

TNO-rapport

KvL/P&Z 2007.137

Aangeboren afwijkingen in Nederland 1996-2005

Gebaseerd op de landelijke verloskunde en neonatologie registraties

Datum	November 2007
Auteur(s)	A.D. Mohangoo S.E. Buitendijk Y. Schönbeck G.W. Jacobusse S. Anthony
Opdrachtgever	Ministerie van VWS
Projectnummer	031.10759/01.01
Aantal pagina's	90 (incl. bijlagen)
Aantal bijlagen	3

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 onderzoek is mogelijk gemaakt middels financiering door het ministerie van VWS. Het onderzoek is uitgevoerd door TNO Kwaliteit van Leven en gebaseerd op de gegevens uit de landelijke perinatale registraties van de Stichting Perinatale Registratie Nederland. De rapportage is mede beoordeeld door de Commissie Registratie Aangeboren Afwijkingen, die functioneert als begeleidingscommissie van deze rapportage.

Leden van de Commissie Registratie Aangeboren Afwijkingen:

Mw. M.P. Amelink-Verburg

Dr. S. Anthony

Dr. P.P. van den Berg

Drs. J.H. Blaauw

Prof. dr. M.C. Cornel

Drs. B-N. Cuppers-Maarschalkerweerd

Drs. P.C. Groeneveld

Mw. A.M. van Huis

Dr. E.J.P. Lommen

Dr. P.G.J. Nikkels

Prof. dr. S.P. Verloove-Vanhorick

Dr. C. Vermeij-Keers

Drs. G. Vrieze

Afkortingen

CZS	Centraal Zenuwstelsel
EUROCAT	European Registration of Congenital Anomalies (and Twins)
ICD10	International Classification of Diseases 10th revision
ICSI	Intra Cytoplasmatische Sperma Injectie
IUI	Intra Uteriene Inseminatie
IVF	In Vitro Fertilisatie
LNR	Landelijke Neonatologie Registratie
LVR	Landelijke Verloskunde Registraties (LVR_1 en LVR_2)
LVR_1	Landelijke Verloskunde Registratie eerste lijn
LVR_2	Landelijke Verloskunde Registratie tweede lijn
NICU	Neonatale Intensive Care Unit
OI	Ovulatie Inductie
OR	Odds Ratio
RR	Relatief Risico
SPRN	Stichting Perinatale Registratie Nederland
VWS	Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

Samenvatting

Het voorliggende rapport is een vervolg op eerdere rapporten van TNO Kwaliteit van Leven (voorheen TNO Preventie en Gezondheid), in opdracht van het Ministerie van VWS, met betrekking tot de prevalentie van aangeboren afwijkingen in Nederland. In dit rapport is de periode van 1996 tot en met 2005 in kaart gebracht. De jaarlijkse monitoring 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.

In het jaar 2005 vertonen alle orgaanstelsels behalve het orgaanstelsel *hart en bloedvaten* een hogere prevalentie van aangeboren afwijkingen. Het orgaanstelsel *hart en bloedvaten* heeft een vergelijkbare prevalentie ten opzichte van het jaar 2004. In de bestudeerde 10-jaars-periode (1996-2005) zijn enkele stijgingen in prevalenties van aangeboren afwijkingen op orgaanstelselniveau zichtbaar. Over de onderzoeksjaren heen vertonen het *urogenitaalstelsel* en *chromosomale, syndromale en diverse* aangeboren afwijkingen een stijgende trend, terwijl het *spijsverteringsstelsel* en het *skelet en spierstelsel* een dalende trend vertonen. De overige orgaanstelsels vertonen een normale fluctuatie in prevalentie over de onderzoeksjaren heen.

Binnen de orgaanstelsels valt een aantal specifieke afwijkingen op die de komende jaren nauwlettend gevolgd zullen worden, omdat deze een stijgende tendens vertonen. Dit geldt voor het *ventrikel septum defect*, *gecompliceerde hartafwijkingen*, *obstructieve uropathie*, *Down syndroom* en *dysmorphie*. De toename in prevalentie van *Down syndroom* kan verklaard worden door de toename in maternale leeftijd. Opvallend is de stijging in prevalentie van *neurale buisdefecten*, *ontbreken van een navelstrengarterie* en *longhypoplasie* in het jaar 2005. Zowel de prevalentie van *anencefalie*, *spina bifida/meningo-(myelo)cele*, en *encephalocele* is in het jaar 2005 gestegen. Deze drie afwijkingen worden gerekend tot de *neurale buisdefecten*. Gezien de hoge prevalentie in het jaar 2005 zullen deze aangeboren afwijkingen in het jaar 2006 nauwlettend gevolgd worden.

Binnen de orgaanstelsels zijn ook dalende prevalenties van specifieke aangeboren afwijkingen zichtbaar. Dit geldt voor de afwijkingen *lipspleet met of zonder verhemeltespleet*, *darm/anus atresie* en *niet ingedaalde testes*. De daling in prevalentie van *lipspleet met of zonder verhemeltespleet* zal waarschijnlijk niet samenhangen met een toename in het *periconceptioneel* gebruik van foliumzuur, omdat de prevalentie van *neurale buisdefecten* juist is toegenomen in het jaar 2005. Mogelijk heeft het gebruik van foliumzuur zich in het jaar 2005 gestabiliseerd. Als de discrepantie in prevalentie van *neurale buisdefecten* en *lipspleet met of zonder verhemeltespleet* zich voortzet in het jaar 2006 is nader onderzoek op zijn plaats.

In vijf orgaanstelsels is een duidelijke daling waarneembaar in de *niet* gedefinieerde restgroepen *overige* aangeboren afwijkingen en *niet nader omschreven* aangeboren afwijkingen. Dit zijn tevens de grootste gesignaleerde dalingen in prevalenties. De bevinding dat het percentage kinderen met een aangeboren afwijkingen ongeacht het doorlopen zorgtraject gestegen is in het jaar 2005, maakt het aannemelijk dat hier sprake is van een werkelijke stijging in prevalentie van aangeboren afwijkingen in het

jaar 2005 en niet alleen om een verandering in het registreren van aangeboren afwijkingen.

In hoofdstuk 4 van dit rapport is als specifiek onderwerp de associatie tussen geassisteerde-reproductietechnieken en het voorkomen van aangeboren afwijkingen beschreven. De associatie tussen drie reproductietechnieken en aangeboren afwijkingen werd bestudeerd binnen acht orgaanstelsels, gecorrigeerd voor leeftijd, pariteit en etniciteit van de moeder. Samenvattend laat dit onderzoek zien dat conceptie met IUI, OI of IVF/ICSI, vergeleken met spontane conceptie, geassocieerd is met een verhoogd risico op aangeboren afwijkingen in het algemeen. Vergeleken met spontane conceptie, is conceptie met IUI, OI of IVF/ICSI met name bij eenlingen geassocieerd met een verhoogd risico op aangeboren afwijkingen.

IUI-conceptie vertoont op orgaanstelselniveau geen verhoogd risico op het voorkomen van aangeboren afwijkingen. OI-conceptie is binnen drie orgaanstelsels geassocieerd met een verhoogd risico op aangeboren afwijkingen, terwijl IVF/ICSI-conceptie in alle orgaanstelsels behalve het *ademhalingsstelsel* geassocieerd is met een verhoogd risico op aangeboren afwijkingen.

Inhoudsopgave

	Voorwoord	3
	Afkortingen	5
	Samenvatting	7
1	Inleiding	11
1.1	Registratie van aangeboren afwijkingen in Nederland	11
2	Methodologie	13
2.1	Overzicht van de perinatale registraties in Nederland	13
2.2	Samenvoegen van de perinatale bestanden	14
2.3	Definiëren van de geregistreerde aangeboren afwijkingen.....	15
3	Aangeboren afwijkingen in Nederland	17
3.1	Prevalentie van aangeboren afwijkingen in Nederland - de cijfers.....	17
3.2	Prevalentie van aangeboren afwijkingen in Nederland - de figuren	22
3.3	Beschouwing.....	29
4	Geassisteerde-reproductietechnieken en aangeboren afwijkingen	33
4.1	Introductie.....	33
4.2	Gegevensbronnen en methodologie.....	34
4.3	Resultaten	36
4.4	Beschouwing.....	42
5	Samenvattende beschouwing	45
5.1	Algemene trends	45
5.2	Geassisteerde-reproductietechnieken en aangeboren afwijkingen.....	45
5.3	Doorlopende monitoring.....	46
6	Literatuur	49
	Bijlage(n)	
	A Aantal geregistreerde aangeboren afwijkingen in de afzonderlijke perinatale registraties en in het landelijke LVR/LNR-bestand	
	B Aantallen aangeboren afwijkingen in Nederland	
	C Herkomst van de gegevens over aangeboren afwijkingen en gebruikte codes in de afzonderlijke perinatale registraties	

1 Inleiding

Het voorliggende rapport is een vervolg op eerdere rapporten van TNO Kwaliteit van Leven (voorheen TNO Preventie en Gezondheid), in opdracht van het Ministerie van VWS, met betrekking tot de prevalentie van aangeboren afwijkingen in Nederland. In dit rapport is de periode van 1996-2005 in kaart gebracht. Jaarlijks wordt door TNO Kwaliteit van Leven de prevalentie van aangeboren afwijkingen geschat op basis van de Nederlandse perinatale databestanden van de Stichting Perinatale Registratie Nederland. 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 afwijkingen voorkomen (prevalentie), kunnen eventuele veranderingen in de tijd (trends) en plotselinge frequentiedalingen of stijgingen tijdig worden opgemerkt en kan indien nodig vervolgonderzoek worden ingezet. Daarnaast kunnen eventuele regionale verschillen in prevalenties worden onderzocht en kunnen vergelijkingen met andere landen worden gemaakt.

1.1 Registratie van aangeboren afwijkingen in Nederland

Naast een aantal afwijkingspecifieke registraties bestaan er in Nederland twee registratiesystemen voor diverse aangeboren afwijkingen:

- (i) een gedetailleerde registratie in de provincies Groningen, Friesland en Drenthe (EUROCAT-Noord Nederland);
- (ii) een minder gedetailleerde registratie met een landelijke dekking (LVR/LNR), waarvan de Stichting Perinatale Registratie Nederland (SPRN) houder is.

Aanmelding van kinderen met een aangeboren afwijking bij EUROCAT geschiedt door artsen en verloskundigen op basis van vrijwilligheid, na schriftelijke toestemming (informed consent) van de ouders. Daarnaast speurt EUROCAT actief nieuwe cases op 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, kunnen alle diagnoses gedetailleerd worden vastgelegd. Daarnaast worden alle bijkomende afwijkingen en mogelijke etiologische factoren 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.

Het is niet zeker in hoeverre de gegevens van deze regionale registratie extrapol eerbaar zijn naar de gehele Nederlandse bevolking. Verder wordt epidemiologisch onderzoek naar onderliggende oorzaken bemoeilijkt, doordat bij de EUROCAT-registratie geen gegevens over kinderen zonder aangeboren afwijkingen worden verzameld. Vandaar dat in 1996 door TNO en EUROCAT-Noord Nederland gezamenlijk een pilotstudie is gestart. Hierin is gekeken of het mogelijk was om vanuit de bestaande landelijke perinatale registraties een landelijke registratie van aangeboren afwijkingen op te zetten, die als aanvulling zou kunnen dienen op de bestaande EUROCAT-registratie.

Uit deze pilotstudie bleek dat het mogelijk was om de Landelijke Verloskunde Registratie eerste en tweede lijn (LVR_1 en LVR_2) en de Landelijke Neonatologie Registratie (LNR) samen te voegen tot één landelijke registratie, waarmee het voorkomen van een aantal aangeboren afwijkingen gevolgd kon worden (Dorrepaal, 1996). Dit bestand bleek vooral volledig te zijn voor afwijkingen die direct bij de geboorte zichtbaar zijn, zoals bijvoorbeeld *anencefalie*, *spina bifida*, *lipspleet met of zonder verhemeltespleet* of *polydactylie* (Dorrepaal, 1998). Naar aanleiding van deze pilotstudie werd geconcludeerd dat een gecombineerd LVR/LNR-bestand een waardevolle landelijke aanvulling is op de regionale monitoringsmogelijkheden van aangeboren afwijkingen door EUROCAT. Met subsidie van het ministerie van VWS heeft TNO de landelijke registratie van aangeboren afwijkingen op basis van de perinatale registraties van de Stichting Perinatale Registratie Nederland verder uitgewerkt.

Sinds 2001 rapporteert TNO de landelijke prevalenties van aangeboren afwijkingen over de jaren 1995-1998, 1995-1999, 1996-2000, 1996-2002, 1996-2003, 1996-2004 op basis van gecombineerde LVR/LNR-bestanden (Anthony et al, 2001; Anthony et al, 2002, Anthony et al, 2003, Anthony et al, 2004, Anthony et al, 2005, Anthony et al, 2006). In deze rapporten wordt naast de tabellen met landelijke prevalenties ook een specifiek onderwerp uitgewerkt. Zo is in het rapport 1996-2000 de prevalentie van aangeboren afwijkingen in verschillende etnische groepen bestudeerd en is in de rapportage 1996-2002 ingegaan op de prevalentie van neurale buisdefecten in Nederland (Anthony et al, 2003; Anthony et al, 2004). In de rapportage 1996-2003 zijn prevalenties van een aantal afwijkingen uit de LVR/LNR-registratie op basis van afwijkingspecifieke registraties gevalideerd (Anthony et al, 2005). In het laatste rapport 1996-2004 is de associatie tussen potentiële risicofactoren en aangeboren afwijkingen bestudeerd (Anthony et al, 2006).

In het voorliggende rapport is als specifiek onderwerp de associatie tussen geassisteerde-reproductietechnieken en aangeboren afwijkingen bestudeerd (zie hoofdstuk 4). De associatie tussen reproductietechnieken en aangeboren afwijkingen werd apart bestudeerd voor *intra uteriene inseminatie* (IUI), *ovulatie inductie* (OI) en *in vitro fertilisatie/intra cytoplasmatische sperma injectie* (IVF/ICSI). In het bijzonder werd de associatie tussen deze drie reproductietechnieken en aangeboren afwijkingen binnen acht orgaanstelsels bestudeerd. Per reproductietechniek werd nagegaan of er een verhoogd risico was op het ontstaan van aangeboren afwijkingen.

2 Methodologie

Om de prevalentie van aangeboren afwijkingen voor heel Nederland te berekenen, is gebruik gemaakt van de landelijke verloskunde registratie (LVR) en de landelijke neonatale registratie (LNR). Dit zijn afzonderlijke en anonieme registraties. Om dubbelstellingen door verwijzingen te voorkomen en om te corrigeren voor niet deelnemende zorgverleners, zijn de bestanden gekoppeld en geëxtrapolerd. De hiervoor gebruikte methode is uitgebreid beschreven in het eerste rapport “Aangeboren afwijkingen in Nederland: Gebaseerd op de landelijke verloskunde en neonatologie registraties” (Anthony et al., 2001). In dit hoofdstuk wordt deze methode kort beschreven.

2.1 Overzicht van de perinatale registraties in Nederland

Landelijke Verloskundige Registratie

In 1982 is de Landelijke Verloskunde Registratie tweede lijn (LVR_2) en in 1985 de Landelijke Verloskunde Registratie eerste lijn (LVR_1) 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 preterm geboorte. Het bereik van de LVR neemt met de jaren toe. Momenteel nemen alle opleidingsziekenhuizen en circa 98% van de *niet* opleidingsziekenhuizen deel aan de LVR_2 registratie en circa 94% van alle verloskundigenpraktijken aan de LVR_1. Verloskundig actieve huisartsen registreren nog niet voldoende in de LVR. In bijlage A2 en A3 wordt nader ingegaan op respectievelijk de LVR_1 en LVR_2 registraties.

Landelijke Neonatologie Registratie

De LNR is medio 1991 van start gegaan. In de LNR worden gegevens opgenomen van alle pasgeborenen, die binnen 28 dagen na de geboorte worden opgenomen door de kinderarts. Naast algemene gegevens over de moeder, de zwangerschap en de bevalling, worden uitgebreide gegevens geregistreerd over diagnoses, behandelingen en aangeboren afwijkingen van het kind. 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 neuro-chirurgische afdeling geïndiceerd. Omdat deze afdelingen (nog) niet deelnemen aan de LNR is de registratie niet volledig voor aangeboren afwijkingen waarvoor een chirurgische behandeling noodzakelijk is. Alle neonatale intensive care units (NICU's) en ongeveer de helft van de overige algemene kindergeneeskundeafdelingen nemen deel aan de LNR-registratie (Dorrepaal et al., 2000). In bijlage A4 wordt nader ingegaan op de LNR-registratie.

2.2 **Samenvoegen van de perinatale bestanden**

Om landelijke prevalenties van aangeboren afwijkingen te kunnen berekenen, werden de drie afzonderlijke registraties samengevoegd worden tot één bestand. Door onderlinge verwijzingen, bijvoorbeeld van de verloskundige naar de gynaecoloog, worden zwangeren en hun kinderen (met eventuele aangeboren afwijkingen) vaak zowel in de LVR_1 als in de LVR_2 geregistreerd. Bij opname op een kinderafdeling 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 prevalentiecijfers te kunnen genereren, moeten deze zogenoemde dubbelregistraties uit de bestanden verwijderd worden. Daarnaast moet rekening gehouden worden met het feit dat niet alle gynaecologen, 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 prevalentie cijfers berekend zijn door extrapolatie voor ontbrekende geboorten.

2.2.1 *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 uit gegaan dat het registraties van dezelfde zwangere of hetzelfde kind betrof. Eerst zijn de LVR_1- en LVR_2-bestanden samengevoegd tot één bestand. Gemiddeld werd bijna 40% van de pasgeborenen meer dan één keer in de LVR geregistreerd. Vervolgens zijn de LNR-records van opgenomen pasgeborenen aan de samengevoegde LVR_1/LVR_2-geboorterecords toegevoegd. Van ruim 90% van de in de LNR geregistreerde kinderen werd het geboorterecord in de LVR teruggevonden. LNR-records waarvoor geen geboorterecord werd gevonden, 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 bestanden behorende bij hetzelfde kind geïdentificeerd waren, zijn deze samengevoegd tot één totaal record per kind. Hiermee vertegenwoordigt elk record in het samengevoegde LVR/LNR-bestand één bevalling van één kind (dus bij tweelingen is één record per kind aanwezig) met alle bijbehorende bijzonderheden, inclusief eventuele aangeboren afwijkingen van het kind.

2.2.2 *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. In 2004 is dit percentage opgelopen tot circa 91%. Ontbrekende records in de LVR_1 en LVR_2 hebben zowel invloed op het totale aantal geboorten, als op het aantal kinderen 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. De ontbrekende records betreffen vooral “laag risico bevallingen” van niet aan de LVR_1 deelnemende verloskundigen en huisartsen en van niet aan de LVR_2 deelnemende gynaecologenpraktijken in *niet* opleidingsklinieken. Alle NICU's registreren in de LNR, maar nog niet alle algemene kinderafdelingen. Hierdoor missen ook op LNR-niveau kinderen met minder ernstige pathologie. 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 A5 (bijlage A) geeft de daadwerkelijk geregisteerde aantallen afwijkingen weer in het landelijke LVR/LNR-bestand gedurende de jaren 1996-2005 en tabel B1 (bijlage B) 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 plek 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. Verloskundig actieve huisartsen registreren geboorten onder hun leiding nog niet in de LVR. 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 totaal aantal pasgeborenen gerapporteerd door het Centraal Bureau voor de Statistiek (CBS, 2002). Dit aantal wordt geacht onder leiding van een verloskundig actieve huisarts te zijn geboren. 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 kindergeneeskundeafdeling en die nooit op een NICU zijn geweest. Tijdens de bestudeerde onderzoeksjaren nam circa 50% van de algemene kindergeneeskundeafdelingen 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 kindergeneeskundeafdeling plaatsvond. In de praktijk betreft dit een zeer kleine correctie.

2.3 Definiëren van de geregisteerde aangeboren afwijkingen

In de LVR_1, LVR_2 en LNR worden aangeboren afwijkingen op verschillende wijze geregistreerd. In de LVR_1 kunnen in totaal vijf codes voor een aangeboren afwijking worden ingevuld, één bij *reden voor consult pediatier*, één bij *reden van overdracht aan pediatier* en drie bij *overige problematiek kind*. In de LVR_2 kunnen in totaal drie codes voor aangeboren afwijkingen ingevuld worden. In beide gevallen wordt gebruik gemaakt van een beperkte codelijst die bovendien voor de LVR_1 en LVR_2 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 afwijking beschikbaar is.

In het landelijke LVR/LNR-bestand is de informatie over aangeboren afwijkingen uit alle registraties samengevoegd. Wanneer één van de registraties een aangeboren afwijking rapporteert en de andere registratie niet, is er van uitgegaan dat er sprake is van een aangeboren afwijking die in één van de registraties 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 LVR_1 als de LVR_2 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 LVR_1 en/of LVR_2 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 C is per aangeboren afwijking weergegeven hoe deze is opgebouwd uit de afzonderlijke codes van de verschillende registraties.

Om rekening te houden met het feit dat het aantal pasgeborenen per jaar varieert, worden in het komende hoofdstuk de prevalenties van alle aangeboren afwijkingen weergegeven per 10.000 pasgeborenen.

3 Aangeboren afwijkingen in Nederland

3.1 Prevalentie van aangeboren afwijkingen in Nederland - de cijfers

In dit hoofdstuk wordt de prevalentie van aangeboren afwijkingen per 10.000 pasgeborenen gepresenteerd. De prevalentie werd geschat op basis van het geëxtrapoleerde LVR/LNR-bestand. De aantallen per aandoening zijn weergegeven in bijlage B. De prevalenties van aangeboren afwijkingen zoals geregistreerd in de LVR_1, LVR_2 en LNR en op basis van het gecombineerde LVR/LNR-bestand zijn weergegeven in bijlage A.

Tabel 3.1 toont de landelijke prevalentie van aangeboren afwijkingen voor de jaren 1996-2005. In paragraaf 3.2 zijn de prevalenties grafisch weergegeven.

Tabel 3.1 Prevalentie van aangeboren afwijkingen per 10.000 pasgeborenen gedurende de jaren 1996-2005 (gebaseerd op het geëxtrapoleerde landelijke LVR/LNR-bestand).

