



Hoofdstuk 7

Aangeboren afwijkingen

Ashna Mohangoo, Pieter Tamminga, Marian Bakker, Simone Buitendijk en Hermien de Walle

Voor de hoge perinatale sterfte in Nederland ten opzichte van andere Europese landen is op dit moment geen eenduidige verklaring te geven^[1,2]. Aangeboren afwijkingen zijn naast vroeggeboorte en laag geboortegewicht een belangrijke oorzaak van perinatale sterfte^[3,4]. Wij vergelijken de prevalentie van een viertal aangeboren afwijkingen op Europees niveau. Het betreft aangeboren afwijkingen die direct bij de geboorte zichtbaar zijn en die vroegtijdig opgespoord kunnen worden. Vroegtijdige opsporing is vooral van belang voor letale aangeboren afwijkingen zoals anencefalie.

Registratie van aangeboren afwijkingen in Nederland

Aangeboren afwijkingen worden in Nederland door verschillende organisaties landelijk dan wel regionaal geregistreerd. De Stichting Perinatale Registratie Nederland (PRN) is houder van een 'breedteregistratie' van aangeboren afwijkingen met een landelijke dekking (www.perinatereg.nl). Eurocat Noord-Nederland verzorgt een 'diepteregistratie' in de provincies Groningen, Friesland en Drenthe (www.eurocatnederland.nl). Jaarlijks wordt door TNO Kwaliteit van Leven de prevalentie van aangeboren afwijkingen geschat op basis van de landelijke deelregistraties van de Stichting PRN: de Landelijke Verloskunde Registraties (LVR) én de Landelijke Neonatologie Registratie (LNR). Het landelijk gekoppelde bestand waarop de prevalentie van aangeboren afwijkingen is gebaseerd, is vooral volledig voor aangeboren afwijkingen die direct bij de geboorte zichtbaar zijn, zoals anencefalie, spina bifida en lipspleet met of zonder gehemeltespleet^[5].

In de LVR verzamelen respectievelijk de verloskundigen en de gynaecologen gegevens over door hen begeleide zwangerschappen van minimaal 16 weken. Behalve gegevens over het verloop van de zwangerschap, de bevalling, bijzonderheden van de moeder en de toestand van de pasgeborene, 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. Alle opleidingsziekenhuizen nemen deel aan de LVR. In 2004 registreerden 94% van de verloskundigenpraktijken en 98% van de gynaecologen in perifere ziekenhuizen. In de LNR registreren neonatologen alle opnames en overnames van pasgeborenen binnen 28 dagen na de geboorte. Naast algemene gegevens over de moeder, de zwangerschap en de bevalling, worden uitgebreide gegevens geregistreerd over diagnoses, behandelingen en aangeboren afwijkingen van de pasgeborene. Naast direct bij de geboorte zichtbare aangeboren afwijkingen worden in de LNR ook aangeboren afwijkingen geregistreerd die pas bij uitgebreider onderzoek aan het licht komen. Alle neonatale intensive-care units en circa 55% van de algemene kindergeneeskundeafdelingen namen deel aan de LNR in 2004.

In de Eurocat-registratie worden gegevens geregistreerd van kinderen met een aangeboren afwijking na schriftelijke toestemming van de ouders. Deze gegevens worden aangeleverd door de verloskundige, behandelend arts, apothekers en de ouders zelf. Eurocat heeft geen ondergrens voor registratie. Dit houdt in dat spontane abortussen en vroegtijdig afgebroken zwangerschappen ten gevolge van een aangeboren afwijking ook worden geregistreerd. Dit is vooral bij perinatale sterfte van belang, omdat afgebroken zwangerschappen niet vallen onder de definitie van perinatale sterfte. Ook hanteert Eurocat het principe van *multiple source* -aanmelding waarbij er wordt gestreefd om de kinderen via zo veel mogelijk melders aangemeld te krijgen. Naast spontane meldingen gaan medewerkers van de registratie jaarlijks actief op zoek in alle ziekenhuizen in de regio om zo veel mogelijk gegevens te verzamelen. De ouders vullen een gedetailleerde vragenlijst in met vragen over prenatale diagnostiek, familie-anamnese, foliumzuurgebruik, chronische ziekten en risicofactoren zoals roken, alcohol- en medicijngebruik. Daarnaast worden etniciteit, beroep en opleiding van beide ouders geregistreerd. Alle gegevens van kinderen waarbij sprake is van een chromosomale, (mono)genetische afwijking of een afwijking waarbij sprake is van twee of meer aangeboren afwijkingen wordt door een klinische

