

# De geschiedenis van de registratie en frequentiebewaking van aangeboren afwijkingen in Nederland

M.C. Cornel,<sup>1</sup> H.E.K. de Walle,<sup>2</sup> G.R.J. Zandwijken,<sup>3</sup> S. Anthony,<sup>4</sup> L.P. ten Kate<sup>1</sup>

Rond 1960 werden wereldwijd duizenden kinderen met ernstige ledemaatafwijkingen geboren door maternaal gebruik van thalidomide (Softenon<sup>®</sup>) tijdens de zwangerschap. Veel landen startten daarna registraties van aangeboren afwijkingen om frequentiebewaking mogelijk te maken. In Nederland ging in 1981 de Noord-Nederlandse vestiging van de European Registration of Congenital Anomalies (EUROCAT) van start: een “diepteregistratie” waarin diagnoses en tal van mogelijke risicofactoren worden vastgelegd. Daarnaast werd een “breedteregistratie” gestart door gegevens van Landelijk Verloskunde Registraties (LVR) en de Landelijk Neonatale Registratie (LNR) te combineren. In het gecombineerde LVR/LNR bestand komen landelijk gegevens beschikbaar over enkele tientallen kort na de geboorte gediagnosticeerde aangeboren afwijkingen. Gegevens over risicofactoren zijn in beperktere mate aanwezig. Inmiddels zijn de registraties gebruikt voor een scala aan etiologische studies en rapportages over diverse aspecten van het verspreidingspatroon van aangeboren afwijkingen, en is er een goede basis ontstaan voor lange termijn studies over het voorkomen en voorkómen van aangeboren afwijkingen.

**Trefwoorden:** registratie, aangeboren afwijkingen, preventie, monitoring, thalidomide

## INLEIDING

Eind 2006 vierde de Nederlandse vestiging van de European Registration of Congenital Anomalies, de EUROCAT registratie van aangeboren afwijkingen in Noord-Nederland haar vijftiende verjaardag, een goede reden om stil te staan bij de geschiedenis van de registratie en frequentiebewaking van aangeboren afwijkingen in Nederland. Een registratie van aangeboren afwijkingen is een systematisch geordende gegevensverzameling met betrekking tot (een groot aantal) kinderen of foetussen met aangeboren afwijkingen.<sup>1</sup> Doel van registratie- en monitoringsystemen van aangeboren afwijkingen is het bepalen en bewaken van de frequentie, zodat een afwijkende frequentie zo spoedig mogelijk wordt opgemerkt. Wanneer de verantwoordelijke exogene factor opgespoord wordt, kan snelle interventie plaatsvinden. Ook de evaluatie van preventieve maatregelen, de impact van

prenataal onderzoek en de evaluatie van behandeling worden mogelijk gemaakt door registratie van aangeboren afwijkingen. Ten slotte kan zo'n registratie dienen als uitgangspunt voor etiologisch en klinisch onderzoek.

Sinds de epidemie van aangeboren reductiedefecten van de ledematen, veroorzaakt door het gebruik van thalidomide (Softenon<sup>®</sup>) tijdens de zwangerschap,<sup>2-4</sup> zijn wereldwijd zo'n 100 van dergelijke registratie- en monitoringsystemen ontwikkeld. Het eerste Nederlandse antwoord op het thalidomide-drama was een enquête over aangeboren afwijkingen door de geneeskundig hoofdinspecteur van de volksgezondheid, die leidde tot een publicatie in 1965.<sup>5</sup> Vanaf 1981 werden aangeboren afwijkingen geregistreerd in de EUROCAT-registratie Noord-Nederland, aanvankelijk als een proefproject,<sup>6</sup> later als een structurele activiteit. De vraag naar de uitbreiding van deze Noord-Nederlandse activiteiten naar een groter deel van Nederland is regelmatig aan de orde geweest.<sup>1</sup> Een registratie volgens dezelfde methodologie functioneerde in Zuidwest-Nederland van 1989 tot 2001. Ook gegevens uit de Landelijke Verloskunde en de Landelijke Neonatologie registraties (LVR, LNR) zijn benut voor onderzoek naar trends, geografische distributie en determinanten van aangeboren afwijkingen.