	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005
Aangeboren afwijking CZS en zintuigen ^{1,4}	191.620	194.663	201.620	202.649	208.959	204.880	204.284	202.429	195.994	189.837
Aangeboren afwijking CZS ¹	0,4	0,4	0,3	1,2	0,6	1,2	1,1	0,8	1,2	1,4
Anencefalie	3,5	4,4	3,7	3,3	2,8	2,4	3,3	2,4	1,4	2,3
Microcefalie	3,9	3,9	3,7	4,0	3,7	3,2	3,9	3,8	3,8	3,7
Spina bifida en meningo(myelo)cele	7,6	8,1	6,9	6,7	6,3	5,8	5,2	4,6	4,7	5,4
Encefalocele ²	0,9	0,7	0,9	1,0	0,6	0,5	0,6	0,5	0,3	0,6
Neuromusculaire ziekte ¹	0,5	0,7	0,3	0,4	0,5	0,7	0,7	0,3	0,5	0,4
Hydrocefalie /holoprosencefalie zonder NBD	3,8	4,0	3,8	4,8	3,3	3,4	3,0	2,0	4,0	3,8
Overige aangeboren afwijking CZS	7,3	8,8	8,3	8,8	7,9	7,9	6,5	7,3	6,5	7,6
Aangeboren afwijking zintuigen ^{1,4}		0,1	0,0	0,1	0,5	0,4	0,2	0,2	0,5	0,5
Microftalmie ^{2,4}	0,1	0,0	0,1	0,2	0,6	0,2	0,2	0,3	0,3	0,2
Overige aangeboren afwijkingen aan ogen ²	2,2	2,7	1,8	2,4	2,5	1,7	1,5	2,0	2,4	1,6
Aangeboren afwijkingen aan oren ²	7,0	7,5	7,0	7,4	5,6	5,7	6,1	8,1	7,3	7,7
Overige aangeboren afwijkingen zintuigen ^{1,4}		0,1	0,1	0,3	0,3	0,3	0,3	0,4	0,2	0,2
TOTAAL CENTRAAL ZENUWSTELSEL EN ZINTUIGEN	37,2	41,4	37,2	41,3	35,6	33,7	32,7	33,5	33,7	35,8
Aangeboren afwijking hart en bloedvaten	10,6	7,2	8,2	7,2	6,8	6,1	5,6	5,8	6,6	7,6
Ontbreken van een navelstrengarterie	17,0	20,1	18,5	17,1	18,8	16,5	16,7	15,6	15,4	18,0
Transpositie van de grote vaten ¹	1,1	1,1	0,8	1,5	1,0	1,4	1,2	1,7	1,2	1,4
Tetralogie van Fallot ¹	0,7	1,0	0,6	1,5	1,2	1,0	1,5	1,4	1,0	1,3
Ventrikel septum defect ¹	8,1	7,9	6,3	7,1	6,1	5,3	6,8	7,6	9,5	9,6
Hypoplastisch linker hart syndroom ¹	0,5	0,7	0,6	0,7	1,1	0,8	1,0	1,0	1,3	0,9
Coarctatio aortae ¹	0,4	0,7	0,4	0,5	0,8	0,8	0,9	0,9	0,9	0,9

Tricuspidalis atresie/stenose ¹	0,2	0,2	0,1	0,0	0,0	0,2	0,0	0,0	0,1	0,3	0,1
Gecompleeerd hartafwijking	2,3	3,4	4,1	3,6	5,3	4,7	4,0	5,0	5,1	5,1	5,3
Overige aangeboren afwijkingen hart en bloedvaten	18,0	19,1	17,6	17,1	17,8	14,9	15,9	16,7	14,0	14,0	11,1
TOTAAL HART EN BLOEDVATEN	58,8	61,4	57,3	56,3	58,8	51,8	53,7	55,7	55,1	55,1	56,3
Aangeboren afwijking spijsverteringsstelsel ¹	0,8	0,1	0,1	0,5	0,3	0,3	0,0	0,3	0,3	0,3	0,3
Lipspleet +/- verhemeltespleet	10,6	11,6	11,8	12,8	11,5	11,4	10,8	10,9	10,6	10,6	9,5
Verhemeltespleet zonder lipspleet	5,7	6,3	5,6	4,1	5,0	5,9	4,9	6,2	4,9	4,9	6,1
Oesofagus atresie/stenose/fistel ²	2,1	3,1	2,8	2,7	2,1	2,6	2,4	2,3	2,4	2,4	2,9
Darm/anus atresie	5,4	5,4	4,5	4,6	4,7	4,7	4,9	3,8	3,4	3,4	3,9
Ziekte van Hirschsprung ¹	0,6	0,3	0,5	0,8	0,9	0,3	0,6	0,4	0,4	0,4	0,5
Malrotatie/volvulus ¹	0,3	1,3	0,8	0,8	0,9	0,9	0,9	0,8	0,8	0,8	1,2
Overige aangeboren afwijkingen spijsverteringsstelsel	13,9	12,8	11,2	11,5	10,5	9,7	10,4	8,9	8,5	8,5	8,3
TOTAAL SPIJSVERTERINGSSTELSEL	39,3	40,9	37,3	37,9	35,8	35,8	35,0	33,6	31,4	31,4	32,7
Aangeboren afwijking ademhalingsstelsel ¹	1,2	0,1	0,1	0,2	0,2	0,0	0,0	0,2	0,2	0,2	0,1
Chocnaal atresie ²	0,5	0,7	0,7	1,2	0,3	1,0	0,6	1,1	0,6	0,6	1,1
Aangeboren afwijking trachea ¹	0,4	1,1	0,5	1,0	0,9	0,5	0,3	0,5	0,4	0,4	0,6
Longhypoplasie ¹	0,6	2,4	2,7	2,3	2,0	1,7	1,9	1,7	1,8	1,8	2,2
Congenitaal lobair emfyseem ¹	0,1	0,0	0,1	0,0	0,1	0,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,1
Hydro/chylo thorax ¹	0,1	0,5	0,4	0,5	0,5	0,3	0,4	0,2	0,5	0,5	0,6
Hernia diafragmatica	2,2	2,9	2,5	2,5	2,4	2,6	2,0	2,7	2,6	2,6	2,4
Relaxatie van diafragma ¹	0,1	0,3	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,2	0,2	0,0
Overige aangeboren afwijkingen ademhalingsstelsel	7,6	5,8	6,0	5,9	5,0	4,5	4,7	4,1	4,1	4,1	3,8
TOTAAL ADEMHALINGSSTELSEL	12,7	13,7	13,0	13,8	11,6	10,9	10,0	10,6	10,2	10,2	10,8
Aangeboren afwijking urogenitaalstelsel ¹	1,3	0,9	0,5	1,5	1,6	0,8	0,9	0,8	0,7	0,7	0,7
Hypospadie en/of epispadie	24,5	20,5	24,0	23,8	24,7	21,9	23,0	22,9	22,4	22,4	24,3
Niet ingedaalde testes ³	10,0	10,8	11,1	10,2	9,0	9,4	7,3	8,0	6,4	6,4	5,7

Exstrophia vesicae ¹	0,1	0,1	0,1	0,1	0,2	0,0	0,3	0,1	0,5	0,1	0,3	0,3
Nieragenesie ³	2,4	2,3	2,0	2,0	2,6	2,1	1,4	1,7	1,0	0,7	1,2	1,2
Congenitale cystenier ¹	0,9	2,2	1,4	1,4	0,6	1,4	1,1	1,4	1,2	1,1	2,2	2,2
Obstructieve uropathie ¹	2,3	3,2	2,6	2,6	2,7	2,9	4,0	5,1	4,8	4,5	5,8	5,8
Onduidelijk geslacht ^{1,4}		0,3	0,2	0,2	0,8	0,3	0,4	0,4	0,8	0,5	0,7	0,7
Overige aangeboren afwijkingen urogenitaalstelsel	29,6	32,6	34,3	34,3	31,1	34,5	32,8	31,2	30,9	31,3	36,1	36,1
TOTAAL UROGENITAALSTELSEL	71,0	72,8	76,3	76,3	73,4	76,8	72,0	71,1	70,9	67,7	77,1	77,1
Aangeboren afwijking huid en buikwand ³	15,4	13,2	12,5	12,5	14,2	12,6	12,8	9,1	9,9	9,2	9,4	9,4
Aangeboren afwijking huid ^{1,4}		3,3	1,3	1,3	1,2	1,0	0,8	0,9	0,7	0,7	0,4	0,4
Haemangioom	6,6	4,9	5,1	5,1	4,9	3,7	3,3	2,3	3,4	3,2	3,8	3,8
Naevus pigmentosus ⁴	4,4	4,4	4,6	4,6	3,8	3,9	4,3	3,0	3,1	3,5	4,2	4,2
Overige aangeboren huidafwijkingen ²	6,4	4,7	4,9	4,9	7,7	5,7	4,6	6,4	5,1	5,2	7,5	7,5
Aangeboren afwijking buik ^{1,4}		0,0	0,0	0,0	0,0	0,1	0,0	0,0	0,0	0,1	0,0	0,0
Gastrochisis ¹	0,2	0,2	0,3	0,3	0,4	0,2	0,7	0,3	0,4	0,7	0,8	0,8
Omfalocele ¹	0,8	0,9	0,7	0,7	1,1	0,5	0,8	0,9	0,8	1,3	1,0	1,0
Hernia umbilicalis ¹	1,3	1,0	1,0	1,0	1,4	1,4	1,3	0,4	0,5	1,3	0,8	0,8
Hernia inguinalis ¹	1,8	4,0	3,0	3,0	3,4	2,7	1,8	3,0	2,5	3,2	2,3	2,3
Overige aangeboren buikwandafwijkingen ¹	0,6	0,6	0,4	0,4	0,5	0,2	0,4	0,5	0,6	0,3	0,6	0,6
TOTAAL HUID EN BUIKWAND	37,5	37,2	34,0	34,0	38,7	32,1	30,9	26,8	27,0	28,7	30,7	30,7
Aangeboren afwijking skelet en spierstelsel ¹	1,2	0,8	0,4	0,4	1,3	1,4	1,1	0,9	1,1	1,5	1,0	1,0
Polydactylie	11,5	10,6	10,2	10,2	11,7	11,3	10,4	9,5	9,1	10,3	12,6	12,6
Syndactylie	7,4	7,6	7,9	7,9	7,7	7,0	5,3	6,6	6,6	7,0	7,2	7,2
Reductiedeformiteit armen en/of benen ²	0,6	0,5	1,1	1,1	1,7	1,9	1,3	0,9	1,6	1,8	1,7	1,7
Congenitale heupluxatie	5,0	3,9	4,2	4,2	4,0	2,5	2,8	2,1	2,9	2,6	2,2	2,2
Pes equinovarus zonder NBD	18,6	16,6	15,6	15,6	16,1	14,5	14,9	13,0	14,7	14,2	13,5	13,5
Overige aangeboren afwijkingen skelet en spierstelsel	30,1	27,9	25,9	25,9	27,6	26,9	26,3	23,4	22,9	23,1	24,0	24,0

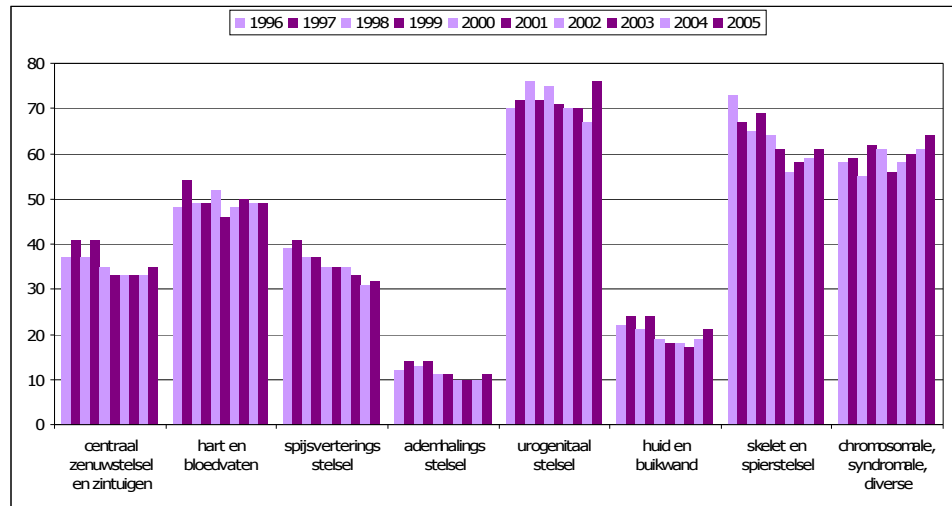
TOTAAL SKELET EN SPIERSTELSEL	74,3	67,9	65,3	70,2	65,6	62,2	56,5	58,8	60,5	62,2
Chromosomale/syndromale afwijking ¹	1,0	0	0,1	0,6	0,4	0,7	0,3	0,1	0,6	0,2
Down syndroom (trisomie 21)	12,7	14,6	13,5	13,3	15,2	13,8	15,5	14,0	14,5	16,2
Overige chromosomale afwijkingen ²	8,7	8,1	7,3	5,9	6,8	7,6	5,2	7,0	6,2	7,5
Dysmorphie (zonder chromosomale afwijking) ^{1,4}		0,9	2,1	5,1	2,9	2,9	3,2	4,0	4,5	3,4
Situs inversus ²	0,5	0,5	0,4	0,1	0,5	0,5	0,3	0,4	0,6	0,6
Multiple (niet eerder genoemde) afwijkingen	11,1	10,7	9,4	10,1	11,3	10,5	9,3	9,5	10,7	10,5
Overige aangeboren afwijkingen ^{1,4}		5,5	2,7	1,0	2,5	2,4	1,8	1,5	1,9	2,3
Congenitale hypothyreoïdie ²	1,4	1,1	0,9	0,9	1,1	0,5	1,2	1,3	1,0	1,3
Overige endocriene afwijking ^{1,4}		0,1	0,4	0,7	0,7	0,4	0,6	0,3	0,4	0,9
Inborn errors ^{1,4}		0,7	0,8	1,5	0,8	1,0	0,7	1,5	1,2	1,1
Maligniteiten ^{1,4}		0,1	0,0	0,1	0,2	0,4	0,3	0,0	0,2	0,3
Overige aangeboren afwijkingen	23,2	16,5	17,8	23,0	18,8	15,5	19,6	19,9	19,6	21,9
TOTAAL CHROMOSOMALE, SYNDROMALE EN DIVERSE	58,5	58,7	55,6	62,5	61,2	56,3	58,1	59,6	61,4	66,2

¹ Alleen in de LNR geregistreerd; ² In de LNR en LVR_2 geregistreerd; ³ In de LNR en LVR_1 geregistreerd; ⁴ Wordt in de LNR vanaf 1997 geregistreerd.

Door afronding kunnen totalen per orgaanstelsel afwijken van de som van de specifieke afwijkingen.

3.2 Prevalentie van aangeboren afwijkingen in Nederland - de figuren

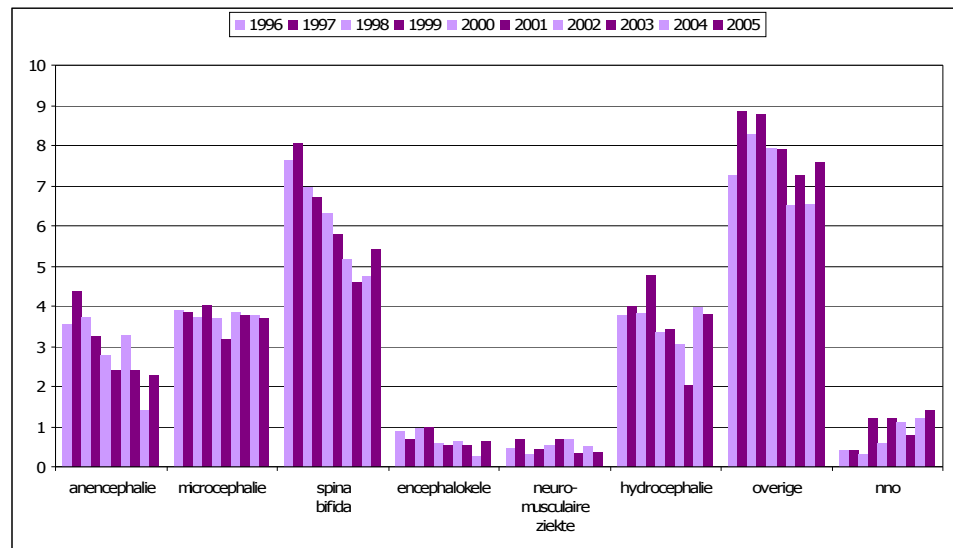
Figuur 3.1 toont de landelijke prevalentie van aangeboren afwijkingen per 10.000 geborenen per orgaanstelsel voor de periode 1996-2005. De prevalenties zijn gebaseerd op het geëxtrapoleerde landelijke LVR/LNR-bestand.



Figuur 3.1 Prevalentie van aangeboren afwijkingen per 10.000 geborenen per orgaanstelsel.

Vergeleken met het jaar 2004, vertonen alle orgaanstelsels behalve het orgaanstelsel *hart en bloedvaten* een hogere prevalentie van aangeboren afwijkingen in het jaar 2005. Het orgaanstelsel *hart en bloedvaten* heeft in het jaar 2005 een vergelijkbare prevalentie ten opzichte van het jaar 2004. De waargenomen dalende trend in het *centraal zenuwstelsel en zintuigen* vanaf het jaar 2000 zet zich niet voort in het jaar 2005. Ook de waargenomen dalende trend in het *spijsverteringsstelsel* vanaf het jaar 1998 zet zich niet voort in het jaar 2005. De prevalentie van aangeboren afwijkingen in het *urogenitaalstelsel* is sterk toegenomen in het jaar 2005, terwijl over de jaren 2001-2004 juist een dalende tendens waarneembaar is. Vanaf het jaar 2001 is een stijgende tendens waarneembaar voor *chromosomale, syndromale en diverse* aangeboren afwijkingen. Ook voor het *skelet en spierstelsel* is een stijgende tendens waarneembaar vanaf het jaar 2002. Deze drie orgaanstelsels moeten nauw in de gaten gehouden worden, omdat wellicht een stijgende trend zou kunnen ontwikkelen. Voor het orgaanstelsel *hart en bloedvaten*, het *ademhalingsstelsel* en het orgaanstelsel *huid en buikwand* zijn geen duidelijke trends waarneembaar en is er sprake van een normale fluctuatie van de prevalenties over de jaren 1996-2005.

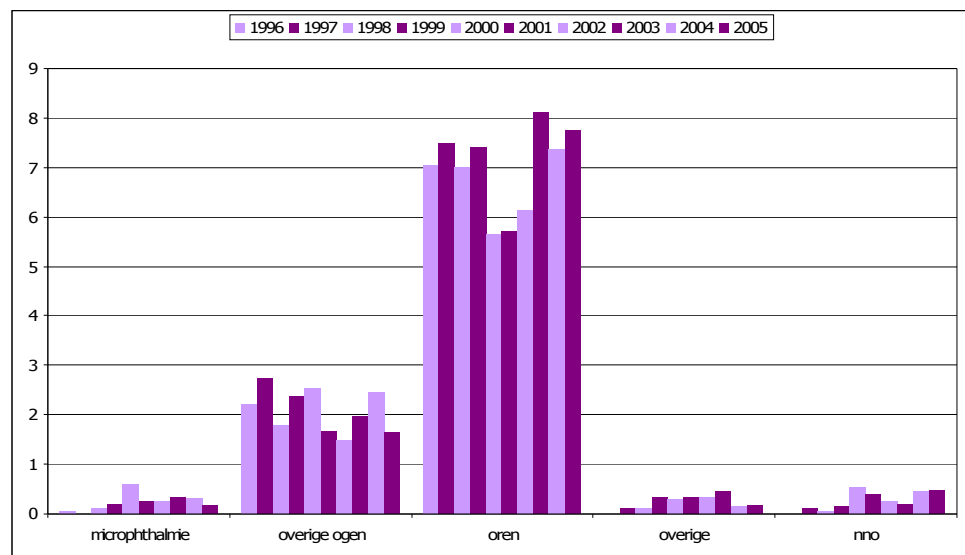
De figuren 3.2.1a tot en met 3.2.8b tonen de prevalenties van de (specifieke) aangeboren afwijkingen per orgaanstelsel. Deze prevalenties zijn ook gebaseerd op het geëxtrapoleerde landelijke LVR/LNR-bestand.



Figuur 3.2.1a Prevalentie van aangeboren afwijkingen van het *centraal zenuwstelsel* per 10.000 geboren.

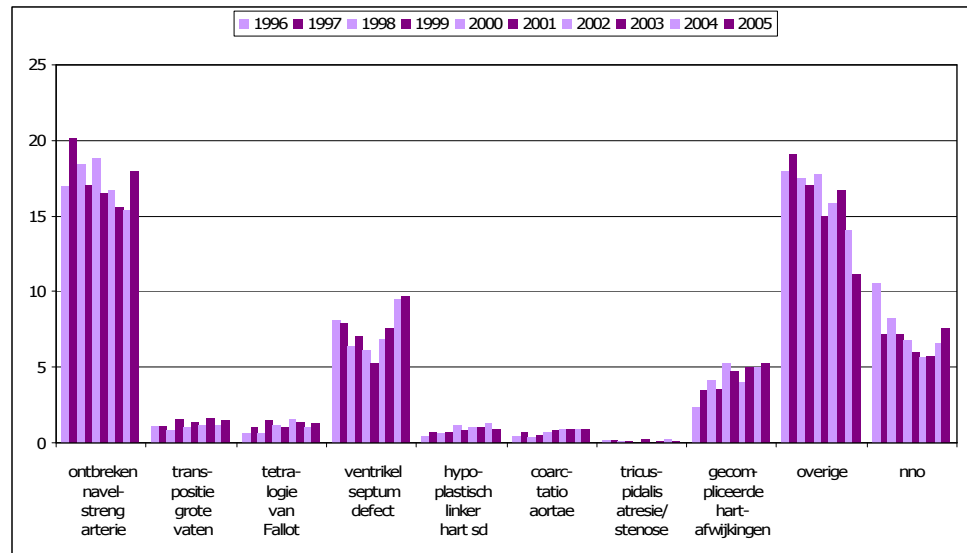
Vergeleken met het jaar 2004, is in het jaar 2005 binnen het *centraal zenuwstelsel* een stijging te zien in de prevalentie van *anencephalie*, *spina bifida/meningo(myelo)cele* en *encephalocèle* (zie figuur 3.2.1a). Deze drie afwijkingen worden gerekend tot de zogenaamde *neurale buisdefecten*. De prevalentie van *hydrocephalie* in de jaren 2004 en 2005 ligt redelijk in lijn met de prevalentie in de jaren voor 2003. Opvallend is nog steeds de lage prevalentie in het jaar 2003.

Bij *aangeboren afwijkingen van de oren* lijkt er een stijgende trend waarneembaar vanaf het jaar 2000 (zie figuur 3.2.1b). Voor de overige afwijkingen van het *centraal zenuwstelsel en zintuigen* zijn er geen specifieke trends waarneembaar en fluctueert de prevalentie normaal over de jaren 1996-2005.



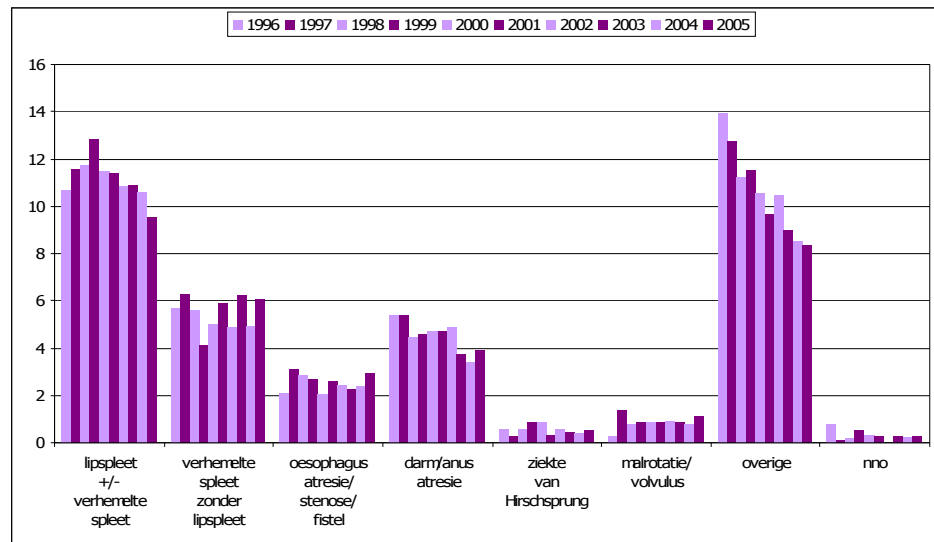
Figuur 3.2.1b Prevalentie van aangeboren afwijkingen van de *zintuigen* per 10.000 geboren.

Bij aangeboren afwijkingen van het orgaanstelsel *hart en bloedvaten* is het belangrijk om bij de interpretatie van prevalenties rekening te houden met een onderrapportage, omdat aangeboren hartafwijkingen in de LVR worden 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/cardiochirurgen die (nog) niet in de LNR registreren en wordt een deel van de hartafwijkingen niet in de eerste vier weken na de geboorte geconstateerd, maar later. Hierdoor worden deze afwijkingen relatief weinig in de LNR geregistreerd.



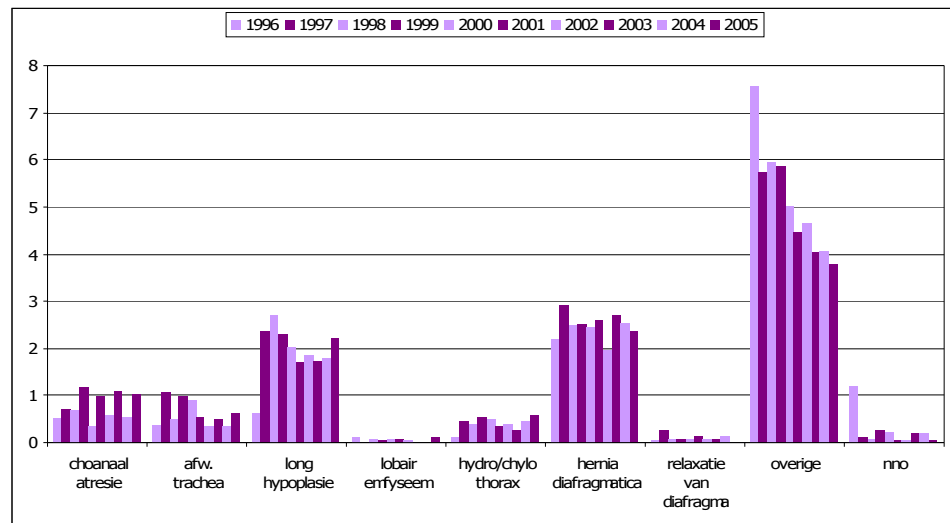
Figuur 3.2.2 Prevalentie van aangeboren afwijkingen van het *hart en bloedvaten* per 10.000 geboren.

