

Registratie van aangeboren afwijkingen



EUROCAT PROVINCIE ANTWERPEN
Rapport 1990 – 2020
Najaar 2024



**Provincie
Antwerpen**



Universiteit Antwerpen

Registratie van aangeboren afwijkingen

EUROCAT Provincie Antwerpen

Rapport 1990 – 2020

Najaar 2024

PIH

Dhr. L. Genard

Dhr. G. Thys

Mevr. A. Hermans

Mevr. V. Jacobs

Dr. V. Nelen

Dr. E. Den Hond

UA

Prof. dr. J. Muys

Prof. dr. T. Mulder

Dr. M. De Rademaeker

Dit jaarrapport is een uitgave van de deputatie van de provincie Antwerpen.

Cathy Berx, gouverneur

Luk Lemmens, eerste gedeputeerde (N-VA)

Mireille Colson, tweede gedeputeerde (N-VA)

Jinnih Beels, derde gedeputeerde (Vooruit)

Jan De Haes, vierde gedeputeerde (N-VA)

Maarten Puls, provinciegriffier

Verantwoordelijke uitgever:

Marijke Lenaerts, directeur APB PIH

Kronenburgstraat 45, 2000 Antwerpen

AFKORTINGENLIJST.....	2
HOOFDSTUK 1: EUROCAT ANTWERPEN - RESULTATEN 1990-2020.....	3
1. Inleiding	3
2. Doelstelling.....	3
3. Wat wordt er geregistreerd?	4
4. Medewerkers	4
5. Bescherming persoonlijke levenssfeer	4
6. Resultaten.....	5
A. Aantal geregistreerde kinderen	5
B. Toestand bij de geboorte.....	6
C. Meerlingzwangerschappen.....	7
D. Tijdstip van ontdekking van de aangeboren afwijking	8
E. Geslachtsverdeling	8
F. Leeftijd van de moeder	9
G. Geboortegewicht en zwangerschapsduur	11
H. Overleven van de kinderen na de leeftijd van 1 week.....	12
I. Wijze van tot stand komen van de zwangerschap	12
J. Afwijkingen per orgaanstelsel.....	13
K. Evolutie over de tijd	17
L. Besluit	23
7. Referenties	23
HOOFDSTUK 2: ANALYSE VAN CLUSTERS EN TIJDSTRENDS	24
HOOFDSTUK 3: VRAGEN AAN HET EUROCAT-REGISTER	28
HOOFDSTUK 4: SELECTIE VAN PUBLICATIES.....	30
HOOFDSTUK 5: PROJECTEN MET DEELNAME VAN EUROCAT ANTWERPEN	40
EUROlinkCAT, een ruime samenvatting	40
DANKWOORD	47
BIJLAGE 1: REGISTRATIEFORMULIER.....	49
BIJLAGE 2: CODERING EUROCAT SUBGROEPEN VAN AANGEBOREN	51
AFWIJKINGEN	51

Afkortingenlijst

AOR	Adjusted Odds ratio
APB	Autonoom Provinciebedrijf
ASD	Atrium septum defect
AVG	Algemene Verordening Gegevensbescherming
AVSD	Atrioventriculair septum defect
BI	Betrouwbaarheidsinterval
BPA	British Paediatric Association
CA	Congenital Anomaly (aangeboren afwijking)
CHD	Congenital Heart Defect
DG	Directorate General
EUROCAT	European Surveillance of Congenital Anomalies
EUROlinkCAT	Establishing a linked European Cohort of Children with Congenital Anomalies
GA	Gestational Age
GDPR	General Data Protection Regulation
HRH	Hypoplasia Right Heart
ICD	International Classification of Diseases
JRC	Joint Research Centre
NBD	Neurale buisdefecten
NTD	Neural Tube Defects
PDA	Patent Ductus Ateriosus
PIH	Provinciaal Instituut voor Hygiëne
SPE	Studiecentrum voor Perinatale Epidemiologie
TGA	Transposition of the Great Arteries
UA	Universiteit Antwerpen
UMC Utrecht	Universitair Medisch Centrum Utrecht
UZA	Universitair Ziekenhuis Antwerpen
VACTERL	Vertebral defects, anal atresia, cardiac, trachea-oesophageal, renal and limb abnormalities
VATER	Vertebral anomalies, anal atresia, trachea-oesophageal fistulas, radial ray hypoplasia, polydactyly and renal agenesis
VK	Verenigd Koninkrijk
VSD	Ventricular Septal Defects
WP	Werkpakket

Hoofdstuk 1: EUROCAT Antwerpen - resultaten 1990-2020

1. Inleiding

In juni 1989 werd in de provincie Antwerpen gestart met de registratie van aangeboren afwijkingen bij kinderen, volgens het EUROCAT registratiesysteem (European Surveillance of Congenital Anomalies). EUROCAT is een Europees samenwerkingsverband waarbij verscheidene regionale registers gegevens verzamelen over aangeboren afwijkingen. Het centrale EUROCAT-register ontvangt jaarlijks de gecodeerde data van de deelnemende registers en bundelt deze zodat een internationaal registratienetwerk van aangeboren afwijkingen tot stand komt. Het centrale EUROCAT register is vanaf 1/1/2015 gevestigd in de *DG Joint Research Centre (JRC)* van het *Institute for Health and Consumer Protection* in Ispra (Italië).

Het Antwerpse EUROCAT register wordt uitgewerkt door het Provinciaal Instituut voor Hygiëne (PIH) in samenwerking met de Universiteit Antwerpen (UA), diensten neonatologie, pediatrie, genetica en gynaecologie. Sinds 1 januari 1997 bestrijkt het register het ganse grondgebied van de provincie Antwerpen.

2. Doelstelling

Het doel van de registratie is een opvolging van aangeboren afwijkingen in de provincie Antwerpen.

Mede door gebruik te maken van het EUROCAT register wordt het mogelijk om het effect van risicofactoren op de foetus te evalueren, bijv. het effect van medicatiegebruik tijdens de zwangerschap, het effect van milieufactoren. Door het vergelijken van gegevens uit verschillende centra kunnen alarmsignalen zoals een plotse toename van een bepaalde afwijking of een geografische cluster van een aangeboren afwijking, sneller geïnterpreteerd worden. Al deze inspanningen om de mechanismen van het ontstaan van aangeboren afwijkingen beter te begrijpen, kunnen vervolgens leiden tot preventie van deze aandoeningen.

3. Wat wordt er geregistreerd?

Elke congenitale afwijking:

- bij een zwangerschapsonderbreking omwille van een afwijking;
- bij foetussen geboren na 20 weken zwangerschap;
- bij pasgeborenen, hetzij levend, hetzij doodgeboren;
- bij kinderen tot 1 jaar oud.

Er worden alleen kinderen opgenomen waarvan de moeder op het moment van de geboorte in de provincie Antwerpen woont.

4. Medewerkers

Voor deze registratie doen wij een beroep op de medewerking van kinderartsen, gynaecologen, huisartsen en verpleegkundigen in kraamklinieken, pediatrische en neonatologische afdelingen en van Kind & Gezin. Aan de hand van hun gegevens wordt een registratieformulier ingevuld (zie bijlage 1).

De gegevens worden twee keer per jaar gecodeerd doorgestuurd naar het centrale EUROCAT-register in Ispra voor statistische analyse; de JRC publiceert jaarlijks de resultaten van de Europese analyse.

Voor het verzamelen van gegevens over het aantal geboorten in de regio worden de gemeentebesturen en het studiecentrum voor perinatale epidemiologie (SPE) jaarlijks gecontacteerd: deze gegevens zijn nodig voor de interpretatie van het studiemateriaal. Het SPE is een *hospital-based* register dat alle kinderen met een geboortegewicht boven de 500 gram registreert in kraamklinieken en neonatale diensten.

5. Bescherming persoonlijke levenssfeer

Het register werd aangemeld bij de Commissie Bescherming Persoonlijke Levenssfeer onder nummer 00036523. Een folder licht de doelstellingen van het register en de rechten van de geregistreeerde toe. Naar aanleiding van de invoering de Algemene Verordening Gegevensbescherming (AVG) of General Data Protection Regulation (GDPR) op 25 mei 2018 werd de EUROCAT databank opgenomen in het register van databanken binnen het PIH.

6. Resultaten

Het huidige rapport bevat de resultaten van de EUROCAT-registratie in de provincie Antwerpen die werden verzameld vanaf 1990 tot en met 2020. De registratie in de provincie Antwerpen startte in 1989, met een geleidelijke uitbreiding tot alle ziekenhuizen vanaf 1990. Indien er een vergelijking gebeurt met de Europese data of met data van andere lokale registers, worden deze cijfers opgevraagd via het Europese data-platform van EUROCAT (www.eurocat-network.eu); hier betreft het gegevens voor de periode 1990-2020.

A. Aantal geregistreerde kinderen

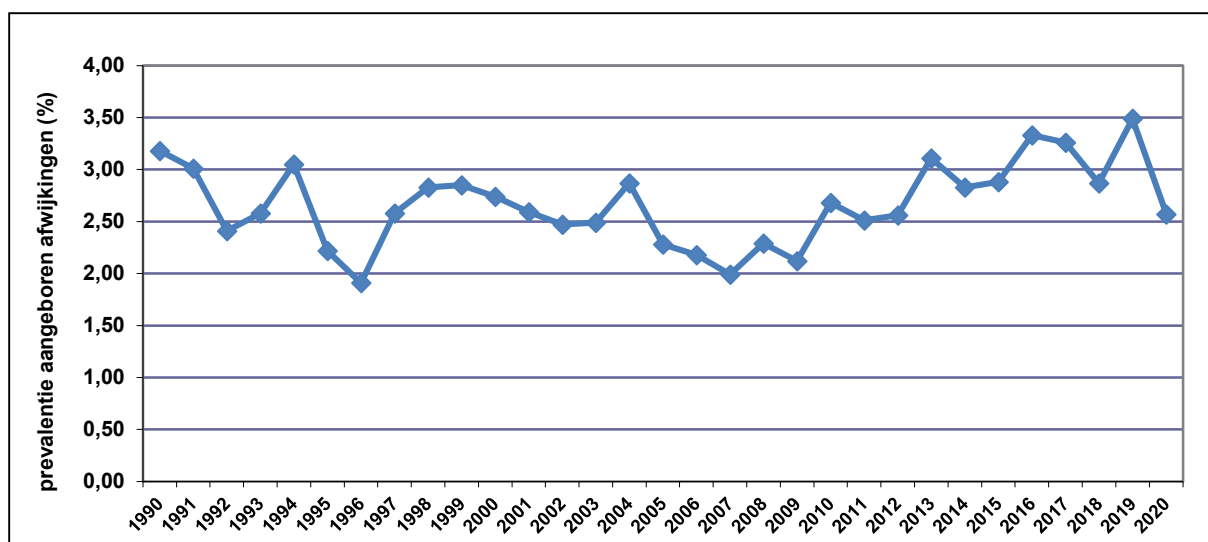
Over de ganse registratieperiode van 1990 tot en met 2020 werden 13.833 kinderen geregistreerd met een aangeboren afwijking. Op een totaal van 519.574 geboorten, komt dit neer op een prevalentie van 266 per 10.000 geboorten of 2,66%.

