te krijgen in de daling van het aantal nieuwe patiënten dat bij de schisisteams werd aangemeld. Op basis van de landelijke bestanden van de LVR/LNR en de NVSCA werden afzonderlijke nationale jaarprevalenties berekend en daarnaast werden regionale jaarprevalenties apart berekend uit Eurocat-gegevens en uit de Noord-Nederlandse NVSCA-gegevens. Op basis van deze prevalenties werden de trendanalyses uitgevoerd voor de verschillende registraties. Ook werden de nationale gemiddelde prevalenties gebaseerd op de LVR/LNR en de regionale gemiddelde prevalenties gebaseerd op Eurocat vergeleken met de gemiddelde prevalenties zoals geregistreerd in de NVSCA, om een indruk te krijgen van de verschillen in prevalentie tussen de registraties.

De belangrijkste bevinding uit de trendanalyse is dat de nationale prevalentie van lip/kaakspleten significant gedaald is over de totale onderzoeksperiode voor zowel de LVR/LNR als de NVSCA. Dit verklaart de op basis van het NVSCA-bestand geconstateerde significante prevalentiedaling van schisis totaal, daar er voor de prevalentie van gehemelsespleten geen significante trends werden gevonden. Opmerkelijk is dat de prevalentie van schisis totaal niet significant is gedaald tijdens de onderzoeksperiode voor de LVR/LNR. Dit kan verklaard worden door de hoge prevalentie van gehemelsespleten van de LVR/LNR in 2006. Dit berust waarschijnlijk op een registratiefout, daar voor de overige jaren met uitzondering van 2007 de LVR/LNR-prevalenties altijd lager waren dan die van de NVSCA. Daarnaast dient voor de prevalenties van de NVSCA uit 2007 opgemerkt te worden dat deze cijfers niet volledig zijn, omdat een deel van de patiënten die geboren werden in 2007 nog niet opgenomen waren in de registratie. Zo worden bijvoorbeeld de patiënten geboren in december meestal pas aangemeld bij een schisisteam in het volgende jaar. Regionaal werd noch in Eurocat noch in de NVSCA een significante trend geconstateerd voor de prevalentie van schisis totaal, lip/kaakspleten, en gehemelsespleten.

6.4.1 *Mogelijke oorzaken voor dalende trends.*

Als verklaring voor de daling van lip/kaakspleten (met en zonder additionele afwijkingen) poneren wij de volgende hypothesen. Allereerst kan de daling berusten op de toegenomen prenatale echoscopische screening van aangeboren afwijkingen gevolgd door zwangerschapsafbreking, conform de internationale situaties [1,4,14]. Een alternatieve verklaring kan het toegenomen gebruik van foliumzuur tijdens de zwangerschap zijn. Het is overigens onwaarschijnlijk dat de daling een gevolg is van minder complete registratie, aangezien de daling zowel in de LVR/LNR als in de NVSCA-registratie heeft plaatsgevonden. Daarnaast zijn naar aanleiding van de daling van het aantal nieuwe schisispatiënten dat aangemeld werd bij de schisisteams, extra controleacties uitgevoerd om onderregistratie in de NVSCA uit te sluiten.

In het kader van de eerste hypothese zou men verwachten dat de daling met name waargenomen wordt voor de lip/kaakspleten, gezien het feit dat deze afwijkingen vanaf 18-20 weken zwangerschapsduur door middel van 2D-echoscopisch onderzoek zichtbaar zijn en gehemelsespleten meestal niet [14]. Het gebruik van echoscopie is al in de jaren negentig geleidelijk toegenomen. Ondanks het ontbreken van structureel echoscopisch onderzoek, dat pas landelijk werd ingevoerd in 2007, kreeg meer dan 90%

van de zwangere vrouwen één of meerdere echo-onderzoeken. Dit gebeurde ook als er geen medische indicatie bestond, i.e. de pretecho [15]. Onze bevindingen van significant dalende trends in prevalentie van lip/kaakspleten en een stabiele trend voor gehemeltepleten ondersteunen deze hypothese. Bovendien blijkt uit jaarrapportages van de Wet Afbreking Zwangerschap (WAZ; www.igz.nl) dat er vanaf 2003 een geleidelijke toename is van het aantal tweede-trimesterzwangerschapsafbrekingen, en dat het aandeel van de ziekenhuizen hierin is toegenomen. Conform de WAZ-jaarrapportage 2005 zou de stijging van tweede-trimesterbehandelingen vooral door een "medische indicatie" veroorzaakt kunnen zijn. In tegenstelling tot de rest van Nederland vinden tweede-trimesterafbrekingen in de noordelijke provincies echter nauwelijks plaats. Dit sluit aan bij onze onderzoeksbevindingen voor de regionale prevalentie, waarbij geen dalende trends werden waargenomen. Daarnaast bleek uit een pilotstudy met LVR/LNR-gegevens (1996-2004) waarbij de schisiscategorieën werden afgezet tegen de zwangerschapsduur, dat het aantal casussen met een zwangerschapsduur van 18-24 weken toegenomen was in 2004 ten opzichte van de voorgaande jaren.

Ook is de hypothese dat het toegenomen foliumzuurgebruik door vrouwen die zwanger willen worden de dalende trends verklaart plausibel [16]. Het grootste deel van de lip/kaakspleten ontstaat in de eerste 7-8 weken na de conceptie, terwijl de gehemeltepleten 7-12 weken na de conceptie ontstaan [6]. Het kan dus zijn dat de huidige geadviseerde periode van foliumzuurgebruik, minimaal 4 weken voor t/m 8 weken na de conceptie, te kort is om ondermeer gehemeltepleten te voorkomen. Dit zou de afwezigheid van dalende trends van gehemeltepleten verklaren. Conform deze hypothese zou men echter ook een daling van de lip/kaakspleten in de noordelijke provincies verwachtten, hetgeen niet gevonden werd.

6.4.2 *Nationaal vs. regionaal.*

Omdat uit eerder onderzoek is gebleken dat de prevalentie van schisis van de regio NNL hoger is dan die van andere Europese regio's [3], werden naast de nationale prevalenties tevens de regionale prevalenties geanalyseerd. Onze bevindingen van schisisprevalenties die regionaal hoger waren dan nationaal (figuur 6.1-6.3), is geheel in lijn met de onderzoeksbevindingen van Cornel et al. (1992). Zij publiceerden vergelijkbare prevalenties voor schisis totaal en de twee categorieën (lip/kaakspleten en gehemeltepleten) voor de regio NNL over de periode 1981-1988. De hoge prevalentie bestaat dus al een geruime tijd en blijkt vrij constant te zijn. Er kan daarom gesteld worden dat de extrapolatie van de Eurocat-gegevens van de regionale populatie naar de nationale populatie met betrekking tot schisis niet correct is.

Regionale verschillen kunnen het gevolg zijn van exogene factoren, zoals voeding, of van verschillen in genetische constitutie tussen populaties [3]. Het feit dat in onze studie de regionale onderzoekspopulatie bestond uit relatief meer kinderen van Kaukasische ouders vergeleken met de nationale populatie (tabel 6.1) duidt op een verschil in etniciteit van de rest van Nederland. In de regionale populatie kan er bovendien mogelijk sprake zijn van een verhoogde genetische gevoeligheid, omdat veel families die er wonen van oudsher uit deze regio komen. Verder kwam uit ons onderzoek naar voren dat de patiënten met schisis regionaal later bij de schisisteams werden aangemeld. Dit verklaart mogelijk waarom het percentage additionele afwijkingen regionaal hoger was. Het is namelijk bekend dat een deel van de aangeboren afwijkingen op latere leeftijd wordt ontdekt [17].

6.4.3 *Vergelijking prevalenties registraties*

Om een beeld te krijgen van de volledigheid van registreren werden de prevalenties van de registraties van aangeboren afwijkingen (LVR/LNR en Eurocat) vergeleken met die van de afwijkingspecifieke registratie (NVSCA). Grotendeels bleek de nationale prevalentie van schisis totaal en de twee categorieën (lip/kaakspleten en gehemeltepleten) voor levendgeborenen uit de LVR/LNR lager te zijn dan die uit de NVSCA-registratie. Dit is te verklaren doordat een deel van de zorgverleners niet deelneemt aan de LVR/LNR [18]. Bij vergelijking van de gemiddelde prevalenties van de LVR/LNR en de NVSCA werd alleen een significant verschil gevonden voor schisis totaal en de categorie lip/kaakspleten. De gemiddelde prevalentie van gehemeltepleten verschilde niet significant. Dit kan grotendeels verklaard worden door het feit dat in de LVR/LNR de sterfte binnen de eerste vier weken na de geboorte is opgenomen [18]. Geborenen met gehemeltepleten hebben vaker ernstige additionele aangeboren afwijkingen, i.e. syndromen, waardoor zij tijdens de neonatale periode kunnen overlijden, dan geborenen met lip/kaakspleten. In de NVSCA-registratie ontbreken deze cases, omdat deze patiënten de schisisteams meestal niet bereiken.

De regionale gemiddelde prevalenties van schisis, lip/kaakspleten en gehemeltepleten bleken niet significant te verschillen tussen Eurocat en de NVSCA. Ook Eurocat registreert de neonatale sterfte, waardoor de prevalenties voor met name gehemeltepleten voor enkele jaren hoger waren dan die van de NVSCA. Echter geldt voor Eurocat dat de ouders toestemming moeten geven voor de registratie van hun kind, en dat verklaart vervolgens waarom de prevalenties voor een aantal jaren juist lager waren dan die van de NVSCA.

6.4.4 *Belang van registratie schisis en samenwerking van de drie registraties*

Beschrijving en registratie van aangeboren afwijkingen van het hoofd/halsgebied is van essentieel belang voor klinisch en fundamenteel onderzoek op dit terrein. Door monitoring via gedetailleerde registratie kunnen veranderingen in de frequentie van specifieke schisistypen worden opgespoord. De klinische uitkomst hangt in belangrijke mate af van het schisistype van de patiënt. Consistente registratie is daarom vereist voor de evaluatie van preventie, diagnostiek en behandeling van schisis, voor verbetering van interdisciplinaire communicatie en voor uitvoering van *intercenter* studies [19]. Consistente registratie is ook noodzakelijk voor onderzoek naar genetische en omgevingsfactoren die verantwoordelijk zijn voor de verschillende schisistypen.