Binnen de aangeboren afwijkingen van het orgaanstelsel *hart en bloedvaten* is vanaf het jaar 2002 een stijging in prevalentie zichtbaar van *ventrikel septum defect*. Voor *gecompliceerde hartafwijkingen* is een stijgende trend waarneembaar over de jaren heen. Deze aandoeningen zullen de komende jaren nauw worden gevolgd. Opvallend is de stijging in de prevalentie van *ontbrekende navelstrengarterie* in het jaar 2005 ten opzichte van de jaren 2001-2004. Voor *overige* aangeboren hartafwijkingen is een dalende trend waarneembaar over de jaren heen, terwijl voor *niet nader omschreven* aangeboren hartafwijkingen vanaf het jaar 2002 een stijging van de prevalentie waarneembaar is. Voor de overige afwijkingen van dit orgaanstelsel zijn geen specifieke trends waarneembaar en lijkt de prevalentie over de jaren 1996-2005 normaal te fluctueren.



Figuur 3.2.3 Prevalentie van aangeboren afwijkingen van het *spijsverteringsstelsel* per 10.000 geboren.

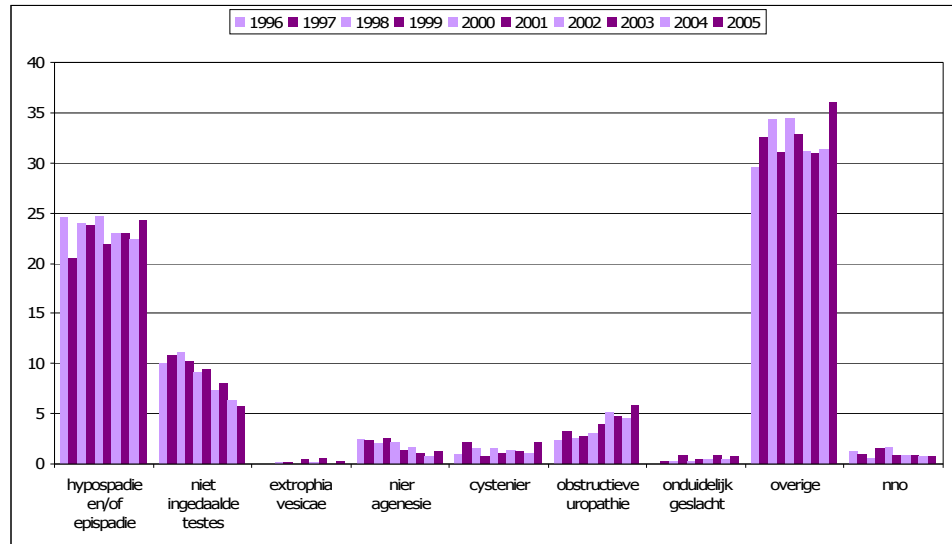
Binnen de aangeboren afwijkingen van het *spijsverteringsstelsel* is voor de jaren 1996-2005 een duidelijke daling zichtbaar in de categorie *overige* aangeboren afwijkingen en een licht dalende trend voor de categorie *darm/anus atresie*. De prevalentie van *lipspleet met of zonder verhemeltespleet* vertoont een dalende tendens vanaf het jaar 2000. De andere specifieke aangeboren afwijkingen van het *spijsverteringsstelsel* vertonen een normale fluctuatie van de prevalenties over de registratiejaren heen.



Figuur 3.2.4 Prevalentie van aangeboren afwijkingen van het *ademhalingsstelsel* per 10.000 geboren.

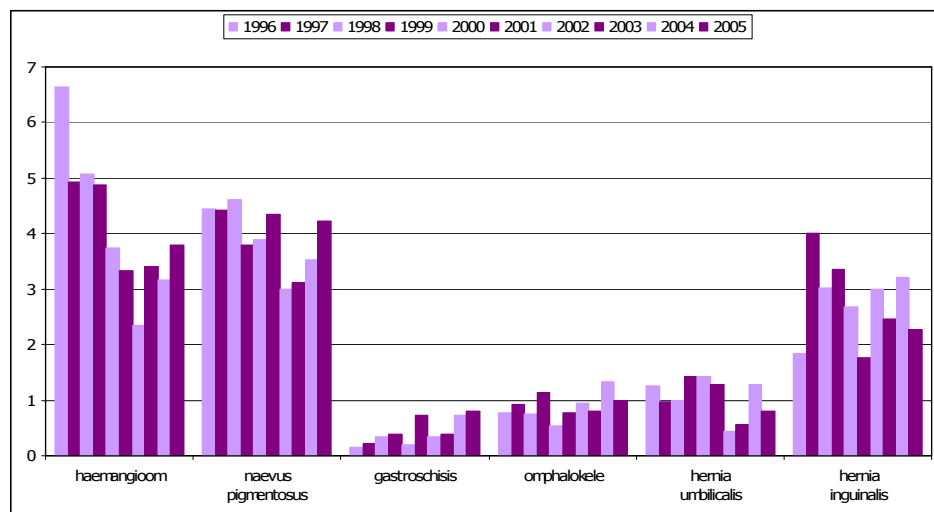
Ook binnen het *ademhalingsstelsel* is in de categorie *overige* aangeboren afwijkingen een duidelijke daling in prevalentie zichtbaar over de jaren 1996-2005. Opvallend is de stijging in prevalentie van *longhypoplasie* in het jaar 2005. Deze afwijking wordt vanaf 1997, het jaar waarin de LNR-registratie veranderd is, beter geregistreerd in de LNR en vertoont in de periode 1998-2004 juist een dalende trend. De prevalentie van

longhypoplasie in het jaar 2005 ligt redelijk in lijn met de prevalentie in het jaar 1997. Binnen de overige specifieke aangeboren afwijkingen van het *ademhalingsstelsel* zijn geen duidelijke trends waarneembaar over de jaren 1996-2005.

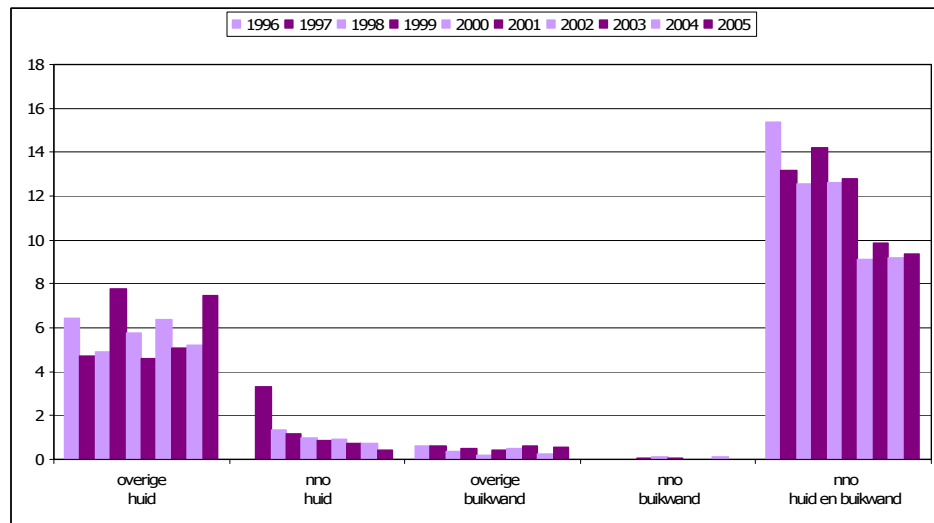


Figuur 3.2.5 Prevalentie van aangeboren afwijkingen van het *urogenitaalstelsel* per 10.000 geboren.

Binnen de aangeboren afwijkingen van het *urogenitaalstelsel* is over de jaren 1999-2005 een dalende trend zichtbaar in de prevalentie van *niet ingedaalde testes* (zie figuur 3.2.5). Tevens lijkt zich een dalende trend te ontwikkelen in de prevalentie van *nieragenesie* en een stijgende trend in de prevalentie van *obstructieve uropathie*. Opvallend zijn de stijgingen in prevalentie van *hypospadie en/of epispadie* en *overige* aangeboren afwijkingen van het *urogenitaalstelsel* in het jaar 2005. De prevalenties van de andere specifieke aangeboren afwijkingen van het *urogenitaalstelsel* vertonen allemaal een normale fluctuatie gedurende de jaren 1996-2005.

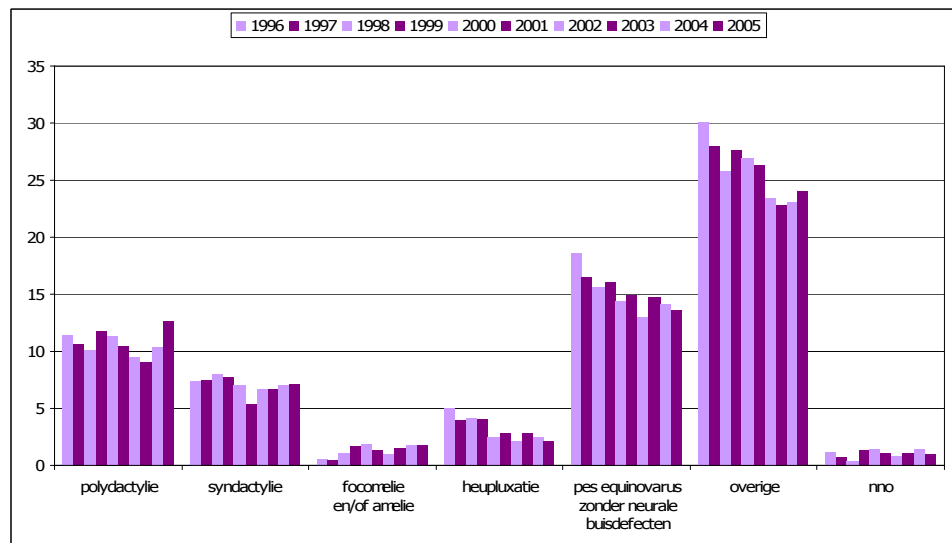


Figuur 3.2.6a Prevalentie van aangeboren afwijkingen van *huid en buikwand* per 10.000 geboren.



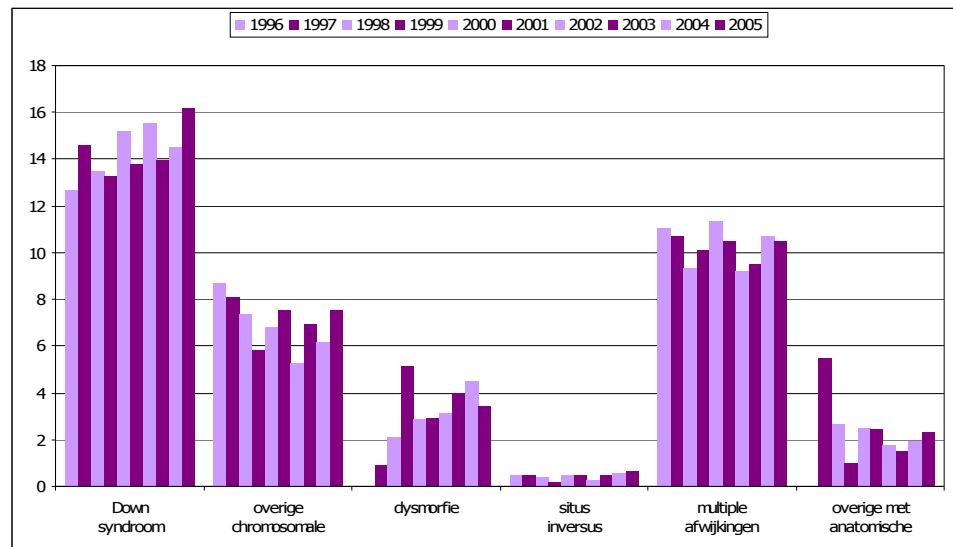
Figuur 3.2.6b Prevalentie van aangeboren afwijkingen van *huid en buikwand* per 10.000 geboren.

Binnen de aangeboren afwijkingen van het orgaanstelsel *huid en buikwand* zijn vooral de dalingen in prevalentie van *niet nader omschreven* aangeboren afwijkingen van de *huid en buikwand* en *niet nader omschreven* aangeboren afwijkingen van de *huid* sterk over de jaren 1996-2005 (zie figuur 3.2.6b). Verder vertonen de prevalenties van *haemangioom*, *naevus pigmentosus* en *overige* aangeboren afwijkingen van de *huid* een stijgende tendens vanaf het jaar 2003. Bij de interpretatie van de prevalentie van *hemangiomen* dient rekening gehouden te worden met een onderregistratie. Het merendeel van de niet al te grote *hemangiomen* is pas enkele weken na de geboorte zichtbaar en wordt dus nergens geregistreerd. De prevalentie van *omphalocele*, *hernia umbilicales* en *hernia inguinalis* is in het jaar 2005 gedaald ten opzichte van het jaar 2004. Voor de andere aangeboren afwijkingen van het orgaanstelsel *huid en buikwand* zijn geen trends waarneembaar over de jaren 1996-2005.

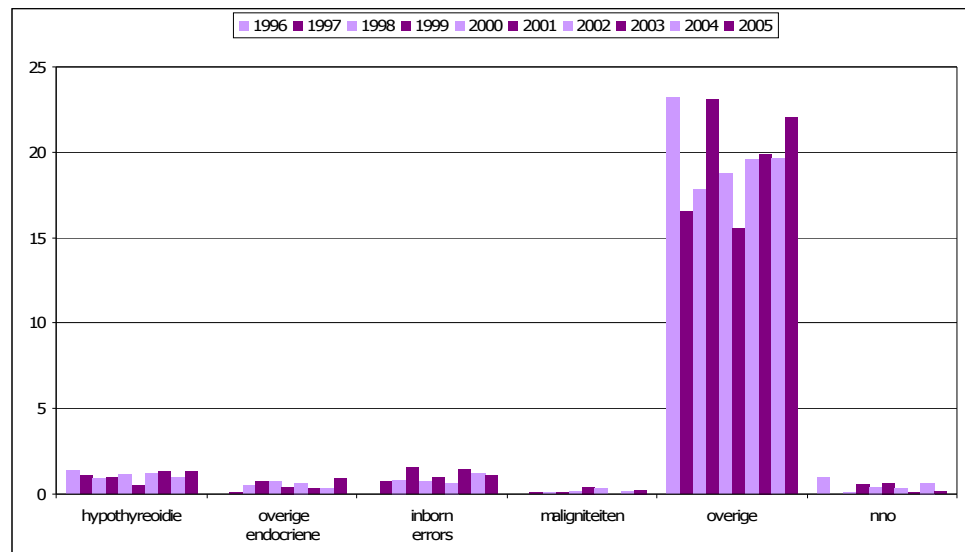


Figuur 3.2.7 Prevalentie van aangeboren afwijkingen van het *skelet en spierstelsel* per 10.000 geboren.

Binnen de aangeboren afwijkingen van het *skelet en spierstelsel* is over de jaren 1996-2005 een dalende trend waarneembaar bij de specifieke afwijkingen *congenitale heupluxatie* en *pes equinovarus* (zonder *neurale buisdefecten*). Ook voor de algemene categorie *overige aangeboren afwijkingen van het skelet en spierstelsel* is een dalende trend waarneembaar (zie figuur 3.2.7). De prevalentie van *polydactylie* en *syndactylie* lijkt respectievelijk vanaf 2004 en vanaf 2002 een stijgende tendens te vertonen. De andere aangeboren afwijkingen van het *skelet en spierstelsel* vertonen prevalenties met natuurlijke fluctuaties over de jaren 1996-2005.



Figuur 3.2.8a Prevalentie van *chromosomale, syndromale en diverse* aangeboren afwijkingen per 10.000 geboren.



Figuur 3.2.8b Prevalentie van *chromosomale, syndromale en diverse* aangeboren afwijkingen per 10.000 geboren.

Binnen de groep *chromosomale, syndromale en diverse* aangeboren afwijkingen vertoont de prevalentie van *Down syndroom* en *dysmorfie* een stijgende trend gedurende

de jaren 1996-2005 (zie figuur 3.2.8a). De moeders van de kinderen met *Down syndroom* zijn significant ouder dan de moeders van de kinderen zonder *Down syndroom* ($p < 0,001$). Voor de andere *chromosomale*, *syndromale* en *diverse* aangeboren afwijkingen zijn geen opvallende veranderingen in prevalenties waarneembaar over de jaren 1996-2005.

In vijf orgaanstelsels is een duidelijke daling waarneembaar in de niet gedefinieerde restgroepen *overige* aangeboren afwijkingen en *niet nader omschreven* aangeboren afwijkingen. Dit geldt voor de volgende orgaanstelsels: *hart en bloedvaten* (van circa 29% in 1996 naar circa 19% in 2005 per 10.000), *spijsverteringsstelsel* (van circa 15% in 1996 naar circa 9% in 2005 per 10.000), *ademhalingsstelsel* (van circa 9% in 1996 naar circa 4% in 2005 per 10.000), *huid en buikwand* (van circa 22% in 1996 naar circa 17% in 2005 per 10.000), *skelet en spierstelsel* (van circa 31% in 1996 naar circa 25% in 2005 per 10.000). Dit zijn tevens de grootste gesignaleerde dalingen in prevalenties.

3.3 Beschouwing

Samenvattend kan gesteld worden dat in het jaar 2005, vergeleken met het jaar 2004, bij zeven van de acht orgaanstelsels stijgingen in prevalentie waarneembaar zijn. De uitzondering is het orgaanstelsel *hart en bloedvaten*. Dit orgaanstelsel vertoont in het jaar 2005 een prevalentie vergelijkbaar met het jaar 2004.

Over de jaren 1996-2005 vertonen het *spijsverteringsstelsel* en het *skelet en spierstelsel* een dalende trend, terwijl het *urogenitaalstelsel* en *chromosomale, syndromale en diverse* aangeboren afwijkingen een stijgende trend vertonen. De overige orgaanstelsels vertonen normale fluctuaties in prevalentie over de jaren 1996-2005 heen.

Binnen de orgaanstelsels valt een aantal specifieke aangeboren afwijkingen op die de komende jaren nauwlettend gevolgd zullen worden omdat deze een stijgende tendens vertonen. Dit geldt voor het *ventrikel septum defect*, voor *gecompliceerde hartafwijkingen*, voor *obstructieve uropathie*, voor het *Down syndroom* en voor *dysmorphie*. De toename in prevalentie van *Down syndroom* kan verklaard worden door de toename in maternale leeftijd. Opvallend is de stijging in prevalentie in het jaar 2005 van *neurale buisdefecten*, *ontbreken van een navelstrengarterie* en *longhypoplasie*. Zowel de prevalentie van *anencefalie*, *spina bifida/meningo-(myelo)cele*, als van *encephalocele* is in het jaar 2005 gestegen. Deze drie afwijkingen worden gerekend tot de *neurale buisdefecten*. Gezien de (plotselinge) hoge prevalentie in het jaar 2005 zullen deze aandoeningen in het jaar 2006 nauwlettend gevolgd worden.

Binnen de orgaanstelsels zijn ook dalende prevalenties van specifieke afwijkingen zichtbaar waarbij twee groepen onderscheiden kunnen worden. De eerste groep betreft de groep *overige* aangeboren afwijkingen en *niet nader omschreven* aangeboren afwijkingen en de tweede groep betreft specifiek geregistreerde aangeboren afwijkingen. Van de groep *overige* aangeboren afwijkingen en *niet nader omschreven* aangeboren afwijkingen is niet te achterhalen welke afwijkingen hiermee bedoeld worden. In ieder orgaanstelsel zijn dit restgroepen.

Dalende prevalenties van specifieke afwijkingen zijn waarneembaar voor de afwijkingen *lipspleet met of zonder verhemeltespleet*, *darm/anus atresie* en *niet ingedaalde testes*. De etiologie van *lipspleet met of zonder verhemeltespleet* is vergelijkbaar met die van *neurale buisdefecten* en zou kunnen samenhangen met het *periconceptioneel* gebruik van foliumzuur (Van Rooij, 2003; EUROCAT 2005; Bailey

et al, 2005). Dat lijkt echter hier niet waarschijnlijk, omdat de prevalentie van *neurale buisdefecten* juist is toegenomen in het jaar 2005. Mogelijk heeft het gebruik van foliumzuur zich in het jaar 2005 gestabiliseerd. Op dit moment kan de daling in prevalentie van *lipspleet met of zonder verhemeltespleet* niet verklaard worden. Het jaar 2006 zal uitwijzen of de daling in prevalentie van *lipspleet met of zonder verhemeltespleet* en de stijging in prevalentie van *neurale buisdefecten* doorzet.

Net als in de vorige rapporten is, binnen het gecombineerde LVR/LNR-bestand, het aantal kinderen dat geregistreerd is met een aangeboren afwijking ook per doorlopen zorgtraject bekeken. Vrouwen kunnen tijdens de zwangerschap alleen eerstelijnszorg ontvangen (huisarts en/of verloskundige), alleen tweedelijnszorg (gynaecoloog), of zowel eerstelijnszorg als tweedelijnszorg. Dit is het geval wanneer een vrouw gedurende de zwangerschap of bevalling door de verloskundige naar de gynaecoloog wordt verwezen. In tabel 3.2 wordt het aantal geregistreerde kinderen met een aangeboren afwijking in het geëxtrapolerde LVR/LNR-bestand per zorgtraject weergegeven.

Tabel 3.2 Aantal kinderen met een geregistreerde aangeboren afwijking per zorgtraject in de jaren 1996-2005¹.

Soort zorgtraject	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005
Alleen 1e-lijnszorg										
n	1.510	1.476	1.434	1.500	1.538	1.512	1.399	1.312	1.170	1.200
%	(1,9)	(1,9)	(1,8)	(1,8)	(1,8)	(1,9)	(1,7)	(1,7)	(1,5)	(1,7)
Alleen 2e-lijnszorg										
n	1.175	1.173	1.152	1.099	1.068	1.007	1.050	967	1.104	1.086
%	(3,2)	(3,3)	(3,3)	(3,4)	(3,2)	(3,1)	(3,4)	(3,1)	(3,6)	(3,8)
2e-lijnszorg na verwijzing uit 1e lijn										
n	2.779	2.787	2.894	3.034	3.006	2.740	2.536	2.601	2.450	2.690
%	(3,7)	(3,4)	(3,3)	(3,5)	(3,3)	(2,9)	(2,8)	(2,8)	(2,7)	(3,0)
Totaal										
n	5.464	5.436	5.480	5.633	5.612	5.259	4.985	4.880	4.724	4.976
%	(2,9)	(2,8)	(2,7)	(2,8)	(2,7)	(2,6)	(2,4)	(2,4)	(2,4)	(2,6)

¹ Aantallen zijn gebaseerd op geëxtrapolerde gegevens.

In tabel 3.2 is te zien dat het percentage kinderen met een geregistreerde aangeboren afwijking daalt van 2,9% in het jaar 1996 naar 2,6% in het jaar 2001. Vervolgens blijft dit percentage gedurende de jaren 2002-2004 stabiel op 2,4%, en stijgt dit percentage in het jaar 2005 weer naar 2,6%. De stijging in het jaar 2005 wordt deels verklaard door een stijging van het percentage kinderen met een afwijking binnen de groep vrouwen die van de eerste naar de tweede lijn verwezen worden. Binnen deze groep stijgt het percentage kinderen met een geregistreerde aangeboren afwijking van 2,7% in het jaar 2004 naar 3,0% in het jaar 2005. De stijging in het percentage kinderen met een geregistreerde aangeboren afwijking in het jaar 2005 wordt ook verklaard door een toename in de groep vrouwen die alleen eerstelijnszorg of alleen tweedelijnszorg hebben ontvangen. In tabel 3.2 is een stijging in het percentage kinderen met een aangeboren afwijkingen waarneembaar van 1,5% in het jaar 2004 naar 1,7% in het jaar 2005 voor eerstelijnszorg en van 3,6% in het jaar 2004 naar 3,8% in het jaar 2005 voor tweedelijnszorg.

Concluderend wijst de bestudering van het percentage kinderen met een aangeboren afwijkingen per doorlopen zorgtraject uit dat de prevalentie van geregistreerde aangeboren afwijkingen ongeacht het zorgtraject gestegen is in het jaar 2005. Mogelijk wijst dit erop dat hier sprake is van een werkelijke stijging in prevalentie van aangeboren afwijkingen in het jaar 2005 en niet alleen om een verandering in het registreren van aangeboren afwijkingen.