Het EUROCAT-gemiddelde van alle registers over de periode 1990-2020 bedraagt 2,60%. In onze buurregisters van Henegouwen en Noord-Nederland bedragen de cijfers respectievelijk 2,44% en 2,73%.

Sinds 2009 registreert het Studiecentrum voor Perinatale Epidemiologie (SPE) majeure aangeboren afwijkingen. Deze kwamen voor in 0,94% van de geboorten. Het gaat hierbij om congenitale afwijkingen die tijdens de zwangerschap, de geboorte of een opname op neonatologie gediagnosticeerd zijn. SPE geeft zelf in zijn jaarlijkse rapport aan dat bij een geboorteregister een onder-rapportering van aangeboren afwijkingen voorkomt (Goemaes et al., 2023)¹. EUROCAT is aanvullend omdat de meldingsbronnen meer divers zijn; verder vraagt EUROCAT van de kinderen met een afwijking, bijkomende gegevens op in verband met diagnose, blootstelling, erfelijke achtergrond,

De gemiddelde prevalentie van aangeboren afwijkingen in de provincie Antwerpen (Figuur 1) vertoont schommelingen doorheen de tijd, zonder duidelijk dalende of stijgende trend. Het cijfer van het laatste jaar (2020) is mogelijk nog onvolledig. Omwille van de GDPR-regels en omwille van de overbelasting van de ziekenhuizen door de COVID-19 epidemie is er in sommige ziekenhuizen nog een achterstand in de registratie. Daarnaast werd vanaf registratiejaar 2020 ook beslist om metabole afwijkingen niet langer op te nemen in het EUROCAT register omdat deze geen onderdeel uitmaken van de centrale EUROCAT registratie. De impact hiervan op de totale incidentie zal in de volgende jaren worden opgevolgd.

¹ Goemaes, R., Fomenko, E., Laubach, M., De Coen, K., Bogaerts*, A. & Roelens*, K. (2023). Perinatale gezondheid in Vlaanderen – Jaar 2022. Brussel: Studiecentrum voor Perinatale Epidemiologie.



Figuur 1: Jaarlijkse registratie van % kinderen met een aangeboren afwijking in EUROCAT Antwerpen voor de registratiejaren 1990 tot 2020

In de volgende alinea's worden cijfers van aangeboren afwijkingen gegeven per subgroep. De som van de meldingen is niet altijd gelijk aan het totaal aantal kinderen in het register. Soms ontbreken er immers gegevens bij de meldingen bijv. het geslacht van een doodgeboren kind kan ontbreken. Bij de analyse gaan we ervan uit dat de ontbrekende gegevens zich verdelen zoals de geregistreerde gegevens. Daarom worden de percentages steeds berekend op het aantal geregistreerde gegevens per sub-analyse.

B. Toestand bij de geboorte

Tabel 1 geeft het aantal (en %) kinderen met een aangeboren afwijking volgens geboortetype. Van alle kinderen met een aangeboren afwijking werd 86,7% levend geboren; 1,6% werd dood geboren en 11,7% werd gerapporteerd na een geïnduceerde abortus.

Tabel 1: Aantal en % kinderen met een aangeboren afwijking, per geboortetype voor de registratiejaren 1990-2020

Geboortetype	Aantal geregistreerde kinderen	%
Levend geboren	11.997	86,7
Dood geboren	221	1,6
Geïnduceerde abortus	1.615	11,7
Totaal	13.833	100,0

Het SPE telde in de provincie Antwerpen 0,45% doodgeborenen in de periode 1990-2020. Kinderen met een geboortegewicht lager dan 500 gram worden in het SPE-register niet opgenomen. Dit verklaart enerzijds het hoger percentage doodgeboorten in het Antwerpse EUROCAT-register aangezien het geboortegewicht van doodgeborenen kinderen vaak minder dan 500 gram bedraagt. Anderzijds verhoogt een ernstige aangeboren afwijking het risico op doodgeboorte.

De prevalentie van aangeboren afwijkingen per geboortetype in Antwerpen plaatsen we naast de cijfers voor het EUROCAT-gemiddelde (alle Europese centra) en die van het register in Henegouwen en in Noord-Nederland (Tabel 2). We zien vooral verschillen in de gemiddelde prevalentie van zwangerschappen die worden beëindigd omwille van een aangeboren afwijking: de cijfers in Antwerpen en in Noord-Nederland zijn ongeveer de helft van die in het globale EUROCAT-register en in het Henegouwse register (Tabel 2).

Tabel 2: Aantal kinderen met een aangeboren afwijking per 10.000 geboorten, per geboortetype. Antwerpen (1990-2020) in vergelijking met andere EUROCAT-registers (1990-2020). De waarden zijn afgerond op 0,5.

Geboortetype	Antwerpen /10.000	EUROCAT tot /10.000	N-Nederland /10.000	Henegouwen /10.000
Levend/dood geboren	235	213,5	244,5	202
Geïnduceerde abortus	31	46	28	41,5
Totaal	266	259,5	272,5	243,5

C. Meerlingzwangerschappen

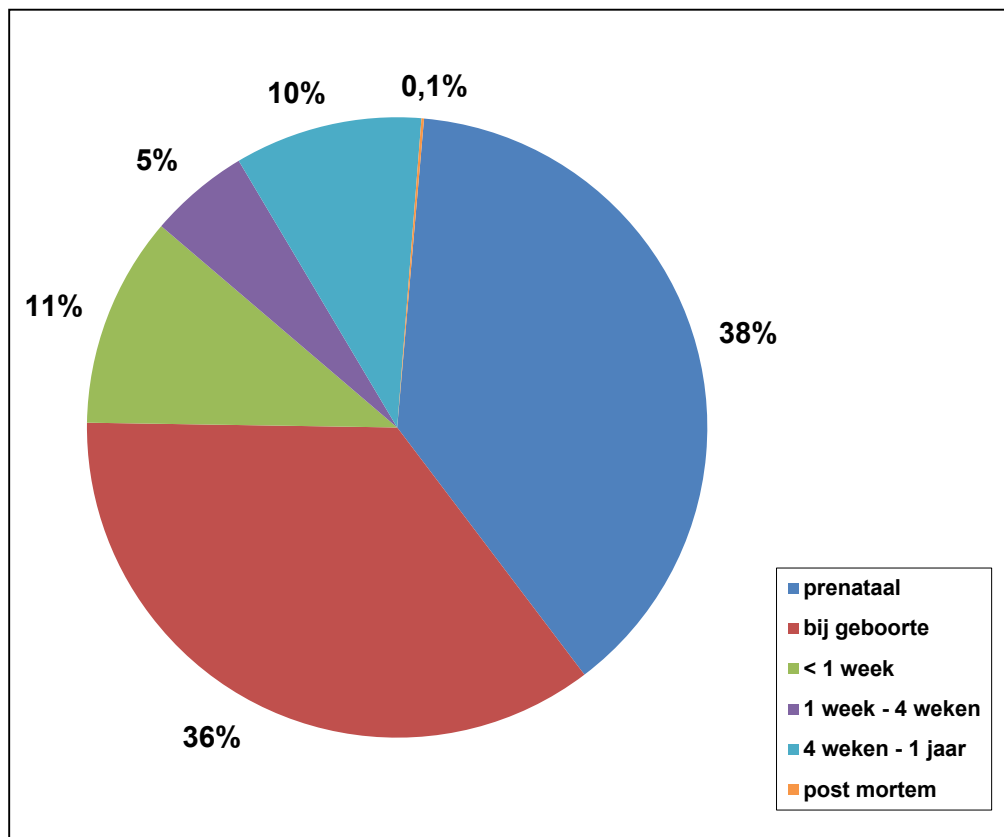
Het aantal meerlingen dat geboren werd in de provincie Antwerpen bedroeg volgens de gegevens van het SPE 3,48% in de periode 1993-2020. Onder kinderen met een aangeboren afwijking telt men relatief meer meerlingen omdat meerlingen een groter risico hebben op afwijkingen (Tabel 3).

Tabel 3: Aantal en % kinderen met een aangeboren afwijking, per geboorte-aantal bij de verlossing voor de registratiejaren 1990 tot 2020

Verlossing	Aantal	%
Eénlingen	13.049	94,9
Tweelingen	673	4,9
Drielingen	29	0,2
Onbekend/andere	82	0,6
Totaal	13.833	100,0

D. Tijdstip van ontdekking van de aangeboren afwijking

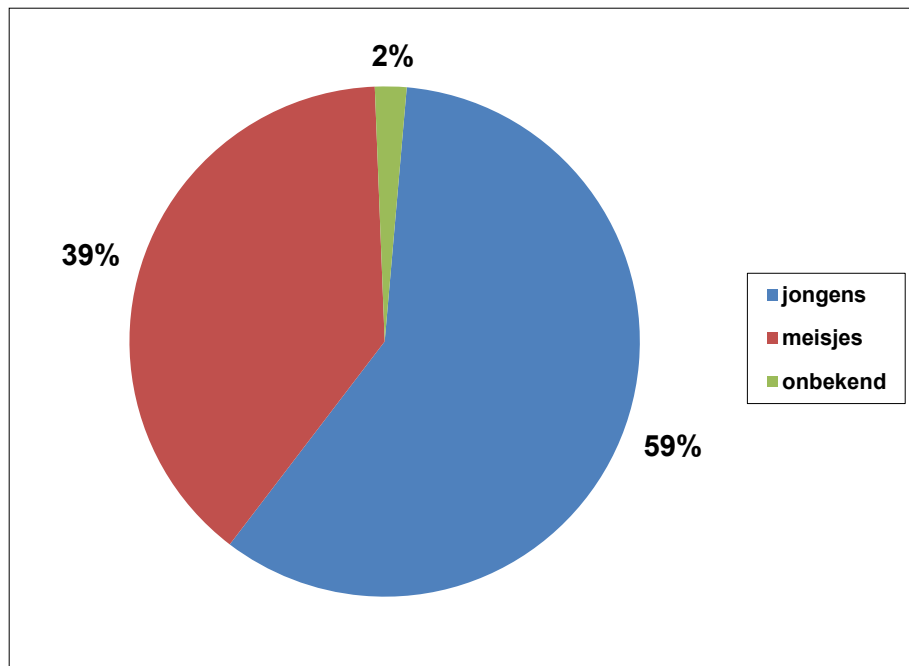
Bijna 85% van de geregistreerde afwijkingen werden ontdekt vóór de geboorte of tijdens de eerste dagen na de geboorte. De overige 15% van de afwijkingen werden opgemerkt nadat de moeder de kraamkliniek had verlaten, vanaf de tweede levensweek tot de leeftijd van 1 jaar (Figuur 2). EUROCAT registreert enkel afwijkingen tot en met het 1^e levensjaar.