Voor een nadere omschrijving van de auteurs, zie na het laatste hoofdstuk.

Correspondentieadres: ashna.mohangoo@tno.nl

geneticus onderzocht. Dit komt de kwaliteit van de database zeer ten goede.

Registratie van aangeboren afwijkingen in Peristat

Binnen Peristat is de 'prevalentie van aangeboren afwijkingen' een gewenste indicator en 'aangeboren afwijkingen als oorzaak van perinatale sterfte' een indicator in ontwikkeling. Voor de laatstgenoemde indicator leverde Nederland geen gegevens aan. Aangeboren afwijkingen worden gedefinieerd vanaf 20 weken zwangerschapsduur inclusief zwangerschapsafbrekingen. Over de volgende aangeboren afwijkingen wordt gerapporteerd: neuralebuisdefecten (anencefalie en spina bifida),

downsyndroom en schisis. Voor de geselecteerde aangeboren afwijkingen is de prevalentie weergegeven per 10.000 geboren. Tweeëntwintig van de 29 deelnemende landen/regio's hebben hierover gerapporteerd. Vijf landen/regio's rapporteerden vanaf 22 weken en 11 landen/regio's rapporteerden zonder zwangerschapsafbrekingen (tabel 1). Hierdoor is de vergelijkbaarheid van de prevalenties beperkt.

De volgende overwegingen spelen een rol in de relatie tussen bovengenoemde aangeboren afwijkingen en de perinatale sterfte. Anencefalie is een letale aangeboren afwijking. Spina bifida is in principe met het leven verenigbaar. Het kan zijn dat op basis van de grootte en lokalisatie van het defect in combinatie met de ernst van de cere-

Tabel 1. Prevalentie van aangeboren afwijkingen per 10.000 geboren in Europa in 2004 (Peristat)*

Land	Aantal geborenen	Prevalentie per 10.000 geboren			
		Anencefalie	Spina Bifida	Downsyndroom	Schisis
Aangeboren afwijkingen vanaf 20 weken zwangerschapsduur inclusief afbrekingen					
Frankrijk	39 532	5,6	4,0	40,7	12,6
Groot-Brittannië:					
Engeland en Wales	642 511	2,6	2,6	13,6	7,8
Groot-Brittannië:					
Schotland	48 383	2,7	3,9	18,6	19,0
Hongarije	95 613	2,2	3,5	15,7	12,7
Nederland	177 638	1,1	4,3	12,5	14,5
Noorwegen	57 616	5,0	5,6	21,3	19,8
Slowakije	52 522	1,0	4,8	9,9	15,4
Tsjechië	97 929	1,5	3,4	11,7	17,7
Zweden	100 929	3,4	3,5	24,3	15,3
Aangeboren afwijkingen vanaf 20 weken zwangerschapsduur zonder afbrekingen					
Duitsland	674 524	0,3	1,4	4,0	7,9
Letland	20 492	0,0	3,9	7,3	6,3
Litouwen	29 633	1,3	6,4	13,2	12,1
Oostenrijk	79 268	0,1	1,3	1,3	8,2
Polen	33 738	2,4	3,9	12,4	15,4
Slovenië	17 946	0,0	3,9	8,9	18,4
Luxemburg	5 483	0,0	0,0	3,6	12,8
Malta	3 902	2,6	5,1	10,3	15,4
Aangeboren afwijkingen vanaf 22 weken zwangerschapsduur inclusief afbrekingen					
Estland	14 055	0,0	0,7	2,8	--
Finland	58 199	2,7	3,6	28,0	24,2
Aangeboren afwijkingen vanaf 22 weken zwangerschapsduur zonder afbrekingen					
België: Brussel	16 288	0,6	3,1	--	7,4
België: Vlaanderen	60 921	0,5	3,8	5,3	11,8
Denemarken	64 853	0,0	6,6	10,6	24,2

-- Gegeven ontbreekt.