<sup>1</sup> *Klinische Genetica/EMGO Instituut, VU medisch centrum, Amsterdam*

<sup>2</sup> *EUROCAT-registratie Noord-Nederland, Medische Genetica, UMCG, Groningen*

<sup>3</sup> *Nederlandse Groeistichting, Rotterdam (voorheen: EUROCAT Zuidwest-Nederland, GGD Rotterdam e.o., Rotterdam)*

<sup>4</sup> *TNO-Kwaliteit van Leven, Leiden*

In 2002 schreef de minister van VWS in een brief over toekomstbeleid inzake het registreren van aangeboren afwijkingen aan de Voorzitter van de Tweede Kamer der Staten-Generaal dat het ministerie één “diepte-registratie” door EUROCAT in Noord-Nederland en één “breedte-registratie” door TNO-Preventie en Gezondheid, tegenwoordig TNO Kwaliteit van Leven, adequaat financiert.<sup>7</sup> TNO voert de frequentiebewaking uit van gegevens verzameld door verloskundige zorgverleners en kinderartsen, en beheerd door de stichting Perinatale Registratie Nederland.

We bespreken hier de geschiedenis van registratie en frequentiebewaking van aangeboren afwijkingen in Nederland in historische volgorde.

### **SOFTENON<sup>®</sup>**

In 1961 en 1962 publiceerden de Australische vrouwenarts McBride en de Duitse kinderarts Lenz vrijwel gelijktijdig hun verdenking dat gebruik van het slaapmiddel thalidomide (Softenon<sup>®</sup>) tijdens de zwangerschap kon leiden tot ernstige reductiedefecten van de ledematen bij het kind.<sup>2-4</sup> Al snel werd het middel in veel landen van de markt gehaald. Na enige tijd werd duidelijk dat wereldwijd zo'n 6000 kinderen ernstige aangeboren afwijkingen hadden gekregen door het gebruik van thalidomide. Het merendeel van deze kinderen werd in Duitsland geboren. In Nederland kregen volgens de enquête van de geneeskundige hoofdinspectie 34 kinderen aangeboren afwijkingen door Softenon<sup>®</sup>.<sup>2,5</sup>

Tot ongeveer 1940 namen velen aan dat de vrucht in de moederschoot beschermd was tegen kwalijke invloeden van daarbuiten. De herkenning van het congenitale rubella syndroom leidde tot nieuwe inzichten.<sup>8</sup> Thalidomide was het eerste geneesmiddel dat schade aan de vrucht bleek toe te kunnen brengen.

Niet alleen het inzicht dat de vrucht in de moederschoot beschermd moest worden tegen potentiële gevaren, ook het grote aantal slachtoffers van thalidomide was een belangrijke drijfveer om aangeboren afwijkingen systematisch te gaan registreren en de frequentie te gaan bewaken. Het opmerken van een nieuw teratogeen zou niet meer afhankelijk zijn van klinici die toevallig voldoende gevallen van de betreffende aandoening in hun praktijk tegenkwamen. Ook postmarketing surveillance van geneesmiddelen werd na het thalidomide drama steeds belangrijker, maar is niet voldoende omdat nieuwe epidemieën ook door andere factoren dan het gebruik van geneesmiddelen veroorzaakt kunnen worden. Overi-

### *Kernpunten*

- Om snel een afwijkende frequentie van aangeboren afwijkingen te kunnen opsporen is vanaf 1981 in Nederland registratie en frequentiebewaking van start gegaan.
- In Noord-Nederland kunnen vanaf 1981 alle aangeboren afwijkingen worden gemeld bij EUROCAT. Hier worden gegevens over veel potentiële risicofactoren vastgelegd.
- Landelijk worden in Landelijk Verloskunde Registraties (LVR) en de Landelijk Neonatale Registratie (LNR) gegevens over een aantal aangeboren afwijkingen vastgelegd, waarvoor TNO Kwaliteit van Leven de frequentiebewaking uitvoert.
- Het ministerie van VWS financiert één diepte-registratie en één breedteregistratie die complementair zijn. Verbetering van de mogelijkheden voor registratie en monitoring blijft een uitdaging.

gens is thalidomide intussen weer terug op de markt, onder andere voor de therapie van kanker, onder strikte veiligheidsmaatregelen.<sup>9,10</sup>