Uit ons gezamenlijk onderzoek is gebleken dat ondanks de verschillen in registratiemethoden de uitkomsten van de drie registraties betreffende schisis goed te vergelijken zijn. Deze vergelijking was mogelijk omdat de NVSCA registreert op basis van gedetailleerde beschrijving van de anatomische onderdelen van de afwijking. Na registratie kunnen afwijkingen volgens elk bestaand classificatie-/coderingssysteem ingedeeld worden [8], zo ook conform die van de LVR/LNR [20] en Eurocat. Beide gebruiken een ander classificatiesysteem; de LVR/LNR registreert op basis van diagnose en Eurocat is gebaseerd op de ICD/BPA-codering (www.eurocatnederland.nl) [18].

Daarnaast zijn de gegevens uit de drie registraties complementair. De samenwerking tussen de drie registraties is daarom noodzakelijk om de oorzaken van de daling in schisisprevalentie te kunnen achterhalen. Zo bevat de NVSCA gedetailleerde gegevens over alle mogelijke schisistypen, die gerelateerd kunnen worden aan de tijdschaders in zwangerschapsduur, terwijl Eurocat beschikt over veel informatie aangaande

etiologische factoren, zoals medicijngebruik. Gezamenlijk lenen deze registraties zich goed voor het opzetten van *case-control* studies voor onderzoek naar de relatie tussen de verschillende schisistypen en foliumzuurgebruik. Verder registreert de LVR/LNR weer landelijk de gegevens van doodgeborenen vanaf 16 weken, waardoor het mogelijk is om samen met de landelijke gegevens van de NVSCA de verschillende schisistypen af te zetten tegen de zwangerschapsduur voor de jaren 1997-2007.

6.4.5 Conclusie

Ons onderzoek toont aan dat er over de jaren 1997-2007 in Nederland sprake is van een significante daling van de prevalentie van schisis, ten gevolge van een daling in de prevalentie van lip/kaakspleten. In de regio NNL zijn echter geen significante trends gevonden. Om meer duidelijkheid te verkrijgen in verklarende factoren is aanvullend onderzoek vereist. Daartoe beogen wij de pilotstudy met de LVR/LNR uit te breiden over de gehele onderzoeksperiode. De NVSCA verzamelt retrospectief (vanaf 1997) en prospectief (vanaf 2008) gegevens van prenataal vastgestelde schisiszwangerschappen via de schisisteams (<http://www.schisis-cranio.nl>). Daarnaast is het bundelen van krachten van de verschillende registraties en de samenwerking met zorgverleners uit de Verloskunde en Gynaecologie van groot belang voor evaluatie van de gevolgen van de invoer van het structureel echoscopisch onderzoek en het Nederlandse foliumzuurbeleid.

Referenties

- [1] Calzolari E, Pierini A, Astolfi G, Bianchi F, Neville AJ, Rivieri F. Associated anomalies in multi-malformed infants with cleft lip and palate: An epidemiologic study of nearly 6 million births in 23 Eurocat registries. *Am J Med Genet A*. 2007;143:528-37.
- [2] Tolarova MM, Cervenka J. Classification and birth prevalence of orofacial clefts. *Am J Med Genet*. 1998;75:126-37.
- [3] Cornel MC, Spreen JA, Meijer I, Spauwen PHM, Dhar BK, Kate LP ten. Epidemiologische gegevens over schisis in Noord-Nederland, 1981-1988. *Ned Tijdschr Geneeskd*. 1992;136:1658-62.
- [4] Stoll C, Alembik Y, Dott B, Roth MP. Associated malformations in cases with oral clefts. *Cleft Palate Craniofac J*. 2000;37:41-7.
- [5] Stanier P, Moore GE. Genetics of cleft lip and palate: syndromic genes contribute to the incidence of non-syndromic clefts. *Hum Mol Genet*. 2004;13 Spec No 1:R73-81.
- [6] Krapels IP, Vermeij-Keers C, Muller M, Klein A de, Steegers-Theunissen RP. Nutrition and genes in the development of orofacial clefting. *Nutrition reviews*. 2006;64:280-8.
- [7] Vermeij-Keers C. Craniofacial embryology and morphogenesis: normal and abnormal. In: Stricker M, Meulen JC van der, Raphael B, Mazzola R, Tolhurst DE, Murray JE, redacteurs. *Craniofacial Malformations*. Edinburgh: Churchill Livingstone; 1990. p. 27-60.
- [8] Luijsterburg AJM, Vermeij-Keers C. Recording and classification common oral clefts. In: Lilja J, redacteurs. *Transactions, The 9th International Congress on Cleft Palate and Related Craniofacial Anomalies*. Göteborg: Erlanders Novum; 2001. p. 243-50.
- [9] Boogaard MJ van den, Costa D de, Krapels IP, Liu F, Duijn C van, Sinke RJ, et al. The MSX1 allele 4 homozygous child exposed to smoking at periconception is most sensitive in developing nonsyndromic orofacial clefts. *Human genetics*. 2008;124:525-34.

- [10] Anthony S, Dorrepaal CA, Zijlstra AG, Verheij JBGM, Walle HEK de, Ouden AL den. Aangeboren afwijkingen in Nederland: gebaseerd op de landelijke verloskunde en neonatologie registraties. Leiden: TNO Kwaliteit van Leven, Preventie en Zorg; 2001.
- [11] Luijsterburg A, Vermeij-Keers C. NVSCA-registratie schisis. Jaarverslag 2006 van de Nederlandse Vereniging voor Schisis en Craniofaciale Afwijkingen. Publicatienr ISSN 1571-876X Volume 6. Rotterdam: Afdeling Plastische en Reconstructieve Chirurgie, Erasmus MC; 2008.
- [12] Exalto N, Cohen-Overbeek TE, van Adrichem LN, Oudesluijs GG, Hoozeboom AJ, Wildschut HI. Prenataal vastgestelde orofaciale schisis. Ned Tijdschr Geneesk. 2009;153.
- [13] Luijsterburg AJM, Vermeij-Keers C. Registratieformulier en -handleiding voor aangeboren afwijkingen van het hoofd/halsgebied. Publicatienr ISBN 90-76580-02-2. Rotterdam: Afdeling Plastische en Reconstructieve Chirurgie, Erasmus MC; 1999.
- [14] Silva Dalben G da. Termination of pregnancy after prenatal diagnosis of cleft lip and palate--possible influence on reports of prevalence. Oral surgery, oral medicine, oral pathology, oral radiology, and endodontics. 2009;107(6):759-62.
- [15] Oepkes D, Wierenga J. Recht op prenatale kennis. Med Contact. 2008;63:1296-98.
- [16] Walle HEK de, Jong-van den Berg LTW de. Ten years after the Dutch public health campaign on folic acid: the continuing challenge. European Journal of Clinical Pharmacology. 2008;64:539-43.
- [17] Veen FJ van der, Hagen JM van, Berkhof J, Don Griot JP. Regional underreporting of associated congenital anomalies in cleft patients in the Netherlands. Cleft Palate Craniofac J. 2006;43:710-4.
- [18] Mohangoo AD, Anthony S, Detmar SB, Buitendijk SE. Aangeboren afwijkingen in Nederland 1996-2006: gebaseerd op de landelijke verloskunde en neonatologie registraties. Rapportnummer KvL/JPB 2008.081. Leiden: TNO Kwaliteit van Leven, Preventie en Zorg; 2008.
- [19] Shaw WC, Brattstrom V, Molsted K, Prahl-Andersen B, Roberts CT, Semb G. The Eurocleft study: intercenter study of treatment outcome in patients with complete cleft lip and palate. Part 5: discussion and conclusions. Cleft Palate Craniofac J. 2005;42(1):93-8.
- [20] Anthony S, Jacobusse GW, Vermeij-Keers C, Weijerman ME, Wouwe JP van, Pal-de Bruin KM van der. Vergelijking van prevalenties uit de LVR/LNR registratie met afwijking specifieke registraties. In: Anthony S, Dorrepaal SA, Kateman K, Pal-de Bruin KM van der, redacteurs. Aangeboren afwijkingen in Nederland 1996-2003: gebaseerd op de landelijke verloskunde en neonatologie registraties Leiden: TNO Kwaliteit van Leven, Preventie en Zorg; 2005. p. 41-59.

A Aantal geregistreerde aangeboren afwijkingen in de perinatale deelregistraties (LVR1, LVR2 en LNR)

A.1 Inventarisatie van de afzonderlijke registraties

Tabel A1 toont het totale aantal pasgeborenen, gebaseerd op het geëxtrapoleerde landelijk gekoppelde LVR/LNR-bestand, het totale aantal geregistreerde geborenen per perinatale deelregistratie en het totale aantal geregistreerde geborenen met een aangeboren afwijking per perinatale deelregistratie gedurende de jaren 1997-2007. Binnen de afzonderlijke registraties zijn de mogelijke dubbele registraties per geborene verwijderd. Een geborene kan nog wel in meer dan één registratie voorkomen. Deze dubbele registraties worden eruit gehaald wanneer de drie perinatale deelregistraties worden samengevoegd tot één landelijk LVR/LNR-bestand, zoals beschreven in hoofdstuk twee van dit rapport.

Tabel A1. Het aantal geregistreerde geboren en het aantal geregistreerde geboren met een aangeboren afwijking in de drie perinatale deelregistraties.

	1998	1997	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007
Aantal pasgeborenen ¹	201.620	194.663	202.649	208.959	204.880	204.284	202.429	195.994	189.837	186.292	183.028
LVR1											
Aantal geregistreerde geboren ²	151.792	139.910	152.672	154.190	155.070	160.912	168.178	159.779	162.924	166.950	166.430
	(75,3)	(71,9)	(75,3)	(73,8)	(75,7)	(78,8)	(83,1)	(81,5)	(85,8)	(89,6)	(90,9)
Aantal geregistreerde geboren met een aangeboren afwijking ³	3.196	2.951	3.140	3.182	2.957	2.601	2.423	2.139	2.131	2.074	1.968
	(2,1)	(2,1)	(2,1)	(2,1)	(1,9)	(1,6)	(1,4)	(1,3)	(1,3)	(1,2)	(1,2)
LVR2											
Aantal geregistreerde geboren ²	117.340	110.200	115.080	124.603	124.967	122.783	125.069	121.327	118.441	119.501	118.781
	(58,2)	(56,6)	(56,8)	(59,6)	(61,0)	(60,1)	(61,8)	(61,9)	(62,3)	(64,1)	(64,9)
Aantal geregistreerde geboren met een aangeboren afwijking ³	1.891	1.860	1.894	1.694	1.488	1.372	1.400	1.541	1.881	2.206	2.182
	(1,6)	(1,7)	(1,6)	(1,4)	(1,2)	(1,1)	(1,1)	(1,3)	(1,6)	(1,8)	(1,8)
LNR											
Aantal geregistreerde geboren ²	22.009	21.587	25.774	30.063	28.153	29.969	33.054	31.224	33.965	32.258	31.925
	(10,9)	(11,1)	(12,7)	(14,4)	(13,7)	(14,7)	(16,3)	(15,9)	(17,9)	(17,3)	(17,4)
Aantal geregistreerde geboren met een aangeboren afwijking ³	1.801	1.887	2.004	2.207	2.107	2.241	2.251	2.199	2.327	2.173	2.200
	(8,2)	(8,7)	(7,8)	(7,3)	(7,5)	(7,5)	(6,8)	(7,0)	(6,9)	(6,7)	(6,9)

¹ Aantal pasgeborenen uit het landelijk gekoppelde LVR/LNR-bestand inclusief extrapolatie voor niet-deelnemende zorgverleners.² Tussen haakjes staat het aantal als percentage van het totale aantal pasgeborenen.³ Tussen haakjes staat het aantal als percentage van het totale aantal geregistreerde geboren.