Figuur 2: Percentage (%) kinderen met een aangeboren afwijking, per moment van ontdekking voor de registratiejaren 1990 tot 2020

E. Geslachtsverdeling

Er werden aan het register meer jongens dan meisjes gemeld (Figuur 3). Zoals bekend komen er meer afwijkingen voor bij jongens. Bij 7 kinderen was het geslacht niet te bepalen. Bij 2% was het geslacht niet ingevuld op het registratieformulier.

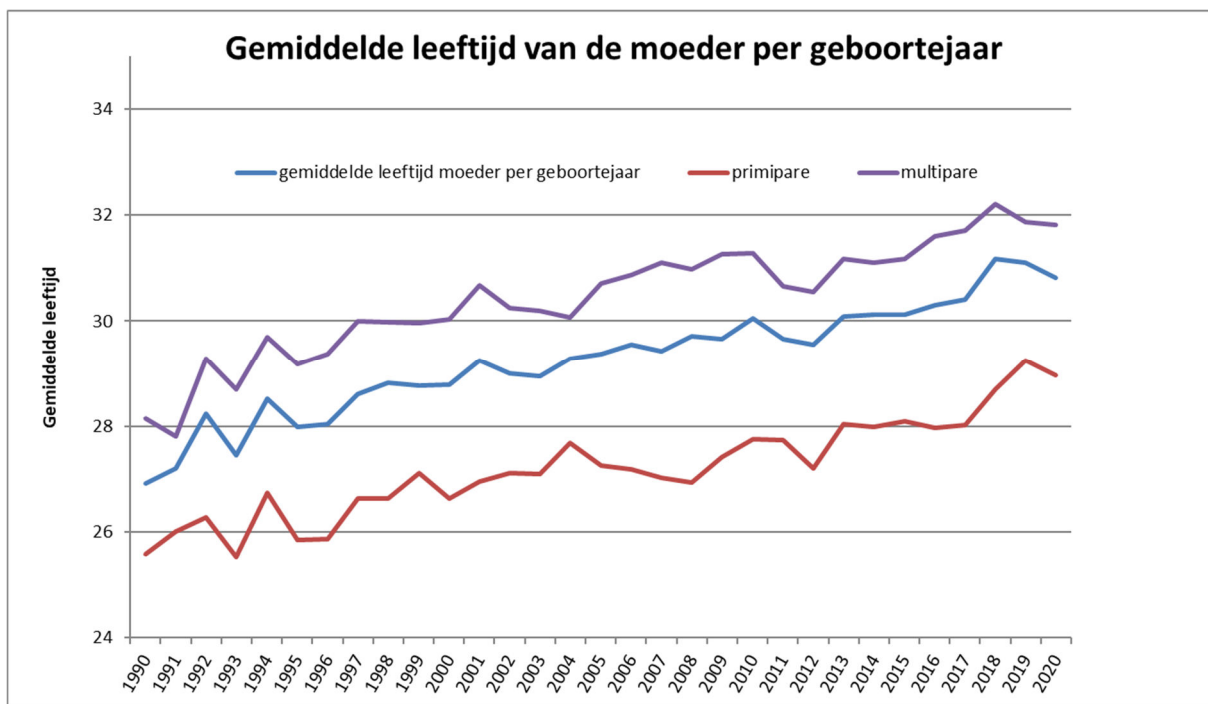


Figuur 3: Percentage (%) kinderen met een aangeboren afwijking, per geslacht voor de registratiejaren 1990 tot 2020

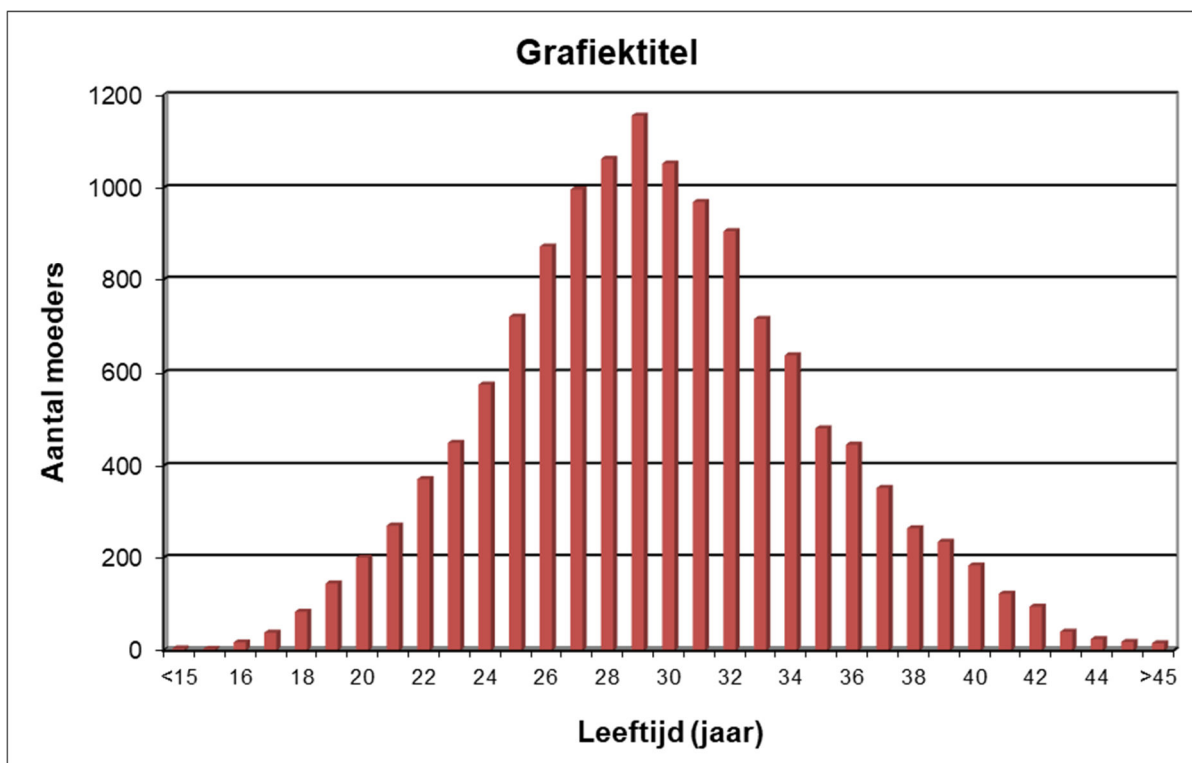
F. Leeftijd van de moeder

In 2020 bedroeg de gemiddelde leeftijd van de moeders op het moment van de bevalling 30,8 jaar. Over de volledige periode 1990-2020 bedroeg de gemiddelde leeftijd in EUROCAT 29,6 jaar. Doorheen de tijd steeg de gemiddelde leeftijd van de moeder (Figuur 4). Deze trend wordt ook bij de geboorten in Vlaanderen vastgesteld.

De frequentieverdeling van de leeftijd van de moeder wordt weergegeven in Figuur 5. De leeftijd van de moeder vertoont een spreiding van 13 tot en met 51 jaar. 16,8% van de moeders was 35 jaar of ouder bij de geboorte van het geregistreerde kind.



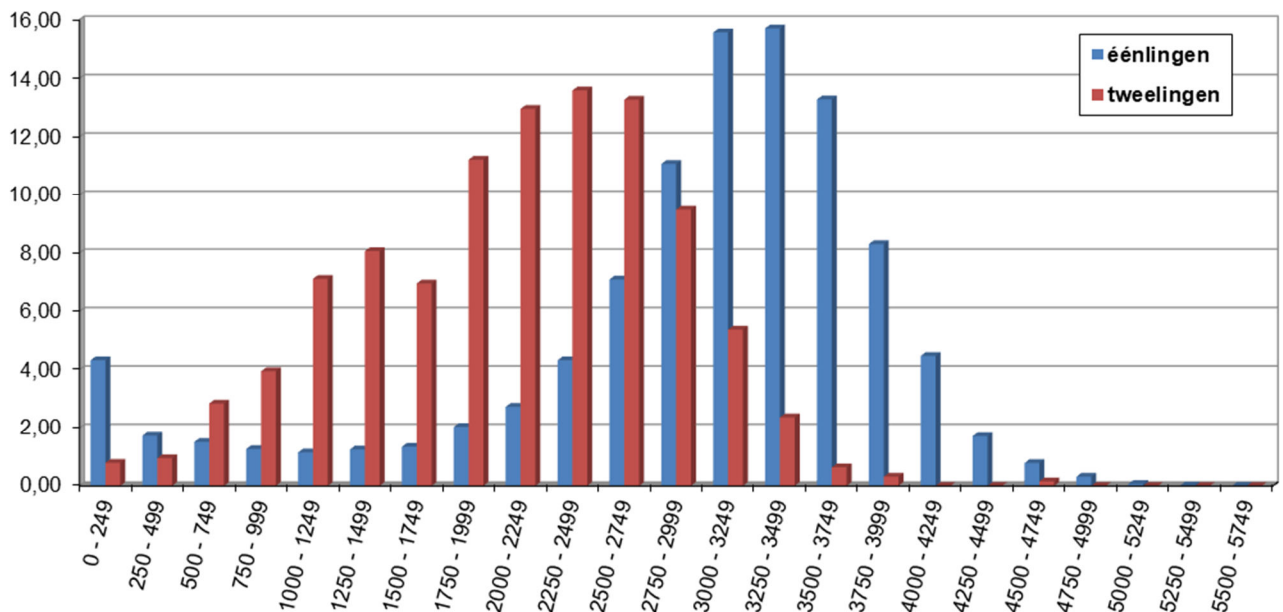
Figuur 4: Gemiddelde leeftijd (totaal, primipare en multipare) van moeders van kinderen met aangeboren afwijkingen per geboortelaar voor de registratiejaren 1990 tot 2020



Figuur 5: Frequentieverdeling volgens leeftijd van de moeders van kinderen met aangeboren afwijkingen voor de registratiejaren 1990 tot 2020

G. Geboortegewicht en zwangerschapsduur

Figuur 6 geeft de frequentieverdeling van het geboortegewicht van de kinderen met aangeboren afwijkingen, apart voor éénlingen en tweelingen. Drielingen zijn niet afgebeeld want dit was slechts 0,21% van het totaal aantal cases. Tabel 4 geeft het aantal (en %) kinderen met een aangeboren afwijking per categorie van zwangerschapsduur.