### **ENQUÊTE AANGEBOREN AFWIJINGEN**

“Het thalidomide-drama heeft in 1962 op pijnlijke wijze aan het licht gebracht, hoe onvolledig onze kennis is over het vóórkomen van aangeboren afwijkingen en de hiermee samenhangende factoren. Teneinde een begin te kunnen maken met de epidemiologische benadering van dit vraagstuk werd in juni 1964 door mij een enquête gehouden onder de huisartsen en vroedvrouwen, waarbij werd ge-

vraagd de hun bekend zijnde kinderen met aangeboren afwijkingen, geboren in 1963, te willen opgeven.” Zo begint het GHI-bulletin<sup>5</sup> waarin de geneeskundige hoofdinspecteur van de volksgezondheid, in juni 1965 verslag doet van de resultaten van deze enquête. Zo'n 90% van de huisartsen en vroedvrouwen zond formulieren terug en meldde 2270 kinderen. Bij 20% van de kinderen werd meer dan één aangeboren afwijking opgegeven. Een vroedvrouw bleek gemiddeld één à twee keer per jaar met een “congenitaal defect” te worden geconfronteerd, terwijl dit bij de huisarts (die gemiddeld bij minder bevallingen betrokken is) ongeveer een keer per twee jaar het geval was. Er bleken verschillen naar provincie te bestaan, waarbij Drente de hoogste “procentuele afwijking van het landsgemiddelde” toonde (+29%). Op het tijdstip dat de enquête werd beantwoord, was 75% van de door de huisartsen gemelde kinderen met aangeboren afwijkingen nog in leven. Bloedverwantschap tussen de ouders werd vermeld bij 1,1% van de kinderen. Gebruik van medicamenten tijdens het eerste trimester van de zwangerschap werd bij 4,3% gerapporteerd. Deze gegevens waren aanleiding om “zolang er op dit punt nog zoveel onzekerheid heerst, te adviseren het voorschrijven van medicamenten in de eerste maanden der zwangerschap tot het strikt noodzakelijke te beperken.”

### **COMELA**

In 1980 verscheen het advies van de Commissie Melding Aangeboren Afwijkingen (COMELA).<sup>11</sup> Mede naar aanleiding van het thalidomide-drama “heeft de minister van Sociale Zaken en Volksgezondheid in 1962 het verzoek gericht tot de Centrale Raad voor de Volksgezondheid te willen nagaan op welke wijze de beste waarborgen zouden kunnen worden verkregen voor een optimale informatie over de omvang en aard van congenitale respectievelijk connatale afwijkingen in Nederland”.<sup>11</sup> Nadat twee sub-

commissies van de nationale commissie voor de gezondheidsstatistiek uit de Gezondheidsraad hun resultaten hadden gepubliceerd, heeft de Centrale Raad in 1969 zijn advies uitgebracht aan de minister van Sociale Zaken en Volksgezondheid. Daarin werd gepleit voor een “wettelijke aangifte van connatale afwijkingen bij voorkeur en uiterlijk op de tiende dag na de geboorte via een medische geboorteverklaring” aan de Geneeskundige Hoofdinsectie. Een tweede registratie op latere leeftijd werd in beraad gehouden.

Het departement (Volksgezondheid en Milieuhygiëne) oriënteerde zich inmiddels op het buitenland, vooral op Groot-Brittannië en op de Scandinavische landen waar sinds de jaren zestig aan registratie- en monitoringsystemen werd gewerkt. Het bleek dat daar eenvoudiger surveillance systemen tot stand waren gekomen dan in het COMELA advies werd voorgesteld. In de gerealiseerde buitenlandse registratie- en monitoringsystemen was een volledig sluitende melding in principe minder belangrijk dan een snelle melding. Internationale samenwerking bleek gerealiseerd te zijn in het International Clearinghouse for Birth Defects Monitoring Systems. In Europese Economische Gemeenschap (EEG)-verband werd het EUROCAT-project opgezet. Nederland nam vanaf 1979 deel aan overleg en vanaf 1981 aan gegevensverzameling door een EUROCAT centrum in Noordoost Nederland.<sup>1,6</sup> Vanuit het ministerie van Volksgezondheid en Milieuhygiëne werd overlegd over een diepte-registratie door EUROCAT naast een breedte-registratie door de Geneeskundige Hoofdinsectie, zoals door de COMELA geadviseerd. EUROCAT zou over meer variabelen informatie verzamelen, en zich niet beperken tot de eerste zes weken van het leven, in tegenstelling tot de Geneeskundige Hoofdinsectie. Bij beide systemen werd aan een vrijwillige aanmelding gedacht, en werd veel aandacht geschonken aan de bescherming van de privacy van geregistreerden (vrucht, moeder en berichtgever).