A.2 Aangeboren afwijkingen in de LVR1

In de LVR1 registreren verloskundigen zwangerschappen met een zwangerschapsduur van minstens 16 weken. Indien er een vermoeden bestaat op complicaties gedurende de zwangerschap of bevalling, wordt een zwangere over het algemeen van de eerste naar de tweede lijn verwezen. Hierdoor vinden er in de eerste lijn in principe alleen ongecompliceerde, “laagrisico”-bevallingen plaats. Het is daarom te verwachten dat vooral aangeboren afwijkingen die tijdens de zwangerschap niet tot complicaties leiden, bijvoorbeeld een lipspleet of verhemeltespleet, in de LVR1 zullen worden geregistreerd. Aangeboren afwijkingen die tijdens de zwangerschap tot complicaties leiden, zullen relatief weinig in de LVR1 worden geregistreerd, doordat deze vrouwen veelal verwezen worden naar de tweede lijn en daar in de LVR2 worden geregistreerd. Enkel in de gevallen waarin de verloskundige alsnog het kraambed begeleidt zou de afwijking ook door de verloskundige in de LVR1 opgenomen kunnen worden. Daarentegen zullen aangeboren afwijkingen die zich pas in de eerste levensdagen presenteren relatief veel in de LVR1 geregistreerd worden, doordat de verloskundige bij deze geborenen het kraambed veelal wel begeleidt. Hierbij kan gedacht worden aan een aangeboren hartafwijking die pas symptomen geeft als de ductus Botalli zich begint te sluiten. Dergelijke aangeboren afwijkingen zullen in de LVR2 minder worden geregistreerd.

Het aantal in de LVR1 geregistreerde geborenen is toegenomen van 139.910 in 1997 tot 166.430 in 2007, met het hoogste percentage geregistreerde geborenen in het jaar 2007 (90,9%; zie tabel A1). Het betreft hier een procentuele stijging van bijna 72% van alle pasgeborenen in 1997 naar bijna 91% van alle pasgeborenen in 2007.

Het aantal geborenen dat in de LVR1 geregistreerd werd met een aangeboren afwijking varieerde over de jaren 1997-2001 rond de 3000. Vanaf 2002 is een geleidelijke daling waarneembaar, van 2601 geregistreerde aangeboren afwijkingen in 2002 naar 1968 in 2007 (zie tabel A1). Ook is gekeken naar het aantal in de LVR1 geregistreerde geborenen met een aangeboren afwijking als percentage van het aantal in de LVR1 geregistreerde geborenen. In 1997 was dit percentage 2,1%. Gedurende de jaren 1997-2000 is dit percentage ongeveer gelijk gebleven en daarna geleidelijk gedaald tot 1,2% in de jaren 2006 en 2007.

Een verklaring voor deze daling kan zijn dat meer vrouwen de zwangerschapszorg in de eerste lijn beginnen. Tegelijkertijd is het aantal vrouwen dat tijdens de zwangerschap of bevalling wordt verwezen naar de tweede lijn toegenomen in de afgelopen jaren. Hierdoor wordt per saldo minder vaak eerstelijnszorg tijdens de bevalling gegeven en wordt een deel van deze vrouwen niet meer terug gezien door de verloskundige tijdens het kraambed. De verloskundige heeft daardoor minder informatie over geconstateerde aangeboren afwijkingen bij het kind. Dit zou kunnen leiden tot een daling in het aantal geregistreerde geborenen met een aangeboren afwijking.

In tabel A2 zijn de aangeboren afwijkingen weergegeven die in de LVR1 geregistreerd zijn. Hierin is te zien dat naast het aantal geregistreerde geborenen met een aangeboren afwijking ook het aantal geregistreerde geborenen met meerdere aangeboren afwijkingen een dalende tendens vertoont vanaf het jaar 2000. Vanaf het jaar 2001 is voor de chromosomale, syndromale en diverse aangeboren afwijkingen een dalende trend in het aantal (geborenen met) geregistreerde aangeboren afwijkingen waarneembaar.

A.3 Aangeboren afwijkingen in de LVR2

De LVR2 bevat door gynaecologen geregistreerde gegevens over zwangerschappen en bevallingen vanaf 16 weken zwangerschapsduur. In tabel A1 is te zien dat het aantal geregistreerde geborenen in de jaren 2005-2007 in de LVR2 lager is dan in de jaren 2000-2004. Dit wordt veroorzaakt door het lagere aantal pasgeborenen in de jaren 2005 tot en met 2007. Het aantal in de LVR2 geregistreerde geborenen als percentage van het aantal pasgeborenen is nog steeds stijgend, van circa 57% in 1997 naar circa 65% in 2007. Deze stijging kan deels verklaard worden door een hoger deelnamepercentage aan de LVR2. Het deelnamepercentage van de perifere gynaecologenpraktijken is namelijk gestegen van 90% in 1997 naar 98-100% in de jaren 2004-2007.

Het percentage geborenen dat in de LVR2 geregistreerd werd met een aangeboren afwijking is geleidelijk gedaald van 1,7% in 1997 naar 1,1% in 2002-2003 en vervolgens gestegen naar 1,8% in de jaren 2006 en 2007. Deze daling zou deels kunnen worden toegeschreven aan een toename in deelnamepercentage van niet-opleidingsziekenhuizen in de LVR2 en deels aan de hierboven beschreven toename in uit de eerste lijn verwezen zwangere vrouwen. Alle opleidingsziekenhuizen namen al tijdens de hele onderzoeksperiode deel aan de registratie. Vrouwen met een hoger risico op een kind met een aangeboren afwijking of een prenataal gediagnosticeerde aangeboren afwijking worden vaak naar een opleidingsziekenhuis verwezen en werden dus al in de LVR2 geregistreerd. Het deelnamepercentage van niet-opleidingsziekenhuizen is de afgelopen jaren gestegen. Hierdoor worden nu relatief meer vrouwen met een lager risico op aangeboren afwijkingen in de LVR2 geregistreerd. Daarnaast is er toename van het aantal verwijzingen van de eerste naar de tweede lijn. Wanneer de verwijzing plaatsvindt vanwege een andere reden dan het vermoeden op een aangeboren afwijking, betekent dit dat er meer vrouwen met een relatief lager risico op aangeboren afwijkingen van de eerste naar de tweede lijn worden verwezen. Hierdoor en door de toegenomen deelname van niet-opleidingsziekenhuizen zal het gemiddelde risico van alle vrouwen op een geborene met een aangeboren afwijking die in de tweede lijn bevallen afnemen.

In tabel A3 zijn de in de LVR2 geregistreerde specifieke aangeboren afwijkingen voor de jaren 1997-2007 weergegeven. Vergeleken met het jaar 2006, is in het jaar 2007 een hoger aantal (geborenen met) aangeboren afwijkingen van het centraal zenuwstelsel en een hoger aantal (geborenen met) aangeboren huidafwijkingen geregistreerd.

Voor de overige aangeboren afwijkingen van het orgaanstelsel chromosomale, syndromale en diverse aangeboren afwijkingen werden door één ziekenhuis 157 gevallen geregistreerd in het jaar 2007. Een ander ziekenhuis registreerde voor deze restgroep zeer hoge aantallen gedurende de jaren 2004-2006 (590, 425 en 513 respectievelijk voor de jaren 2004, 2005 en 2006). Beide ziekenhuizen rapporteerden deze restgroep in de andere jaren hooguit eenmaal. Ook in vergelijking met andere ziekenhuizen waren deze aantallen zeer onwaarschijnlijk. Dit berust hoogstwaarschijnlijk op een fout bij het invoeren van de LVR2 gegevens. Deze observatie is bij de stichting PRN gemeld. Voor elke rapportage werd besloten deze hoge aantallen overige aangeboren afwijkingen voor de analyses buiten beschouwing te laten.

Een ander ziekenhuis rapporteerde in het jaar 2006 574 lipspleten. Aangezien dit ziekenhuis in de andere jaren deze afwijking slechts 0 of 1 maal rapporteerde, werden deze 574 lipspleten eveneens buiten beschouwing gelaten. Ook dit aantal is zeer onwaarschijnlijk en berust hoogstwaarschijnlijk op een invoerfout in de LVR2. Deze observatie werd eveneens gemeld bij de stichting PRN.

Tabel A3 Aantal aangeboren afwijkingen in de LVR2 gedurende de jaren 1997-2007. Tussen haakjes wordt het totale aantal geborenen vermeld.