4 Geassisteerde-reproductietechnieken en aangeboren afwijkingen

4.1 Introductie

In Nederland worden jaarlijks circa 3% van alle baby's geboren na een zwangerschap die door geassisteerde-reproductietechnieken tot stand is gekomen. Het is aannemelijk dat dit percentage de komende jaren verder zal toenemen als gevolg van demografische veranderingen zoals de nog steeds toenemende maternale leeftijd. Ook nieuwe ontwikkelingen op het gebied van reproductietechnieken zal het percentage baby's geboren na reproductietechnieken verder doen toenemen.

In diverse studies is de associatie tussen reproductietechnieken en aangeboren afwijkingen bestudeerd; resultaten uit deze studies zijn niet eenduidig. De inconsistente resultaten zijn deels het gevolg van methodologische problemen zoals een lage statistische power en het ontbreken van een vergelijkbare referentie groep (Rizk et al, 1991; Olivennes et al, 1997; Tanbo et al, 1995; Morin et al, 1989). Maar ook onvoldoende correctie voor potentiële confounders, zoals correctie voor de oorzaak en duur van infertiliteit, is een probleem bij een deel van de studies.

Diverse studies hebben de associatie tussen IVF-conceptie en aangeboren afwijkingen bestudeerd. Vergeleken met spontane conceptie, werd IVF-conceptie geassocieerd met een verhoogd risico op meerlingen, op perinatale sterfte, op vroeggeboorte en op laag geboortegewicht (Schieve et al, 2004). IVF-conceptie is in sommige studies geassocieerd met een verhoogd risico op aangeboren afwijkingen in het algemeen (Schieve et al, 2005; Hansen et al, 2002), en een verhoogd risico op aangeboren afwijkingen van het orgaanstelsel *hart en bloedvaten* (Koivurova et al, 2002), terwijl in andere studies geen verhoogd risico waarneembaar is (Dhondt et al, 1999; Westergaard et al, 1999; Ericson et al, 2001).

In Nederland is de associatie tussen IVF-conceptie en aangeboren afwijkingen eerder bestudeerd (Anthony et al, 2002). Vergeleken met spontane conceptie, werd IVF-conceptie geassocieerd met een 20% verhoogd risico op aangeboren afwijkingen. Na correctie voor leeftijd, pariteit en etniciteit van de moeder tussen IVF verwekte en spontaan verwekte kinderen, was dit verhoogde risico op aangeboren afwijkingen niet meer waarneembaar (Anthony et al, 2002). De associatie tussen andere reproductietechnieken en aangeboren afwijkingen is nog niet bestudeerd in Nederland.

In dit onderzoek is de associatie tussen diverse reproductietechnieken en aangeboren afwijkingen bestudeerd. Voor onderzoek naar laag prevalentie aandoeningen zoals aangeboren afwijkingen, zijn grote gegevensbestanden nodig. De jaarlijkse bestanden van de LVR en LNR, waarin vrijwel alle geborenen van Nederland zijn geregistreerd, zijn hier uitstekend geschikt voor (Anthony et al, 2006). Aan de hand van een samengevoegd LVR/LNR-bestand uit de registratiejaren 1997-2004 is de associatie tussen reproductietechnieken en aangeboren afwijkingen bestudeerd. In het bijzonder is gekeken naar de associatie tussen reproductietechnieken en aangeboren afwijkingen in de verschillende orgaanstelsels, die binnen de LVR en LNR worden onderscheiden.

4.2 Gegevensbronnen en methodologie

4.2.1 *Gegevensbronnen*

Voor dit onderzoek werd gebruik gemaakt van de landelijke gekoppelde bestanden van de LVR en LNR uit de periode 1997-2004. In hoofdstuk 2 van dit rapport wordt beschreven hoe de koppeling van de LVR en LNR bestanden tot stand is gekomen. In dit onderzoek is het registratiejaar 1996 buiten beschouwing gelaten, omdat in dat jaar minder gedetailleerde informatie beschikbaar was over geassisteerde reproductietechnieken. De bestanden van de LVR en LNR uit de periode 1997-2004 zijn samengevoegd tot een gekoppeld bestand met bijna 1,6 miljoen geborenen. Aangezien in dit onderzoek associaties tussen reproductietechnieken en aangeboren afwijkingen zijn bestudeerd, is gewerkt met ongeëxtrapoleerde gegevens (zie hoofdstuk 2 voor uitleg extrapolatie). Zowel de wijze van conceptie (spontaan of door een reproductietechniek) als geconstateerde aangeboren afwijkingen zijn opgenomen in de bestanden van de LVR en LNR.

4.2.2 *Geassisteerde-reproductietechnieken*

Intra uterine Inseminatie (IUI):

Bij IUI wordt sperma in de baarmoederholte gebracht. Het zaad ondergaat eerst een bewerking in het laboratorium zodat alleen de goede, beweeglijke spermacellen overblijven. Deze worden vervolgens via een katheter in de baarmoederholte ingebracht. Soms vindt IUI-behandeling plaats in combinatie met hormoonbehandeling. Het doel van de hormoonbehandeling is om meerdere follikels te laten uitrijpen. Via echobepalingen wordt de groei van de follikels gecontroleerd. Zodra deze groot genoeg zijn, krijgt de vrouw het hormoon *Human Chorionic Gonadotrofin* (HCG) toegediend. Dit hormoon zorgt er voor dat de eisprong 36 tot 40 uur later plaatsvindt. De inseminatie wordt binnen deze periode uitgevoerd.

Ovulatie inductie (OI):

Bij problemen met de eisprong, ook wel ovulatiestoornis genoemd, kan de eisprong worden opgewekt of geïnduceerd. Dit gebeurt met lage hoeveelheden hormooninjecties van het *Follikel Stimulerend Hormoon* (FSH) die de vrouw zichzelf toedient. De bedoeling daarvan is om één eikel tot ontwikkeling te brengen die vervolgens vrijkomt (ovulatie of eisprong) en op een natuurlijke manier bevrucht kan worden. Het risico op het vrijkomen van meerdere eicellen is bij deze methode groter dan in de natuurlijke cyclus.

In Vitro Fertilisatie/Intra Cytoplasmatische Sperma Injectie (IVF/ICSI):

Bij IVF worden de eicellen in het laboratorium bevrucht. Vervolgens wordt de bevruchte eikel in de baarmoeder geplaatst. Bij IVF dient de vrouw zichzelf hormooninjecties toe. Hierdoor groeien meerdere follikels. Via echobepalingen en bepalingen van hormoonspiegels in het bloed wordt de groei van de follikels gecontroleerd. Als de follikels groot genoeg zijn, volgt het aanprikken van de follikels met behulp van vaginale echoscopie. De eicellen worden in het laboratorium uit het follikelvocht gehaald. Het sperma wordt eerst bewerkt zodat alleen de goede, beweeglijke spermacellen overblijven, en daarna toegevoegd aan de eicellen. Na enkele dagen worden maximaal twee ontstane embryo's in de baarmoederholte geplaatst.

Bij extreem slecht sperma is ICSI mogelijk (injectie van één enkel spermatozoön in een eicel). ICSI wordt ook uitgevoerd indien slechts enkele zaadcellen na zaadlozing worden verkregen. De procedure bij ICSI-behandeling is voor de patiënten hetzelfde als bij IVF-behandeling. Alleen de werkwijze in het laboratorium is anders. Bij IVF wordt een hoeveelheid sperma bij een eicel gebracht, waarna een spermatozoön “op eigen kracht” de eicel moet binnendringen en bevruchten. Bij ICSI haalt de analist/embryoloog uit het sperma één goed bewegende spermatozoön. De spermatozoön wordt met een naald opgezogen en in een eicel gebracht. Als er embryo's ontstaan, is de procedure van terugplaatsen identiek aan die bij IVF.

4.2.3 *Associatie tussen geassisteerde-reproductietechnieken en aangeboren afwijkingen*

Om de associatie tussen reproductietechnieken en aangeboren afwijkingen te bestuderen, werden diverse multivariate logistische regressiemodellen geconstrueerd met als uitkomstmaat het voorkomen van aangeboren afwijkingen. De wijze van conceptie (spontaan of door één van de reproductietechnieken) werd als determinant gemodelleerd en leeftijd, pariteit en etniciteit van de moeder als versturende variabelen (confounders).

Determinant of onafhankelijke variabele

De centrale determinant binnen dit onderzoek is de wijze van conceptie. De verschillende landelijke registraties zijn niet eenduidig wat betreft de registratie van de wijze van conceptie; de ene registratie is specifiekere dan de andere. Door prioritering is een totale variabele geconstrueerd die bestaat uit vijf categorieën: spontane conceptie (referentie groep), IUI-conceptie, OI-conceptie, IVF/ICSI-conceptie, en overige reproductietechnieken. De groep overige reproductietechnieken werd buiten beschouwing gelaten omdat onbekend was om welke reproductietechniek het gaat.

Uitkomstmaat of afhankelijke variabele

De primaire uitkomstmaat binnen dit onderzoek is het voorkomen van een aangeboren afwijking. Allereerst is gekeken naar de associatie tussen reproductietechnieken en alle aangeboren afwijkingen samen. Vervolgens is gekeken naar de associatie tussen reproductietechnieken en alle aangeboren afwijkingen per orgaanstelsel. Tot slot zijn als secundaire analyses de associatie tussen reproductietechnieken en elk specifieke aangeboren afwijking binnen de acht orgaanstelsels bestudeerd.

De orgaanstelsels die in de perinatale registraties worden onderscheiden zijn: (i) het *centraal zenuwstelsel* en de zintuigen; (ii) het hart en de bloedvaten; (iii) het spijsverteringsstelsel; (iv) het ademhalingsstelsel; (v) het urogenitaalstelsel; (vi) de huid en de buikwand; (vii) het skelet en het spierstelsel; (viii) chromosomale, syndromale en diverse aangeboren afwijkingen.

Versturende variabelen (confounders)

Alle multivariate modellen werden gecorrigeerd voor drietal karakteristieken van de moeder, namelijk leeftijd (jonger dan 36 jaar versus 36 jaar en ouder), etniciteit (Europees versus *niet* Europees) en pariteit (primipara versus multipara). Op deze wijze werd gecorrigeerd voor moederlijke kenmerken die zowel van invloed zijn op de kans op een reproductietechniek als de kans op een kind met een aangeboren afwijking.

Leeftijd en etniciteit worden geassocieerd met een verhoogd risico op aangeboren afwijkingen (Anthony et al, 2005). Aangeboren afwijkingen worden vaker gezien bij geborenen van moeders van 36 jaar en ouder dan bij moeders van jonger dan 36 jaar

(Anthony et al, 2006); hoe ouder de moeder hoe groter de kans op een aangeboren afwijking. Turkse of Marokkaanse etnische afkomst wordt ook geassocieerd met een verhoogd risico op aangeboren afwijkingen (Schulpen 2001; Anthony et al, 2005). Vergeleken met multipara, hebben primipara een 10% verhoogd risico op aangeboren afwijkingen (Anthony et al, 2006).

4.2.4 *Multivariate logistische regressiemodellen*

Op basis van het multivariaat model is voor iedere reproductietechniek (IUI, OI, IVF/ICSI) een odds ratio berekend (Hair et al, 1998). Een odds ratio kleiner of groter dan één voor een bepaalde reproductietechniek geeft respectievelijk een verlaagd of verhoogd risico op aangeboren afwijkingen aan ten opzichte van zwangerschappen die door spontane conceptie tot stand zijn gekomen (OR=1). De associatie tussen reproductietechnieken en aangeboren afwijkingen in het algemeen werd apart bestudeerd voor twee kindkarakteristieken, namelijk voor jongens en meisjes en voor eenlingen en meerlingen. Een *p-waarde* kleiner dan 0,05 werd als statistisch significant beschouwd (Altman D).

Ook is de associatie tussen reproductietechnieken en aangeboren afwijkingen per orgaanstelsel bestudeerd. Het bovengenoemde multivariaat logistisch regressiemodel is opnieuw gebruikt, dit maal met als afhankelijke variabele de aanwezigheid van één of meerdere aangeboren afwijkingen in een specifiek orgaanstelsel. Op deze manier is na te gaan of een reproductietechniek het voorkomen van aangeboren afwijkingen binnen een orgaanstelsel vergroot of verkleint. Zo wordt inzicht verkregen op welk orgaanstelsel welke reproductietechniek een effect heeft. Om rekening te houden met meerdere vergelijkingen (acht orgaanstelsels), hebben we verschillende significantieniveaus laten zien ($p < 0,05$; $p < 0,01$; $p < 0,001$). Conform de *Bonferroni* correctie voor het bestuderen van multiële associaties is een *p-waarde* kleiner dan 0,01 ($0,05 / 8 = 0,00625$) als statistisch significant beschouwd (Heus P et al, 2003).

Als exploratieve analyse is tot slot de associatie tussen reproductietechnieken en specifieke aangeboren afwijkingen binnen elk orgaanstelsel bestudeerd. Hiervoor is per specifieke aangeboren afwijking een multivariaat logistisch model geconstrueerd, zoals hierboven beschreven. De uitkomstvariabele was de specifieke aangeboren afwijking, de wijze van conceptie de centrale determinant. Elk model werd gecorrigeerd voor leeftijd, pariteit en etniciteit van de moeder. Om rekening te houden met meerdere vergelijkingen (54 specifieke aangeboren afwijkingen), hebben we verschillende significantieniveaus laten zien ($p < 0,05$; $p < 0,01$; $p < 0,001$). Conform de *Bonferroni* correctie voor het bestuderen van multiële associaties is een *p-waarde* kleiner dan 0,001 ($0,05 / 54 = 0,0009$) als statistisch significant beschouwd (Heus P et al, 2003). Alle analyses zijn in SPSS en SPLUS uitgevoerd.

4.3 Resultaten

4.3.1 *Geassisteerde-reproductietechnieken in de onderzoekspopulatie*

Het gekoppelde bestand van 1997-2004 bevat gegevens van 1.594.379 geborenen. Van alle geborenen werden 54.873 verwekt via reproductietechnieken (3,4%). Conceptie met IUI, OI en IVF/ICSI vond respectievelijk plaats bij 6.562, 19.616 en 23.637 van de geborenen (zie tabel 4.1). Van 5.058 geborenen was niet bekend welke reproductietechniek werd toegepast.

Tabel 4.1 Prevalentie van geassisteerde-reproductietechnieken in de onderzoekspopulatie (n=1.594.379).

Geassisteerde-reproductietechniek	Aantal kinderen n (%)
Geen (spontane conceptie)	1.539.506 (96,6%)
IUI	6.562 (0,4%)
OI	19.616 (1,2%)
IVF/ICSI	23.637 (1,5%)
Overig	5.058 (0,3%)

Reproductietechnieken werden vaker toegepast bij oudere dan bij jongere moeders (6,3% versus 3,2%; $p < 0,001$), bij primipara dan bij multipara (4,9% versus 2,2%; $p < 0,001$), en bij moeders van Europese afkomst dan van niet-Europese afkomst (3,7% versus 2,3%; $p < 0,001$). Het percentage geassisteerde-reproductietechnieken was hoger onder meerlingen dan eenlingen (27,0% versus 2,5%; $p < 0,001$).

4.3.2 *Aangeboren afwijkingen in de onderzoekspopulatie*

Van alle pasgeborenen hadden 41.873 één of meer aangeboren afwijkingen (circa 2,6%). Het percentage kinderen met aangeboren afwijkingen was hoger wanneer conceptie door reproductietechnieken had plaatsgevonden (3,6% versus 2,6%; $p < 0,001$). In tabel 4.2 is de prevalentie van aangeboren afwijkingen in de onderzoekspopulatie per reproductietechniek weergegeven.

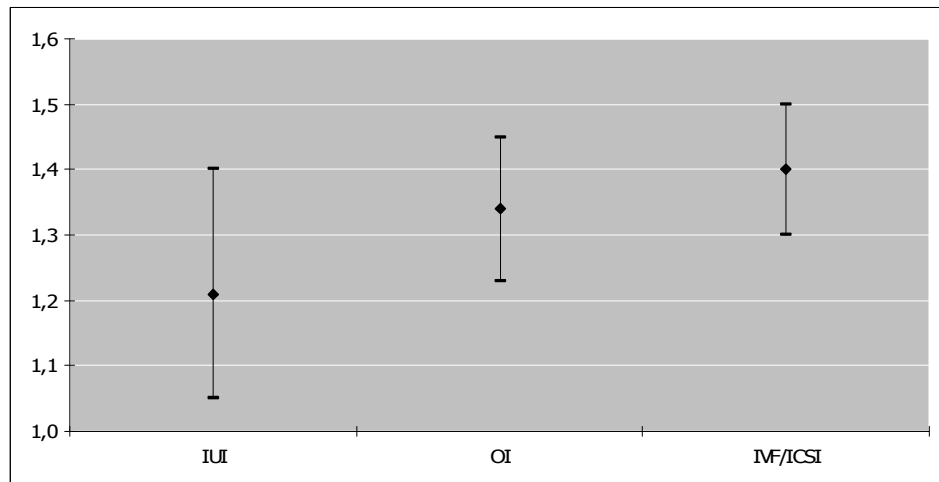
Tabel 4.2 Prevalentie van aangeboren afwijkingen in de onderzoekspopulatie (n=1.594.379).

Geassisteerde-reproductietechniek	Aangeboren afwijkingen n (%)
Geen (n=1.539.506)	39.906 (2,6%)
IUI (n=6.562)	218 (3,3%)
OI (n=19.616)	660 (3,4%)
IVF/ICSI (n=23.637)	924 (3,9%)
Overig (n=5.058)	165 (3,3%)

Aangeboren afwijkingen kwamen vaker voor bij vrouwen van 36 jaar en ouder dan bij jongere vrouwen (3,0% versus 2,6%; $p < 0,001$), bij primipara dan bij multipara (2,6% versus 2,4%; $p < 0,001$), bij vrouwen van Europese dan van *niet* Europese afkomst (2,6% versus 2,5%; $p < 0,001$). Het percentage aangeboren afwijkingen was hoger onder meerlingen dan eenlingen (3,4% versus 2,6%; $p < 0,001$) en onder jongens dan meisjes (3,2% versus 2,2%; $p < 0,001$).

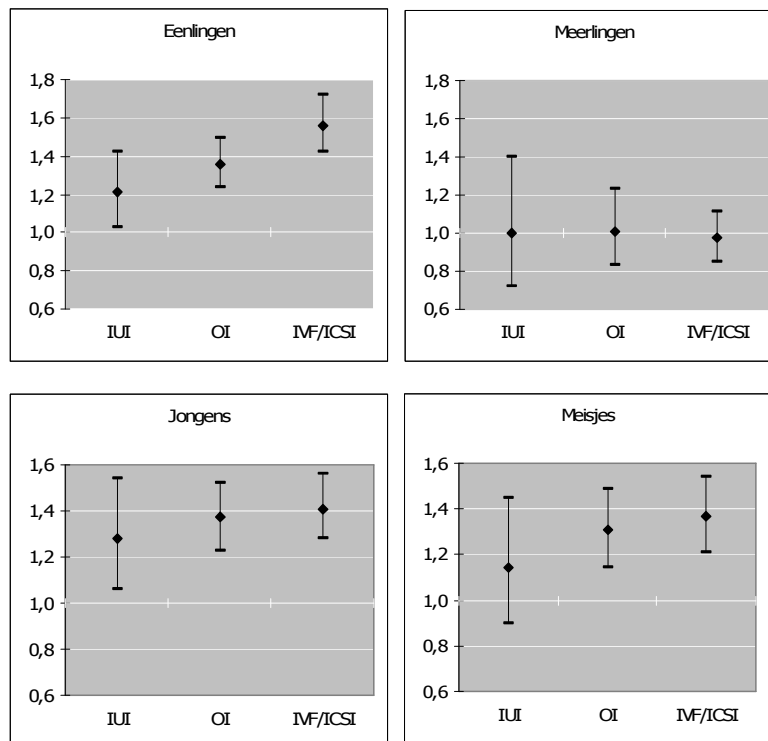
4.3.3 *Associatie tussen geassisteerde-reproductietechnieken en aangeboren afwijkingen*

Voor alle reproductietechnieken werd een significant verhoogd risico op het voorkomen van aangeboren afwijkingen gevonden, gecorrigeerd voor leeftijd, pariteit en etniciteit van de moeder. Het risico op een aangeboren afwijking was het grootst bij IVF/ICSI-conceptie (OR = 1,40; $p < 0,001$). Dit betekent dat het risico op een aangeboren afwijking bij IVF/ICSI verwekte kinderen 40% hoger is dan bij spontaan verwekte kinderen. Het risico op een aangeboren afwijking is bij conceptie met OI en IUI kleiner vergeleken met IVF/ICSI-conceptie. Vergeleken met spontane conceptie is OI-conceptie geassocieerd met een 30% verhoogd risico op een kind met een aangeboren afwijking (OR = 1,30; $p < 0,001$). IUI-conceptie is geassocieerd met een 20% verhoogd risico op een kind met een aangeboren afwijking (OR = 1,20; $p < 0,05$), zie figuur 4.1.



Figuur 4.1 Odds ratios [95% betrouwbaarheidsinterval] voor IUI, OI, IVF/ICSI op aangeboren afwijkingen.

De associatie tussen IUI, OI en IVF/ICSI en aangeboren afwijkingen is ook waargenomen onder jongens, meisjes en eenlingen, maar is niet aantoonbaar onder meerlingen (zie figuur 4.2). Vergeleken met spontaan verwekte eenlingen, hebben door IVF/ICSI verwekte eenlingen een 60% verhoogd risico op aangeboren afwijkingen. Dit risico is kleiner bij door IUI en OI verwekte eenlingen, 20% en 40% respectievelijk. Door reproductietechnieken verwekte meerlingen hebben geen verhoogd risico op aangeboren afwijkingen dan spontaan verwekte meerlingen (OR = 1), zie figuur 4.2.



Figuur 4.2 Odds ratios [95% betrouwbaarheidsinterval] voor IUI, OI, en IVF/ICSI op aangeboren afwijkingen.

In figuur 4.2 is ook te zien wat het effect is van geslacht van het kind op met reproductietechnieken geassocieerd verhoogd risico op aangeboren afwijkingen. Door IUI verwekte meisjes hebben geen significant verhoogd risico op een aangeboren afwijking (OR = 1,14; 95% BI: 0,90 - 1,45) in tegenstelling tot door IUI verwekte jongens die wel een significant verhoogd risico hebben op een aangeboren afwijking (OR = 1,28; 95% BI: 1,06 - 1,54). Vergeleken met spontaan verwekte meisjes, hebben door OI of IVF/ICSI verwekte meisjes respectievelijk een 30% en 40% verhoogd risico op een aangeboren afwijking. Vergeleken met spontaan verwekte jongens, hebben door IUI verwekte jongens een 30% verhoogd risico op een aangeboren afwijking, terwijl door OI of IVF/ICSI verwekte jongens een 40% verhoogd risico hebben.

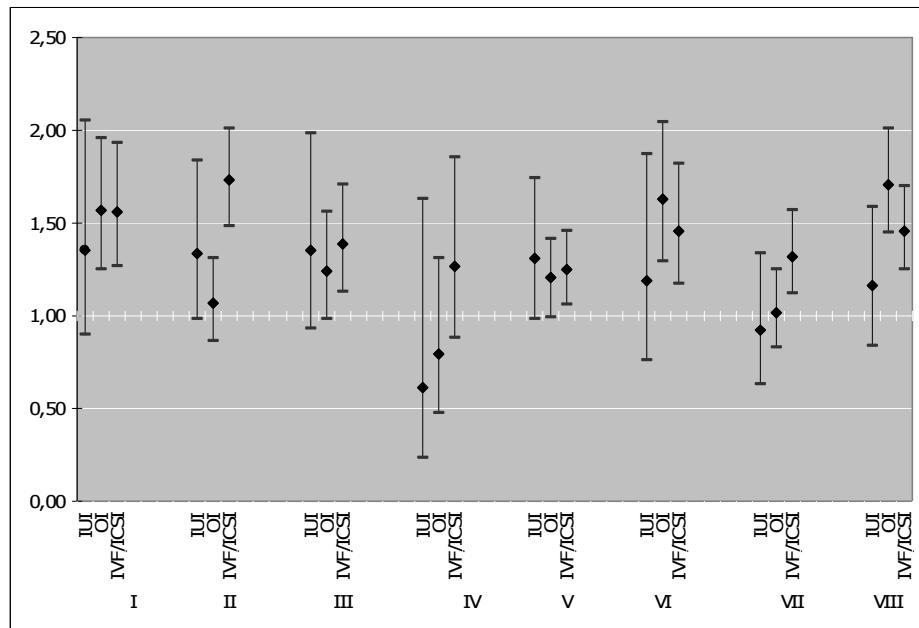
4.3.4 *Associatie tussen reproductietechnieken en aangeboren afwijkingen per orgaanstelsel*
In tabel 4.3 is te zien dat IUI, OI en IVF/ICSI verschillend geassocieerd zijn met het voorkomen van aangeboren afwijkingen in de verschillende orgaanstelsels.