### **START TWEE EUROCAT-REGISTRATIES**

Per 1 januari 1981 ging de EUROCAT-registratie Noord-Nederland van start voor een gebied met zo'n 8000 geboorten per jaar in de provincie Groningen met uitzondering van enkele gemeenten, en Noord-Drente.<sup>6,12</sup> De keuze van de regio werd mede bepaald door verwijspatronen: vanuit de deelnemende gemeenten werd veelal verwezen naar de ziekenhuizen in deze regio met duidelijke grenzen (zee en buitenland), hetgeen voor de *ascertainment*, het verzamelen van de gegevens, van belang is. De opdracht en de financiering voor de registratie werden verstrekt door de ministeries waaronder Volksgezondheid ressorteerde en gedurende enkele jaren door Milieuhygiëne. De uitvoering vond plaats door het Anthropogenetisch Instituut van de Rijks Universiteit Groningen. Diverse beroepsgroepen konden kinderen met aangeboren afwijkingen aanmelden op vrijwillige basis. Er was een privacyreglement en een regionale Commissie van Toezicht. Vanuit de rijksoverheid werd er een begeleidingscommissie (later de Commissie Registratie Aangeboren Afwijkingen) ingesteld waarin de relevante beroepsgroepen waren vertegenwoordigd. Deze

commissie adviseerde het ministerie over toekomstbeleid rond registratie en monitoring van aangeboren afwijkingen. In de commissie vond overleg plaats tussen ambtenaren van Volksgezondheid en Milieuhygiëne, de Geneeskundige Hoofdinsectie, en gynaecologen, verloskundigen, kinderartsen, huisartsen en pathologen.

De eerste jaren na de start van EUROCAT waren vooral gericht op de vraagstelling of het mogelijk is in Nederland een registratie van aangeboren afwijkingen op te zetten. In 1985 concludeerde het ministerie van Welzijn, Volksgezondheid en Cultuur dat de registratie zich gunstig ontwikkelde en vroeg onderzoek naar mogelijkheden voor meervoudige toepasbaarheid van het EUROCAT-concept.<sup>1</sup> Op grond van power-overwegingen was namelijk een grotere regio nodig. Om een verdubbeling van de frequentie van bijvoorbeeld gespleten lip, trisomie 21 of congenitale toxoplasmose binnen een jaar op te merken met 90% zekerheid, zou een regiogrootte van 24.000 geboorten per jaar nodig zijn.<sup>1</sup>

In het eindrapport werd gesteld dat meervoudige toepassing zou kunnen plaatsvinden in samenwerkende regio's van elk 20.000 à 25.000 levendgeborenen per jaar. Samenwerking met landelijke informatiesystemen, zoals de landelijke verloskunde registratie, werd wenselijk geacht en zou een signaalfunctie kunnen hebben voor de EUROCAT registratie.

Het advies leidde tot de uitbreiding van de regio van EUROCAT Noord-Nederland in twee fasen: per 1-1-1986 tot de gehele provincies Groningen en Drente, en per 1-1-89 tot de drie noordelijke provincies.

Daarnaast werden door het ministerie van Welzijn, Volksgezondheid en Cultuur in overleg met Volkshuisvesting, Ruimtelijke Ordening en Milieuhygiëne elders in het land partijen gezocht die geïnteresseerd waren in het opzetten van een tweede EUROCAT-registratie. Gekozen werd de regio Zuidwest-Nederland. De registratie werd opgezet als samenwerkingsverband tussen de GGD Rotterdam en omstreken, het instituut Epidemiologie en Biostatistiek van de Erasmus Universiteit Rotterdam en de Stichting Klinische Genetica regio Rotterdam. De GGD Rotterdam was verantwoordelijk voor de organisatie en de uitvoering. Alle partners verplichtten zich tot het uitvoeren van onderzoek op hun expertisegebied te weten beleidsgericht, etiologisch-epidemiologisch en klinisch genetisch. De keuze voor de regio Zuidwest-Nederland werd gemaakt vanwege het grootstedelijk en industrieel karakter, in contrast met het meer rurale karakter van Noord-Nederland. De registratie in Zuidwest-Nederland ging van start op 1 september 1990 in de gemeente Rotterdam, met ongeveer 7500 geboorten per jaar. In relatief korte tijd werd de registratie uitgebreid tot de gehele regio Zuidwest Nederland. Op 1 januari 1992 volgde uitbreiding met de regio Rijnmond en de Zuidhollandse eilanden, in juli met de provincie Zeeland. De laatste uitbreiding vond plaats op 1 januari 1993 met Zuid-Holland Zuid, Westelijk Noord-Brabant en de regio rondom Breda. Vanaf dat moment betrof de registratie ± 32.000 geboorten per jaar.