Figuur 6: Percentage (%) kinderen met een aangeboren afwijking volgens geboortegewicht, voor éénlingen en tweelingen, voor de registratiejaren 1990 tot 2020

Tabel 4: Aantal en % kinderen met een aangeboren afwijking, in relatie tot de zwangerschapsduur voor de registratiejaren 1990 tot 2020

Zwangerschapsduur	Aantal	%
< 20	1.032	7,8
20-32	1.287	9,8
33-36	1.435	10,9
≥ 37	9.447	71,5
Totaal	13.201	100,0

Volgens de gegevens van het SPE van 1990-2020, die alle geboorten met een geboortegewicht van 500 g of meer bevatten, werden in de provincie Antwerpen 93,14% van de kinderen na 36 weken geboren. In vergelijking hiermee bevat het EUROCAT register meer kinderen die geboren werden met een zwangerschapsduur van minder dan 37 weken en met een laag geboortegewicht. Dit komt omdat het register gegevens bevat over zwangerschappen die werden onderbroken en omdat er relatief meer meerlingen voorkomen in het register. Beiden dragen bij tot een kortere zwangerschapsduur en lager geboortegewicht. Verder worden kinderen met een congenitale afwijking vaker te vroeg geboren en hebben ze vaker een laag geboortegewicht voor hun zwangerschapsduur.

H. Overleven van de kinderen na de leeftijd van 1 week

In het Antwerpse register werden 2.141 kinderen (15,5%) geregistreerd die de leeftijd van 1 week niet overleefd hebben (Tabel 5).

Tabel 5: Aantal en % kinderen met een aangeboren afwijking, in relatie tot overleving na 1 week voor de registratiejaren 1990 tot 2020

Overleven na 1 week	Aantal	%
Ja	11.076	80,1
Neen	2.142	15,5
Onbekend	615	4,4
Totaal	13.833	100,0

I. Wijze van tot stand komen van de zwangerschap

Bij 4,4% van de kinderen in het EUROCAT-register kwam de zwangerschap tot stand met medische assistentie (Tabel 6). Hierbij dienen we op te merken dat deze informatie vaak ontbreekt, en dat we dus mogelijk een onderschatting hebben voor deze parameter.

In Vlaanderen is de medisch begeleide bevruchting volgens SPE geëvolueerd van 2,1% naar 7,7% (SPE, periode 1991-2020).

Tabel 6: Toepassing van medische assistentie bij het tot stand komen van de zwangerschap bij kinderen met een aangeboren afwijking voor de registratiejaren 1990 tot 2020

Wijze van bevruchting	Aantal	%
Geen medische assistentie	4.938	35,7
Medische assistentie	615	4,4
Geen gegevens	8.280	59,9
Totaal	13.833	100,0

J. Afwijkingen per orgaanstelsel

In Tabel 7 worden de afwijkingen voorgesteld per orgaanstelsel en per geboortetype. Indien bij een kind meerdere afwijkingen in verschillende orgaanstelsels voorkomen, worden deze afwijkingen geteld bij elk orgaanstelsel. Afwijkingen van het cardiovasculair stelsel komen in onze regio het meest voor, gevolgd door afwijkingen van de ledematen.

Tabel 7: Aantal kinderen met een aangeboren afwijking per 10.000 geboorten, per aangetast orgaan of orgaanstelsel en per geboortetype voor de registratiejaren 1990 tot 2020

Anomalie – subgroepen	Aantal per geboortetype (N)				Ratio (per 10.000)
	Levend	Dood	Inductie	Totaal	Totaal
	11.997	221	1.615	13.833	266,24
Zenuwstelsel	1.022	68	460	1.550	29,83
Neurale buisdefecten	130	33	272	435	8,37
Anencefalie	9	15	122	146	2,81
Encefalocoele/meningocele	13	2	27	42	0,81
Spina Bifida	108	16	123	247	4,75
Hydrocefalie	200	9	93	302	5,81
Microcefalie	201	4	16	221	4,25
Arhinencefalie / holoprosencefalie	14	3	34	51	0,98
Agenese corpus callosum	86	5	22	113	2,17
Oog	315	11	15	341	6,56
Anofthalmos / microphthalmos	55	5	4	64	1,23
Anofthalmos	12	2	1	15	0,29
Cataract	81	0	0	81	1,56
Glaucoom	18	0	0	18	0,35
Oor, gezicht, nek	187	6	21	214	4,12
Anotia	73	2	1	76	1,46
Hart	3.350	49	253	3.652	70,29
Ernstige hartafwijkingen (>2000)	964	24	150	1.138	21,90
Common truncus	30	0	4	34	0,65

Anomalie – subgroepen	Aantal per geboortetype (N)				Ratio (per 10.000)
Dubbele uitstroom rechter ventrikel (>2000)	39	5	13	57	1,10
Dubbele uitstroom linker ventrikel	1	0	1	2	0,04
Complete transpositie grote vaten	179	5	18	202	3,89
Monoventrikel	33	2	15	50	0,96
Gecorrigeerde transpositie grote vaten	6	0	1	7	0,13
Ventrikel septum defect	1.494	14	61	1.569	30,20
Atrium septum defect	694	3	12	709	13,65
Atrioventrikulair septum defect	104	6	39	149	2,87
Tetralogie van Fallot	172	5	25	202	3,89
Tricuspidalis atresie/stenose	57	0	6	63	1,21
Ebstein's anomalie	20	1	2	23	0,44
Pulmonalis klep stenose	249	1	5	255	4,91
Pulmonalis klep atresie	32	0	5	37	0,71
Aortaklep atresie/stenose (>2000)	63	1	7	71	1,37
Mitralis klep atresie/stenose	20	2	7	29	0,56
Hypoplastisch linker hart	78	2	34	114	2,19
Hypoplastisch rechter hart (>2000)	26	0	7	33	0,64
Coarctatio aortae	204	4	9	217	4,18
Aorta atresie/ onderbroken aorta boog	12	0	2	14	0,27
Totaal abnormale pulmonale veneuze retour	35	0	2	37	0,71
PDA als enige hartafw indien zwduur ≥37 weken	119	0	0	119	2,29
Respiratoir stelsel	129	1	23	153	2,94
Choanale atresie	50	0	0	50	0,96
Congenitale longluchtwegmalformatie	33	1	8	42	0,81
Oro-faciale clefts	775	6	44	825	15,88
Gespleten lip met of zonder verhemeltespleet	510	4	34	548	10,55
Gespleten verhemelte	265	2	10	277	5,33
Spijsverteringsstelsel (zonder pylorusstenose)	955	19	81	1055	20,31
Oesofagus atresie met of zonder tracheo-oesophagale fistel	101	2	5	108	2,08
Duodenale atresie of stenose	59	4	3	66	1,27
Atresie / stenose van andere delen van de dunne darm	33	0	0	33	0,64
Ano-rectale atresie/stenose	158	2	21	181	3,48
Ziekte van Hirschsprung	133	0	0	133	2,56
Atresie van de galwegen	17	0	0	17	0,33
Pancreas annulare	17	0	0	17	0,33
Afwijkingen van intestinale fixatie	92	4	7	103	1,98
Hernia diafragmatica	92	5	23	120	2,31
Buikwanddefecten	118	17	98	233	4,48
Gastroschisis	53	4	17	74	1,42
Omfalocoele	64	11	76	151	2,91
Urinair stelsel	1.875	26	183	2.084	40,11

Anomalie – subgroepen	Aantal per geboortetype (N)				Ratio (per 10.000)
Bilaterale renale agenese	142	2	17	161	3,10
Bilaterale renale agenese en/of Potter syndroom	19	8	53	80	1,54
Renale dysplasie	123	3	21	147	2,83
Hydronefrose	1.061	6	33	1.100	21,17
Afwijkende ligging nieren	61	2	14	77	1,48
Blaas extrofie en/of epispadias	22	0	5	27	0,52
Posterieure urethraleppen	126	0	9	135	2,60
Prune Belly syndroom	6	2	12	20	0,38
Genitaal stelsel	1232	3	28	1263	24,31
Hypospadias	1.068	0	5	1.073	20,65
Onbepaald geslacht	33	0	7	40	0,77
Ledematen	2.305	40	174	2.519	48,48
Reductie ledematen	222	5	28	255	4,91
Transversale reductie ledematen	12	1	2	15	0,29
Preaxiale reductie ledematen	18	2	4	24	0,46
Postaxiale reductie ledematen	6	0	2	8	0,15
Centrale reductie ledematen	12	0	0	12	0,23
Intercalaire reductie ledematen	4	0	1	5	0,10
Klompvoet	552	5	38	595	11,45
Heupluxatie	304	1	1	306	5,89
Polydactylie	765	3	26	794	15,28
Syndactylie	262	2	21	285	5,49
Andere afwijkingen					
Craniosynostose	247	6	20	273	5,25
Constriction bands/ amnion bands	16	0	4	20	0,38
Situs inversus	29	0	12	41	0,79
Siamese tweeling	0	0	4	4	0,08
VATER/VACTERL	43	0	1	44	0,85
Pierre Robin sequentie	76	0	1	77	1,48
Caudaal regressie syndroom	0	0	0	0	0
Sirenomelie	0	0	1	1	0,02
Septo-optische dysplasie	3	0	0	3	0,06
Vasculaire disruptie anomalieën (>2000)	105	4	21	130	2,50
Laterale anomalieën	54	0	19	73	1,40
Teratogene syndromen met afwijkingen	81	2	18	101	1,94
Valproïne syndroom (>2000)	1	0	0	1	0,02
Maternelle infecties met afwijkingen tot gevolg	73	2	18	93	1,79
Chromosomale afwijkingen	1.362	79	949	2.390	46,00
Skeletdysplasie (>2000)	106	12	54	172	3,31
Down syndroom (trisomie 21)	398	15	432	845	16,26
Patau syndroom (trisomie 13)	25	3	44	72	1,39