Tabel 4.3 Gecorrigeerde *odds ratios* [95% betrouwbaarheidsinterval] voor IUI, OI en IVF/ICSI op aangeboren afwijkingen per orgaanstelsel.

	IUI OR [95% BI]	OI OR [95% BI]	IVF/ICSI OR [95% BI]
Centraal zenuwstelsel en zintuigen	1,35 [0,89-2,04]	1,57 [1,25-1,96]***	1,56 [1,27-1,93]***
Hart en bloedvaten	1,34 [0,97-1,84]	1,07 [0,86-1,31]	1,73 [1,48-2,01]***
Spijverteringsstelsel	1,35 [0,92-1,97]	1,24 [0,98-1,56]	1,39 [1,13-1,71]**
Ademhalingsstelsel	0,60 [0,22-1,62]	0,79 [0,47-1,31]	1,27 [0,88-1,85]
Urogenitaalstelsel	1,30 [0,98-1,73]	1,19 [0,99-1,41]	1,25 [1,06-1,46]**
Huid en buikwand	1,18 [0,75-1,86]	1,62 [1,29-2,04]***	1,46 [1,17-1,82]**
Skelet en spierstelsel	0,92 [0,63-1,33]	1,02 [0,83-1,25]	1,32 [1,12-1,57]**
Chromosomale, syndromale en diverse	1,15 [0,84-1,59]	1,71 [1,45-2,01]***	1,46 [1,25-1,70]***

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$; niet significante *odds ratios* zijn in grijs weergegeven/gedrukt.

IVF/ICSI-conceptie wordt geassocieerd met een significant verhoogd risico op aangeboren afwijkingen binnen alle orgaanstelsels behalve het *ademhalingsstelsel*. OI-conceptie vertoont binnen drie orgaanstelsels een significant verhoogd risico op aangeboren afwijkingen. Het betreft de volgende orgaanstelsels: *centraal zenuwstelsel en zintuigen*, *huid en buikwand* en *chromosomale, syndromale, en diverse* aangeboren afwijkingen. In vergelijking met IVF/ICSI en OI, is IUI niet significant geassocieerd met aangeboren afwijkingen per orgaanstelsel. De gecorrigeerde *odds ratios* voor conceptie met IUI, OI, en IVF/ICSI op aangeboren afwijkingen per orgaanstelsel zijn grafisch weergegeven in figuur 4.3.



Figuur 4.3 Gecorrigeerde odds ratio [95% betrouwbaarheidsinterval] voor IUI, OI en IVF/ICSI op aangeboren afwijkingen per orgaanstelsel. I: Centraal Zenuwstelsel en Zintuigen; II: Hart en Bloedvaten; III: Spijsverteringsstelsel; IV: Ademhalingsstelsel; V: Urogenitaalstelsel; VI: Huid en Buikwand; VII: Skelet en Spierstelsel; VIII: Chromosomale, syndromale en diverse.

Vergeleken met spontane conceptie, varieert het risico op een aangeboren afwijking bij IVF/ICSI-conceptie tussen 25 en 73%. Het risico is het grootst voor aangeboren afwijkingen van de orgaanstelsels *hart en bloedvaten* (verhoogd risico van 73%) en *centraal zenuwstelsel en zintuigen* (verhoogd risico van 56%). Vergeleken met spontane conceptie, is OI-conceptie geassocieerd met een verhoogd risico van 73% op *chromosomale, syndromale, en diverse* aangeboren afwijkingen, en met een verhoogd risico van circa 60% op een aangeboren afwijking van de orgaanstelsels *huid en buikwand* en *centraal zenuwstelsel en zintuigen*.

4.3.5 Associatie tussen reproductietechnieken en specifieke aangeboren afwijkingen

In tabel 4.4 zijn de gecorrigeerde odds ratios met 95% betrouwbaarheidsinterval voor de reproductietechnieken op specifieke aangeboren afwijkingen per orgaanstelsel weergegeven.

Tabel 4.4 Gecorrigeerde odds ratio [95% betrouwbaarheidsinterval] voor IUI, OI en IVF/ICSI op specifieke aangeboren afwijkingen per orgaanstelsel.

	IUI OR [95% BI]	OI OR [95% BI]	IVF/ICSI OR [95% BI]
Centraal Zenuwstelsel en Zintuigen			
Anencefalie	1,08 [0,27-4,38]	2,56 [1,50-4,37]**	0,78 [0,32-1,91]
Microcefalie	0,52 [0,07-3,75]	0,69 [0,26-1,86]	1,79 [1,00-3,21]*
Spina bifida & meningo(myelo)cele	0,58 [0,14-2,35]	1,05 [0,58-1,90]	0,77 [0,39-1,49]
Encefalocele	--	--	--
Neuromusculaire aandoeningen	--	1,32 [0,18-9,57]	1,08 [0,14-7,91]
Hydrocefalie/holoprosencefalie zonder NBD	2,02 [0,90-4,53]	1,21 [0,66-2,20]	1,66 [1,02-2,71]*
Hydrocephalie	2,47 [1,02-5,99]*	1,46 [0,75-2,83]	1,99 [1,16-3,42]*
Neurale buis defecten	0,74 [0,27-1,99]	1,54 [1,03-2,29]*	0,70 [0,40-1,22]
Microphthalmie	--	--	6,47 [1,48-28,25]*
Aangeboren afwijking oren	0,30 [0,04-2,14]	2,66 [1,80-3,94]***	2,36 [1,60-3,48]***
Hart en Bloedvaten			
Ontbreken van een navelstrengarterie	1,31 [0,74-2,32]	0,97 [0,66-1,43]	1,72 [1,31-2,26]***
Transpositie van de grote vaten	--	1,43 [0,45-4,51]	2,07 [0,84-5,09]
Tetralogie van Fallot	4,95 [1,56-15,71]**	1,76 [0,56-5,55]	4,80 [2,48-9,29]***
Ventrikel septum defect	1,27 [0,52-3,07]	1,97 [1,26-3,08]**	1,87 [1,26-2,79]**
Hypoplastisch linker hart syndroom	3,98 [0,97-16,23]	1,98 [0,63-6,27]	1,16 [0,28-4,73]
Coarctatio aortae	--	0,82 [0,11-5,91]	2,11 [0,66-6,77]
Tricuspidalis atresie/stenose	--	--	2,77 [0,35-21,75]
Gecomplieerde hartafwijking	1,24 [0,39-3,87]	0,85 [0,38-1,91]	1,88 [1,14-3,11]*
Spijverteringsstelsel			
Lipspleet met of zonder verhemeltespleet	1,10 [0,52-2,32]	1,41 [0,95-2,08]	1,34 [0,92-1,94]
Verhemeltespleet zonder lipspleet	1,25 [0,46-3,35]	1,58 [0,93-2,69]	1,25 [0,73-2,14]
Oesofagus atresie/stenose/fistel	0,56 [0,07-4,02]	0,83 [0,31-2,24]	1,96 [1,09-3,51]*
Darm/anus atresie	1,41 [0,52-3,80]	1,28 [0,68-2,39]	1,83 [1,14-2,94]*
Ziekte van Hirschsprung	--	--	1,27 [0,15-8,23]
Malrotatie/volvulus	--	--	1,01 [0,24-4,14]
Ademhalingsstelsel			
Choanaal atresie	--	--	0,54 [0,07-3,96]
Aangeboren afwijking trachea	--	1,07 [0,14-7,73]	0,94 [0,12-6,83]
Longhypoplasie	2,66 [0,84-8,34]	1,52 [0,62-3,69]	3,03 [1,68-5,45]***
Congenitaal lobair emfyseem	--	--	--
Hydro/chylo thorax	4,72 [0,64-34,43]	--	--
Hernia diafragmatica	--	0,21 [0,03-1,53]	1,25 [0,58-2,65]
Relaxatie van diafragma	--	--	--
Urogenitaalstelsel			
Hypospadie en/of epispadie	1,60 [1,03-2,49]*	1,36 [1,02-1,81]*	1,05 [0,78-1,41]
Cryptorchidisme	0,92 [0,34-2,48]	1,00 [0,58-1,73]	1,08 [0,66-1,78]
Exstrophie vesicae	--	--	2,32 [0,30-17,39]
Nieragenesie	1,04 [0,14-7,46]	0,66 [0,16-2,66]	1,85 [0,82-4,20]
Congenitale cystenier	--	1,57 [0,50-4,96]	3,33 [1,61-6,88]**
Obstructieve uropathie	1,70 [0,54-5,31]	1,20 [0,53-2,70]	1,95 [1,09-3,50]*
Huid en Buikwand			
Haemangioom	0,95 [0,23-3,84]	1,32 [0,65-2,66]	0,56 [0,20-1,50]
Naevus pigmentosus	0,54 [0,07-3,88]	1,56 [0,81-3,04]	0,63 [0,23-1,71]
Gastroschisis	--	--	--
Omfalocele	3,17 [0,77-12,93]	1,88 [0,59-5,94]	2,71 [1,17-6,26]*
Hernia umbilicalis	2,50 [0,34-18,06]	7,41 [3,72-14,76]***	3,54 [1,41-8,83]**
Hernia inguinalis	2,68 [1,10-6,51]*	3,05 [1,82-5,13]***	4,03 [2,68-6,07]***
Skelet en Spierstelsel			
Polydactylie	0,20 [0,02-1,43]	0,77 [0,43-1,36]	1,13 [0,72-1,77]
Syndactylie	1,16 [0,43-3,11]	0,97 [0,52-1,82]	1,52 [0,94-2,43]
Reductiedeforiteit armen en/of benen	5,14 [1,62-16,29]**	2,44 [0,90-6,63]	4,43 [2,22-8,87]***
Congenitale heupluxatie	0,58 [0,08-4,16]	0,39 [0,09-1,59]	0,69 [0,25-1,87]
Pes equinovarus zonder NBD	0,97 [0,48-1,95]	0,85 [0,54-1,32]	1,42 [1,04-1,95]*
Chromosomale, syndromale en diverse			
Down Syndroom (Trisomie 21)	0,82 [0,41-1,65]	0,98 [0,64-1,49]	1,28 [0,95-1,72]

Dysmorphie	--	--	--
Situs inversus	--	1,55 [0,21-11,30]	1,22 [0,16-9,00]
Multipele (niet eerder genoemde) afwijking	--	--	--
Congenitale hypothyreoidie	--	1,68 [0,41-6,85]	1,35 [0,33-5,57]

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$; niet significante *odds ratios* zijn in grijs weergegeven/gedrukt.

Rekening houdend met de *Bonferroni* correctie (een significantieniveau van 0,001 in plaats van 0,05), is IUI-conceptie niet significant geassocieerd met het voorkomen van specifieke aangeboren afwijkingen, in tegenstelling tot conceptie met OI en IVF/ICSI die wel significant geassocieerd zijn met het voorkomen van bepaalde specifieke aangeboren afwijkingen.

OI-conceptie is significant geassocieerd met het voorkomen van *hernia umbilicales*, *hernia inguinalis* en *aangeboren afwijkingen van de oren* ($p < 0,001$). Vergeleken met spontane conceptie, is OI-conceptie geassocieerd met een ruim zeven keer verhoogd risico op *hernia umbilicales*, en circa drie keer verhoogd risico op *hernia inguinalis* en *aangeboren afwijkingen van de oren* (zie tabel 4.3).

IVF/ICSI-conceptie is significant geassocieerd met het voorkomen van zes specifieke aangeboren afwijkingen. Vergeleken met spontane conceptie, is IVF/ICSI-conceptie geassocieerd met een bijna vijf keer verhoogd risico op *Tetralogie van Fallot* en circa vier keer verhoogd risico op *focomelie* en/of *amelie* en *hernia inguinalis*. Ook is IVF/ICSI-conceptie geassocieerd met circa drie keer verhoogd risico op *longhypoplasie*, en circa twee keer verhoogd risico op een *aangeboren afwijking van de oren* en *het ontbreken van een navelstrengarterie*.

4.4 Beschouwing

In deze studie is de associatie tussen geassisteerde-reproductietechnieken en aangeboren afwijkingen onderzocht in bijna 1,6 miljoen pasgeborenen in Nederland over de periode 1997-2004. Deze associatie is onderzocht gecorrigeerd voor drie maternale karakteristieken, namelijk leeftijd, pariteit en etniciteit. Ook is deze associatie apart bestudeerd voor twee kindkarakteristieken, namelijk voor jongens en meisjes en voor eenlingen en meerlingen.

Samenvattend laat dit onderzoek zien dat conceptie met IUI, OI en IVF/ICSI, vergeleken met spontane conceptie, geassocieerd is met een verhoogd risico op aangeboren afwijkingen. Het verhoogde risico op aangeboren afwijkingen is ook waargenomen onder eenlingen, maar is niet aantoonbaar onder meerlingen. Deze bevindingen zijn in overeenstemming met een studie in Finland (Klemetti et al, 2005). Vergeleken spontane conceptie, heeft conceptie met IUI, OI en IVF/ICSI onafhankelijk van het geslacht van het kind een verhoogd risico op aangeboren afwijkingen.

Met behulp van acht afzonderlijke multivariate logistische modellen per orgaanstelsel is de associatie tussen reproductietechnieken en aangeboren afwijkingen bestudeerd, gecorrigeerd voor leeftijd, pariteit en etniciteit van de moeder. IUI-conceptie vertoont op orgaanstelsel niveau geen verhoogd risico op het voorkomen van aangeboren afwijkingen. OI-conceptie is binnen drie orgaanstelsel geassocieerd met een verhoogd risico op aangeboren afwijkingen, terwijl IVF/ICSI-conceptie voor alle orgaanstelsels behalve het *ademhalingsstelsel* geassocieerd is met een verhoogd risico op aangeboren afwijkingen. Het waargenomen verhoogd risico van IVF-conceptie op aangeboren

afwijkingen van het orgaanstelsel *hart en bloedvaten* is in overeenstemming met de literatuur (Koivurova et al, 2002).

Het is reeds bekend dat meerlingen, vergeleken met eenlingen, een verhoogd risico hebben op aangeboren afwijkingen en dat meerlingen vaker geboren worden bij conceptie met reproductietechnieken (Schieve et al, 2001). Dit onderzoek laat echter zien dat het risico op aangeboren afwijkingen onder IVF/ICSI verwekte eenlingen zelfs groter is. Dit is in overeenstemming met twee recente studies, die in de Verenigde Staten en Finland zijn uitgevoerd (Olsen et al, 2005; Klemetti et al, 2005). In beide studies is ook gebruik gemaakt van gegevens uit nationale geboorteregistraties.

De oorzaak voor het verhoogd risico op aangeboren afwijkingen bij conceptie met OI en IVF/ICSI is nog onbekend. Mogelijk kunnen hierbij niet bestudeerde confounders een rol spelen, zoals onderliggende maternale en paternale morbiditeit, paternale leeftijd en de oorzaak van infertiliteit. Enerzijds suggereren diverse onderzoekers dat het verhoogd risico op aangeboren afwijkingen bij reproductietechnieken het gevolg is van de infertiliteit zelf en niet van de fertiliteitsbehandeling. Anderzijds suggereren de waargenomen verschillen in *odds ratios* in dit onderzoek, juist wel dat de fertiliteitsbehandeling een risicofactor is voor aangeboren afwijkingen.

Het feit dat er bij IUI-conceptie op orgaanstelsel niveau geen verhoogd risico op aangeboren afwijkingen waarneembaar is, maar wel een overall verhoogd risico, zou verklaard kunnen worden door de kleine aantallen voor IUI-conceptie in dit onderzoek. Als dit het geval is, dan is ook IUI-conceptie op orgaanstelsel niveau geassocieerd met een verhoogd risico op aangeboren afwijkingen. Toekomstig onderzoek met grote aantallen IUI verwekte kinderen kan hierover uitsluitsel geven. Ook is onderzoek naar de associatie tussen fertiliteitsstoornissen en aangeboren afwijkingen nodig.

Een andere mogelijke verklaring voor het feit dat bij conceptie met OI en IVF/ICSI wel een verhoogd risico op orgaanstelselniveau wordt gevonden en niet bij IUI-conceptie is de hormoonbehandeling. Zowel bij OI-conceptie als bij IVF/ICSI-conceptie dient de vrouw zichzelf hormooninjecties toe om meerdere follikels te laten rijpen. Soms gaat IUI-conceptie ook gepaard met een hormoonbehandeling, hierover is echter geen informatie verzameld.

Het risico op aangeboren afwijkingen is bij IVF/ICSI-conceptie groter dan het risico op aangeboren afwijkingen bij conceptie met IUI of OI. De oorzaak hiervoor is nog onbekend. Het feit dat bij IVF-conceptie de fertilisatie buiten de baarmoeder plaatsvindt, zou een hierbij een rol kunnen spelen. Andere onderzoekers speculeren dat ICSI-conceptie geassocieerd is met een verhoogd risico op (specifieke) aangeboren afwijkingen en niet IVF-conceptie. Diverse studies rapporteerden een verhoogd risico op *hypospadie* bij ICSI-conceptie (Wennerholm et al, 2000; Silver et al, 1999; Ericsson en Kallen, 2001). In dit onderzoek is een licht verhoogd risico op *hypospadie en/of epispadie* waarneembaar bij conceptie met IUI en OI ($p < 0,05$), maar niet bij IVF/ICSI-conceptie. Binnen dit onderzoek is het niet mogelijk een onderscheid te maken tussen IVF-conceptie en ICSI-conceptie. Het is zeker aan te bevelen in toekomstig onderzoek dit onderscheid te maken. Mogelijk is door het samenvoegen van IVF en ICSI een verhoogd risico op *hypospadie* bij ICSI-conceptie niet waarneembaar.

Concluderend laat dit onderzoek zien dat geassisteerde-reproductietechnieken geassocieerd zijn met een verhoogd risico op aangeboren afwijkingen. Gedurende de

onderzoeksjaren 1997-2004 werden circa 3,4% van alle geboren in Nederland verwekt met reproductietechnieken; over de jaren 1995-1996 was dit percentage circa 1,3%. Het is aannemelijk dat dit percentage de komende jaren verder zal toenemen als gevolg de nog steeds toenemende maternale leeftijd en nieuwe ontwikkelingen op het gebied van reproductietechnieken.

Infertiele paren zouden op de hoogte moeten zijn van de potentiële risico's die geassisteerde-reproductietechnieken met zich meenemen. Toekomstig onderzoek met grotere aantallen van door reproductietechnieken verwekte kinderen, met gedetailleerde informatie over de reproductietechnieken en achtergrond informatie over beide ouders is noodzakelijk. Ook follow-up studies van door reproductietechnieken verwekte kinderen zouden meer inzicht kunnen geven in mogelijke lange-termijn risico's die een reproductietechniek met zich meeneemt.

5 Samenvattende beschouwing

5.1 Algemene trends

In de onderzochte 10-jaars-periode (1996-2005) zijn geen opvallende stijgingen in prevalenties binnen de acht bestudeerde orgaanstelsels zichtbaar. Vier van de acht orgaanstelsels vertonen normale fluctuaties in prevalentie over de jaren 1996-2005. Over de onderzoeksjaren heen is in het *spijsverteringsstelsel* en het *skelet en spierstelsel* een dalende trend waarneembaar, terwijl in het *urogenitaalstelsel* en voor *chromosomale, syndromale, diverse* aangeboren afwijkingen juist een stijgende trends waarneembaar is.

Binnen de orgaanstelsels valt een aantal specifieke aangeboren afwijkingen op, omdat deze een stijgende tendens vertonen. Dit geldt voor *gecompliceerde hartafwijkingen, ventrikel septum defect, obstructieve uropathie, Down syndroom* en *dysmorphie*. Deze specifieke aangeboren afwijkingen zullen de komende jaren nauwlettend gevolgd worden. Vergeleken met het jaar 2004, is in het jaar 2005 de stijging in prevalentie opvallend van *anencephalie, spina bifida/meningo(myelo)cele, ontbreken van een navelstrengarterie, longhypoplasie* en *hypospadie en/of epispadie*. Het jaar 2006 zal uitwijzen of de stijging in prevalentie van deze specifieke aangeboren afwijkingen doorzet. In eerdere rapporten gesignaleerde daling in de prevalentie van *neurale buisdefecten* heeft zich in het jaar 2005 niet voortgezet. Het jaar 2006 zal uitwijzen of de stijging in prevalentie van *neurale buisdefecten* zich voortzet.

In vijf orgaanstelsels (*hart en bloedvaten, spijsverteringsstelsel, ademhalingsstelsel, huid en buikwand, skelet en spierstelsel*) is een daling waarneembaar in *overige* aangeboren afwijkingen en *niet nader omschreven* aangeboren afwijkingen. Mogelijk worden deze algemene groepen minder vaak ingevuld als geen specifieke afwijking gecodeerd kan worden. De daling in prevalentie van deze algemene groepen aangeboren afwijkingen kan deels de toename in prevalentie van specifieke aangeboren afwijkingen in deze orgaanstelsels verklaren. Bestudering van het doorlopen zorgtraject wijst echter uit dat ongeacht het doorlopen zorgtraject een stijging in het percentage kinderen met aangeboren afwijkingen in het jaar 2005 waarneembaar is. Hierdoor is het aannemelijk dat de stijgingen in prevalentie van aangeboren afwijkingen deels verklaard kunnen worden door werkelijke stijgingen in prevalentie van aangeboren afwijkingen.

5.2 Geassisteerde-reproductietechnieken en aangeboren afwijkingen

In dit rapport is specifiek gekeken naar de associatie tussen geassisteerde-reproductietechnieken en het voorkomen van aangeboren afwijkingen, gecorrigeerd voor leeftijd, pariteit en etniciteit van de moeder. In vergelijking met spontane conceptie, is conceptie met IUI, OI en IVF/ICSI geassocieerd met een verhoogd risico op aangeboren afwijkingen van respectievelijk 20%, 30% en 40%. Door reproductietechnieken verwekte eenlingen hebben zelfs een hoger risico op aangeboren afwijkingen, zoals een 60% verhoogd risico op aangeboren afwijkingen bij IVF/ICSI-conceptie. Door reproductietechnieken verwekte meerlingen hebben geen verhoogd risico op aangeboren afwijkingen.

Op orgaanstelsel niveau is IUI-conceptie niet significant geassocieerd met een verhoogd risico op aangeboren afwijkingen. Vergeleken met spontane conceptie, heeft OI-conceptie een verhoogd risico op aangeboren afwijkingen van drie orgaanstelsels (*centraal zenuwstelsel en zintuigen, huid en buikwand* en *chromosomale, syndromale* en diverse aangeboren afwijkingen). IVF/ICSI-conceptie heeft een verhoogd risico op aangeboren afwijkingen binnen alle orgaanstelsels, behalve het *ademhalingsstelsel*.

De oorzaak voor het verhoogd risico op aangeboren afwijkingen bij conceptie met OI en IVF/ICSI is nog onbekend. Mogelijk kunnen hierbij niet bestudeerde confounders een rol spelen, zoals onderliggende maternale en paternale morbiditeit, paternale leeftijd en de oorzaak van infertiliteit. Diverse onderzoekers zijn van mening dat het verhoogd risico op aangeboren afwijkingen bij reproductietechnieken het gevolg is van de infertiliteit en niet van de fertiliteitsbehandeling. Het feit dat er bij IUI-conceptie op orgaanstelselniveau geen verhoogd risico op aangeboren afwijkingen waarneembaar is, maar wel een verhoogd risico in het algemeen, zou verklaard kunnen worden door de kleine aantallen voor IUI-conceptie in dit onderzoek. Toekomstig onderzoek met grote aantallen IUI verwekte kinderen kan hierover uitsluitel geven. In vervolg onderzoek zou de groep IVF/ICSI apart gemodelleerd moeten worden. Onderzoekers speculeren dat het injecteren van de zaadcel in de eicel tot beschadiging kan leiden. Op deze wijze is het risico op aangeboren afwijkingen groter bij ICSI-conceptie.