CODE	Registratiejaar	LVR2 1997	LVR2 1998	LVR2 1999	LVR2 2000	LVR2 2001	LVR2 2002	LVR2 2003	LVR2 2004	LVR2 2005	LVR2 2006	LVR2 2007
Aantal geregistreerde geborenen		110.200	117.340	115.080	124.603	124.967	122.783	125.069	121.327	118.441	119.501	118.781
Aantal geborenen met een aangeboren afwijking		1860	1891	1849	1694	1488	1372	1400	1540	1881	2206	2182
Aantal geborenen met meerdere aangeboren afwijkingen		338	307	248	270	205	212	207	193	189	192	171
1	Anencefalie	45	50	40	36	24	35	34	25	34	20	27
2	Microcefalie	21	17	17	14	15	15	18	17	12	13	15
3	Spina bifida occulta	14	13	12	16	16	10	6	9	13	31	21
4	Spina bifida aperta	58	48	56	47	42	33	30	38	36	31	41
5	Hydrocefalie	62	62	79	44	51	48	36	55	58	67	85
6	Meningo(myelo)cèle	9	12	5	11	9	12	13	9	14	14	8
7	Encefalocèle	9	17	17	9	8	10	6	5	9	17	7
9	Andere aangeboren afwijking centraal zenuwstelsel	65	49	52	48	54	39	49	39	40	70	78
Aantal aangeboren afwijkingen		283	268	278	225	219	202	192	197	216	263	282
Aantal geborenen met aangeboren afwijkingen		(240)	(223)	(237)	(193)	(187)	(177)	(168)	(176)	(192)	(236)	(260)
10	Microftalmie	0	1	1	2	4	1	3	1	1	2	1
11	Andere aangeboren afwijking ogen	23	13	17	20	18	8	10	17	6	4	11
12	Aangeboren afwijking oren	70	80	81	54	74	36	54	28	57	62	55
Aantal aangeboren afwijkingen		93	94	99	76	96	45	67	46	64	68	67
Aantal geborenen met aangeboren afwijkingen		(90)	(93)	(96)	(72)	(92)	(45)	(64)	(45)	(64)	(67)	(65)
20	Vitium cordis	94	112	90	110	93	84	99	125	155	159	162
21	Ontbrekende navelstrengarterie	116	116	96	101	79	78	73	86	106	123	122
29	Andere aangeboren vaatanomalieën	43	40	37	38	26	31	38	38	24	26	23
Aantal aangeboren afwijkingen		253	268	223	249	198	193	210	249	285	308	307
Aantal geborenen met aangeboren afwijkingen		(247)	(262)	(216)	(240)	(193)	(189)	(206)	(241)	(284)	(306)	(302)

Registratiejaar		LVR2	LVR2	LVR2	LVR2	LVR2	LVR2	LVR2	LVR2	LVR2	LVR2	LVR2	LVR2	LVR2	LVR2	LVR2	LVR2	LVR2
CODE	Aantal geregistreerde geboren	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007						
Aantal geboren met een aangeboren afwijking		110.200	117.340	115.080	124.603	124.967	122.783	125.069	121.327	118.441	119.501	118.781						
Aantal geboren met meerdere aangeboren afwijkingen		338	307	248	270	205	212	207	193	189	192	171						
41	Lipspleet met of zonder verhemeltespleet	85	108	88	95	48	46	45	56	67	80	79						
40	Verhemeltespleet zonder lipspleet	61	66	42	57	82	74	68	89	72	91	94						
42	Oesofagotracheale fistel	15	5	5	3	4	2	4	1	3	4	6						
43	Oesofagus atresie	29	26	15	15	21	24	14	22	23	28	12						
44	Overige darmatresie inclusief anusatresie	38	27	32	36	31	24	19	19	18	25	24						
49	Andere aangeboren afwijking spijsverteringsstelsel	78	74	73	69	57	66	66	53	55	87	78						
Aantal aangeboren afwijkingen		306	306	255	275	243	236	216	240	238	315	293						
Aantal geboren met aangeboren afwijkingen		(287)	(299)	(251)	(268)	(239)	(227)	(212)	(236)	(234)	(310)	(289)						
30	Choanaal atresie	4	3	5	3	3	5	3	3	9	5	5						
Overige aangeboren afwijkingen																		
31	ademhalingstelsel	31	14	26	18	20	17	15	22	20	18	29						
45	Hernia diafragmatica	31	29	20	30	21	9	24	29	24	38	27						
Aantal aangeboren afwijkingen		66	46	51	51	44	31	42	54	53	61	61						
Aantal geboren met aangeboren afwijkingen		(62)	(45)	(51)	(50)	(42)	(30)	(41)	(53)	(53)	(61)	(61)						
50	Hypospadie en epispadie	135	140	134	129	100	103	89	127	156	194	194						
59	Andere aangeboren afwijking urogenitaalstelsel	192	204	185	182	162	160	159	159	202	241	237						
Aantal aangeboren afwijkingen		327	344	310	311	262	263	248	286	358	435	431						
Aantal geboren met aangeboren afwijkingen		(327)	(344)	(316)	(308)	(262)	(261)	(247)	(285)	(355)	(432)	(430)						
60	Naevus pigmentosus	12	14	14	28	6	12	14	14	28	22	30						
61	Haemangioma cavernosum	3	9	6	20	6	3	9	6	20	12	19						
69	Andere aangeboren huidafwijking	48	34	34	44	44	48	34	34	44	58	71						

A.4 Aangeboren afwijkingen in de LNR

In de LNR worden gegevens geregistreerd van geboren en geboren die door een kinderarts of neonatoloog zijn opgenomen binnen 28 dagen na geboorte. Hierdoor worden vooral aangeboren afwijkingen geregistreerd waarvoor opname en nadere diagnostiek of behandeling noodzakelijk is. Voor ernstige aangeboren afwijkingen, waarvoor opname op een NICU nodig is, zou de registratie nagenoeg volledig moeten zijn, omdat alle NICU's aan de LNR deelnemen. Een ander deel van de aangeboren afwijkingen vereist chirurgische behandeling. Deze geboren worden vaak op een algemene kindergeneeskunde afdeling of op een chirurgische intensive care afdeling opgenomen. Aangeboren afwijkingen die direct bij de geboorte duidelijk zijn en waarvoor chirurgische behandeling nodig is, worden hierdoor lang niet altijd in de LNR geregistreerd. Een voorbeeld hiervan zijn geboren met een meningo(myelo)cèle, die vaak direct op een neurochirurgische afdeling worden opgenomen. Ook aangeboren afwijkingen die direct bij de geboorte letaal zijn, zoals anencefalie, worden niet of nauwelijks in de LNR geregistreerd. Hetzelfde geldt voor aangeboren afwijkingen waarvoor geen opname nodig is, zoals een geïsoleerde hypospadie. Van aangeboren afwijkingen waarbij behandeling op een algemene kindergeneeskunde afdeling volstaat, wordt naar schatting drievijfde van de aangeboren afwijkingen geregistreerd, omdat ongeveer 58% van de algemene ziekenhuizen aan de LNR deelneemt.

Het aantal geregistreerde geboren in de LNR is toegenomen van circa 20.000 in de jaren 1997 en 1998 naar circa 32.000 in de jaren 2006 en 2007 (zie tabel A1). In de jaren 1997-1998 was het percentage geregistreerde geboren in de LNR circa 11% van alle pasgeborenen. Dit percentage is gestegen naar circa 17% in de jaren 2006 en 2007. Deze procentuele toename kan slechts voor een klein deel verklaard worden door een toename van het aantal deelnemende ziekenhuizen. Mogelijk spelen andere factoren hierbij ook een rol zoals de hogere leeftijd van de zwangere, de toename van vruchtbaarheidsbehandelingen en de toename van zwangere vrouwen van niet-Nederlandse afkomst. Het hoogste percentage (aantal) geboren werd geregistreerd in het jaar 2005 namelijk 17,9% (33.965).

Het percentage geboren met een geregistreerde aangeboren afwijking in de LNR is gedaald van 8,7% in het jaar 1997 (het jaar waarin de LNR-registratie werd aangepast) naar 7,5% in de jaren 2001-2001 naar circa 7% in de jaren 2003-2007 (zie tabel A1). De bovengenoemde factoren kunnen de geobserveerde stijging van het totale aantal geregistreerde geboren in de LNR verklaren en de daarmee samenhangende geobserveerde daling van het totale aantal geboren met een geregistreerde aangeboren afwijking als percentage van het totale aantal geregistreerde geboren. De hierboven genoemde factoren zullen namelijk vooral een toename veroorzaken in het aantal wegens vroeggeboorte opgenomen geboren.

In tabel A4 zijn de in de LNR geregistreerde aangeboren afwijkingen per orgaanstelsel weergegeven voor de periode 1997-2007. Door de verbeterde registratiemogelijkheid sinds 1997 is de mate van detaillering van de registratie toegenomen. Er wordt minder in hoofdgroepen en meer met een specifieke code geregistreerd.

CODE	Registratiejaar	LNR	LNR	LNR	LNR	LNR	LNR	LNR	LNR	LNR	LNR	LNR	LNR	LNR	LNR	LNR	LNR	LNR
	Aantal geregistreerde geboren	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007						
	Aantal geboren met een aangeboren afwijking	21.587	22.009	25.774	30.063	28.153	29.969	33.054	31.224	33.965	32.258	31.925						
	Aantal geboren met meerdere aangeboren afwijkingen	1887	1801	2004	2207	2107	2241	2251	2199	2327	2173	2200						
	Aantal geboren met meerder aangeboren afwijkingen	481	476	522	543	528	527	541	541	547	459	456						
2600	Coarctatio aortae (alle aortaboog afwijkingen)	32	25	42	49	48	55	57	47	50	36	33						
2700	Tricuspidalis atresie/stenose	5	8	8	11	13	6	7	12	11	12	10						
2800	Gecompleceerd vitium	68	70	62	96	85	66	83	85	106	82	70						
2900	Overige aangeboren afwijking hart en bloedvaten	174	152	174	188	166	211	217	186	214	180	170						
	Aantal aangeboren afwijkingen	633	590	670	753	691	746	808	765	820	707	668						
	Aantal geboren met aangeboren afwijkingen	(523)	(491)	(540)	(575)	(546)	(601)	(641)	(603)	(642)	(580)	(548)						
3000	Spijverteringsstelsel	4	5	9	13	8	3	7	8	5	8	8						
3100	Lipspleet met of zonder verhemeltespleet	71	57	68	79	73	83	87	73	75	69	77						
3200	Verhemeltespleet zonder lipspleet	35	33	27	40	48	38	55	40	43	44	35						
3300	Oesofagus atresie/stenose/fistel	52	49	53	45	54	55	47	42	50	46	42						
3400	Atresie dunne darm	33	27	25	30	44	47	32	26	25	32	32						
3500	Atresie dikke darm/anus	36	44	39	41	34	40	38	30	28	39	31						
3600	Morbus Hirschsprung	12	11	14	25	9	13	8	8	10	12	17						
3700	Malrotatie/volvulus	28	20	17	23	22	17	21	26	25	12	20						
3900	Overige aangeboren afwijkingen spijsverteringsstelsel	77	67	65	69	66	88	58	74	73	70	71						
	Aantal aangeboren afwijkingen	348	313	317	365	358	384	353	327	334	332	333						
	Aantal geboren met aangeboren afwijkingen	(312)	(285)	(286)	(338)	(331)	(357)	(321)	(301)	(315)	(300)	(309)						
4000	Ademhalingsstelsel	1	5	5	4	1	2	4	4	3	2	4						
4100	Choanaal atresie	15	12	16	7	19	12	23	11	16	8	12						
4200	Aangeboren afwijkingen trachea	19	11	15	14	12	12	11	6	12	7	7						
4300	Longhypoplasie	54	56	53	40	41	38	42	40	44	30	48						
4400	Congenitaal lobair emfyseem	2	1	1	2	2	2	0	1	3	1	1						
4500	Cysteuze adenoïde malformatie	3	4	4	2	1	4	3	9	8	10	10						
4600	Hydro/chylo thorax	12	10	11	10	7	10	6	14	14	10	9						