Anomalie – subgroepen	Aantal per geboortetype (N)				Ratio (per 10.000)
Edwards syndroom (trisomie 18)	41	26	160	227	4,37
Turner syndroom	29	4	79	112	2,16
Triploïdie en polyploïdie	2	2	31	35	0,67

EUROCAT Antwerpen codeert sinds 2001 volgens de richtlijnen van ICD10, maar dit werd pas opgelegd voor alle registers vanaf 2005. Dit heeft effect op de codering. Een overzicht van de criteria om afwijkingen in subgroepen in te delen is opgenomen in bijlage 2. De codeerregels zijn online beschikbaar op: https://eu-rd-platform.jrc.ec.europa.eu/eurocat/data-collection/guidelines-for-data-registration_en#inline-nav-2

Bij het vergelijken van de prevalentie van aangeboren afwijkingen in Antwerpen (periode 1990-2020) met de gemiddelde prevalentie voor alle EUROCAT-registers samen (= Europees gemiddelde) in de periode 1990-2020 kunnen een aantal verschillen worden vastgesteld (per orgaanstelsel):

- Als we de **globale cijfers** bekijken, komen er gemiddeld iets meer aangeboren afwijkingen voor in Antwerpen dan in Europa (266,24/10.000 vs. 259,65/10.000).
- Afwijkingen van het **zenuwstelsel** in het algemeen komen in Antwerpen meer voor dan gemiddeld in Europa (29,83/10.000 vs. 26,18/10.000). Ernstige microcefalie (4,25/10.000 vs. 2,66/10.000) en agenese van het corpus callosum (2,17/10.000 vs. 1,73/10.000) komen meer voor in Antwerpen. Neurale buisdefecten (8,37/10.000 vs. 10,47/10.000), anencefalie (2,81/10.000 vs. 4,06/10.000), en encefalocel/meningocele (0,81/10.000 vs. 1,23/10.000) komen minder voor.
- **Oogafwijkingen** in het algemeen worden meer geregistreerd in Antwerpen (6,56/10.000 vs. 4,73/10.000).
- **Oor-, gezicht- en nekafwijkingen** in het algemeen worden vaker geregistreerd in Antwerpen (4,12/10.000 vs. 3,22/10.000).
- **Hartafwijkingen** algemeen komen in Antwerpen minder voor dan in Europa (70,29/10.000 vs. 79,55/10.000). Er is een lagere prevalentie van septumdefecten zoals VSD (30,20/10.000 vs. 36,35/10.000), ASD (13,65/10.000 vs. 18,23/10.000) en AVSD (2,87/10.000 vs. 4,54/10.000). Pulmonalis klepatresie (0,71/10.000 vs. 1,15/10.000) en hypoplastisch linkerhartsyndroom (2,19/10.000 vs. 2,76/10.000) en PDA (2,29/10.000 vs. 3,16/10.000) komen ook minder voor. Er is echter iets vaker registratie van tricuspidalis atresie en stenose (1,21/10.000 vs. 0,80/10.000) en pulmonalis klepstenose (4,91/10.000 vs. 4,39/10.000).
- Afwijkingen van het **respiratoire stelsel** komen in Antwerpen minder voor dan in Europa (2,94/10.000 vs. 3,69/10.000).

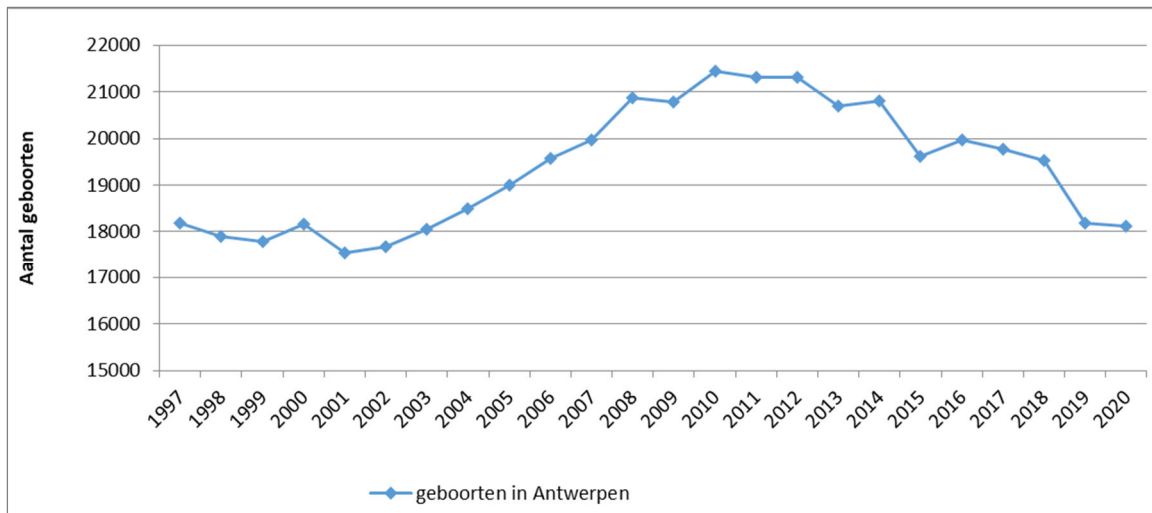
- De prevalentie van **gespleten lip met of zonder gespleten verhemelte** ligt in Antwerpen hoger (10,55/10.000 vs. 9,16/10.000).
- **Afwijkingen van het spijsverteringsstelsel (zonder pylorusstenose)** waaronder de ziekte van Hirschprung komen vaker voor in Antwerpen (20,31/10.000 vs. 19,22/10.000 en 2,56/10.000 vs. 1,32/10.000, respectievelijk). Oesofagus atresie met of zonder tracheo-oesophagale fistel is minder prevalent (2,08/10.000 vs. 2,59/10.000).
- **Buikwanddefecten** (4,48/10.000 vs. 6,44/10.000) zoals gastroschisis (1,42/10.000 vs. 2,59/10.000) kennen in Antwerpen een lagere prevalentie in vergelijking met het Europese gemiddelde.
- Afwijkingen van het **urinair stelsel** komen in totaal meer voor in Antwerpen dan in Europa (40,11/10.000 vs. 35,04/10.000). Specifiek gaat het dan om hogere cijfers voor posterior urethralekten en hydronefrose (2,60/10.000 vs. 1,06/10.000 en 21,17/10.000 vs. 15,17/10.000, respectievelijk). Renale dysplasie en afwijkende nierligging komt minder vaak voor (2,83/10.000 vs. 3,82/10.000 en 1,48/10.000 vs. 2,58/10.000, respectievelijk).
- **Genitale afwijkingen** en **hypospadias** komen in Antwerpen meer voor dan in Europa (respectievelijk 24,31/10.000 vs. 20,94/10.000 en 20,65/10.000 vs. 17,12/10.000).
- Afwijkingen van de **ledematen** (48,48/10.000 vs. 41,65/10.000) komen meer voor in Antwerpen dan gemiddeld in Europa, het betreft hier dan vooral polydactylie (15,28/10.000 vs. 9,90/10.000) en syndactylie (5,49/10.000 vs. 4,86/10.000).
- De registratie van het totaal aantal **chromosomale afwijkingen** is in Antwerpen lager dan het Europees gemiddelde (46,00/10.000 vs. 51,88/10.000). Dit geldt voor het syndroom van Down (16,26/10.000 vs. 22,64/10.000), Patau syndroom (1,39/10.000 vs. 2,07/10.000), Edwards syndroom (4,37/10.000 vs. 5,40/10.000) en het syndroom van Turner (2,16/10.000 vs. 2,60/10.000).

Een volledige vergelijking van de Antwerpse data met het Europees gemiddelde of met elk ander EUROCAT-register kan gemaakt worden op basis van tabellen die beschikbaar zijn op de EUROCAT-website: www.eurocat-network.eu.

K. Evolutie over de tijd

In de periode van 1997 tot en met 2020 bestreek het Antwerpse EUROCAT-register het ganse grondgebied van de provincie Antwerpen. Het totaal aantal geboorten voor de periode van 1997 tot 2020 wordt gegeven in Figuur 7.

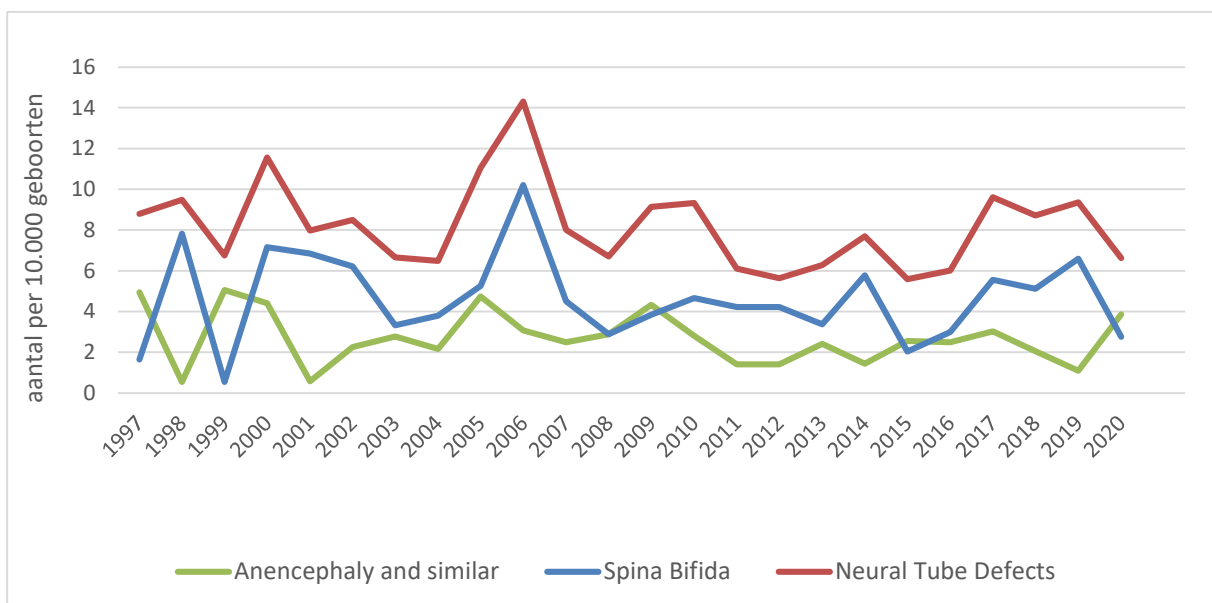
De evolutie van een aantal specifieke afwijkingen over de periode 1997-2020 wordt gegeven in Figuur 8 tot Figuur 16.