## **TSJERNOBYL EN METHYLEENBLAUW**

In de jaren tachtig van de vorige eeuw vonden twee gebeurtenissen plaats, die het belang van registratie en frequentiebewaking van aangeboren afwijkingen nogmaals duidelijk maken. In 1986 vond een ongeluk met een kernreactor in Tsjernobyl, Rusland, plaats, dat leidde tot blootstelling aan radioactiviteit in een groot deel van West-Europa.<sup>13,14</sup> Veel mensen vroegen zich af of deze blootstelling zou leiden tot een verhoogde frequentie van aangeboren afwijkingen. Er werden relatief veel kinderen met een bepaalde aangeboren afwijking in korte tijd en in een beperkt gebied geboren (Down syndroom in Berlijn, spina bifida in Turkije), wat leidde tot grote onrust.<sup>13-15</sup> Biologisch was het allemaal niet goed voorstelbaar: de stralingsniveaus in West-Europa waren zodanig laag dat geen verhoging van de frequentie van aangeboren afwijkingen verwacht kon worden. Registraties in verschillende landen lieten vervolgens geruststellende resultaten zien.<sup>13,14</sup> Deze resultaten lieten uiteraard enige jaren op zich wachten, omdat enerzijds de tijd vanaf de blootstelling tot de geboorte moest worden afgewacht, en anderzijds de data verzameld, geanalyseerd en gerapporteerd moesten worden.

Verder werd in het Amsterdamse AMC in 1990 opgemerkt dat een afsluiting van het eerste deel van de dunne darm relatief vaak voorkwam bij baby's die onderdeel uitmaakten van een tweeling bij een oudere moeder.<sup>16</sup> Vervolgonderzoek toonde aan dat het om een gevolg van de kleurstof methyleenblauw ging. Deze kleurstof werd gebruikt bij vruchtwaterpuncties bij meerlingzwangerschappen, om zeker te zijn dat vruchtwater van beide kinderen zou worden afgenomen. Zo kon onderscheid gemaakt worden tussen beide vruchtzakken. Vruchtwaterpunctie werd aan oudere moeders aangeboden vanwege het verhoogde risico op foetale chromosomale afwijkingen, voor aansluitend prenataal chromosomenonderzoek. Elf kinderen werden geboren met een dunne darmatresie voordat de oorzaak herkend werd. In Amsterdam was geen registratie van aangeboren afwijkingen. Alerte klinici merkten de verhoogde frequentie op.

Een ongeluk waarbij gevreesd werd voor een epidemie en een lokale epidemie toonden het belang van systematische frequentiebewaking nogmaals aan.

## **OVERIGE TERATOGENEN**

De registraties waren opgezet om zo snel mogelijk nieuwe teratogenen te herkennen. Toen in 1982 vanuit één van de Franse registraties van aangeboren afwijkingen de verdenking werd geuit, dat blootstelling aan valproïnezuur leidt tot spina bifida bij de vrucht, werd dat snel bevestigd vanuit Nederland.<sup>17,18</sup> Twee gevallen in Noord-Nederland waren voldoende voor de eerste waarschuwing in het Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde. Tal van studies hebben later dit teratogene effect bevestigd.

Registraties van aangeboren afwijkingen zijn voor diverse andere studies naar oorzaken van aangeboren afwijkingen gebruikt. Een overzicht hiervan wordt elders gegeven.<sup>19</sup> Klompvoetjes bleken bijvoorbeeld vaker bij rokende moeders voor te komen, en beroepsexpositie aan

organische oplosmiddelen leidde tot een grotere kans op schisis.

## **LANDELIJKE ONTWIKKELINGEN VANAF 1990**

Bij besluiten over de verdere financiering van de registratie- en monitoringactiviteiten werd jaarlijks het toekomstbeleid met de verantwoordelijke ministeries besproken. Twee belangrijke ontwikkelingen vonden plaats in de negentiger jaren van de vorige eeuw: toenemend gebruik van de landelijke perinatale registraties bij registratie en frequentiebewaking van aangeboren afwijkingen en discussie over sluiting van de Rotterdamse EURO-CAT-registratie.