[illegible]

Registratiejaar		LNR	LNR	LNR	LNR	LNR	LNR	LNR	LNR	LNR	LNR	LNR	LNR	LNR	LNR	LNR	LNR	LNR
CODE	Aantal geregistreerde geboren	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007						
Aantal geboren met een aangeboren afwijking		21.587	22.009	25.774	30.063	28.153	29.969	33.054	31.224	33.965	32.258	31.925						
Aantal geboren met meerdere aangeboren afwijkingen		1887	1801	2004	2207	2107	2241	2251	2199	2327	2173	2200						
Aantal geboren met meerdere aangeboren afwijkingen		481	476	522	543	528	527	541	541	547	459	456						
6210	Gastroschisis	5	11	10	7	16	8	9	15	16	16	9						
6220	Omfalocèle	19	16	22	11	16	19	16	25	21	25	14						
6230	Hernia umbilicalis	15	15	20	21	25	14	14	20	14	4	12						
6240	Hernia inguinalis	83	63	65	51	46	59	48	67	41	38	45						
6290	Overige aangeboren afwijkingen buikwand	8	8	8	6	10	9	10	5	10	3	9						
Aantal aangeboren afwijkingen		239	209	247	203	221	226	206	235	226	184	212						
Aantal geboren met aangeboren afwijkingen		(229)	(198)	(241)	(192)	(212)	(213)	(198)	(226)	(218)	(184)	(205)						
7000	Skelet en spierstelsel	10	9	24	40	23	14	26	21	16	19	23						
7100	Polydactylie	30	39	40	44	57	43	48	52	60	46	61						
7200	Syndactylie	39	48	45	37	29	47	49	41	40	30	33						
7310	Reduciedefiniteit armen	4	6	15	18	19	11	18	16	16	5	13						
7320	Reduciedefiniteit benen	0	6	12	8	5	6	6	8	3	2	2						
7400	Heupluxatie	25	18	23	12	18	17	21	16	13	13	13						
7500	Standafwijking voeten (niet redresseerbaar)	102	91	106	111	100	94	94	108	93	109	92						
7600	Overige aangeboren afwijkingen extremiteten	58	39	67	56	54	57	65	54	61	56	63						
7700	Aangeboren bot -/skeletafwijking	54	42	62	53	43	39	49	50	62	51	34						
7900	Overige aangeboren afwijkingen skelet en spierstelsel	50	38	41	62	48	44	55	48	42	27	44						
Aantal aangeboren afwijkingen		372	336	435	441	396	372	431	414	406	358	378						
Aantal geboren met aangeboren afwijkingen		(323)	(277)	(361)	(385)	(340)	(328)	(367)	(362)	(352)	(321)	(349)						
8000	Multipel/syndromale afwijking	1	1	10	10	15	6	2	6	6	5	7						
8100	Chromosomale afwijking	33	15	6	6	11	8	12	5	5	19	4						
8110	Trisomie 13	3	4	7	12	10	5	13	7	5	4	4						
8120	Trisomie 18	1	6	13	19	16	13	16	15	19	14	15						
8130	Trisomie 21 (Downsyndroom)	75	81	99	117	122	137	117	109	125	106	106						

Registratiejaar	LNR	LNR	LNR	LNR	LNR	LNR	LNR	LNR	LNR	LNR	LNR	LNR	LNR	LNR	LNR	LNR	LNR
CODE	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007						
Aantal geregistreerde geboren	21.587	22.009	25.774	30.063	28.153	29.969	33.054	31.224	33.965	32.258	31.925						
Aantal geboren met een aangeboren afwijking	1887	1801	2004	2207	2107	2241	2251	2199	2327	2173	2200						
Aantal geboren met meerdere aangeboren afwijkingen	481	476	522	543	528	527	541	541	547	459	456						
8140 Andere numerieke chromosomale afw. (aantal)	3	11	3	12	13	14	18	12	15	3	7						
8190 Overige chromosomale afw. (afw. structuur)	20	26	13	23	26	17	21	21	17	19	20						
8200 Dysmorfie (uitwendig)	29	50	93	61	59	73	69	77	68	85	67						
8300 Situs inversus	9	4	4	8	7	6	9	8	7	1	5						
8400 Multipele afwijkingen, geen syndroom	37	26	31	32	38	36	38	29	37	29	27						
8500 Multipele afwijkingen, wel syndroom	36	39	44	53	62	55	49	54	51	39	30						
8900 Overige multipele/syndromale afwijkingen	35	28	20	22	24	29	26	20	30	29	22						
Aantal aangeboren afwijkingen	399	390	363	385	204	282	291	343	385	353	314						
Aantal geboren met aangeboren afwijkingen	(363)	(350)	(339)	(348)	(200)	(249)	(256)	(310)	(348)	(333)	(297)						
9000 Overige aangeboren afw. (met anatomische afw.)	68	33	18	41	40	31	22	32	38	18	30						
9100 Endocrinologische afwijking	2	9	6	9	4	5	4	2	5	8	8						
9110 Hypothyreoïdie	21	15	17	17	10	24	20	18	15	14	7						
9120 Andere endocrinologische afwijking	0	1	5	5	4	9	5	5	7	5	6						
9200 Inborn errors	18	14	7	8	15	7	16	16	15	10	9						
9210 1 vgl. Saudubray (verhoogde ketonen)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1						
9220 2 vgl. Saudubray (verhoogde ketonen en acidose)	0	0	2	0	0	0	1	1	1	1	1						
9230 3 vgl. Saudubray (verhoogde lactaat en acidose)	0	2	3	1	0	3	2	1	2	1	2						
4 vgl. Saudubray (verhoogde ketonen, ammoniak en acidose)	1	0	3	1	0	0	1	0	1	0	0						
9240																	
9250 5 vgl. Saudubray (hypoglycemie en hepatomegalie)	2	1	2	0	1	0	0	2	0	1	0						
9290 Overige inborn errors	1	2	9	5	7	5	6	4	2	5	6						
9300 Aangeboren maligniteit	2	0	2	1	3	4	0	1	3	2	2						
9310 Hematologische maligniteit	0	0	1	1	1	1	0	2	0	2	1						
9390 Overige aangeboren maligniteiten	0	1	0	3	3	3	0	1	1	0	0						

Registratiejaar		LNR	LNR	LNR	LNR	LNR	LNR	LNR	LNR	LNR	LNR	LNR	LNR	LNR	LNR	LNR	LNR
CODE	Aantal geregistreerde geboren	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007					
Aantal geboren met een aangeboren afwijking		21.587	22.009	25.774	30.063	28.153	29.969	33.054	31.224	33.965	32.258	31.925					
Aantal geboren met meerdere aangeboren afwijkingen		1887	1801	2004	2207	2107	2241	2251	2199	2327	2173	2200					
9900 Overige aangeboren afwijkingen		481	476	522	543	528	527	541	541	547	459	456					
Aantal aangeboren afwijkingen		25	46	63	73	59	84	74	76	68	49	87					
Aantal geboren met aangeboren afwijkingen		140	124	138	165	147	176	152	161	158	116	160					
		(139)	(121)	(135)	(161)	(146)	(173)	(149)	(151)	(157)	(113)	(159)					

B Aantal geregistreerde aangeboren afwijkingen in het landelijk gekoppelde LVR/LNR-bestand

B.1 Aangeboren afwijkingen in het landelijk gekoppelde LVR/LNR-bestand

In het landelijk gekoppelde LVR/LNR-bestand worden specifieke aangeboren afwijkingen per pasgeborene één keer geteld, ook als ze in meerdere registraties voorkomen. Bovendien kunnen door het samenvoegen een groot aantal niet nader omschreven of als overige gecodeerde aangeboren afwijkingen uit de LVR vervangen worden door een specifiekere omschreven diagnose wanneer deze door een kinderarts of neonatoloog is vastgesteld en in de LNR geregistreerd is. Zo kunnen bijvoorbeeld vitium cordis en overige aangeboren afwijkingen van het spijsverteringsstelsel uit de LVR respectievelijk vervangen worden door tetralogie van Fallot of malrotatie/volvulus uit de LNR.

Het effect van veranderingen in één van de registraties zoals het effect van het veranderen van de registratiewijze in de LNR vanaf 1997 blijft ook in het gecombineerde bestand zichtbaar. Door het samenvoegen van de registraties is het effect minder uitgesproken. Zo wordt de daling in het aantal aangeboren afwijkingen in de LVR1 door het samenvoegen met de LVR2 deels ondervangen. Door de stijging in het aantal verwijzingen van de eerste naar de tweede lijn, worden afwijkingen die eerst door de verloskundige in de LVR1 werden geregistreerd nu door de gynaecoloog in de LVR2 geregistreerd. Ook als de pasgeborene door de kinderarts of neonatoloog wordt opgenomen zal de betreffende afwijking nog wel in de LNR kunnen worden geregistreerd. In de twee laatste gevallen kan de betreffende afwijking dus toch nog in het landelijke LVR/LNR-bestand terechtkomen. Een daling in één van de registraties kan dus gedeeltelijk “opgevangen” worden door de andere registraties.

In de LVR1 is het percentage geregistreerde geborenen met een aangeboren afwijking in het jaar 2007 gelijk aan het jaar 2006 (zie tabel A1); dit percentage is vanaf het jaar 1997 van 2,1% gedaald naar 1,2% in de jaren 2006 en 2007. Ook in de LVR2 is het percentage geregistreerde geborenen met een aangeboren afwijking in het jaar 2007 gelijk aan het jaar 2006 (zie tabel A1); dit percentage is vanaf het jaar 1997 van 1,7% gedaald naar 1,1% in de jaren 2002 en 2003 en daarna gestegen naar 1,8% in de jaren 2006 en 2007. Binnen de LNR is het percentage geregistreerde geborenen met een aangeboren afwijking vanaf het jaar 1997 van 8,7% gedaald naar 7,5% in de jaren 2001 en 2002. In de periode 2003-2007 fluctueert dit percentage rond 7% (zie tabel A1).