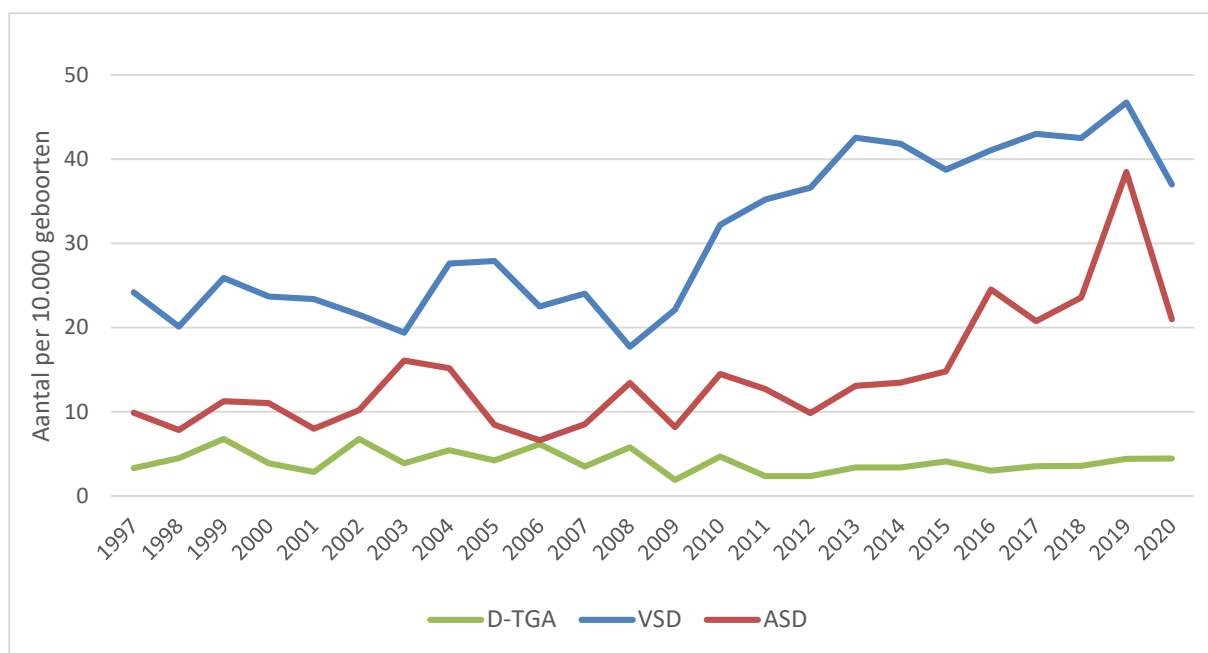
Bron: SPE

Figuur 7: Geboorten in de provincie Antwerpen per jaar voor de periode 1997 tot 2020

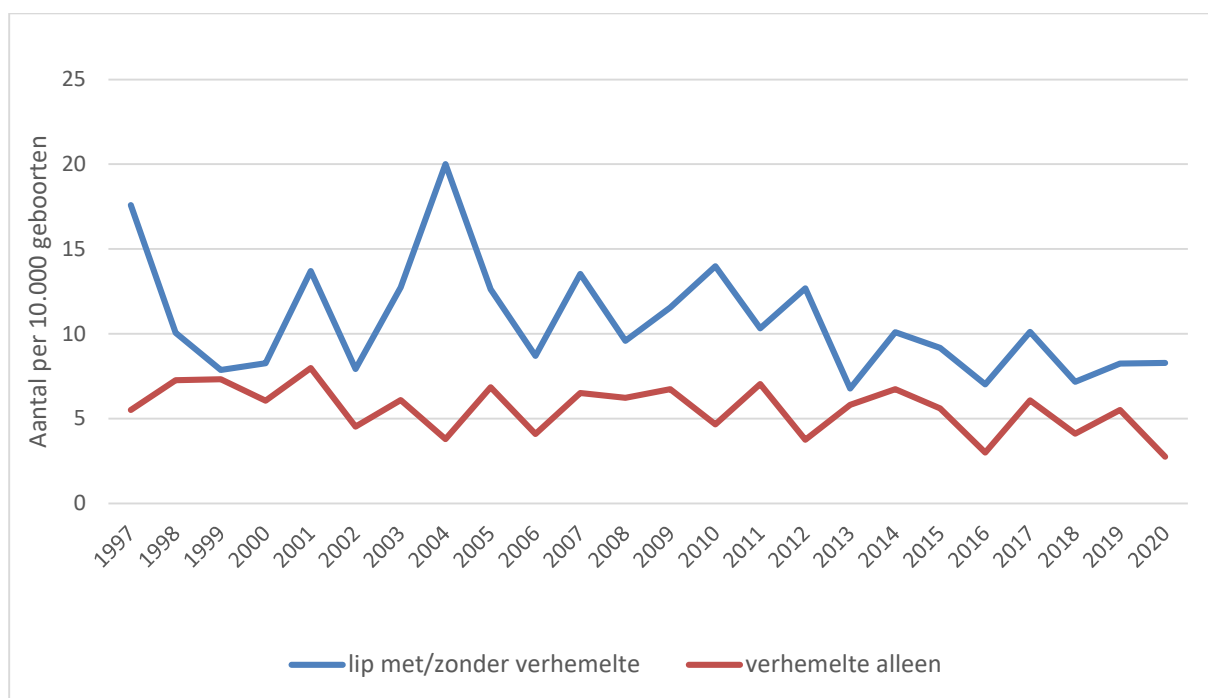
De meeste afwijkingen vertonen schommelingen over een periode van 23 jaar. Deze kunnen het gevolg zijn van verschillen in registratie, verschillen in diagnostische techniek, aanpassingen van de definities doorheen de jaren, of van reële stijgingen of dalingen in de prevalentie. Als we de figuren globaal over de tijd beschouwen (zonder statistische testen) wordt in het Antwerps register een dalende tijdstrend vastgesteld voor het voorkomen van gespleten lip met of zonder verhemeltespleet. Voor cardiale afwijkingen, hydronefrose, genitale afwijkingen, polydactylie en chromosoomafwijkingen wordt een stijgende trend waargenomen over de afgelopen 23 jaar. De overige aandoeningen vertonen weinig variatie in de tijd, of sterke schommelingen zonder een duidelijke consistente trend.



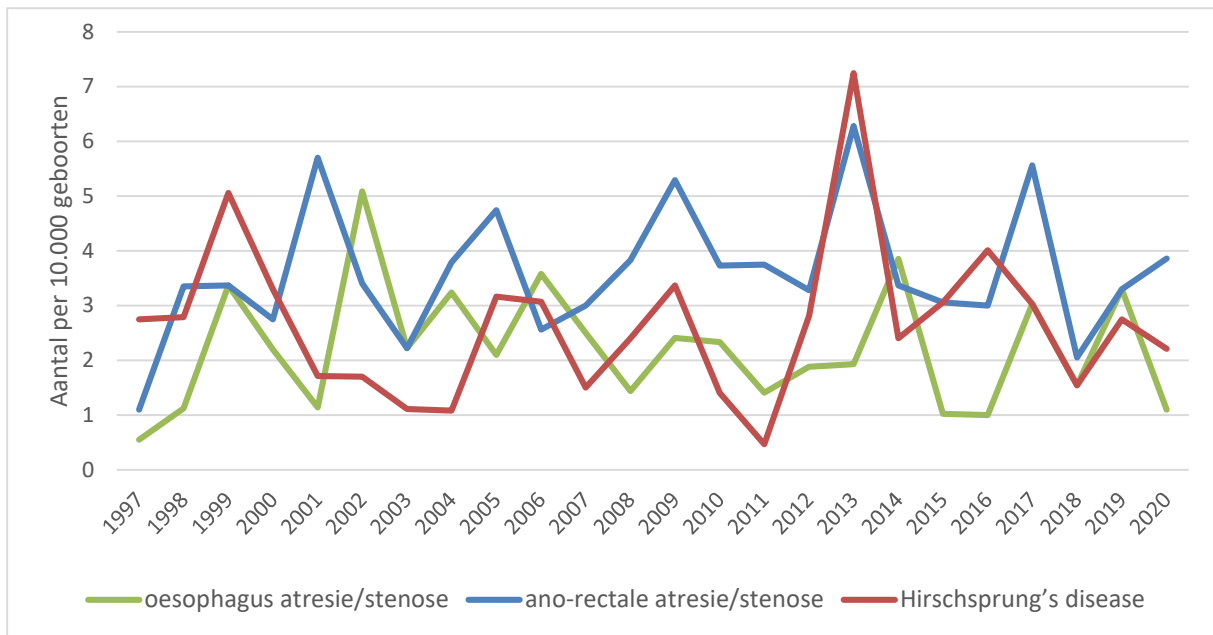
Figuur 8: Evolutie van neurale buisdefecten van 1997 tot 2020, aantal per 10.000 geboorten