In 1996 is door het toenmalige TNO Preventie en Gezondheid (huidige TNO Kwaliteit van Leven) en EURO-CAT-Noord-Nederland een pilotproject uitgevoerd. Onderzocht werd of het mogelijk was om met de bestaande perinatale registraties (de Landelijke Verloskunde Registratie eerste en tweede lijn (LVR-1 en LVR-2) en de Landelijke Neonatologie Registratie (LNR)) één landelijk LVR/LNR gegevensbestand van kinderen met aangeboren afwijkingen te creëren.<sup>20</sup> Een kind met een aangeboren afwijking kan zowel in de LVR-1, de LVR-2 als in de LNR worden geregistreerd. Om dubbeltellingen te voorkomen werd een aantal identificerende gegevens uit de bestanden vergeleken. Uit deze pilotstudie bleek dat het technisch mogelijk was één gegevensbestand te maken. Om de betrouwbaarheid van dit gecreëerde landelijke LVR/LNR bestand te onderzoeken werd het aantal in de provincies Groningen, Friesland en Drenthe geregistreerde aangeboren afwijkingen uit het gekoppelde LVR/LNR bestand vergeleken met het aantal dat was geregistreerd door EUROCAT-Noord-Nederland. Voor zestien belangrijke diagnoses, vooral van afwijkingen die direct bij de geboorte zichtbaar zijn, bleek het landelijke LVR/LNR gegevensbestand gemiddeld 87% volledig te zijn ten opzichte van EUROCAT.<sup>20</sup> Voor deze afwijkingen kon het LVR/LNR bestand een waardevolle landelijke aanvulling geven op de reeds bestaande regionale monitoringsmogelijkheden van EUROCAT. Na de hierboven genoemde pilotstudie is door het ministerie van VWS besloten voor heel Nederland jaarlijks één groot landelijk bestand met aangeboren afwijkingen op te zetten uit de afzonderlijke perinatale registraties. Het identificeren van "dubbelen" is inmiddels volledig geautomatiseerd en er vindt tevens een extrapolatie van de gegevens plaats om te corrigeren voor ontbrekende verloskunde-, huisartsen- en kindergeneeskunde praktijken. Hierdoor is het mogelijk om landelijke gegevens te rapporteren. Tot zover zijn er zeven landelijke aangeboren afwijkingen rapportages uitgebracht waarvan de meest recente publicatie de jaren 1996-2005 betreft.<sup>21</sup> In deze landelijke registratie kan het voorkomen van aangeboren afwijkingen in heel Nederland relatief eenvoudig worden gevolgd en kunnen ook eventuele regionale verschillen en veranderingen in de tijd gesignaleerd worden, onder meer ter evaluatie van de effecten van screeningsprogramma's (Down, neuraalbuisdefecten) en van methoden ter preventie van aangeboren afwijkingen (foliumzuur). Omdat in de LVR behalve gegevens over kinderen met een aangeboren afwij-

king, ook gegevens over kinderen zonder aangeboren afwijkingen worden geregistreerd, kunnen de demografische en verloskundige gegevens van deze kinderen met elkaar vergeleken worden (cases vs. controles) of kan onderzoek gedaan worden in specifieke deelpopulaties zoals vroeggeborenen of kinderen met ernstige perinatale asfyxie. Daarnaast is het mogelijk de gevolgen van invoering van nieuwe behandelingen, bijvoorbeeld voor onvruchtbaarheid, op de prevalentie van aangeboren afwijkingen te bestuderen. Ten slotte geeft continuering van deze registratie de mogelijkheid om snel op actuele landelijke of lokale vragen in te gaan. De beperkingen van het landelijke gegevensbestand ten opzichte van EUROCAT-Noord-Nederland blijven: 1) dat slechts een relatief beperkt aantal aangeboren afwijkingen wordt geregistreerd, follow-up van het kind niet mogelijk is en dus de diagnoses niet kunnen worden gevalideerd; en: 2) dat slechts beperkte informatie over mogelijke risicofactoren voor en tijdens de zwangerschap beschikbaar is.

#### **JAREN NEGENTIG: EUROCAT-ZUIDWEST-NEDERLAND**

De EUROCAT-registratie in Zuidwest-Nederland had te maken met onderrapportage. Enerzijds speelde hierbij de strikte interpretatie van de privacywetgeving door de uitvoerders en de regionale Commissie van Toezicht waarschijnlijk een rol. Vanaf deze periode werd bij EUROCAT gewerkt met schriftelijke informed consent van de ouders. Anderzijds is Zuidwest-Nederland wellicht een moeilijker gebied voor een dergelijke registratie, omdat meer cultuur- en taalproblemen verwacht kunnen worden, en artsen minder bereid zijn mee te werken aan nieuwe activiteiten door grote werkdruk. Daarnaast was door bezuinigingen op de Rijksbegroting de personele bezetting niet meegegroeid met de grootte van de te bestrijken regio. De genoemde omstandigheden vroegen dus om een uitbreiding van de noodzakelijke inspanning. Echter, het ministerie van VWS was van mening dat het financieringsvoorstel voor herstructurering van de registratie dat was opgesteld door de GGD Rotterdam e.o., de financiële mogelijkheden van het Departement ver te boven ging.<sup>7</sup> Per 1 januari 2001 werd de registratie gestopt.