In het landelijk gekoppelde LVR/LNR-bestand werden 4757 geborenen geregistreerd met één of meerdere aangeboren afwijkingen in het jaar 2007 (2,8%). Dit percentage is vergelijkbaar met het jaar 2006 (2,8 vs. 2,7%; $p = 0,669$). Voor vier orgaanstelsels werd een hoger aantal aangeboren afwijkingen geregistreerd in 2007 ten opzichte van 2006 namelijk het centraal zenuwstelsel en zintuigen, het ademhalingsstelsel, het orgaanstelsel huid en buikwand en het skelet en spierstelsel.

Tabel B. Aantal geborenen met één of meerdere aangeboren afwijkingen in het landelijk gekoppelde LVR/LNR-bestand gedurende de jaren 1997-2007.

	LVR/LNR	LVR/LNR	LVR/LNR	LVR/LNR	LVR/LNR	LVR/LNR	LVR/LNR	LVR/LNR	LVR/LNR	LVR/LNR	LVR/LNR	LVR/LNR	LVR/LNR	LVR/LNR	LVR/LNR	LVR/LNR	LVR/LNR	LVR/LNR	LVR/LNR
Registratiejaar	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007								
Aantal geborenen	170.169	181.181	178.956	186.802	185.524	183.727	186.425	178.185	174.795	174.675	171.624								
Aantal met een aangeboren afwijking	4888	5044	5081	5177	4880	4619	4601	4441	4720	4800	4757								
Percentage met een aangeboren afwijking	2,9	2,8	2,8	2,8	2,6	2,5	2,5	2,5	2,7	2,7	2,8								
Aantal met meerdere aangeboren afwijkingen	914	910	935	924	855	828	801	764	809	768	753								
Percentage met meerdere aangeboren afwijkingen	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,4	0,4	0,5	0,4	0,4								

Tabel B1. Aantal aangeboren afwijkingen in het centraal zenuwstelsel en zintuigen gebaseerd op het landelijk gekoppelde LVR/LNR-bestand gedurende de jaren 1997-2007.

[illegible]

¹ Alleen in de LNR geregistreerd; ² In de LNR en LVR2 geregistreerd; ³ In de LNR en LVR1 geregistreerd; ⁴ Wordt vanaf 1997 in de LNR geregistreerd.

Tussen haakjes wordt het aantal geborenen vermeld.

Tabel B2. Aantal aangeboren afwijkingen in het orgaanstelsel hart en bloedvaten gebaseerd op het landelijk gekoppelde LVR/LNR-bestand gedurende de jaren 1997-2007.

[illegible]

¹ Alleen in de LNR geregistreerd; ² In de LNR en LVR1 geregistreerd; ³ In de LNR en LVR2 geregistreerd; ⁴ Wordt vanaf 1997 in de LNR geregistreerd.

Tussen haakjes wordt het aantal geborenen vermeld.

Tabel B3. Aantal aangeboren afwijkingen in het spijsverteringsstelsel gebaseerd op het landelijk gekoppelde LVR/LNR-bestand gedurende de jaren 1997-2007.

[illegible]

¹ Alleen in de LNR geregistreerd; ² In de LNR en LVR2 geregistreerd; ³ In de LNR en LVR1 geregistreerd; ⁴ Wordt vanaf 1997 in de LNR geregistreerd.

Tussen haakjes wordt het aantal geborenen vermeld.

Tabel B4. Aantal aangeboren afwijkingen in het ademhalingsstelsel gebaseerd op landelijk gekoppelde LVR/LNR-bestand gedurende de jaren 1997-2007.

[illegible]

¹ Alleen in de LNR geregistreerd; ² In de LNR en LVR2 geregistreerd; ³ In de LNR en LVR1 geregistreerd; ⁴ Wordt vanaf 1997 in de LNR geregistreerd.

Tussen haakjes wordt het aantal geborenen vermeld.

Tabel B5. Aantal aangeboren afwijkingen in het urogenitaalstelsel gebaseerd op het landelijk gekoppelde LVR/LNR-bestand gedurende de jaren 1997-2007.

	LVR/LNR	LVR/LNR	LVR/LNR	LVR/LNR	LVR/LNR	LVR/LNR	LVR/LNR	LVR/LNR	LVR/LNR	LVR/LNR	LVR/LNR	LVR/LNR	LVR/LNR	LVR/LNR	LVR/LNR	LVR/LNR	LVR/LNR	LVR/LNR	LVR/LNR
	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007								
	170.169	181.181	178.956	186.802	185.524	183.727	186.425	178.185	174.795	174.675	171.624								
Aangeboren afwijking urogenitaalstelsel ¹	9	5	14	17	8	10	10	7	8	10	21								
Hypospadie en/of epispadie	333	401	387	416	375	382	364	354	384	398	407								
Niet-scrotale testis ³	151	167	148	143	154	114	126	93	86	120	76								
Exstrofia vesicae ¹	1	2	4	1	6	2	9	1	4	1	4								
Nieragenesie ³	39	37	49	42	27	30	21	13	20	21	22								
Cystenier ¹	30	22	10	23	21	27	19	16	34	37	17								
Obstructieve uropathie ¹	44	38	37	43	61	71	62	57	72	64	66								
Onduidelijk geslacht ^{1,4}	5	5	11	5	6	9	14	9	10	10	13								
Overige aangeboren afwijkingen	545	607	542	624	593	555	535	517	574	588	535								
Aantal aangeboren afwijkingen	1157	1284	1202	1314	1251	1200	1160	1067	1192	1249	1161								
Aantal geboren met aangeboren afwijkingen	(1087)	(1214)	(1131)	(1257)	(1197)	(1147)	(1108)	(1027)	(1133)	(1213)	(1131)								

¹ Alleen in de LNR geregistreerd; ² In de LNR en LVR1 geregistreerd; ³ In de LNR en LVR2 geregistreerd; ⁴ Wordt vanaf 1997 in de LNR geregistreerd.

Tussen haakjes wordt het aantal geboren vermeld.

Tabel B6. Aantal aangeboren afwijkingen in het orgaanstelsel huid en buikwand gebaseerd op het landelijk gekoppelde LVR/LNR-bestand gedurende de jaren 1997-2007.

	LVR/LNR	LVR/LNR	LVR/LNR	LVR/LNR	LVR/LNR	LVR/LNR	LVR/LNR	LVR/LNR	LVR/LNR	LVR/LNR	LVR/LNR	LVR/LNR	LVR/LNR	LVR/LNR	LVR/LNR	LVR/LNR	LVR/LNR	LVR/LNR	LVR/LNR
	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007								
	170.169	181.181	178.956	186.802	185.524	183.727	186.425	178.185	174.795	174.675	171.624								
Aangeboren afwijking huid en buikwand ³	214	221	240	220	211	153	168	152	150	138	121								
Aangeboren afwijking huid ^{1,4}	31	13	14	10	10	11	9	8	5	11	13								
Haemangioom	74	82	76	59	55	39	55	45	57	31	43								
Naevus pigmentosus ⁴	72	80	58	63	70	51	51	52	64	69	69								
Overige aangeboren huidafwijkingen ²	83	79	109	93	74	102	76	76	99	103	119								
Aangeboren afwijking buikwand ^{1,4}	0	0	1	1	1	0	0	1	0	0	1								
Gastroschisis ¹	4	7	7	4	15	7	7	13	15	13	7								
Omfalocèle ¹	17	14	18	10	16	17	15	24	18	22	11								
Hernia umbilicalis ¹	13	14	17	20	21	8	8	20	12	4	10								
Hernia inguinalis ¹	70	56	59	47	35	51	44	57	38	32	41								
Overige aangeboren buikwandafwijkingen ¹	7	6	7	3	9	7	9	3	8	3	6								
Aantal aangeboren afwijkingen	585	572	606	530	517	446	442	451	466	426	441								
Aantal geboren met aangeboren afwijkingen	(568)	(554)	(590)	(516)	(498)	(432)	(428)	(436)	(454)	(420)	(427)								

¹ Alleen in de LNR geregistreerd; ² In de LNR en LVR1 geregistreerd; ³ In de LNR en LVR1 geregistreerd; ⁴ Wordt vanaf 1997 in de LNR geregistreerd.

Tussen haakjes wordt het aantal geboren vermeld.

Tabel B7. Aantal aangeboren afwijkingen in het skelet en spierstelsel in het landelijk gekoppelde LVR/LNR-bestand gedurende de jaren 1997-2007.

	LVR/LNR	LVR/LNR	LVR/LNR	LVR/LNR	LVR/LNR	LVR/LNR	LVR/LNR	LVR/LNR	LVR/LNR	LVR/LNR	LVR/LNR	LVR/LNR	LVR/LNR	LVR/LNR	LVR/LNR	LVR/LNR	LVR/LNR	LVR/LNR	LVR/LNR
	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007								
	170.169	181.181	178.956	186.802	185.524	183.727	186.425	178.185	174.795	174.675	171.624								
Aangeboren afwijking skelet en spierstelsel ¹	9	6	15	19	13	9	13	20	11	12	17								
Polydactylie	170	176	203	198	173	161	157	166	196	162	199								
Syndactylie	115	125	126	124	88	110	104	113	111	105	111								
Reductiedeformiteit armen en/of benen ²	9	16	24	27	22	13	23	25	26	11	24								
Heupluxatie	59	71	64	43	45	33	39	35	28	29	36								
Pes equinovarus zonder neuraal buisdefect	251	262	261	236	237	207	237	229	211	243	218								
Overige aangeboren afwijking	459	459	471	495	470	414	386	389	391	358	350								
Aantal aangeboren afwijkingen	1072	1115	1164	1142	1048	947	959	977	974	920	955								
Aantal geboren met aangeboren afwijkingen	(981)	(994)	(1049)	(1033)	(959)	(871)	(882)	(889)	(883)	(842)	(878)								

¹ Alleen in de LNR geregistreerd; ² In de LNR en LVR2 geregistreerd; ³ In de LNR en LVR1 geregistreerd; ⁴ Wordt vanaf 1997 in de LNR geregistreerd.

Tussen haakjes wordt het aantal geboren vermeld.