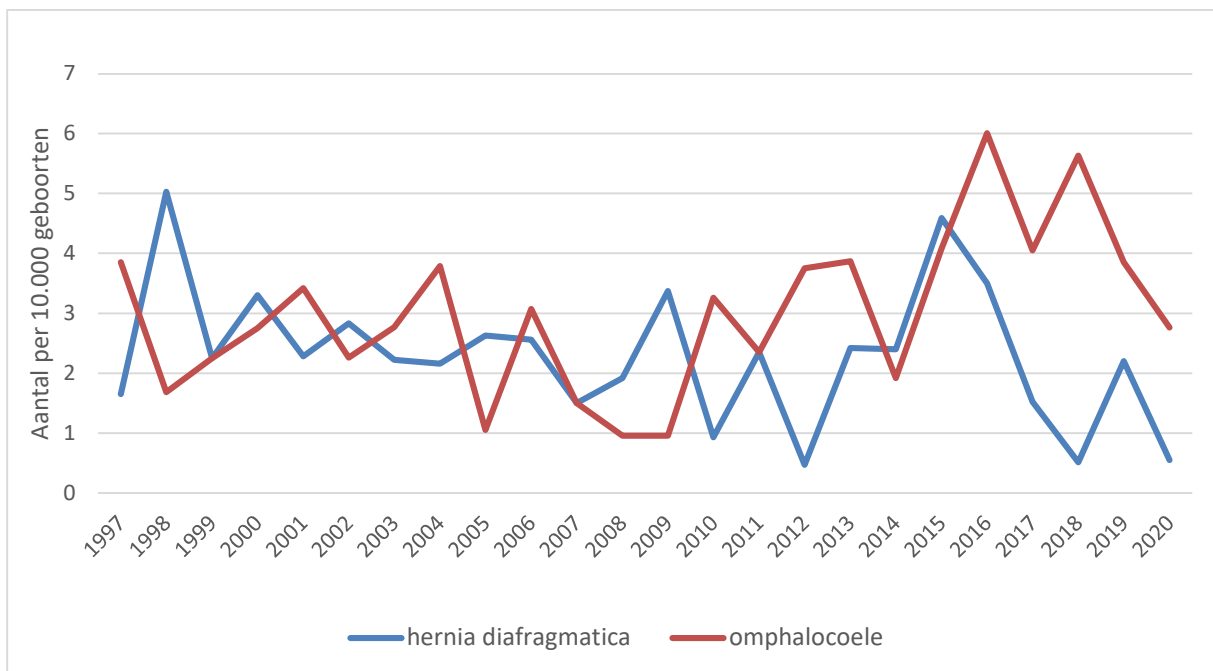
D-TGA: (dextro) transpositie van de grote arteriën; VSD: ventrikel septumdefect; ASD: atrium septumdefect.
Figuur 9: Evolutie van cardiale afwijkingen van 1997 tot 2020, aantal per 10.000 geboorten



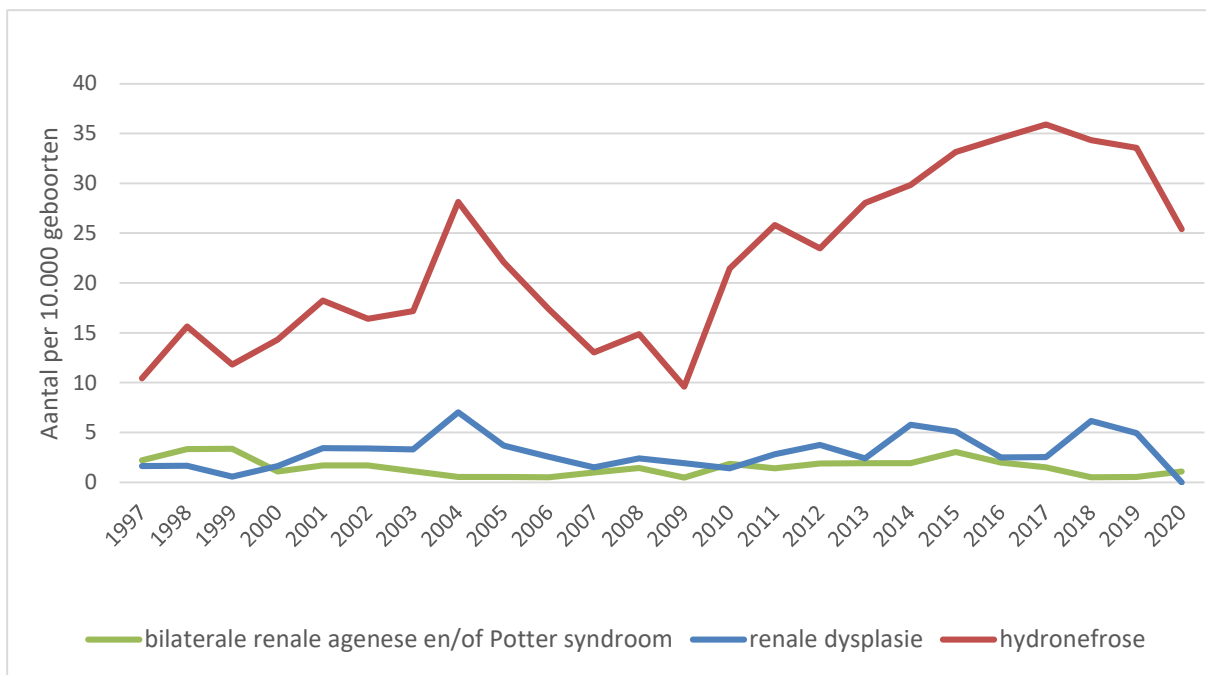
Figuur 10: Evolutie van gespleten lip en verhemelte van 1997 tot 2020, aantal per 10.000 geboorten



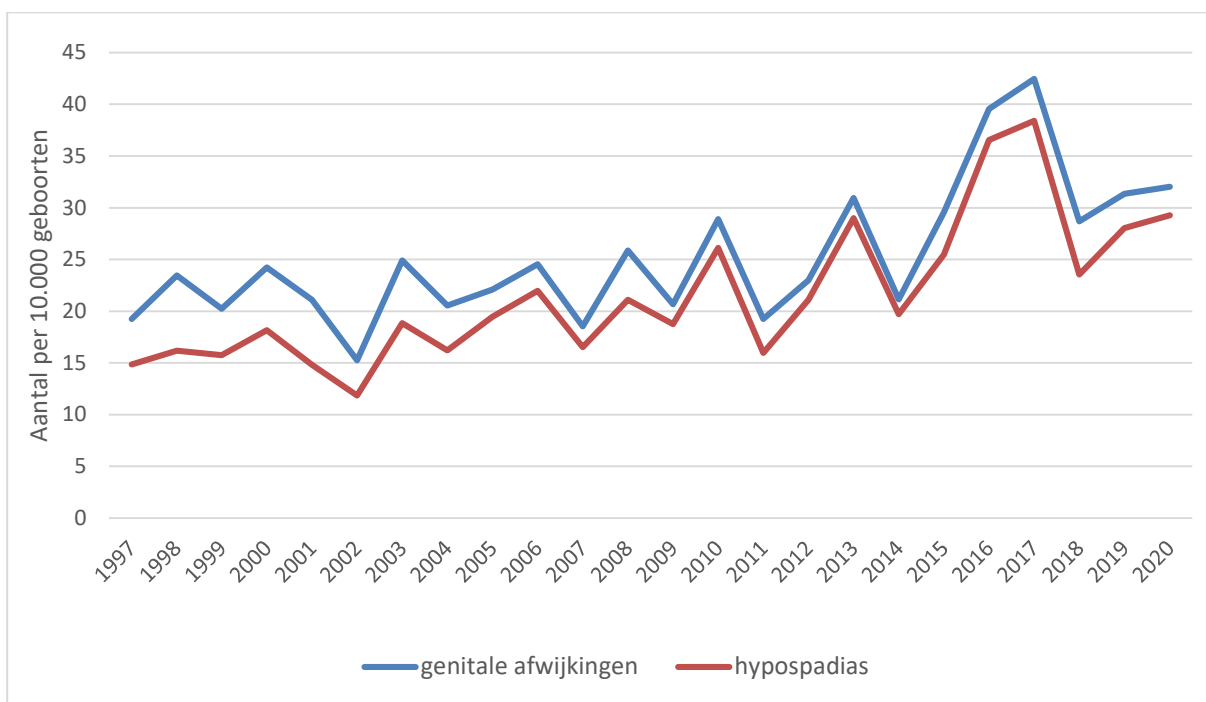
Figuur 11: Evolutie van afwijkingen van het spijsverteringsstelsel van 1997 tot 2020, aantal per 10.000 geboorten



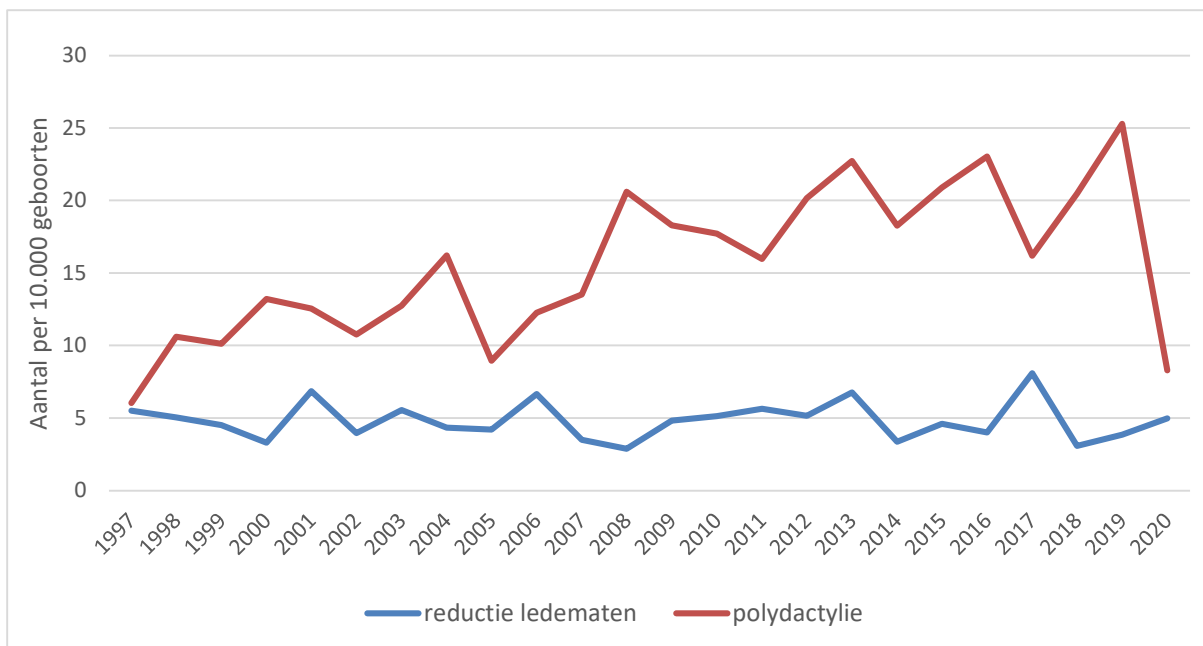
Figuur 12: Evolutie van hernia diafragmatica en omphalocoele van 1997 tot 2020, aantal per 10.000 geboorten