* Cyprus, Griekenland, Noord-Ierland (Groot-Brittannië), Ierland, Italië, Portugal en Spanje hadden geen gegevens over aangeboren afwijkingen aangeleverd.

brale afwijkingen eventueel late zwangerschapsafbrekingen worden gedaan. Bij geboorte zal in Nederland door een spina-bifidateam in een van de centra op basis van vastgestelde criteria worden besloten of behandeling wel of niet aan de ouders zal worden geadviseerd. Bij een negatief behandeladvies volgt vaak overlijden¹⁶⁻⁸¹. Bij het downsyndroom kunnen soms ernstige bijkomende afwijkingen worden gezien, vooral hartafwijkingen, die meestal (goed) behandelbaar zijn. Een hogere neonatale sterfte is in deze groep echter wel te verwachten. Schisis als solitaire afwijking draagt niet bij aan een verhoogd sterfterisico. Indien deze afwijkingen voorkomen als onderdeel van een syndroom of chromosomale afwijking, ligt dat anders.

Prevalentie in Peristat (tabel 1)

Anencefalie

Nederland kent een prevalentie van 1,1 per 10.000, wat een middenpositie is. De prevalentie loopt uiteen van 0,0 (Slovenië) tot 5,6 (Frankrijk) per 10.000. Ook de Scandinavische landen kennen een hogere prevalentie dan Nederland, maar hebben een lage perinatale sterfte vergeleken met Nederland.

Spina bifida

Nederland ligt met 4,3 per 10.000 boven het Europese gemiddelde (3,6). Denemarken, Litouwen en Noorwegen hebben hoge prevalenties. Litouwen heeft wel een hoge perinatale sterfte, maar Denemarken en Noorwegen niet.

Downsyndroom

Frankrijk heeft een bovengemiddelde prevalentie van 40,7 per 10.000 bij een Europees gemiddelde van 13,2.

Ook hier zijn de Scandinavische landen in de top aanwezig. Nederlands ligt met 12,5 per 10.000 onder het Europese gemiddelde. Behalve Frankrijk kennen de landen met een hoge prevalentie een lage perinatale sterfte.

Schisis

Hier kent Finland de hoogste prevalentie (24,2 per 10.000), gevolgd door Denemarken en Noorwegen. Letland kent de laagste prevalentie (6,3 per 10.000). Nederland zit met 14,5 per 10.000 in de middenmoot, iets boven het Europese gemiddelde (14,2). Van bovengenoemde aangeboren afwijkingen hebben de Scandinavische landen een hogere prevalentie dan Nederland, met een lagere perinatale sterfte. Duitsland kent bij alle genoemde aangeboren afwijkingen een lage prevalentie en tevens een lage perinatale sterfte.

Prevalentie in Eurocat (tabel 2)

Anencefalie

Nederland kent de laagste prevalentie (0,5 per 10.000) van 14 landen/regio's en Frankrijk de hoogste (6,5).

Spina bifida

Duitsland kent de hoogste prevalentie (10,7 per 10.000) gevolgd door Oostenrijk (8,6) en Nederland (6,3).

Downsyndroom

Ook hier heeft Frankrijk de hoogste prevalentie (38,2 per 10.000). Nederland ligt met 15,7 per 10.000 onder het Europese gemiddelde.

Schisis

België heeft de hoogste prevalentie (24,2 per 10.000) gevolgd door Duitsland (14,1) en Nederland (12,5).