C Aantal aangeboren afwijkingen in Nederland

Berekend na extrapolatie voor niet-registrerende zorgverleners.

Tabel C1. Geëxtrapoleerde aantallen aangeboren afwijkingen in het centraal zenuwstelsel en zintuigen.

Registratiejaar	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007
Aantal geboren	194.663	201.620	202.649	208.959	204.880	204.284	202.429	195.994	189.837	186.292	183.028
Aangeboren afwijking centraal zenuwstelsel en zintuigen ^{1,4}	1	3	11	5	5	0	14	10	7	9	16
Aangeboren afwijking centraal zenuwstelsel ¹	8	6	25	12	25	23	16	24	27	13	14
Anencefalie	85	75	66	58	49	67	49	28	43	30	33
Microcefalie	75	75	82	77	65	79	76	74	70	80	59
Spina bifida en meningo(myelo)cèle	157	140	136	132	119	106	93	93	103	104	103
Encefalocèle ²	13	19	20	12	11	13	11	5	12	19	7
Neuromusculaire ziekte ¹	13	6	9	11	14	14	7	10	7	16	8
Hydrocefalie/holoprosencefalie zonder neuraal buisdefect	78	77	97	70	70	62	41	78	72	63	87
Overige aangeboren afwijkingen centraal zenuwstelsel	172	167	178	166	162	133	147	128	144	170	165
Aangeboren afwijking zintuigen ^{1,4}	2	1	3	11	8	5	4	9	9	6	8
Microftalmie ^{2,4}	0	2	4	12	5	5	7	6	3	11	4
Overige aangeboren afwijkingen ogen ²	53	36	48	53	34	30	40	48	31	35	34
Aangeboren afwijkingen oren ²	146	141	150	118	117	125	164	144	147	133	140
Overige aangeboren afwijkingen zintuigen ^{1,4}	2	2	7	6	7	7	9	3	3	7	11
Aantal aangeboren afwijkingen	805	750	836	743	691	669	678	660	678	696	689

¹ Alleen in de LNR geregistreerd; ² In de LNR en LVR2 geregistreerd; ³ In de LNR en LVR1 geregistreerd; ⁴ Wordt vanaf 1997 in de LNR geregistreerd.

Tabel C2. Geëxtrapoleerde aantallen aangeboren afwijkingen in het orgaanstelsel hart en bloedvaten.

Registratiejaar	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007
Aantal geborenen	194.663	201.620	202.649	208.959	204.880	204.284	202.429	195.994	189.837	186.292	183.028
Aangeboren afwijking hart en bloedvaten	140	166	146	142	124	115	117	129	144	173	140
Ontbrekende navelstrengarterie	392	372	346	392	339	342	316	302	342	362	352
Transpositie van de grote vaten ¹	21	17	31	21	28	24	34	23	27	19	23
Tetralogie van Fallot ¹	19	13	30	25	21	31	28	19	25	23	28
Ventrikel septum defect ¹	154	128	143	128	109	139	153	186	183	161	134
Hypoplastisch linker hart syndroom ¹	14	13	14	24	17	20	20	25	17	20	10
Coarctatio aortae ¹	14	8	11	16	16	18	18	17	18	11	9
Tricuspidalis atresie/stenose ¹	3	2	1	0	5	0	2	5	1	2	6
Gecompliceerde hartafwijking	67	83	73	110	97	82	101	99	101	87	77
Overige aangeboren afwijkingen hart en bloedvaten	371	354	346	371	306	325	338	275	211	280	281
Aantal aangeboren afwijkingen	1195	1156	1141	1229	1062	1097	1127	1080	1069	1138	1060

¹ Alleen in de LNR geregistreerd; ² In de LNR en LVR2 geregistreerd; ³ In de LNR en LVR1 geregistreerd; ⁴ Wordt vanaf 1997 in de LNR geregistreerd.

Tabel C3. Geëxtrapoleerde aantallen aangeboren afwijkingen in het spijsverteringsstelsel.

Registratiejaar	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007
Aantal geboren	194.663	201.620	202.649	208.959	204.880	204.284	202.429	195.994	189.837	186.292	183.028
Aangeboren afwijking spijsverteringsstelsel ¹	2	3	10	7	6	0	6	5	5	6	8
Lipspleet met of zonder verhemeltespleet	225	237	260	240	234	221	220	208	181	184	196
Verhemeltespleet zonder lipspleet	123	113	84	104	121	100	126	97	115	137	116
Oesofagus atresie/stenose/fistel ²	61	57	54	43	53	50	46	47	56	50	40
Darm/anus atresie	105	90	93	98	96	100	76	67	74	81	73
Ziekte van Hirschsprung ¹	6	11	17	18	7	12	9	8	10	9	17
Malrotatie/volvulus ¹	26	16	17	18	18	18	17	16	22	12	15
Overige aangeboren afwijkingen spijsverteringsstelsel	249	226	233	220	198	213	181	167	158	189	187
Aantal aangeboren afwijkingen	797	753	768	748	733	714	681	615	621	668	652

¹ Alleen in de LNR geregistreerd; ² In de LNR en LVR2 geregistreerd; ³ In de LNR en LVR1 geregistreerd; ⁴ Wordt vanaf 1997 in de LNR geregistreerd.

Tabel C4. Geëxtrapoleerde aantallen aangeboren afwijkingen in het ademhalingsstelsel.

Registratiejaar	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007
Aantal geborenen	194.663	201.620	202.649	208.959	204.880	204.284	202.429	195.994	189.837	186.292	183.028
Aangeboren afwijking ademhalingsstelsel ¹	2	2	5	5	1	1	4	4	1	3	4
Choanaal atresie ²	14	14	24	7	20	12	22	11	20	14	14
Aangeboren afwijking trachea ¹	21	10	20	19	11	7	10	7	12	7	10
Longhypoplasie ¹	46	55	47	42	35	38	35	35	42	28	40
Lobair emfyseem ¹	0	2	1	2	2	1	0	0	2	1	1
Hydro/chylo thorax ¹	9	8	11	10	7	8	5	9	11	8	5
Hernia diafragmatica	57	50	51	51	53	40	55	50	45	48	37
Relaxatie van diafragma ¹	5	2	2	2	3	2	2	3	0	0	3
Overige aangeboren afwijkingen ademhalingsstelsel	112	120	119	105	92	95	82	80	72	76	95
Aantal aangeboren afwijkingen	266	263	280	243	224	204	215	199	205	185	209

¹ Alleen in de LNR geregistreerd; ² In de LNR en LVR2 geregistreerd; ³ In de LNR en LVR1 geregistreerd; ⁴ Wordt vanaf 1997 in de LNR geregistreerd.

Tabel C5. Geëxtrapoleerde aantallen aangeboren afwijkingen in het urogenitaalstelsel.

Registratiejaar	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007
Aantal geboren	194.663	201.620	202.649	208.959	204.880	204.284	202.429	195.994	189.837	186.292	183.028
Aangeboren afwijking urogenitaalstelsel ¹	18	10	30	34	16	18	17	14	14	18	38
Hypospadie en/of epispadie	399	484	482	517	448	469	463	439	461	459	488
Niet-scrotale testis ³	210	224	206	189	192	149	162	125	109	146	99
Exstroofa vesicae ¹	1	2	4	1	7	2	10	1	6	1	5
Nieragenesie ³	45	41	53	44	28	34	21	14	22	23	23
Cystenier ¹	43	29	13	30	22	28	25	22	42	51	24
Obstructieve uropathie ¹	63	53	54	61	81	105	97	88	110	101	101
Onduidelijk geslacht ^{1,4}	5	5	16	7	8	9	16	9	14	15	14
Overige aangeboren afwijkingen urogenitaalstelsel	634	691	630	721	673	637	625	614	685	691	614
Aantal aangeboren afwijkingen	1418	1539	1488	1604	1475	1452	1435	1326	1463	1505	1406

¹ Alleen in de LNR geregistreerd; ² In de LNR en LVR2 geregistreerd; ³ In de LNR en LVR1 geregistreerd; ⁴ Wordt vanaf 1997 in de LNR geregistreerd.

Tabel C6. Geëxtrapoleerde aantallen aangeboren afwijkingen in het orgaanstelsel huis en buikwand.

Registratiejaar	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007
Aantal geboren	194.663	201.620	202.649	208.959	204.880	204.284	202.429	195.994	189.837	186.292	183.028
Aangeboren afwijking huid- en buikwand ³	256	253	288	264	262	185	200	180	178	159	139
Aangeboren afwijking huid ^{1,4}	64	27	24	20	17	19	15	14	8	18	21
Haemangioom	96	102	99	78	68	48	69	62	72	38	51
Naevus pigmentosus	86	93	77	81	89	61	63	69	80	84	90
Overige aangeboren huidafwijkingen ²	92	99	157	120	94	130	103	102	142	138	146
Aangeboren afwijking buik ^{1,4}	0	0	1	2	1	0	0	2	0	0	2
Gastroschisis ¹	4	7	8	4	15	7	8	14	15	13	8
Omfalocèle ¹	18	15	23	11	16	19	16	26	19	24	11
Hernia umbilicalis ¹	19	20	29	30	26	9	11	25	15	6	11
Hernia inguinalis ¹	78	61	68	56	36	61	50	63	43	35	45
Overige aangeboren buikwandafwijkingen ¹	12	8	10	4	9	10	12	5	11	3	9
Aantal aangeboren afwijkingen	725	685	784	670	633	548	547	562	583	518	533

¹ Alleen in de LNR geregistreerd; ² In de LNR en LVR2 geregistreerd; ³ In de LNR en LVR1 geregistreerd; ⁴ Wordt vanaf 1997 in de LNR geregistreerd.

Tabel C7. Geëxtrapoleerde aantallen aangeboren afwijkingen in het skelet en spierstelsel.

Registratiejaar	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007
Aantal geboren	194.663	201.620	202.649	208.959	204.880	204.284	202.429	195.994	189.837	186.292	183.028
Aangeboren afwijking skelet en spierstelsel ¹	15	8	26	29	23	18	22	29	19	20	32
Polydactylie	206	205	238	236	214	194	184	202	239	185	230
Syndactylie	147	160	157	147	109	135	134	137	136	120	136
Reductiedefiniteit amen en/of benen ²	10	22	34	40	27	19	32	36	33	13	31
Heupluxatie	76	85	81	53	58	43	58	50	41	35	47
Pes equinovarus zonder neuraal buisdefect	323	314	326	302	306	266	298	278	257	304	268
Overige aangeboren afwijkingen skelet en spierstelsel	544	522	560	563	538	478	463	453	456	409	419
Aantal aangeboren afwijkingen	1321	1316	1422	1370	1275	1154	1191	1185	1181	1086	1163

¹ Alleen in de LNR geregistreerd; ² In de LNR en LVR2 geregistreerd; ³ In de LNR en LVR1 geregistreerd; ⁴ Wordt vanaf 1997 in de LNR geregistreerd.