#### **EENENTWINTIGSTE EEUW**

Om beleid te maken op het gebied van preventie van aangeboren afwijkingen, is in de eerste plaats epidemiologisch inzicht nodig. Voor bestudering van de frequentie van deze aandoeningen, trends en risicofactoren bieden in Nederland EUROCAT-Noord-Nederland en het landelijke LVR/LNR gegevensbestand een basis. In 2002 stuurde de minister van VWS haar Standpunt inzake de toekomst van de registratie van aangeboren afwijkingen naar de Voorzitter van de Tweede Kamer der Staten-Generaal.<sup>7</sup> Zij stelde daarin het verantwoord te vinden om voorlopig in Nederland te volstaan met één, adequaat gefinancierde, diepte-registratie (Noord-Nederland) en één breedte-registratie (TNO-PG, inmiddels TNO-Kwaliteit van Leven), complementair en onder deskundige regie van de CRAA (de door VWS ingestelde Commissie

Registratie Aangeboren Afwijkingen). Nieuwe epidemieën kunnen op deze manier tijdig worden opgemerkt. Door het monitoren van combinaties tussen specifieke aangeboren afwijkingen en risicofactoren kunnen hypothesen gegenereerd worden. Nieuwe hypothesen over bijvoorbeeld verschillen in voorkomen van aangeboren afwijkingen tussen etnische groepen, over de effecten van steeds verder uitgesteld ouderschap en fertiliteitsbehandelingen, en over het effect van preconceptiezorg kunnen snel worden getoetst. Voor veel vragen rond het voorkomen en voorkomen van aangeboren afwijkingen bestaat er nu een goed uitgangspunt.

Discussies van vijf en twintig jaar geleden over de aanpak van de registratie en frequentiebewaking zijn echter nog steeds actueel. Om snel een epidemie op te sporen, zijn een snelle melding en een grote regio (grote aantallen geboorten waarop de registratie betrekking heeft) van belang.<sup>22</sup> Aangezien teratogene effecten vaak specifieke afwijkingen betreffen, is een goede kwaliteit van de diagnostische informatie van belang. Dit staat op gespannen voet met elkaar: het insturen van kwalitatief goede diagnostische informatie duurt langer dan een snelle melding kort na de geboorte. Veel gynaecologen en verloskundigen weten wellicht niet wat bijvoorbeeld een *intercalair reductiedefect van de ledematen* is. Toch is dat precies de afwijking die zeer frequent door thalidomide werd veroorzaakt: een onderontwikkeling van een tussenliggend deel van arm of been, terwijl schouder of bekken en hand of voet relatief goed ontwikkeld zijn. Er zijn duizenden verschillende aangeboren afwijkingen, terwijl frequentiebewaking van slechts enkele tientallen in de gecombineerde landelijke bestanden plaatsvindt. In internationaal EUROCAT en Clearinghouse verband worden gegevens verzameld over grote aantallen geborenen, zodat frequentiebewaking ook voor zeldzamere afwijkingen gegarandeerd is, maar epidemieën kunnen in Nederland en buiten de EUROCAT regio Noord-Nederland plaatsvinden, en epidemieën kunnen andere afwijkingen betreffen dan die in het landelijke LVR/LNR bestand worden geregistreerd. Verbetering van de mogelijkheden voor registratie en monitoring blijft een uitdaging.

#### **ABSTRACT**

##### *The history of registration and monitoring of congenital anomalies in the Netherlands*

In the early sixties worldwide thousands of infants were born with serious limb reduction defects caused by maternal use of thalidomide (Softenon<sup>®</sup>) during pregnancy. After this epidemic many countries started birth defect registries to make monitoring possible. In the Northern Netherlands in 1981 a Dutch center of the European Registration of Congenital Anomalies (EUROCAT) started: a "registration in depth" registering diagnoses and several potential risk factors. Besides, a "registration in width" was started by combining data of the National Obstetrics Registries (LVR) and National Neonatal Registry (LNR). This combined LVR/LNR data contains information on birth defects that can be diagnosed soon after birth. Data on a limited number of risk factors are available. Mean-

while the registries have been used for a diversity of etiologic studies and reports on various aspects of the epidemiology of congenital anomalies. A good basis has become available for long term studies on the occurrence and prevention of congenital anomalies.