Tabel 2. Prevalentie aangeboren afwijkingen per 10.000 geborenen in Europa in 2004 gerekend vanaf 20 weken zwangerschapsduur inclusief afbrekingen (Eurocat)

Land	Totaal geborenen	Prevalentie per 10.000 geborenen			
		Anencefalie	Spina Bifida	Downsyndroom	Schisis
België (Antwerpen & Henegouwen)	30 905	1,9	4,5	17,8	17,5
Denemarken (Odense)	5 297	5,7	3,8	18,9	9,4
Duitsland (Mainz & Sachsen Anhalt)	20 554	2,4	10,7	23,8	14,1
Frankrijk (Parijs & Straatsburg)	52 101	6,5	4,4	38,2	8,8
Groot-Brittannië (zes regio's)	213 819	5,2	5,8	24,6	9,4
Ierland (Dublin en Zuidoost-Ierland)	30 045	2,0	2,0	20,6	5,7
Italië (4 regio's)	146 332	2,1	4,2	16,6	5,0
Malta	3 902	2,6	5,1	10,3	5,1
Nederland (Groningen, Drenthe en Friesland)	19 133	0,5	6,3	15,7	12,5
Noorwegen	57 989	5,4	5,4	21,4	11,6
Oostenrijk (Stiermarken)	10 510	1,9	8,6	16,2	11,4
Polen (Wielspolska)	33 738	2,4	5,9	17,5	10,1
Portugal (Zuid-Portugal)	18 134	0,6	2,2	6,6	2,2
Spanje (Asturië, Barcelona en Baskenland)	41 545	3,9	2,6	28,2	6,0

Bron: EUROCAT Website Database (<http://www.bio-medical.co.uk/eurocatlive>; 08-12-2008).

Eurocat versus Peristat

De Nederlandse prevalentie van spina bifida, downsyndroom en schisis ligt hoger in Eurocat, terwijl de prevalentie van anencefalie twee keer hoger ligt in Peristat. Deze verschillen in prevalentie hebben verschillende oorzaken. Wij vergelijken de gegevens van één jaar, namelijk 2004. Bij zeldzaam voorkomende aangeboren afwijkingen zoals anencefalie is er dan al snel kans op grote verschillen in prevalentie. Omdat Eurocat de enige registratie in Nederland is die zich specifiek richt op het registreren van alle aangeboren afwijkingen, is het logisch dat de prevalenties vaak hoger zullen uitvallen. Er worden immers verschillende bronnen gebruikt om de informatie over de aangeboren afwijking zo volledig mogelijk te krijgen.

Het aandeel levendgeborenen in Peristat

Anencefalie

In Nederland werd de helft levend geboren, waarmee het een hoge positie inneemt. Dit is een mogelijke verklaring voor de hoge perinatale sterfte. Duitsland (72%) en Polen (88%) hebben meer levendgeborenen dan doodgeborenen met anencefalie, maar in hun cijfers zijn zwangerschapsafbrekingen niet opgenomen.

In de Scandinavische landen en Groot-Brittannië werden de meeste zwangerschappen met anencefalie vroegtijdig afgebroken (76-99%). Dit verklaart deels de lagere perinatale sterfte vergeleken met Nederland. In Frankrijk waren alle zwangerschappen met anencefalie vroegtijdig afgebroken, wat een verklarende factor is voor de hoogste foetale sterfte.

Spina bifida

In Nederland werd 73% levend geboren, wat een middenpositie betekent. Vooral Denemarken, Litouwen, Oostenrijk en Slowakije hebben hogere percentages. Litouwen heeft een hoge perinatale sterfte, de overige landen niet.

Downsyndroom

In Nederland werd 93% levend geboren. Acht landen hebben hogere percentages. In Frankrijk wordt slechts 12% levend geboren. Bijna alle gevallen zijn zwangerschapsafbrekingen.

Schisis

Baby's met schisis worden vaak levend geboren (88-100%), met uitzondering van Frankrijk waar slechts 64% levend geboren wordt. In Nederland wordt 94% levend geboren.