Tabel C8. Geëxtrapoleerde aantallen chromosomale, syndromale en diverse aangeboren afwijkingen.

Registratiejaar	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005	2006	2007
Aantal geboren	194.663	201.620	202.649	208.959	204.880	204.284	202.429	195.994	189.837	186.292	183.028
Chromosomale/syndromale aangeboren afwijkingen ¹	0	2	12	9	14	7	2	12	3	7	8
Downsyndroom (trisomie 21)	284	272	269	318	283	317	283	284	307	280	272
Overige chromosomale afwijkingen ²	158	148	119	143	155	107	141	121	143	144	135
Dysmorphie (zonder vastgestelde chromosomale afwijking) ^{1,4}	18	43	104	60	60	65	81	88	65	93	75
Situs inversus ²	9	8	3	10	10	6	9	12	12	4	16
Multipele (niet eerder genoemde) afwijking	208	189	205	237	215	189	193	210	200	209	160
Overige aangeboren afwijkingen (met anatomische afw.) ⁴	107	54	20	52	50	36	31	38	44	23	41
Hypothyreoïdie ²	21	18	19	23	10	25	27	19	24	13	10
Overige endocrinologische afwijkingen ^{1,4}	2	9	15	15	9	13	7	7	17	12	12
Inborn errors ^{1,4}	14	17	31	16	20	14	30	24	20	14	16
Maligniteiten ^{1,4}	1	1	2	4	9	6	0	3	5	4	2
Overige aangeboren afwijkingen	321	359	467	392	318	400	403	385	400	376	405
Aantal aangeboren afwijkingen	1143	1120	1266	1279	1153	1187	1207	1203	1240	1179	1152

¹ Alleen in de LNR geregistreerd; ² In de LNR en LVR2 geregistreerd; ³ In de LNR en LVR1 geregistreerd; ⁴ Wordt vanaf 1997 in de LNR geregistreerd.

D Herkomst van de gegevens over aangeboren afwijkingen en gebruikte codes in de afzonderlijke perinatale deelregistraties

In Tabel D staat per aangeboren afwijking weergegeven op basis van welke codes uit de afzonderlijke landelijke verloskunde registraties en/of landelijke neonatologie registratie deze is opgebouwd.

Tabel D. Codering van aangeboren afwijkingen binnen de perinatale deelregistraties.

AANGEBOREN AFWIJKINGEN	LNR	LVR1	LVR2
Aangeboren afwijking centraal zenuwstelsel en zintuigen nno ²	1000		
Aangeboren afwijking centraal zenuwstelsel en zintuigen ¹	1100		
Anencefalie	1110	12	1
Microcefalie	1120	13	2
Spina bifida/meningo(myelo)cèle	1130, 1140	10	3, 4, 6
Encefalocèle	1160		7
Neuromusculaire ziekte	1170		
Hydrocefalie /holoprosencefalie ⁴	1150	14	5
Neurale buisdefecten	1110, 1130, 1140, 1160	10,12	1, 3, 4, 6,7
Overige aangeboren afwijking centraal zenuwstelsel ³	1190	11	9
Aangeboren afwijking zintuigen ¹	1200		
Microftalmie	1211		10
Overige aangeboren afwijking ogen ³	1212		11
Aangeboren afwijking oren	1220		12
Overige aangeboren afwijking zintuigen	1290		
Aangeboren afwijking hart en bloedvaten ¹	2000	16	20
Ontbrekende navelstrengarterie	2100	15	21
Transpositie van de grote vaten	2200		
Tetralogie van Fallot	2300		
Ventrikel septum defect	2400		
Hypoplastisch linker hart syndroom	2500		
Coarctatio aortae	2600		
Tricuspidalis atresie/stenose	2700		
Gecomplceerde hartafwijking ⁵	2800		
Overige aangeboren afwijkingen hart en bloedvaten ³	2900	17	29
Aangeboren afwijking spijsverteringsstelsel ¹	3000		
Lipspleet met of zonder verhemeltespleet	3100	22	41
Verhemeltespleet zonder lipspleet ⁶	3100, 3200	22,21	40, 41
Oesofagus atresie/stenose/fistel	3300		42, 43
Darm/anus atresie	3400, 3500	23	44
Ziekte van Hirschsprung	3600		
Malrotatie/volvulus	3700		
Overige aangeboren afwijkingen spijsverteringsstelsel ³	3900	24	49
Aangeboren afwijking ademhalingsstelsel ¹	4000		
Choanaal atresie	4100		30
Afwijking trachea	4200		

AANGEBOREN AFWIJKINGEN	LNR	LVR1	LVR2
Longhypoplasie	4300		
Lobair emfyseem	4400		
Hydro/chylo thorax	4600		
Hernia diafragmatica	4700	20	45
Relaxatie van diafragma	4800		
Overige aangeboren afwijkingen ademhalingsstelsel ^{3,7}	4900, 4500	30	31
Aangeboren afwijking urogenitaalstelsel ¹	5000		
Hypospadie en/of epispadie	5110, 5120	35	50
Niet-scrotale testis ⁷	5200	34	
Exstroofia vesicae	5300		
Nieragenesie	5400	36	
Cystenier	5500		
Obstructieve uropathie	5600		
Onduidelijk geslacht	5700		
Overige aangeboren afwijkingen urogenitaalstelsel ³	5900	37	59
Aangeboren afwijking huid en buikwand ²	6000	42	
Aangeboren afwijking huid ¹	6100		
Haemangioom	6110	41	61
Naevus pigmentosus	6120	40	60
Overige aangeboren huidafwijkingen ³	6190, 6130		69
Aangeboren afwijking buik ¹	6200		
Gastroschisis	6210		
Omfalocèle	6220		
Hernia umbilicalis	6230		
Hernia inguinalis	6240		
Overige aangeboren buikwandafwijkingen ³	6290		
Aangeboren afwijking skelet en spierstelsel ¹	7000		
Polydactylie	7100	46	70
Syndactylie	7200	45	71
Reductiedeformiteit armen en/of benen	7310, 7320		72
Heupluxatie	7400	48	73
Pes equinovarus zonder neuraal buisdefect	7500	47	74
Overige aangeboren afwijkingen skelet en spierstelsel ³	7600, 7700, 7900	50	75, 76, 79
Chromosomale/syndromale afwijkingen ¹	8000		
Downsyndroom (trisomie 21)	8130	55	81
Overige chromosomale afwijkingen	8100, 8110, 8120, 8140, 8190		82
Dysmorphie (zonder vastgestelde chromosomale afwijking) ⁸	8200		
Situs inversus	8300		83
Multiple (niet eerder genoemde) afwijking ⁸	8400, 8500, 8900	56	84
Overige aangeboren afwijkingen (met anatomische afw.) ³	9000		
Hypothyreoïdie	9110		80
Overige endocriene afwijkingen ³	9100, 9120		
Inborn errors	9200, 9210, 9220, 9230,		
Maligniteiten	9240, 9250, 9290		
	9300, 9310, 9390		
Overige nno aangeboren afwijkingen ³	9900	57	89

¹ Afwijkingen in een hoofdgroep niet nader omschreven. Deze worden alleen gecodeerd in de LNR. Als er meerdere LNR-registraties van hetzelfde kind zijn (bijvoorbeeld bij overplaatsing van een algemeen ziekenhuis naar een ziekenhuis met een NICU) en er ook een specifieke afwijking in hetzelfde orgaanstelsel is gecodeerd, vervalt de code van de hoofdgroep. Ook als voor hetzelfde kind in de LVR een specifiekere diagnose in hetzelfde stelsel is geregistreerd vervalt de hoofdgroep code. Voorbeeld: bij een kind met code 7 (encefalocèle) in de LVR2 of code 1160 (encefalocèle) in de LNR van een algemeen ziekenhuis én code 1100 (aangeboren afwijking centraal zenuwstelsel) in de LNR van een NICU wordt alleen encefalocèle geregistreerd. Dit is nodig om dubbeltellingen te voorkomen.

² Niet nader omschreven afwijking in een hoofdgroep die meer dan één orgaanstelsel omvat. Behandeling als beschreven onder 1.

³ Overige afwijking in een orgaanstelsel. Hier worden afwijkingen gecodeerd die niet op andere wijze gecodeerd kunnen worden. Omdat sommige afwijkingen in de ene registratie wel en in de andere niet als specifieke code geregistreerd kunnen worden, vervalt de code als voor hetzelfde kind een specifieke afwijking in hetzelfde orgaanstelsel is geregistreerd. Voorbeeld bij een kind met code 20 (aangeboren afwijking hart en bloedvaten) in de LVR2 vervalt deze code in het geval dat voor dit zelfde kind in de LNR code 2600 (coarctatio aortae) is geregistreerd.

⁴ Hydrocefalie/holoprosencefalie wordt alleen geregistreerd als er geen neurale buisdefect is; bij een kind met neurale buisdefect vervalt deze code.

⁵ Naast de LNR code 2800 (1997-2003) is een gecompliceerde hartafwijking ook gecodeerd als bij hetzelfde kind meerdere omschreven hartafwijkingen zijn geregistreerd. Het gaat meestal om de combinatie ventrikel septum defect en tricuspidalis atresie/stenose of ventrikel septum defect en coarctatio aortae, maar ook de combinatie gecompliceerd vitium cordis en ventrikel septum defect komt voor. In deze gevallen vervallen de afzonderlijk gecodeerde hartafwijkingen.

⁶ Om onderscheid te kunnen maken tussen een geïsoleerde verhemeltespleet en een lipspleet met verhemeltespleet vervalt de code voor verhemeltespleet als bij hetzelfde kind in één van de registraties ook een lipspleet is gecodeerd.

⁷ Bij een te vroeg geboren kind worden overige aangeboren afwijkingen van het ademhalingsstelsel en niet-scrotale testis niet als een aangeboren afwijking maar als een rijpingsprobleem beschouwd. Bij kinderen met een zwangerschapsduur van < 36 weken vervallen de betreffende codes.

⁸ Dysmorfie wordt gecodeerd als er geen Downsyndroom of andere chromosomale afwijking is.