5.3 Doorlopende monitoring

Aangeboren afwijkingen spelen een belangrijke rol in de perinatale periode. Gezien de verwachte verdere toename van het aantal kinderen geboren na reproductietechnieken en de nog steeds toenemende maternale leeftijd kan het aantal kinderen dat met een aangeboren afwijking wordt geboren toenemen. De verbeterde overlevingskansen voor pasgeborenen zal hierbij ook een rol spelen. Aangeboren afwijkingen zullen een belangrijkere rol gaan spelen in de perinatale mortaliteit en morbiditeit.

Op basis van de landelijke monitor aangeboren afwijkingen is informatie beschikbaar over een belangrijke parameter van de perinatale gezondheid in Nederland. Aan de hand van deze monitor is de landelijke prevalentie van aangeboren afwijkingen van de afgelopen 10 jaar in kaart gebracht. Met deze monitor kunnen stijgende trends tijdig gesignaleerd worden en kunnen zonodig interventies opgezet worden. Aan de hand van gegevens van de landelijke monitor aangeboren afwijkingen kunnen ook de effecten van interventies worden geëvalueerd, zoals het effect van toename in foliumzuurgebruik op de prevalentie van *neurale buisdefecten* en *schisis*.

In voorgaande rapporten is onder andere het voorkomen van aangeboren afwijkingen in verschillende etnische groepen en de tijdstrend in de prevalentie van *neurale buisdefecten* bestudeerd (Anthony et al 2004, Anthony et al, 2005). In het laatste rapport zijn risicofactoren voor aangeboren afwijkingen bestudeerd en is aan de hand van het populatie attributieve risico voor elke risico factor de bijdrage aan aangeboren afwijkingen op populatieniveau bestudeerd (Anthony et al, 2006). Met deze informatie kunnen richtlijnen voor interventies op populatieniveau worden ontwikkeld. Met deze monitor zou ook het effect van de invoering van prenatale screening op de prevalentie van aangeboren afwijkingen in kaart gebracht kunnen worden. Zou bijvoorbeeld prenatale screening leiden tot vroegtijdige afbreking van zwangerschappen en zou dit leiden tot een daling in prevalentie van specifieke aangeboren afwijkingen? De monitor

aangeboren afwijkingen is daardoor een bruikbaar instrument voor ondermeer het evalueren van beleidsmaatregelen op het gebied van preventie.

6 Literatuur

ACHTERBERG P.W. Met de beste vergelijkbaar? Internationale verschillen in sterfte rond de geboorte. Bilthoven: RIVM, 2005. Rapport 270032001/2005

ANTHONY S, DORREPAAL CA, ZIJLSTRA AG, et al. Aangeboren afwijkingen in Nederland: gebaseerd op de landelijke verloskunde en neonatologie registraties. Leiden: TNO-PG, 2001. Publ. nr. 2001.063.

ANTHONY S, KATEMAN H, DORREPAAL, et al. Aangeboren afwijkingen in Nederland 1995-1999: gebaseerd op de landelijke verloskunde en neonatologie registraties. Leiden: TNO-PG, 2002. Publ. nr. PG/JGD 2002.051

ANTHONY S, BUITENDIJK SE, DORREPAAL CA, LINDNER K, BRAAT DDM, OUDEN AL DEN. Congenital malformations in 4224 children conceived after IVF. Human Reproduction 2002; 17(8):2089-95.

ANTHONY S, KATEMAN H, DORREPAAL CA, et al. Aangeboren afwijkingen in Nederland 1996-2000: gebaseerd op de landelijke verloskunde en neonatologie registraties. Leiden: TNO-PG, 2003. Publ. nr. PG/JGD 2003.033

ANTHONY S, KATEMAN H, DORREPAAL CA, et al. Aangeboren afwijkingen in Nederland 1996-2002: gebaseerd op de landelijke verloskunde en neonatologie registraties. Leiden: TNO-PG, 2004. Publ. nr. PG/JGD 2003.320

ANTHONY S, AMELINK MP, JACOBUSSE GW, VAN DER PAL-DE BRUIN KM. De thuisbevalling in Nederland 1995-2002; Rapportage over de jaren 2001-2002. PRN/TNO rapport 2005. Rapportnummer KvL/JPB 2005.083.

ANTHONY S, SCHONBECK Y, JACOBUSSE GW, VAN DER PAL-DE BRUIN KM. Aangeboren afwijkingen in Nederland 1996-2004: gebaseerd op de landelijke verloskunde en neonatologie registraties. Leiden: TNO rapport 2006. Rapportnummer KvL/JPB 2006.261.

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. Paed Perinat Epid 2005; 19: 135-144)

CENTRAAL BUREAU VOOR DE STATISTIEK. (CBS) Statline databank. Voorburg/Heerlen, 2003.

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. Publ. nr. 96.063.

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. Ned Tijdschr Geneesk 1998;12(142):645-9.

DORREPAAL CA, KLOOSTERBOER H, OUDEN AL den. Landelijke Neonatologie Registratie 1998. Leiden: TNO-PG, 2000. Publ.nr. 99.058.

DULK CJ DEN, STADT H VAN DE, VLIEGEN JM. Een nieuwe maatstaf voor stedelijkheid: de omgevingsadressendichtheid. Maandstatistiek bevolking 1992; 40(juli):14-27.

ERICSON A, KALLEN B. Congenital malformations in infants born after IVF: a population based study. Human Reproduction, 2001.16, 504-509.

EUROCAT nieuwsbrief. Nummer 49, juni 2005. Foliumzuurantagonisten en aangeboren afwijkingen.

GEZONDHEIDSRAAD. Intensive care rond de geboorte. Den Haag: Gezondheidsraad, 2000. publicatienummer 2000/08.

HANSEN M, KURINCZUK JJ, BOWER C et al. The risk of major birth defects after intracytoplasmic sperm injection and in vitro fertilization. N Engl J Med 2002, Vol 346, No 10.

HOOK EB, CROSS PK, SCHREINEMACHERS DM. Chromosomal abnormality rates at amniocentesis and in live-born infants. JAMA 1983; 249(15):2034-8.

KLEMETTI R, GISSLER M, SEVON T, KOIVUROVA S, RITVANEN A, HEMMINKI E. Children born after assisted fertilization have an increased rate of major congenital anomalies. Fertility and Sterility 2005; 84(5):1300-7.

KOIVUROVA S, HARTIKAINEN AL, SOVIO U et al. Neonatal outcome and congenital malformations in children born after in vitro fertilization. Hum Reprod 2002; 17: 1391-8

MORIN NC, WIRTH FH, JOHNSON DH, et al. J. Pediatrics, 1989. Congenital malformations and psychosocial development in children conceived by in vitro fertilization. 115, 222-227.

OLSEN CK, KEPPLER-NOREUIL KM, ROMITTI PA et al. Fertility and Sterility, November 2005. Vol 84 No 5.

REEFHUIS J. The use of birth defect registries for etiological research. 2000 [proefschrift].

ROOIJ IALM VAN. Etiology of orofacial clefts: gene-environment interactions and folate. 2003 [proefschrift].

SCHIEVE LA, RASMUSSEN AS, BUCK GM, et. al. Are children born after assisted reproductive technology at increased risk for adverse health outcomes? American College of Obstetrics, June 2004. Vol 103, No 6.

SCHIEVE LA, RASMUSSEN AS, Reefhuis J. Risk of birth defects among children conceived with assisted reproductive technology: providing an epidemiologic context to the data. Fertility and Sterility November 2005. Vol 84, No 5.

SHEVELL T, MALONE FD, VIDAVER J, PORTER TF, LUTHY DA, COMSTOCK CH, HANKINS GD, EDDLEMAN K, DOLAN S, DUGOFF L, CRAIGO S, TIMOR IE, CARR SR, WOLFE HM, BIANCHI DW, D'ALTON ME. Assisted reproductive technology and pregnancy outcome. *Obstetrics and Gynecology* 2005; 106(5):1039-1045.

WENNERHOLM UB, BERGH C, HAMBERGER L, et al. Incidence of congenital malformations in children born after ICSI. *Human Reproduction* 2000; 15: 944-8.

A **Aantal geregistreerde aangeboren afwijkingen in de
afzonderlijke perinatale registraties en in het landelijke
LVR/LNR-bestand**

A1. Inventarisatie van de afzonderlijke registraties

Tabel A1 toont het aantal pasgeborenen, gebaseerd op het landelijke LVR/LNR-bestand, het aantal geregistreerde kinderen per perinatale registratie en het aantal geregistreerde kinderen met een aangeboren afwijking per perinatale registratie gedurende de jaren 1996-2005. Binnen de afzonderlijke registraties zijn de mogelijke “dubbele” registraties per kind verwijderd. Een kind kan nog wel in meer dan één registratie voorkomen. Deze “dubbele” registraties worden eruit gehaald wanneer de drie afzonderlijke perinatale registraties worden samengevoegd tot één landelijk LVR/LNR-bestand, zoals beschreven in hoofdstuk 2.

Tabel A1. Het aantal geregistreerde kinderen en het aantal geregistreerde kinderen met een aangeboren afwijking gedurende de jaren 1996-2005 in de drie afzonderlijke perinatale registraties.

	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005
Aantal pasgeborenen ¹	191.620	194.663	201.620	202.649	208.959	204.880	204.284	202.429	195.994	189.837
LVR_1										
Aantal geregistreerde kinderen ²	137.227 (71,6)	139.910 (71,9)	151.792 (75,3)	152.672 (75,3)	154.190 (73,8)	155.070 (75,7)	160.912 (78,8)	168.178 (83,1)	159.779 (81,5)	162.924 (85,8)
Aantal geregistreerde kinderen met een aangeboren afwijking ³	2.991 (2,2)	2.951 (2,1)	3.196 (2,1)	3.140 (2,1)	3.182 (2,1)	2.957 (1,9)	2.601 (1,6)	2.423 (1,4)	2.139 (1,3)	2.131 (1,3)
LVR_2										
Aantal geregistreerde kinderen ²	103.407 (54,0)	110.200 (56,6)	117.340 (58,2)	115.080 (56,8)	124.603 (59,6)	124.967 (61,0)	122.783 (60,1)	125.069 (61,8)	121.327 (61,9)	118.441 (62,3)
Aantal geregistreerde kinderen met een aangeboren afwijking ³	1.945 (1,9)	1.860 (1,7)	1.891 (1,6)	1.894 (1,6)	1.694 (1,4)	1.488 (1,2)	1.372 (1,1)	1.400 (1,1)	1.541 (1,3)	1.881 (1,6)
LNR										
Aantal geregistreerde kinderen ²	19.793 (10,3)	21.587 (11,1)	22.009 (10,9)	25.774 (12,7)	30.063 (14,4)	28.153 (13,7)	29.969 (14,7)	33.054 (16,3)	31.224 (15,9)	33.965 (17,9)
Aantal geregistreerde kinderen met een aangeboren afwijking ³	1.645 (8,3)	1.887 (8,7)	1.801 (8,2)	2.004 (7,8)	2.207 (7,3)	2.107 (7,5)	2.241 (7,5)	2.251 (6,8)	2.199 (7,0)	2.327 (6,9)

¹ Aantal pasgeborenen uit het landelijke LVR/LNR-bestand en inclusief extrapolatie voor niet deelnemende zorgverleners.

² Tussen haakjes staat het aantal als % van het totale aantal pasgeborenen.

³ Tussen haakjes staat het aantal als % van het totale aantal geregistreerde kinderen.

A2. Aangeboren afwijkingen in de LVR_1

In de LVR_1 worden zwangerschappen met een zwangerschapsduur van minstens 16 weken door de verloskundige geregistreerd. 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, “laag-risico”-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 LVR_1 zullen worden geregistreerd. Aangeboren afwijkingen die tijdens de zwangerschap tot complicaties leiden, zullen relatief minder vaak in de LVR_1 worden geregistreerd, doordat deze vrouwen veelal verwezen worden naar de tweede lijn en daar in de LVR_2 worden geregistreerd. Enkel in de gevallen waarin de verloskundige alsnog het kraambed begeleidt zou de afwijking ook door de verloskundige in de LVR_1 opgenomen kunnen worden. Aangeboren afwijkingen die zich pas in de eerste levensdagen presenteren zullen daarentegen relatief veel in de LVR_1 geregistreerd worden, doordat de verloskundige bij deze kinderen 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 LVR_2 minder worden geregistreerd.

Het aantal in de LVR_1 geregistreerde kinderen is toegenomen van ruim 137.000 in het jaar 1996 tot bijna 163.000 in het jaar 2005, met het hoogste aantal geregistreerde kinderen in het jaar 2003 (n=168.178, zie tabel A1). Deze toename wordt deels verklaard door een toename in het aantal geborenen in Nederland. Er is namelijk ook een procentuele stijging waarneembaar van het aantal in de LVR_1 geregistreerde kinderen van bijna 72% van alle pasgeborenen in het jaar 1996 naar bijna 86% van alle pasgeborenen in het jaar 2005. Uit voorgaande rapporten is bekend dat het aantal vrouwen dat begint in de eerste lijn is gestegen (Anthony et al, 2005). Ook wordt een toenemend aantal vrouwen gedurende de zwangerschap of tijdens de baring van de eerste naar de tweede lijn verwezen (Anthony et al, 2006).

Het aantal kinderen dat in de LVR_1 geregistreerd werd met een aangeboren afwijking varieerde over de jaren 1996-2001 rond de 3.000. Vanaf het jaar 2002 is een dalende trend waarneembaar, van 2.601 geregistreerde kinderen met een aangeboren afwijkingen in het jaar 2002, naar 2.423, 2.139 en 2.131 in respectievelijk de jaren 2003, 2004 en 2005 (zie tabel A1). Ook is gekeken naar het aantal in de LVR_1 geregistreerde kinderen met een aangeboren afwijking als percentage van het aantal in de LVR_1 geregistreerde kinderen. In 1996 was dit percentage 2,2%. Gedurende de jaren 1997-2000 is dit percentage met 2,1% ongeveer gelijk gebleven en daarna geleidelijk gedaald tot 1,3% in 2004 en 2005 (zie tabel A1).

Een verklaring voor deze daling kan zijn dat, zoals hierboven al is aangegeven, 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 kinderen met een aangeboren afwijking in de LVR_1.

In tabel A2 zijn de aangeboren afwijkingen weergegeven die in de LVR_1 geregistreerd zijn. Hierin is te zien dat naast het aantal geregistreerde kinderen met een aangeboren afwijking ook het aantal geregistreerde kinderen met meerdere aangeboren afwijkingen een dalende tendens vertoont vanaf het jaar 2002. Tot het jaar 2005 was deze dalende tendens in bijna alle orgaanstelsels zichtbaar, de uitzondering was het orgaanstelsel *hart en bloedvaten*. In het jaar 2005 zet de daling zich voort in het *spijsverteringsstelsel*, het *ademhalingsstelsel* en het *skelet en spierstelsel*. De daling in het aantal kinderen met geregistreerde aangeboren afwijking(en) is ook waarneembaar voor *chromosomale, syndromale en diverse* aangeboren afwijkingen.

Vanaf het jaar 2000 is in de LVR_1 een daling waargenomen in het aantal *neurale buisdefecten*, die mogelijk gerelateerd is aan de toename in het gebruik van foliumzuur en verbeterde vroege prenatale diagnostiek. Deze daling zet zich niet voort in het jaar 2005. Zowel het aantal gevallen van *anencephalie* als het aantal gevallen van *spina bifida* is toegenomen in het jaar 2005. Vergeleken met het jaar 2004, is ook de toename in het aantal gevallen van *lipspleet met of zonder verhemeltespleet, ontbreken van een navelstrengarterie, niet ingedaalde testes* en *polydactylie* opvallend in het jaar 2005.

Tabel A2. Aantal aangeboren afwijkingen in de LVR_1 gedurende de jaren 1996-2005. Tussen haakjes wordt het aantal kinderen met aangeboren afwijking(en) in een orgaanstelsel vermeld.

CODE	AANGEBOREN AFWIJKINGEN	LVR_1 1996	LVR_1 1997	LVR_1 1998	LVR_1 1999	LVR_1 2000	LVR_1 2001	LVR_1 2002	LVR_1 2003	LVR_1 2004	LVR_1 2005
	Aantal geregistreerde kinderen	137.227	139.910	151.792	152.672	154.190	155.070	160.912	168.178	159.779	162.924
	Aantal kinderen met een aangeboren afwijking	3.140	2.991	2.951	3.196	3.182	2.957	2.601	2.423	2.139	2.131
	Aantal kinderen met meerdere aangeboren afwijkingen	352	353	382	395	310	252	237	206	156	144
10	Spina bifida	76	81	74	90	77	66	58	40	32	40
11	Andere aangeborenafwijking CZS	48	60	72	74	72	57	41	45	34	38
12	Anencefalie	51	64	50	53	40	33	42	27	16	20
13	Microcefalie	23	28	28	23	33	30	17	8	9	10
14	Hydrocefalie	60	55	66	64	49	43	38	23	32	33
	TOTAAL CENTRAAL ZENUWSTELSEL	258 (217)	288 (248)	290 (248)	304 (262)	271 (235)	229 (189)	196 (174)	143 (130)	123 (112)	141 (125)
15	Ontbreken van een navelarterie	164	186	174	169	191	160	155	146	111	130
16	Vitium cordis	69	75	102	77	86	68	65	77	63	65
17	Andere afwijking hartvaatstelsel	207	215	233	236	222	187	153	151	109	112
	TOTAAL HART EN BLOEDVATEN	440 (424)	476 (469)	509 (498)	482 (471)	499 (487)	415 (408)	373 (367)	374 (368)	283 (282)	307 (299)
22	Lipspleet +/- verhemeltespleet	118	130	135	162	140	68	60	63	50	65
21	Verhemeltespleet zonder lipspleet	49	69	66	57	54	126	102	96	90	45
23	Anus atresie	32	29	36	38	40	24	30	22	22	24
24	Andere afwijking spijsverteringsstelsel	123	147	115	135	134	119	108	95	74	69
	TOTAAL SPIJSVERTERINGSSTELSEL	322 (319)	375 (369)	352 (350)	392 (385)	368 (362)	337 (330)	300 (297)	276 (273)	236 (236)	203 (202)
20	Hernia diafragmatica	25	16	29	24	21	27	16	24	17	15
30	Afwijking luchtwegen	145	116	141	108	117	86	85	53	34	32

TOTAAL ADEMHALINGSSTELSEL	170	132	170	132	170	132	138	113	101	77	51	47
	(170)	(131)	(167)	(130)	(138)	(113)	(100)	(76)	(50)	(47)		
34 Niet ingedaalde testes	135	122	138	128	123	145	99	116	74	71		
35 Hypospadie	228	191	231	209	235	237	201	180	172	186		
36 Nieragenesie	35	37	35	46	35	28	24	18	12	15		
37 Andere afwijking urogenitaal stelsel	338	364	402	378	445	397	373	319	269	284		
TOTAAL UROGENITAALSTELSEL	736	714	806	761	838	807	697	633	527	556		
	(716)	(684)	(782)	(737)	(818)	(791)	(679)	(620)	(520)	(544)		
41 Haemangioma cavernosum	49	37	44	46	32	53	31	28	26	27		
40 Naevus pigmentosus	53	48	62	46	40	39	29	32	15	22		
69 Andere afwijking huid en buikwand	243	237	247	273	237	216	178	175	167	163		
TOTAAL HUID EN BUIKWAND	345	322	353	365	309	308	238	235	208	212		
	(341)	(321)	(350)	(362)	(306)	(304)	(237)	(234)	(206)	(212)		
46 Polydactylie	123	103	114	124	133	107	95	89	96	108		
45 Syndactylie	56	60	60	71	70	46	65	49	56	48		
47 Klompvoet	158	130	165	159	139	146	123	133	132	99		
48 Congenitale heupluxatie	40	31	51	37	26	23	21	18	19	13		
50 Andere afwijking bewegingsstelsel (incl. spierstelsel)	254	211	240	231	218	238	188	180	164	167		
TOTAAL SKELET EN SPIERSTELSEL	631	535	630	622	568	560	492	469	467	435		
	(616)	(518)	(611)	(596)	(574)	(549)	(482)	(461)	(453)	(425)		
55 Down syndroom	135	185	177	178	197	176	198	154	164	164		
56 Multipel aangeboren afwijking	126	125	119	137	143	125	98	94	93	69		
57 Overige aangeboren afwijkingen	188	197	199	199	200	181	176	190	162	156		
TOTAAL CHROMOSOMALE, SYNDROMALE EN DIVERSE	449	507	495	514	540	482	472	438	419	389		
	(439)	(494)	(490)	(510)	(528)	(475)	(462)	(433)	(407)	(386)		

A3. Aangeboren afwijkingen in de LVR_2

De LVR_2 bevat door gynaecologen geregistreerde gegevens over zwangerschappen en bevallingen vanaf 16 weken. In tabel A1 is te zien dat het aantal kinderen dat in 2005 in de LVR_2 werd geregistreerd lager is dan in de jaren 2000-2004. Dit wordt veroorzaakt door het lagere aantal pasgeborenen in het jaar 2005. Het aantal in de LVR_2 geregistreerde kinderen als percentage van het aantal pasgeborenen is nog steeds stijgend, van circa 54% in het jaar 1996 naar circa 62% in de jaren 2003-2005. Deze stijging kan deels verklaard worden door een hoger deelnamepercentage aan de LVR_2. Het deelnamepercentage van de perifere gynaecologenpraktijken is gestegen van circa 85% in het jaar 1996 naar circa 98% in de jaren 2003-2005.

Het aantal kinderen dat in de LVR_2 geregistreerd werd met een aangeboren afwijking bleef over de jaren 1996-1999 ongeveer gelijk (circa 1.900). Vanaf 2000 daalde het aantal geregistreerde kinderen met een aangeboren afwijking van 1.694 tot 1.372 in het jaar 2002. In de jaren 2003-2005 is dit aantal gestegen van 1.400 in het jaar 2003 naar 1.881 in het jaar 2005. Omdat er gedurende de onderzoeksperiode een schommeling was van het aantal in de LVR_2 geregistreerde kinderen is ook gekeken naar het aantal in de LVR_2 geregistreerde kinderen met een aangeboren afwijking als percentage van het aantal in de LVR_2 geregistreerde kinderen. Dit percentage is gedurende de jaren 1996-2003 geleidelijk gedaald van 1,9% naar 1,1% en vervolgens gestegen naar 1,6% in het jaar 2005. Deze daling zou deels kunnen worden toegeschreven aan een toename in deelnamepercentage van *niet* opleidingsziekenhuizen in de LVR_2. Deze daling zou ook deels kunnen worden toegeschreven aan de verwijzing van zwangere vrouwen uit de eerste naar de tweede lijn. Alle opleidingsziekenhuizen namen al tijdens de hele onderzoeksperiode 1996-2005 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 LVR_2 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 LVR_2 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 kind met een aangeboren afwijking die in de tweede lijn bevallen afnemen.

De in de LVR_2 geregistreerde specifieke aangeboren afwijkingen voor de jaren 1996-2005 zijn weergegeven in tabel A3. Met uitzondering van het *spijsverteringsstelsel* en het *ademhalingsstelsel*, is in alle orgaanstelsels wederom een toename in het aantal geregistreerde aangeboren afwijkingen geconstateerd. In het *urogenitaalstelsel* is zelfs een toename van 286 naar 358 aangeboren afwijkingen waar te nemen.

Specifieke trends in geregistreerde aangeboren afwijkingen over de periode 1996-2005 zijn niet waargenomen. De eerder gerapporteerde dalende trend van het aantal kinderen met een *neurale buisdefect* is niet waarneembaar in het jaar 2005. Het aantal gevallen van *anencephalie*, *spina bifida*, *meningomyelocele* en *encephalocele* zijn allen toegenomen in het jaar 2005. Vergeleken met het jaar 2004, is ook de toename in het aantal gevallen van *aangeboren afwijkingen van de oren*, *ontbreken van een*

navelstrengarterie, hypospadie en/of epispadie, polydactylie, syndactylie, Down syndroom en *overige chromosomale afwijkingen* opvallend in het jaar 2005. Met name is het aantal geregistreerde gevallen van *Down syndroom* toegenomen (van 96 in het jaar 2004 naar 132 in het jaar 2005).