**Keywords:** registration, birth defects, prevention, monitoring, thalidomide

#### **LITERATUUR**

1. *Cornel MC, Anders GJPA, Kate LP ten, Meerman GJ te.* Registratie van aangeboren afwijkingen in Nederland- Meervoudige toepasbaarheid van het EUROCAT-concept. Groningen: Anthropogenetisch Instituut, Rijksuniversiteit Groningen, 1986.
2. *Lenz WA.* A short history of thalidomide embryopathy. *Teratology* 1988;38:203-15.
3. *McBride WC.* Thalidomide and congenital abnormalities. *Lancet* 1961;ii:1358.
4. *Lenz W.* Thalidomide and congenital abnormalities. *Lancet* 1962;i: 45.
5. *Duyne WMJ van.* Enquête aangeboren afwijkingen 1963. Den Haag: Geneeskundige hoofdspectie, 1965.
6. *Cornel MC, Swagemakers MLS, Meerman GJ te, Haayer EJ, Kate LP ten.* De EUROCAT-registratie van aangeboren afwijkingen en meerlingeboorten; doelstellingen, werkwijze en resultaten van het Nederlandse deelproject in de periode 1981-1983. *Ned Tijdschr Geneesk* 1986;130:1233-7.
7. *Borst-Eilers E.* Standpunt inzake de toekomst van de registratie van aangeboren afwijkingen. Brief aan de voorzitter van de Tweede Kamer der Staten-Generaal. 11 juli 2002. [www.minvws.nl](http://www.minvws.nl), kenmerk POG/ZP-2296879.
8. *Forrest JM, Turnbull FM, Sholler GF et al.* Gregg's congenital rubella patients 60 years later. *Med J Aust* 2002;177:664-7.
9. *Jong-van den Berg LTW de, Rutgers J, Cornel MC.* Thalidomide opnieuw in de belangstelling. *Ned Tijdschr Geneesk* 1998; 142:2509-12.
10. *Wu KL, Sonneveld P.* Thalidomide: Nieuwe toepassingen voor een oud geneesmiddel. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2002; 146: 1438-41.
11. *Advies van de Commissie Melding Aangeboren Afwijkingen.* Den Haag: Ministerie van Volksgezondheid en Milieuhygiëne, 1980.
12. *Cornel MC, Walle HEK de, Kate LP ten.* Ten years of experience with registration of congenital anomalies in the northern Netherlands by EUROCAT. *Methodology. Tijdschr Soc Gezondheidsz* 1992;70:637-44.
13. *Wals P de, Bertrand F, De la Mata I, Lechat MF.* Evaluation of the genetic impact of the Chernobyl accident. *Acta Paediatr Lat* 1988;41:846-54.
14. *Wals P de, Bertrand F, De la Mata I, Lechat MF.* Chromosomal anomalies and Chernobyl. *Int J Epidemiol* 1988;17:230-1.
15. *Akar N, Cavdar AO, Arcasoy A.* High incidence of neural tube defects in Bursa, Turkey. *Paediatr Perinat Epidemiol* 1988;2:89-92.
16. *Pol JG van der, Wolf H, Boer K, Leschot NJ, Vos A, Treffers PE.* Jejunumatriesie samenhangend met het gebruik van methyleenblauw bij amniocentese van tweelingen. *Ned Tijdschr Geneesk* 1992;136:1296-9.
17. *Robert E, Guibaud P.* Maternal valproic acid and congenital neural tube defects. *Lancet* 1982;ii:937.
18. *Kate LP ten, Swagemakers MLS, Weemhoff RA, Eck JHM van.* Spina bifida door valproïnezuur? *Ned Tijdschr Geneesk* 1983; 127:469-70.
19. *Reefhuis J, Jong-van den Berg LTW de, Cornel MC.* The use of birth defect registries for etiological research: a review. *Commun Genetics* 2002;5:13-32.
20. *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;142:645-9.
21. *Mohangoo AD, Buitendijk SE, Schönbeck Y, Jacobusse GW, Anthony S.* Aangeboren afwijkingen in Nederland 1996-2005. Leiden: TNO Kwaliteit van Leven, 2007.
22. *Khoury MJ, Holtzman NA.* On the ability of birth defects monitoring to detect new teratogens. *Am J Epidemiol* 1987; 126:136-43.

#### **CORRESPONDENTIEADRES**

Mw.prof.dr. MC Cornel, Klinische Genetica/EMGO Instituut, VU medisch centrum, BS7 D423, Postbus 7057, 1007 MB Amsterdam, tel: 020-4448910/914, e-mail: [mc.cornel@vumc.nl](mailto:mc.cornel@vumc.nl)

*Voor publicatie aanvaard in januari 2008.*