Rol van aangeboren afwijkingen in de perinatale sterfte

Bij de discussie over de rol van aangeboren afwijkingen in de perinatale sterfte is het van groot belang om een eenduidige definitie aan te houden van de perinatale sterfte. Bij vergelijking tussen verschillende Europese landen bleek dat het hier aan schort. Sommige landen hanteren een grens van 22 weken, andere van 24 of

zelfs nog meer. In de huidige tijd waar de rol van prenatale screening en diagnostiek steeds belangrijker wordt, is dit van groot belang in de discussie over perinatale sterfte. De meeste Europese landen bieden tegenwoordig zwangere vrouwen een echo rond 20 weken aan ter opsporing van aangeboren afwijkingen. Hier wordt veelvuldig gebruik van gemaakt. Dit betekent dat wanneer een aangeboren afwijking wordt geconstateerd, de zwangerschap veelal wordt beëindigd terwijl dit vroeger pas laat in de zwangerschap gebeurde óf de kinderen vroeg in hun leven overleden. In beide gevallen ging het dan volgens de definitie om perinatale sterfte. Peristat rapporteert over het jaar 2004. Tot 2007 werd in Nederland geen structureel echoscopisch onderzoek aangeboden. Nederland had daarmee een uitzonderingspositie in Europa⁹⁾. Dit had tot gevolg, zoals hierboven beschreven, dat veel baby's met een ernstige aangeboren afwijking levend ter wereld kwamen en daarna overleden en dus onder het begrip 'perinatale sterfte' vielen. Dit is een belangrijke reden waarom de perinatale sterfte ten gevolge van aangeboren afwijkingen in Nederland hoog is. Wij concluderen dat de prevalentie van aangeboren afwijkingen op Europees niveau niet goed vergelijkbaar is aan de hand van de Peristat-cijfers. Eurocat is een belangrijke aanvulling. Daarnaast zouden, gezien de kleine aantallen, gecombineerde gegevens over meerdere jaren met elkaar vergeleken moeten worden. ■

Literatuur

1. Mohangoo AD, Buitendijk SE, Hukkelhoven CWPM, Ravelli ACJ, Rijninks-van Driel GC, Tamminga P, Nijhuis JG. Hoge perinatale sterfte in Nederland vergeleken met andere Europese landen: de Peristat-II-studie. *Ned Tijdschr Geneesk* 2008;152:2718-27.
2. Buitendijk SE, Nijhuis JG. Hoge perinatale sterfte in Nederland in vergelijking tot de rest van Europa. *Ned Tijdschr Geneesk* 2004;148:1855-60.
3. Mohangoo AD, Anthony S, Detmar SB, Buitendijk SE. Aangeboren afwijkingen in Nederland 1996-2006: gebaseerd op de landelijke verloskunde en neonatologie registraties. Leiden: TNO Kwaliteit van Leven, Preventie en Zorg, 2008. Rapportnr Kvl/JPB 2008.081.
4. Ravelli ACJ, Eskes M, Tromp M, Huis AM van, Steegers EAP, Tamminga P, et al. Perinatale sterfte in Nederland gedurende 2000-2006: risicofactoren en risicoselectie. *Ned Tijdschr Geneesk* 2008;152:2728-33.
5. Dorrepaal CA, Ouden AL den, Cornel MC. Opzetten van een landelijk bestand van kinderen met aangeboren afwijkingen uit de Landelijke Verloskunde Registratie en de Landelijke Neonatologie Registratie. *Ned Tijdschr Geneesk* 1998;12:645-9.
6. Lorber J. Results of treatment of myelomeningocele: an analysis of treatment of 524 unselected cases with special reference to possible selection for treatment. *Dev Med Child Neurol* 1971;13:279-303.
7. Gross RH, Cox A, Tatyrek R, Pollay M, Barnes WA. Early management and decision making for the treatment of myelomeningocele. *Pediatrics* 1983;72:450-8.
8. Jong THR de. Deliberate termination of life of newborns with spina bifida, a critical reappraisal. *Childs Nerv Syst* 2008;24:13-28.
9. Boyd PA, Devigan C, Khoshnood B, Loane M, Garne E, Dolk H; and the EUROCAT Working Group. *BJOG* 2008;115:689-96.