Zoals reeds genoemd in paragraaf A1 worden aangeboren afwijkingen die gedurende de zwangerschap tot complicaties leiden veelal vóór de geboorte herkend en worden de betreffende vrouwen verwezen van de eerste naar de tweede lijn. Voor afwijkingen die door middel van prenatale diagnostiek worden opgespoord, geldt hetzelfde. Bepaalde vrouwen hebben een verhoogd risico op aangeboren afwijkingen, zoals vrouwen met diabetes of epilepsie, vrouwen boven de 36 jaar of vrouwen die al eerder een kind met een aangeboren afwijking kregen. Ook deze vrouwen worden vaak al vanaf het begin van de zwangerschap door een gynaecoloog begeleid. Door deze selectie is het aannemelijk dat het percentage geregistreerde aangeboren afwijkingen in de LVR_2 hoger zal zijn dan in de LVR_1. Een verklaring voor hogere prevalenties in de LVR_1 ten opzichte van de LVR_2 kan zijn dat de verloskundige kleine en relatief minder ernstige afwijkingen, zoals het *ontbreken van een navelstrengarterie, niet ingedaalde testes, haemangioom* en *naevus pigmentosus* nauwgezet registreert dan de gynaecoloog. Daarnaast zou een verklaring kunnen zijn dat niet direct bij de geboorte zichtbare afwijkingen, die pas in de kraamtijd worden ontdekt, niet in de LVR_2 worden geregistreerd maar wel door de verloskundige in de LVR_1 indien zij het kraambed controleert (zie paragraaf A1).

In de jaren 2004 en 2005 werd door één ziekenhuis binnen de LVR_2 zeer hoge aantallen van *overige* aangeboren afwijkingen gerapporteerd, respectievelijk 590 en 726. Dit ziekenhuis rapporteerde deze afwijking in voorgaande jaren hooguit eenmaal. Ook in vergelijking met andere ziekenhuizen was dit aantal zeer onwaarschijnlijk. Dit berust hoogstwaarschijnlijk op een fout bij het invoeren van de LVR_2 gegevens. Deze observatie is in 2004 bij de Stichting Perinatale Registratie Nederland gemeld. Toen werd besloten deze 590 *overige* aangeboren afwijkingen voor de analyses buiten beschouwing te laten. Ook voor de analyses van 2005 zijn de 726 *overige* aangeboren afwijkingen buiten beschouwing gelaten. Wederom is dit bij de Stichting Perinatale Registratie Nederland gemeld.

Tabel A3. Aantal aangeboren afwijkingen in de LVR_2 gedurende de jaren 1996-2005. Tussen haakjes wordt het aantal kinderen met aangeboren afwijking(en) in een orgaanstelsel vermeld.

CODE	LVR_2 1996	LVR_2 1997	LVR_2 1998	LVR_2 1999	LVR_2 2000	LVR_2 2001	LVR_2 2002	LVR_2 2003	LVR_2 2004	LVR_2 2005
Aantal geregistreerde kinderen in de LVR_2 →	103.407	110.200	117.340	115.080	124.603	124.967	122.783	125.069	121.327	118.441
Aantal kinderen met een aangeboren afwijking	1.945	1.860	1.891	1.849	1.694	1.488	1.372	1.400	1.540	1.881
Aantal kinderen met meerdere aangeboren afwijkingen	343	338	307	248	270	205	212	207	193	189
1 Anencefalie	39	45	50	40	36	24	35	34	25	34
2 Microcefalie	19	21	17	17	14	15	15	18	17	12
3 Spina bifida occulta	15	14	13	12	16	16	10	6	9	13
4 Spina bifida aperta	51	58	48	56	47	42	33	30	38	36
5 Hydrocefalie	71	62	62	79	44	51	48	36	55	58
6 Meningoelocele	13	9	12	5	11	9	12	13	9	14
7 Encefalocele	15	9	17	17	9	8	10	6	5	9
9 Andere aangeboren afwijking CZS	51	65	49	52	48	54	39	49	39	40
TOTAAL CENTRAAL ZENUWSTELSEL	274 (221)	283 (240)	268 (223)	278 (237)	225 (193)	219 (187)	202 (177)	192 (168)	197 (176)	216 (192)
10 Microftalmie	1	0	1	1	2	4	1	3	1	1
11 Andere aangeboren afwijking ogen	15	23	13	17	20	18	8	10	17	6
12 Aangeboren afwijking oren	78	70	80	81	54	74	36	54	28	57
TOTAAL ZINTUIGEN	94 (93)	93 (90)	94 (93)	99 (96)	76 (72)	96 (92)	45 (45)	67 (64)	46 (45)	64 (64)
20 Vitium cordis	128	94	112	90	110	93	84	99	125	155
21 Ontbreken van een navelarterie	120	116	116	96	101	79	78	73	86	106
29 Andere aangeboren vaat anomalieën	44	43	40	37	38	26	31	38	38	24
TOTAAL HART EN BLOEDVATEN	292	253	268	223	249	198	193	210	249	285

41	Lipspleet +/- verhemeltespleet	(283)	(247)	(262)	(216)	(240)	(193)	(189)	(206)	(241)	(284)
		86	85	108	88	95	48	46	45	56	67
40	Verhemeltespleet zonder lipspleet	61	61	66	42	57	82	74	68	89	72
42	Oesofago-tracheale fistel	2	15	5	5	3	4	2	4	1	3
43	Oesofagus atresie	24	29	26	15	15	21	24	14	22	23
44	Overige darmatresie inclusief anusatresie	48	38	27	32	36	31	24	19	19	18
49	Andere aangeboren afwijking spijsverteringsstelsel	75	78	74	73	69	57	66	66	53	55
	TOTAAL SPIJSVERTERINGSSTELSEL	296	306	306	255	275	243	236	216	240	238
		(289)	(287)	(299)	(251)	(268)	(239)	(227)	(212)	(236)	(234)
30	Choanaal atresie	7	4	3	5	3	3	5	3	3	9
31	Overige aangeboren afwijkingen ademhalingsstelsel	27	31	14	26	18	20	17	15	22	20
45	Hernia diafragmatica	16	31	29	20	30	21	9	24	29	24
	TOTAAL ADEMHALINGSSTELSEL	50	66	46	51	51	44	31	42	54	53
		(50)	(62)	(45)	(51)	(50)	(42)	(30)	(41)	(53)	(53)
50	Hypospadie en epispadie	160	135	140	134	129	100	103	89	127	156
59	Andere aangeboren afwijking urogenitaal stelsel	198	192	204	185	182	162	160	159	159	202
	TOTAAL UROGENITAAL STELSEL	358	327	344	310	311	262	263	248	286	358
		(356)	(327)	(344)	(316)	(308)	(262)	(261)	(247)	(285)	(355)
60	Naevus pigmentosus	6	12	14	14	28	6	12	14	14	28
61	Haemangioma cavernosum	6	3	9	6	20	6	3	9	6	20
69	Andere aangeboren huidafwijking	44	48	34	34	44	44	48	34	34	44
	TOTAAL HUID EN BUIKWAND	99	106	76	80	78	56	63	57	54	92
		(99)	(106)	(75)	(80)	(78)	(56)	(62)	(57)	(53)	(92)
70	Polydactylie	73	66	71	89	67	44	48	49	58	79
71	Syndactylie	49	44	42	33	40	32	20	22	32	44
72	Focomelie en amelie	6	5	6	5	5	6	3	6	7	11

73	Aangeboren heupluxatie	20	15	11	13	10	6	3	2	3	5
74	Pes equinovarus	99	99	93	85	54	62	44	66	63	67
75	Andere aangeboren afwijking van de extremiteiten	144	129	128	126	140	116	97	70	99	85
76	Aangeboren afwijking van bot en skelet	43	42	39	37	47	31	40	34	36	36
79	Andere aangeboren afwijking skelet en spierstelsel	18	21	32	26	22	31	34	24	14	16
TOTAAL SKELET EN SPIERSTELSEL		452 (435)	421 (396)	422 (399)	414 (395)	385 (365)	328 (309)	289 (270)	273 (259)	312 (296)	343 (328)
80	Struma congenita	2	1	0	0	1	0	0	0	0	2
81	Down syndroom	108	90	114	96	108	88	76	94	96	132
82	Andere chromosomale afwijkingen	118	93	92	80	79	77	51	62	62	90
83	Situs inversus	4	4	3	3	6	1	2	1	4	6
84	Multipele aangeboren afwijkingen	71	70	62	56	64	42	50	48	44	51
89	Overige aangeboren afwijkingen nno	122	126	137	213	125	94	138	142	143	196
TOTAAL CHROMOSOMALE, SYNDROMALE EN DIVERSE		425 (413)	384 (372)	408 (397)	448 (438)	383 (358)	302 (295)	317 (305)	347 (337)	349 (341)	477 (471)

A4. Aangeboren afwijkingen in de LNR

In de LNR worden gegevens geregistreerd van kinderen die door een kinderarts zijn opgenomen. Hierdoor worden vooral aangeboren afwijkingen geregistreerd die opname voor nadere diagnostiek of behandeling door een kinderarts behoeven. Voor ernstige 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 een chirurgische behandeling, hetgeen betekent dat deze kinderen vaak op een algemene kinderafdeling of chirurgische intensive care afdeling worden opgenomen. Vooral afwijkingen die direct bij de geboorte duidelijk zijn en chirurgische behandeling behoeven, worden hierdoor lang niet altijd in de LNR geregistreerd. Een voorbeeld hiervan zijn kinderen met een *meningo(myelo)cele*, 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 kleine aangeboren afwijkingen, waarvoor geen opname nodig is, zoals een geïsoleerde *hypospadie*. Van afwijkingen waarbij behandeling op een algemene kinderafdeling volstaat, wordt naar schatting de helft van de aangeboren afwijkingen geregistreerd, omdat slechts de helft van de algemene ziekenhuizen aan de LNR deelneemt.

In tabel A1 is te zien dat het aantal kinderen dat in de LNR wordt geregistreerd, is toegenomen van circa 20.000 in het jaar 1996 naar circa 34.000 in het jaar 2005. In het jaar 1996 was het percentage geregistreerde kinderen in de LNR circa 10% van alle pasgeborenen. Dit percentage is gestegen naar circa 18% in het jaar 2005. Een toename van het aantal deelnemende ziekenhuizen speelt hierin geen rol, omdat dit gedurende deze periode ongeveer constant is gebleven. Mogelijk zorgen de hogere leeftijd waarop vrouwen hun kinderen krijgen, de toename van zwangerschappen op basis van geassisteerde reproductietechnieken en de toename van zwangere vrouwen van *niet* Nederlandse afkomst, ook voor een procentuele stijging in het aantal opnames na de geboorte (Gezondheidsraad, 2000).

Het aantal kinderen met een in de LNR geregistreerde aangeboren afwijking is gedurende de jaren 1996-2005 gestegen van 1.645 tot 2.327 (zie tabel A4). Nooit eerder werden zoveel kinderen met aangeboren afwijkingen geregistreerd in de LNR als in het jaar 2005. Het percentage kinderen met een geregistreerde aangeboren afwijking in de LNR is gedaald van circa 9% in het jaar 1997 (het jaar waarin de LNR-registratie werd aangepast) naar circa 7% in de jaren 2003-2005. Zoals hierboven al genoemd, kan een toename van het aantal aan de LNR deelnemende ziekenhuizen geen rol spelen, omdat het percentage deelnemende ziekenhuizen ongeveer constant is gebleven in de jaren 1996-2005. Ook hier zijn de hogere leeftijd waarop vrouwen hun kinderen krijgen, de toename van zwangerschappen op basis van geassisteerde reproductietechnieken en de toename van zwangere vrouwen van *niet* Nederlandse afkomst, de verklaring voor deze procentuele stijging (Gezondheidsraad, 2000). Dit kan de geobserveerde stijging van het aantal geregistreerde kinderen in de LNR verklaren en daarmee samenhangend ook de geobserveerde daling van het aantal kinderen met een geregistreerde aangeboren afwijking als percentage van het aantal geregistreerde kinderen. De hierboven genoemde factoren zullen namelijk vooral een toename veroorzaken in het aantal wegens vroeggeboorte opgenomen kinderen.

In tabel A4 zijn de in de LNR geregistreerde aangeboren afwijkingen per orgaanstelsel weergegeven voor de jaren 1996-2005. Door de verbeterde registratiemogelijkheid

sinds het jaar 1997 is de mate van detaillering van de registratie toegenomen. Er wordt minder in hoofdgroepen en meer met een specifieke code geregistreerd. Het aantal kinderen met meerdere aangeboren afwijkingen is gedurende de onderzoeksjaren gestegen van 353 in het jaar 1996 naar 547 in het jaar 2005. In alle orgaanstelsels is over de onderzoeksjaren heen een stijging waarneembaar in het aantal kinderen met een in de LNR geregistreerde aangeboren afwijking.

De lichte dalende trend van het aantal kinderen met een *neurale buisdefect* in de jaren 2002-2003, is in de jaren 2004 en 2005 niet te zien. Dit komt door de toename in het aantal gevallen van *spina bifida occulta*. Vergeleken met het jaar 2004, is ook de toename in het aantal gevallen van *ontbreken van een navelstrengarterie*, *gecompliceerde hartafwijking*, *congenitale cystenier*, *obstructieve uropathie*, *polydactylie* en *Down syndroom* opvallend in het jaar 2005.

21	2100	Ontbreken van een navelstrengarterie	51	91	85	80	91	96	85	98	77	97
22	2200	Transpositie van de grote vaten	24	44	37	59	54	55	55	64	56	63
23	2300	Tetralogie van Fallot	11	19	22	34	27	28	33	34	31	28
24	2400	Ventrikel septum defect	118	163	149	160	168	164	180	199	219	206
25	2500	Hypoplastisch linker hart syndroom	14	25	27	29	48	25	41	34	43	29
26	2600	Coarctatio aortae (alle aorta-boog afwijkingen)	12	32	25	42	49	48	55	57	47	50
27	2700	Tricuspidalis atresie/stenose	3	5	8	8	11	13	6	7	12	11
28	2800	Gecompileerd vitium	47	68	70	62	96	85	66	83	85	106
29	2900	Overige aangeboren afwijking hart en bloedvaten	110	174	152	174	188	166	211	217	186	214
TOTAAL HART EN BLOEDVATEN			463	633	590	670	753	691	746	808	765	820
			(419)	(523)	(491)	(540)	(575)	(546)	(601)	(641)	(603)	(642)
30	3000	Spijsverteringsstelsel	54	4	5	9	13	8	3	7	8	5
31	3100	Lipspleet +/- verhemeltespleet	45	71	57	68	79	73	83	87	73	75
32	3200	Verhemeltespleet zonder lipspleet	27	35	33	27	40	48	38	55	40	43
33	3300	Oesofagus atresie/stenose/fistel	19	52	49	53	45	54	55	47	42	50
34	3400	Atresie dunne darm	18	33	27	25	30	44	47	32	26	25
35	3500	Atresie dikke darm/anus	25	36	44	39	41	34	40	38	30	28
36	3600	Morbus Hirschsprung	9	12	11	14	25	9	13	8	8	10
37	3700	Malrotatie/volvulus	5	28	20	17	23	22	17	21	26	25
39	3900	Overige aangeboren afwijkingen spijsverteringsstelsel	61	77	67	65	69	66	88	58	74	73
TOTAAL SPIJSVERTERINGSSTELSEL			263	348	313	317	365	358	384	353	327	334
			(252)	(312)	(285)	(286)	(338)	(331)	(357)	(321)	(301)	(315)
40	4000	Ademhalingsstelsel	25	1	5	5	4	1	2	4	4	3
41	4100	Choanaal atresie	3	15	12	16	7	19	12	23	11	16
42	4200	Aangeboren afwijkingen trachea	9	19	11	15	14	12	12	11	6	12
43	4300	Longhypoplasie	16	54	56	53	40	41	38	42	40	44

44	4400	Congenitaal lobair emfyseem	2	2	1	1	2	2	2	0	1	3
45	4500	Congenitale cysteuze adenoïde malformatie	1	3	4	4	2	1	4	3	9	8
46	4600	Hydro/chylo thorax	3	12	10	11	10	7	10	6	14	14
47	4700	Hernia diafragmatica	24	39	35	27	35	38	35	33	33	28
48	4800	Relaxatie diafragma	1	5	2	3	3	5	3	2	4	1
49	4900	Overige aangeboren afwijkingen ademhalingsstelsel	23	35	33	33	29	29	37	30	42	37
TOTAAL ADEMHALINGSSTELSEL			107	185	169	168	146	155	155	154	164	166
50	5000	Urogenitaal stelsel	(101)	(165)	(156)	(158)	(139)	(148)	(145)	(141)	(153)	(156)
51		Urogenitaal stelsel	45	12	10	17	20	14	16	17	14	15
		Hypospadië en/of epispadië ¹	79									
	5110	Hypospadië ²		85	112	127	158	122	149	158	128	116
	5120	Epispadië ²		7	9	9	9	10	14	12	13	13
52	5200	Cryptorchidisme	38	65	68	54	51	37	39	37	41	39
53	5300	Exstrophia vesicae	1	1	4	6	1	7	2	13	1	4
54	5400	Dubbelzijdige nieragenesie	13	10	9	9	10	4	8	4	2	11
55	5500	Aangeboren cystenier	13	34	22	13	25	24	30	23	18	36
56	5600	Obstructieve uropathie	30	49	41	49	49	65	77	71	62	84
	5700	Onduidelijk geslacht ²		7	9	14	10	8	12	15	10	12
TOTAAL UROGENITAAL STELSEL			281	382	420	417	478	421	483	519	461	542
60	6000	Huid en buikwand	(265)	(337)	(381)	(382)	(446)	(389)	(447)	(480)	(435)	(499)
	6100	Huid ²	39	7	4	9	7	19	2	10	4	11
	6110	Hemangioom (> 4 cm ²)		37	18	17	12	14	14	12	8	6
	6120	Naevus pigmentosus ²	39	33	27	25	21	18	16	22	30	24
	6130	Lymfangioom ²		6	4	10	13	18	15	14	14	14
62	6190	Overige aangeboren afwijkingen huid		1	1	1	1	1	1	2	3	0
			42	25	41	59	48	37	69	49	43	69

	6200	Buikwand ²		0	1	1	1	1	0	0	0	1	0
63	6210	Gastrochisis	4	5	11	10	7	16	8	9	15	16	16
64	6220	Omfalocele	13	19	16	22	11	16	19	16	25	21	21
67	6230	Hernia umbilicalis	18	15	15	20	21	25	14	14	20	14	14
68	6240	Hernia inguinalis	39	83	63	65	51	46	59	48	67	41	41
69	6290	Overige aangeboren afwijkingen buikwand	9	8	8	8	6	10	9	10	5	10	10
TOTAAL HUID EN BUIKWAND			203	239	209	247	203	221	226	206	235	226	226
			(192)	(229)	(198)	(241)	(192)	(212)	(213)	(198)	(226)	(218)	(218)
70	7000	Skelet en spierstelsel	35	10	9	24	40	23	14	26	21	16	16
71	7100	Polydactylie	27	30	39	40	44	57	43	48	52	60	60
72	7200	Syndactylie	28	39	48	45	37	29	47	49	41	40	40
73		Reductieformiteit armen en benen ¹ (focomelie en amelie)	7										
	7310	Reductieformiteit armen ²	4	6	6	15	18	19	11	18	16	16	16
	7320	Reductieformiteit benen ²	0	6	6	12	8	5	6	6	8	3	3
74	7400	Aangeboren heupluxatie	20	25	18	23	12	18	17	21	16	13	13
75	7500	Standafwijking voeten (niet redresseerbaar)	94	102	91	106	111	100	94	94	108	93	93
76	7600	Overige aangeboren afwijkingen extremiteten	59	58	39	67	56	54	57	65	54	61	61
77		Aangeboren afwijkingen van bot en skelet ¹	19										
	7700	Aangeboren bot -skeletafwijking ²	54	42	42	62	53	43	39	49	50	62	62
78		Aangeboren botafwijkingen ¹	7										
79	7900	Overige aangeboren afwijkingen skelet en spierstelsel	31	50	38	41	62	48	44	55	48	42	42
TOTAAL SKELET EN SPIERSTELSEL			327	372	336	435	441	396	372	431	414	406	406
			(304)	(323)	(277)	(361)	(385)	(340)	(328)	(367)	(362)	(352)	(352)
80		Diverse en multipele aangeboren afwijkingen ^{1,3}	47										
	8000	Multipele/syndromale afwijking ^{2,3}	1	1	1	10	10	15	6	2	6	6	6

8100	Chromosomale afwijking ²		33	15	6	6	11	8	12	5	5
8110	Trisomie 13 ²		3	4	7	12	10	5	13	7	5
8120	Trisomie 18 ²		1	6	13	19	16	13	16	15	19
82	Trisomie 21 (Down syndroom)	72	75	81	99	117	122	137	117	109	125
83	Overige chromosoomafwijkingen ¹	36									
8140	Andere numerieke chromosomale afw. (aantal) ²		3	11	3	12	13	14	18	12	15
8190	Overige chromosomale afw. (afw. structuur) ²		20	26	13	23	26	17	21	21	17
8200	Dysmorphie (uitwendig) ²		29	50	93	61	59	73	69	77	68
84	Situs inversus	3	9	4	4	8	7	6	9	8	7
8400	Multipele afwijkingen, geen syndroom ²		37	26	31	32	38	36	38	29	37
8500	Multipele afwijkingen, wel syndroom ²		36	39	44	53	62	55	49	54	51
87	Multipele afwijkingen ¹	46									
8900	Overige multipele/syndromale afwijkingen ²		35	28	20	22	24	29	26	20	30
TOTAAL CHROMOSOMALE EN SYNDROMALE											
9000	Overige aangeboren afw. (met anatomische afw.) ²	403	399	390	363	385	204	282	291	343	385
9100	Endocrinologische afwijking ²	(371)	(363)	(350)	(339)	(348)	(200)	(249)	(256)	(310)	(348)
9110	Congenitale hypothyreoïdie	16	21	15	17	17	10	24	20	18	15
9120	Andere endocrinologische afwijking ²		0	1	5	5	4	9	5	5	7
9200	Inborn errors ²		18	14	7	8	15	7	16	16	15
9210	1 vgl. Sautubray (verhoogde ketonen) ²		0	0	0	0	0	0	1	0	0
9220	2 vgl. Sautubray (verhoogde ketonen en acidose) ²		0	0	2	0	0	0	1	1	1
9230	3 vgl. Sautubray (verhoogde lactaat en acidose) ²		0	2	3	1	0	3	2	1	2
9240	4 vgl. Sautubray (1 ketonen, ammoniak en acidose) ²		1	0	3	1	0	0	1	0	1
9250	5 vgl. Sautubray (hypoglycemie en hepatomegalie) ²		2	1	2	0	1	0	0	2	0
9290	Overige inborn errors ²		1	2	9	5	7	5	6	4	2

9300	Aangeboren maligniteit ²	2	0	2	1	3	4	0	1	3
9310	Hematologische maligniteit ²	0	0	1	1	1	1	0	2	0
9390	Overige aangeboren maligniteiten ²	0	1	0	3	3	3	0	1	1
89	Overige aangeboren afwijkingen	97	25	63	73	59	84	74	76	68
TOTAAL DIVERSE		113	140	138	165	147	176	152	161	158
		(113)	(139)	(135)	(161)	(146)	(173)	(149)	(151)	(157)

¹ In deze vorm alleen in 1996 geregistreerd in de LNR. ² In deze vorm vanaf 1997 geregistreerd in de LNR. ³ De LNR codes 80 (1996) en 8000 (1997-2000) zijn niet geheel vergelijkbaar aangezien deze niet volledig dezelfde aangeboren afwijkingen betreffen.

A5. Aangeboren afwijkingen in het ongeëxtrapoleerde landelijke LVR/LNR-bestand

In het landelijke LVR/LNR-bestand (zie tabel A5) worden specifieke aangeboren afwijkingen per kind 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 afwijkingen uit de LVR vervangen worden door een specifiek omschreven diagnose wanneer deze door een kinderarts is vastgesteld en in de LNR geregistreerd is. Zo kunnen bijvoorbeeld *vitium cordis* en *overige* aangeboren afwijkingen van het *spijsverteringsstelsel* uit de LVR vervangen worden door respectievelijk *tetralogie van Fallot* en *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 LVR_1 door het samenvoegen met de LVR_2 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 LVR_1 werden geregistreerd nu door de gynaecoloog in de LVR_2 geregistreerd. Ook als het kind door de kinderarts wordt opgenomen zal de betreffende afwijking nog wel door de kinderarts 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.

De dalende trend in het aantal geregistreerde kinderen met een aangeboren afwijking in de LVR_1 zet zich voort in het jaar 2005 (van 2.139 in het jaar 2004 naar 2.131 in het jaar 2005). In LVR_2 en de LNR is in het jaar 2005 een stijging in het aantal geregistreerde kinderen met een aangeboren afwijking waarneembaar (van 1.540 in het jaar 2004 naar 1.881 in het jaar 2005 binnen de LVR_2 en van 2.199 in het jaar 2004 naar 2.327 in het jaar 2005 binnen de LNR). Na het samenvoegen van de drie registraties is nog steeds een stijging in het aantal geregistreerde kinderen met een aangeboren afwijking waarneembaar.

Het aantal geregistreerde kinderen met een aangeboren afwijking in het landelijke LVR/LNR-bestand stijgt geleidelijk van 4.838 in het jaar 1996 naar 5.177 in het jaar 2000. Vervolgens daalt dit aantal geleidelijk naar 4.441 in het jaar 2004. In het jaar 2005 stijgt het aantal geregistreerde kinderen met een aangeboren afwijking naar 4.720. Deze stijging is in alle orgaanstelsels met uitzondering van het *spijsverteringsstelsel* en het *skelet en spierstelsel* terug te vinden. Dit komt doordat in de LVR_1 en LVR_2 het aantal geregistreerde kinderen met een aangeboren afwijking van het *spijsverteringsstelsel* daalt, en het aantal geregistreerde kinderen met een aangeboren afwijking van het *skelet en spierstelsel* in de LVR_1 en de LNR daalt.

In dit samengevoegde LVR/LNR-bestand is een stijging waarneembaar in het aantal geregistreerde kinderen met diverse specifieke aangeboren afwijkingen in de verschillende orgaanstelsels. Opvallend is de verdubbeling in het aantal geregistreerde gevallen van *encephalocele* en *congenitale cystenier* in het jaar 2005. Ook is er een daling in het aantal gevallen van *lipspleet met of zonder verhemeltespleet*, *hernia diafragmatica* en *hernia inguinalis* waarneembaar in 2005. Verder zijn er geen

duidelijke trends waarneembaar in het aantal geregistreerde aantallen van specifieke aangeboren afwijkingen.

Tabel A5. Aangeboren afwijkingen per 10.000 pasgeborenen gedurende de jaren 1996-2005 (gebaseerd op het landelijke LVR/LNR-bestand). Tussen haakjes wordt het aantal kinderen met aangeboren afwijking(en) in een orgaanstelsel vermeld.

	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
	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005				
Aantal kinderen in het LVR/LNR-bestand	164.692	170.169	181.181	178.956	186.802	185.524	183.727	186.425	178.185	174.795				
Aantal kinderen met een aangeboren afwijking	4.838	4.888	5.044	5.081	5.177	4.880	4.619	4.601	4.441	4.720				
Aantal kinderen met meerdere aangeboren afwijkingen	826	914	910	935	924	855	828	801	764	809				
Aangeboren afwijking CZS en zintuigen ^{1,4}		1	2	6	3	4	0	8	8	6				
Aangeboren afwijking CZS ¹	6	7	4	16	8	18	16	11	17	18				
Anencefalie	60	79	71	62	56	47	64	47	28	43				
Microcefalie	57	60	63	62	69	62	61	63	59	56				
Spina bifida en meningo(myelo)cele	127	139	128	125	125	113	102	87	84	96				
Encefalocele ²	16	12	18	19	12	11	13	10	5	11				
Neuromusculaire ziekte ¹	5	11	6	7	10	10	9	6	9	6				
Hydrocefalie /holoprosencefalie zonder NBD	66	72	74	87	68	70	90	40	77	93				
Overige aangeboren afwijking CZS	121	153	154	162	156	152	123	136	115	132				
Aangeboren afwijking zintuigen ^{1,4}		2	1	2	6	6	3	3	6	5				
Microftalmie ^{2,4}	1	0	2	3	10	5	4	6	5	2				
Overige aangeboren afwijkingen aan ogen ²	29	45	32	38	42	30	25	32	38	22				
Aangeboren afwijkingen aan oren ²	103	111	115	121	96	100	90	120	96	109				
Overige aangeboren afwijkingen zintuigen ^{1,4}		2	2	4	4	6	6	6	3	3				
TOTAAL CENTRAAL ZENUWSTELSEL EN ZINTUIGEN	591 (521)	694 (592)	672 (569)	714 (613)	665 (563)	634 (537)	577 (500)	575 (493)	550 (485)	580 (520)				
Aangeboren afwijking hart en bloedvaten	181	122	151	121	128	113	108	107	122	134				
Ontbreken van een navelstrengarterie	270	328	318	284	326	287	283	261	243	287				

Transpositie van de grote vaten ¹	17	19	15	28	20	25	21	29	21	25
Tetralogie van Fallot ¹	8	15	12	24	21	20	23	23	17	21
Ventrikel septum defect ¹	94	104	96	98	95	80	110	120	141	136
Hypoplastisch linker hart syndroom ¹	8	11	12	12	22	16	18	19	21	16
Coarctatio aortae ¹	5	12	6	11	14	15	15	17	16	17
Tricuspidalis atresie/stenose ¹	2	2	2	1	0	5	0	2	5	1
Gecompliceerde hartafwijking	35	60	72	64	95	90	75	95	90	96
Overige aangeboren afwijkingen hart en bloedvaten	268	311	302	292	327	275	281	289	237	255
TOTAAL HART EN BLOEDVATEN	888	984	986	935	1.048	926	934	962	913	988
Aangeboren afwijking spijsverteringsstelsel ¹	(845)	(924)	(927)	(868)	(970)	(864)	(862)	(872)	(830)	(901)
Lipspleet +/- verhemeltespleet	12	1	2	5	4	4	0	4	4	3
Verhemeltespleet zonder lipspleet	169	190	211	219	207	199	185	180	178	151
Oesofagus atresie/stenose/fistel ²	92	102	101	74	92	107	86	108	85	94
Darm/anus atresie	34	56	53	51	42	51	49	43	46	54
Ziekte van Hirschsprung ¹	87	92	82	84	93	91	94	72	63	70
Malrotatie/volvulus ¹	8	5	10	13	16	6	11	7	6	7
Overige aangeboren afwijking spijsverteringsstelsel	4	23	16	15	17	16	17	15	16	20
TOTAAL SPIJSVERTERINGSSTELSEL	217	215	197	203	208	187	201	172	160	152
Aangeboren afwijking ademhalingsstelsel ¹	623	684	672	664	679	661	643	601	558	551
Choanaal atresie ²	(583)	(621)	(633)	(613)	(628)	(607)	(595)	(563)	(522)	(517)
Aangeboren afwijking trachea ¹	20	1	2	3	4	1	1	3	3	1
Longhypoplasie ¹	8	12	11	17	7	16	11	19	11	19
	5	17	9	14	11	10	6	6	6	10
	11	41	48	43	39	34	36	33	35	40

Congenitaal lobair emfyseem ¹	2	0	1	1	1	2	2	2	2	1	0	0	2
Hydro/chylo thorax ¹	2	9	8	9	10	10	7	8	8	5	5	9	11
Hernia diafragmatica	37	51	47	45	48	50	37	37	52	48	48	48	44
Relaxatie van diafragma ¹	1	3	2	2	2	3	2	2	2	3	2	3	0
Overige aangeboren afwijking ademhalingsstelsel	119	99	102	103	92	82	84	84	71	68	71	68	60
TOTAAL ADEMHALINGSSTELSEL	205 (201)	233 (215)	230 (222)	237 (226)	215 (206)	205 (198)	186 (174)	186 (174)	191 (180)	183 (174)	183 (174)	183 (174)	187 (178)
Aangeboren afwijking urogenitaal stelsel ¹	19	9	5	14	17	8	10	10	10	7	10	7	8
Hypospadie en/of epispadie	379	333	401	387	416	375	382	382	364	354	364	354	384
Niet ingedaalde testes ³	145	151	167	148	143	154	114	114	126	93	126	93	86
Exstrophia vesicae ¹	1	1	2	4	1	6	2	2	9	1	9	1	4
Nieragenesie ³	41	39	37	49	42	27	30	30	21	13	21	13	20
Congenitale cystenier ¹	13	30	22	10	23	21	27	27	19	16	19	16	34
Obstructieve uropathie ¹	25	44	38	37	43	61	71	71	62	57	62	57	72
Onduidelijk geslacht ^{1,4}		5	5	11	5	6	9	9	14	9	14	9	10
Overige aangeboren afwijking urogenitaalstelsel	484	545	607	542	624	593	555	555	535	517	535	517	574
TOTAAL UROGENITAAL STELSEL	1.107 (1.064)	1.157 (1.087)	1.284 (1.214)	1.202 (1.131)	1.314 (1.257)	1.251 (1.197)	1.200 (1.147)	1.200 (1.147)	1.160 (1.108)	1.067 (1.027)	1.160 (1.108)	1.067 (1.027)	1.192 (1.133)
Aangeboren afwijking huid- en buikwand ³	249	214	221	240	220	211	153	153	168	152	168	152	150
Aangeboren afwijking huid ^{1,4}		31	13	14	10	10	11	11	9	8	9	8	5
Haemangioom	94	74	82	76	59	55	39	39	55	45	55	45	57
Naevus pigmentosus ⁴	71	72	80	58	63	70	51	51	51	52	51	52	64
Overige aangeboren huidafwijkingen ²	91	83	79	109	93	74	102	102	76	76	76	76	99
Aangeboren afwijking buik ^{1,4}		0	0	1	1	1	0	0	0	1	0	1	0
Gastrochisis ¹	3	4	7	7	4	15	7	7	7	13	7	13	15
Omfalocelie ¹	12	17	14	18	10	16	17	17	15	24	15	24	18

Hernia umbilicalis ¹	16	13	14	17	20	21	8	8	20	12
Hernia inguinalis ¹	30	70	56	59	47	35	51	44	57	38
Overige aangeboren buikwandafwijkingen ¹	7	7	6	7	3	9	7	9	3	8
TOTAAL HUID EN BUIKWAND	573	585	572	606	530	517	446	442	451	466
Aangeboren afwijking skelet- en spierstelsel ¹	(543)	(568)	(554)	(590)	(516)	(498)	(432)	(428)	(436)	(454)
Polydactylie	19	9	6	15	19	13	9	13	20	11
Syndactylie	180	170	176	203	198	173	161	157	166	196
Reductiedefiniteit armen en/of benen ²	114	115	125	126	124	88	110	104	113	111
Congenitale heupluxatie	9	9	16	24	27	22	13	23	25	26
Pes equinovarus zonder NBD	71	59	71	64	43	45	33	39	35	28
Overige aangeboren afwijking skelet- en spierstelsel	273	251	262	261	236	237	207	237	229	211
TOTAAL SKELET EN SPIERSTELSEL	478	459	459	471	495	470	414	386	389	391
Chromosomale/syndromale afwijking ¹	1.144	1.072	1.115	1.164	1.142	1.048	947	959	977	974
Down syndroom (trisomie 21)	(1.058)	(981)	(994)	(1.049)	(1.033)	(959)	(871)	(882)	(889)	(883)
Overige chromosomale afwijkingen ²	15	0	1	6	6	8	4	1	6	3
Dysmorphie (zonder chromosomale afwijking) ^{1,4}	203	241	240	227	276	246	268	245	247	274
Situs inversus ²	141	132	130	104	127	137	93	119	106	130
Multiple (niet eerder genoemde) afwijkingen	7	9	7	3	45	47	50	57	64	50
Overige aangeboren afwijking ^{1,4}	192	191	172	184	211	197	173	179	182	176
Congenitale hypothyreoïdie ²	58	58	30	13	34	33	26	19	27	33
Overige endocriene afwijking ^{1,4}	16	14	13	11	16	7	18	18	13	14
Inborn errors ^{1,4}	2	2	8	9	13	8	10	6	6	12
Maligniteiten ^{1,4}	13	13	16	23	11	18	11	22	22	15
	1	1	1	3	4	7	6	0	3	4

Overige aangeboren afwijking nno	347	291	319	405	337	277	343	355	338	359
TOTAAL CHROMOSOMALE, SYNDROMALE EN DIVERSE	921 (844)	968 (904)	974 (916)	1.062 (994)	1.090 (1.017)	992 (934)	1.006 (935)	1.030 (977)	1.024 (968)	1.080 (1.009)

¹ Alleen in de LNR geregistreerd; ² In de LNR en LVR_2 geregistreerd; ³ In de LNR en LVR_1 geregistreerd; ⁴ Wordt vanaf 1997 in de LNR geregistreerd.

B Aantallen aangeboren afwijkingen in Nederland

Berekend na extrapolatie voor ontbrekende gegevens

Tabel B1. Geëxtrapoleerde aantallen aangeboren afwijkingen in het landelijke LVR/LNR-bestand gedurende de jaren 1996-2005.

AANGEBOREN AFWIJKINGEN	1996	1997	1998	1999	2000	2001	2002	2003	2004	2005
	n=191.620	n=194.663	n=201.620	n=202.649	n=208.959	n=204.880	n=204.284	n=202.429	n=195.994	n=189.837
Aangeboren afwijking CZS en zintuigen ^{1,4}		1	3	11	5	5	0	14	10	7
Aangeboren afwijking CZS ¹	8	8	6	25	12	25	23	16	24	27
Anencefalie	68	85	75	66	58	49	67	49	28	43
Microcefalie	75	75	75	82	77	65	79	76	74	70
Spina bifida en meningo(myelo)cele	146	157	140	136	132	119	106	93	93	103
Encefalocele ²	17	13	19	20	12	11	13	11	5	12
Neuromusculaire ziekte ¹	9	13	6	9	11	14	14	7	10	7
Hydrocefalie /holoprosencefalie zonder NBD	72	78	77	97	70	70	62	41	78	72
Overige aangeboren afwijkingen CZS	139	172	167	178	166	162	133	147	128	144
Aangeboren afwijking zintuigen ^{1,4}		2	1	3	11	8	5	4	9	9
Microfthalmie ^{2,4}	1	0	2	4	12	5	5	7	6	3
Overige aangeboren afwijkingen ogen ²	42	53	36	48	53	34	30	40	48	31
Aangeboren afwijking oren ²	135	146	141	150	118	117	125	164	144	147
Overige aangeboren afwijkingen zintuigen ^{1,4}		2	2	7	6	7	7	9	3	3
TOTAAL CENTRAAL ZENUWSTELSEL EN ZINTUIGEN	712	805	750	836	743	691	669	678	660	829
Aangeboren afwijking hart en bloedvaten	203	140	166	146	142	124	115	117	129	144
Ontbreken van een navelstrengarterie	326	392	372	346	392	339	342	316	302	342
Transpositie van de grote vaten ¹	21	21	17	31	21	28	24	34	23	27
Tetralogie van Fallot ¹	13	19	13	30	25	21	31	28	19	25
Ventrikel septum defect ¹	155	154	128	143	128	109	139	153	186	183
Hypoplastisch linker hart syndroom ¹	9	14	13	14	24	17	20	20	25	17
Coarctatio aortae ¹	8	14	8	11	16	16	18	18	17	18

Tricuspidalis atresie/stenose ¹	3	3	2	1	0	5	0	2	5	1
Gecomplexeerde hartafwijking	45	67	83	73	110	97	82	101	99	101
Overige aangeboren afwijkingen hart en bloedvaten	344	371	354	346	371	306	325	338	275	211
TOTAAL HART EN BLOEDVATEN	1.127	1.195	1.156	1.141	1.229	1.062	1.097	1.127	1.080	1.069
Aangeboren afwijking spijsverteringsstelsel ¹	15	2	3	10	7	6	0	6	5	5
Lipspleet +/- verhemeltespleet	204	225	237	260	240	234	221	220	208	181
Verhemeltespleet zonder lipspleet	109	123	113	84	104	121	100	126	97	115
Oesofagus atresie/stenose/fistel ²	40	61	57	54	43	53	50	46	47	56
Darm/anus atresie	103	105	90	93	98	96	100	76	67	74
Ziekte van Hirschsprung ¹	11	6	11	17	18	7	12	9	8	10
Malrotatie/volvulus ¹	5	26	16	17	18	18	18	17	16	22
Overige aangeboren afwijkingen spijsverteringsstelsel	267	249	226	233	220	198	213	181	167	158
TOTAAL SPIJSVERTERINGSSTELSEL	754	797	753	768	748	733	714	681	615	621
Aangeboren afwijking ademhalingsstelsel ¹	23	2	2	5	5	1	1	4	4	1
Choanaal atresie ²	10	14	14	24	7	20	12	22	11	20
Aangeboren afwijking trachea ¹	7	21	10	20	19	11	7	10	7	12
Longhypoplasie ¹	12	46	55	47	42	35	38	35	35	42
Congenitaal lobair emfyseem ¹	2	0	2	1	2	2	1	0	0	2
Hydro/chylo thorax ¹	2	9	8	11	10	7	8	5	9	11
Hernia diafragmatica	42	57	50	51	51	53	40	55	50	45
Relaxatie van diafragma ¹	1	5	2	2	2	3	2	2	3	0
Overige aangeboren afwijking ademhalingsstelsel	145	112	120	119	105	92	95	82	80	72
TOTAAL ADEMHALINGSSTELSEL	244	266	263	280	243	224	204	215	199	205

Syndactylie	141	147	160	157	147	109	135	134	137	136
Reductieformiteit armen en/of benen ²	11	10	22	34	40	27	19	32	36	33
Congenitale heupluxatie	96	76	85	81	53	58	43	58	50	41
Pes equinovarus zonder neurale buisdefect	356	323	314	326	302	306	266	298	278	257
Overige aangeboren afwijkingen skelet en spierstelsel	577	544	522	560	563	538	478	463	453	456
TOTAAL SKELET EN SPIERSTELSEL	1.424	1.321	1.316	1.422	1.370	1.275	1.154	1.191	1.185	1.181
Chromosomale/syndromale aangeboren afwijkingen ¹	19	0	2	12	9	14	7	2	12	3
Down syndroom (trisomie 21)	243	284	272	269	318	283	317	283	284	307
Overige chromosomale afwijkingen ²	167	158	148	119	143	155	107	141	121	143
Dysmorphie (zonder vastgestelde chromosomale afwijking) ^{1,4}		18	43	104	60	60	65	81	88	65
Situs inversus ²	9	9	8	3	10	10	6	9	12	12
Multipele (niet eerder genoemde) afwijking	212	208	189	205	237	215	189	193	210	200
Overige aangeboren afwijkingen (met anatomische afw.) ⁴		107	54	20	52	50	36	31	38	44
Congenitale hypothyreoïdie ²	26	21	18	19	23	10	25	27	19	24
Overige endocrinologische afwijkingen ^{1,4}		2	9	15	15	9	13	7	7	17
Inborn errors ^{1,4}		14	17	31	16	20	14	30	24	20
Maligniteiten ^{1,4}		1	1	2	4	9	6	0	3	5
Overige aangeboren afwijkingen nno	445	321	359	467	392	318	400	403	385	400
TOTAAL CHROMOSOMALE, SYNDROMALE EN DIVERSE	1.121	1.143	1.120	1.266	1.279	1.153	1.187	1.207	1.203	1.240

¹ Alleen in de LNR geregistreerd; ² In de LNR en LVR_2 geregistreerd; ³ In de LNR en LVR_1 geregistreerd; ⁴ Wordt vanaf 1997 in de LNR geregistreerd.

C Herkomst van de gegevens over aangeboren afwijkingen en gebruikte codes in de afzonderlijke perinatale registraties

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

AANGEBOREN AFWIJKINGEN	LNR Code 1996	LNR Code 1997-2003	LVR_1 Code	LVR_2 Code
Aangeboren afwijking CZS en zintuigen nno ²		1000		
Aangeboren afwijking CZS ¹	10	1100		
Anencefalie	11	1110	12	1
Microcefalie	12	1120	13	2
Spina bifida, meningo(myelo)cele	13, 14	1130, 1140	10	3, 4, 6
Encefalocele	16	1160		7
Neuromusculaire ziekte	17	1170		
Hydrocefalie /holoprosencefalie ⁴	15	1150	14	5
Neurale buisdefect	11, 13, 14,16	1110, 1130, 1140, 1160	10,12	1, 3, 4, 6,7
Overige aangeboren afwijking CZS ³	19	1190	11	9
Aangeboren afwijking zintuigen ¹		1200		
Microftalmie		1211		10
Overige aangeboren afwijking ogen ³	85	1212		11
Aangeboren afwijking oren	86	1220		12
Overige aangeboren afwijking zintuigen		1290		
Aangeboren afwijking hart en bloedvaten ¹	20	2000	16	20
Ontbreken van 1 navelstrengarterie	21	2100	15	21
Transpositie van de grote vaten	22	2200		
Tetralogie van Fallot	23	2300		
Ventrikel septum defect	24	2400		
Hypoplastisch linker hart syndroom	25	2500		
Coarctatio aortae	26	2600		
Tricuspidalis atresie/stenose	27	2700		
Gecomplieerde hartafwijking ⁵	28	2800		
Overige aangeboren afwijkingen hart en bloedvaten ³	29	2900	17	29
Aangeboren afwijking spijsverteringsstelsel ¹	30	3000		
Lipspleet +/- verhemeltespleet	31	3100	22	41
Verhemeltespleet zonder lipspleet ⁶	31, 32	3100, 3200	22,21	41, 40
Oesofagus atresie/stenose/fistel	33	3300		42, 43
Darm/anus atresie	34, 35	3400, 3500	23	44
Ziekte van Hirschsprung	36	3600		
Malrotatie/volvulus	37	3700		
Overige aangeboren afwijkingen spijsverteringsstelsel ³	39	3900	24	49
Aangeboren afwijking ademhalingsstelsel ¹	40	4000		
Choanaal atresie	41	4100		30
Aangeboren afwijking trachea	42	4200		
Longhypoplasie	43	4300		
Congenitaal lobair emfyseem	44	4400		
Hydro/chylo thorax	46	4600		
Hernia diafragmatica	47	4700	20	45
Relaxatie van diafragma	48	4800		
Overige aangeboren afwijkingen ademhalingsstelsel ^{3,7}	49	4900, 4500	30	31

AANGEBOREN AFWIJKINGEN	LNR Code 1996	LNR Code 1997-2003	LVR_1 Code	LVR_2 Code
Aangeboren afwijking urogenitaal stelsel ¹	50	5000		
Hypospadie en/of epispadie	51	5110, 5120	35	50
Niet ingedaalde testes ⁷	52	5200	34	
Extrofia vesicae	53	5300		
Nieragenesie	54	5400	36	
Congenitale cystenier	55	5500		
Obstructieve uropathie	56	5600		
Onduidelijk geslacht		5700		
Overige aangeboren afwijkingen urogenitaal stelsel ³	59	5900	37	59
Aangeboren afwijking huid en buikwand ²	60	6000	42	
Aangeboren afwijking huid ¹		6100		
Haemangioom	61	6110	41	61
Naevus pigmentosus		6120	40	60
Overige aangeboren huidafwijkingen ³	62	6190, 6130		69
Aangeboren afwijking buik ¹		6200		
Gastroschisis	63	6210		
Omfalocoele	64	6220		
Hernia umbilicalis	67	6230		
Hernia inguinalis	68	6240		
Overige aangeboren buikwandafwijkingen ³	69	6290		
Aangeboren afwijking skelet en spierstelsel ¹	70	7000		
Polydactylie	71	7100	46	70
Syndactylie	72	7200	45	71
Reductiedeformiteit armen en/of benen	73	7310, 7320		72
Congenitale heupluxatie	74	7400	48	73
Pes equinovarus zonder NBD	75	7500	47	74
Overige aangeboren afwijkingen skelet en spierstelsel ³	76, 77, 78, 79	7600, 7700, 7900	50	75, 76, 79
Chromosomale/syndromale afwijkingen ¹	80	8000		
Down syndroom (trisomie 21)	82	8130	55	81
Overige chromosomale afwijkingen	83	8100, 8110, 8120, 8140, 8190		82
Dysmorphie (zonder vastgestelde chromosomale afwijking) ⁸		8200		
Situs inversus	84	8300		83
Multiple (niet eerder genoemde) afwijking ⁸	87	8400, 8500, 8900	56	84
Overige aangeboren afwijkingen (met anatomische afw.) ³		9000		
Congenitale hypothyreoidie	81	9110		80
Overige endocriene afwijkingen ³		9100, 9120		
Inborn errors		9200, 9210, 9220, 9230, 9240, 9250, 9290		
Maligniteiten		9300, 9310, 9390		
Overige niet nader omschreven aangeboren afwijkingen ³	89	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 (*encefalocoele*) in de LVR_2 of code 1160 (*encefalocoele*) in de LNR van een algemeen ziekenhuis én code 1100 (*aangeboren afwijking centraal zenuwstelsel*) in de

LNR van een NICU wordt alleen *encefalocoele* geregistreerd. Dit is nodig om dubbelstellingen 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 LVR_2 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 codes 2800 ('97-'03) en 28 ('96) 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 ingedaalde testes* 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 Down syndroom of andere chromosomale afwijking is.