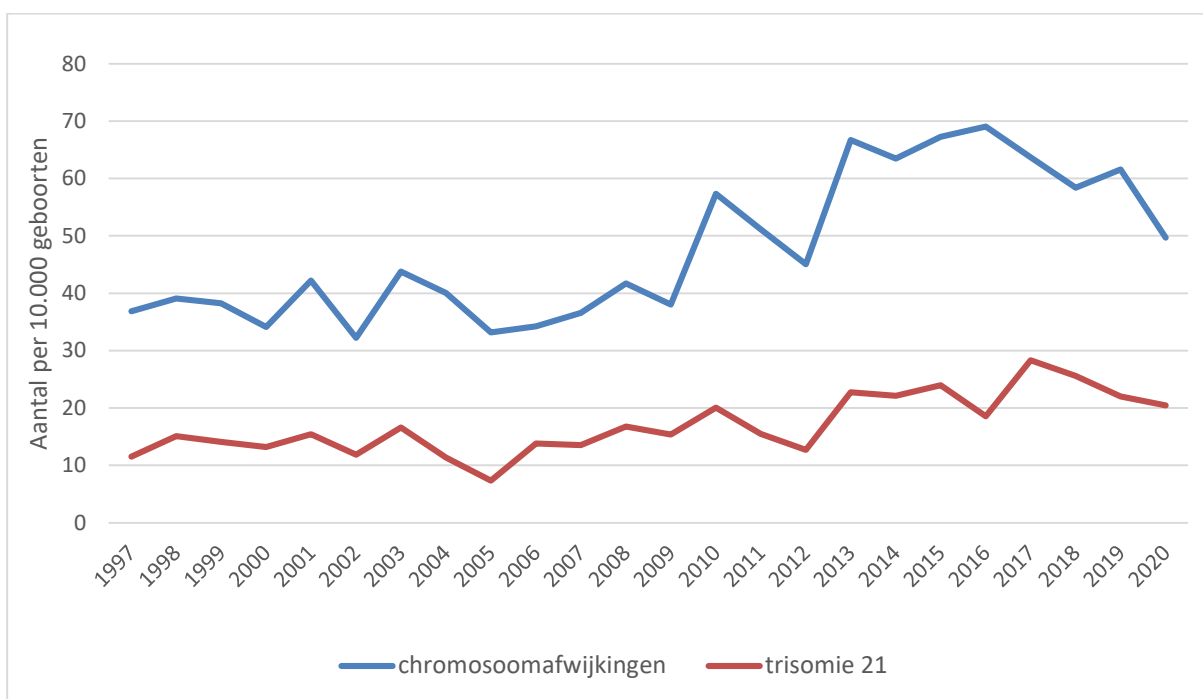
Figuur 13: Evolutie van urinaire afwijkingen van 1997 tot 2020, aantal per 10.000 geboorten



Figuur 14: Evolutie van genitale afwijkingen van 1997 tot 2020, aantal per 10.000 geboorten



Figuur 15: Evolutie van lidmaatafwijkingen van 1997 tot 2020, aantal per 10.000 geboorten



Figuur 16: Evolutie van chromosoomafwijkingen van 1997 tot 2020, aantal per 10.000 geboorten

L. Besluit

1. In de periode 1990-2020 registreerde EUROCAT Antwerpen 13.833 kinderen met een aangeboren afwijking. De **prevalentie** van aangeboren afwijkingen in de provincie Antwerpen over deze periode is gemiddeld 266 per 10.000 geboorten of **2,66%**.
2. De gemiddelde frequentie van aangeboren afwijkingen in Antwerpen is **vergelijkbaar met het Europese EUROCAT gemiddelde**. Een aantal specifieke afwijkingen wordt in Antwerpen frequenter geregistreerd dan in het globale EUROCAT-register. We merken bijvoorbeeld een **hogere prevalentie** van afwijkingen van het zenuwstelsel, het oog, oor-, gezicht en nek, gespleten lip, spijsvertering, urineweg, genitaliën en de ledematen. Afwijkingen van het hart, het ademhalingsstelsel, gastroschisis en chromosomen worden **minder geregistreerd** dan gemiddeld in EUROCAT.
3. De **totale prevalentie** van aangeboren afwijkingen vertoont in Antwerpen over de jaren **schommelingen zonder een duidelijke stijgende of dalende trend**. Bekijken we de tijdstrends over de afgelopen 23 jaar voor de specifieke aandoeningen, dan stellen we een licht **dalende trend** vast voor gespleten lip (met of zonder verhemeltespleet); we observeren een **stijgende trend** voor cardiale afwijkingen (met name VSD en ASD), hydronefrose, genitale afwijkingen, polydactylie en chromosoomafwijkingen.

7. Referenties

1. SPE, vzw Studiecentrum voor perinatale epidemiologie. Perinatale activiteiten in Vlaanderen.
2. EUROCAT, European surveillance of congenital anomalies (www.eurocat-network.eu)

Hoofdstuk 2: Analyse van clusters en tijdstrends

Jaarlijks verschijnt een gezamenlijke publicatie van het Joint Research Centre (JRC) en de EUROCAT associatie, waarbij een analyse van geografische clusters en tijdstrends wordt uitgevoerd op basis van het centrale register.

De laatst beschikbare versie van het rapport is die van 2024, en kan worden nagelezen op de EUROCAT-website². In dit hoofdstuk bespreken we het laatst beschikbare rapport waarin ook het EUROCAT register van Antwerpen is opgenomen, nl. het rapport uit 2021³.

De pan-Europese trend analyse wordt uitgevoerd op het centrale register van de periode van de laatste 10 beschikbare jaren, nl. 2009-2018. Van de 37 volwaardige leden van de EUROCAT registers werden 27 registers geïnccludeerd voor de volledige trend analyse. Voor Antwerpen werd de analyse uitgevoerd voor de periode 2012-2016. De registratie omvat 81 subgroepen, met exclusie van casussen die een aanvullende genetische diagnose hadden (gedefinieerd door EUROCAT); en drie trisomie subgroepen. In de analyses gebeurt een correctie voor de leeftijd van de moeder en foetale overleving tot 20 weken.

Casussen worden als relevant beschouwd vanaf 5 casussen per geboortjaar (of per tweejaarlijks interval). De pan-Europese trend analyse wordt berekend door een Poisson *random effects* regressie model. De monotone functies van de prevalentie voor elk punt wordt geregistreerd om lineaire veranderingen (stijgend of dalend) te vinden. Zo worden jaarlijkse procentuele veranderingen in prevalentie berekend (met een 95% betrouwbaarheidsinterval, 95% BI). Als het 95% BI niet overlapt met 0 is het resultaat statistisch significant.

Een significant stijgende tijdstrend werd waargenomen bij 15 aangeboren afwijkingen (Figuur 17) en significante dalingen voor 6 subgroepen (Figuur 18).

De aandoeningen waarvoor een statistisch significante **stijging** werd geobserveerd zijn:

- Neurale buisdefecten
- Agenese van het corpus callosum
- Ernstige congenitale hartafwijkingen
- Coarctatio aortae
- Omphalocele
- Hernia diafragmatica
- Unilaterale nieragenese
- Bilaterale nieragenese, inclusief Pottersyndroom
- Multicystische renale dysplasie

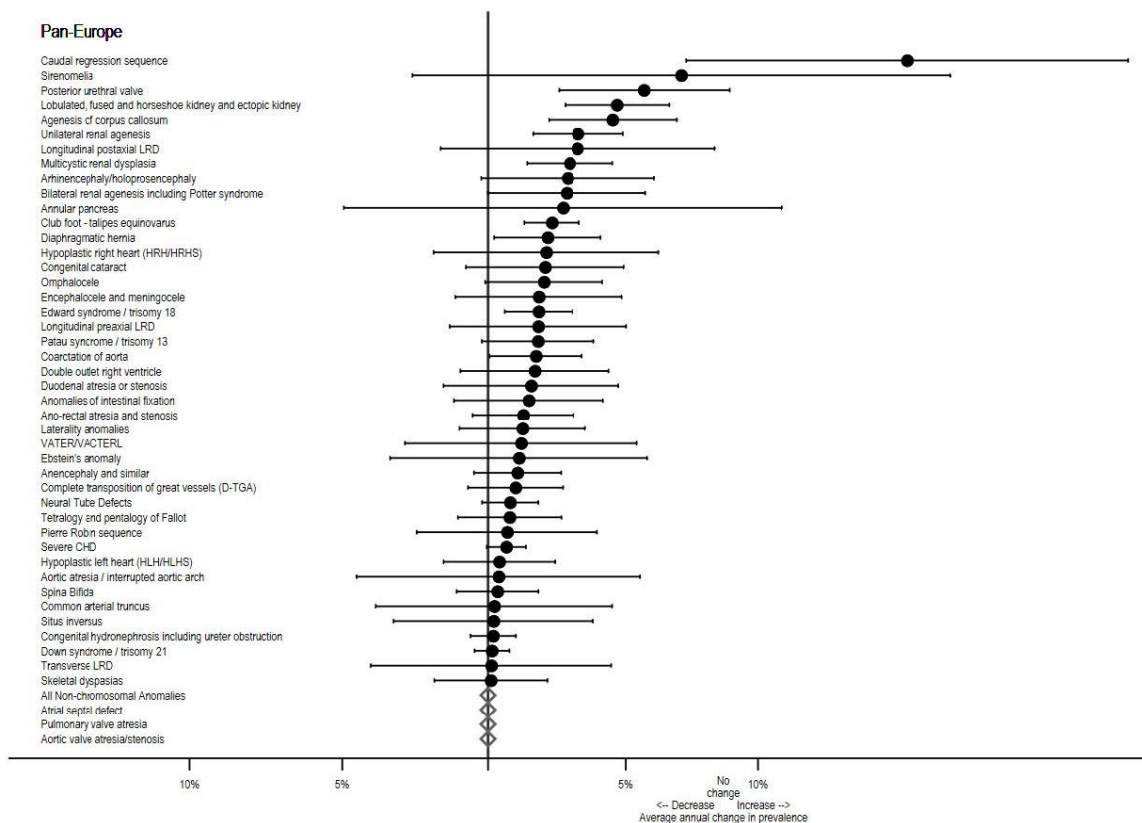
² https://eu-rd-platform.jrc.ec.europa.eu/system/files/public/eurocat/2024_EUROCAT_Statistical_Monitoring_Report.pdf

³ <https://eu-rd-platform.jrc.ec.europa.eu/system/files/public/EUROCAT-Statistical-Monitoring-Report-2021.pdf>

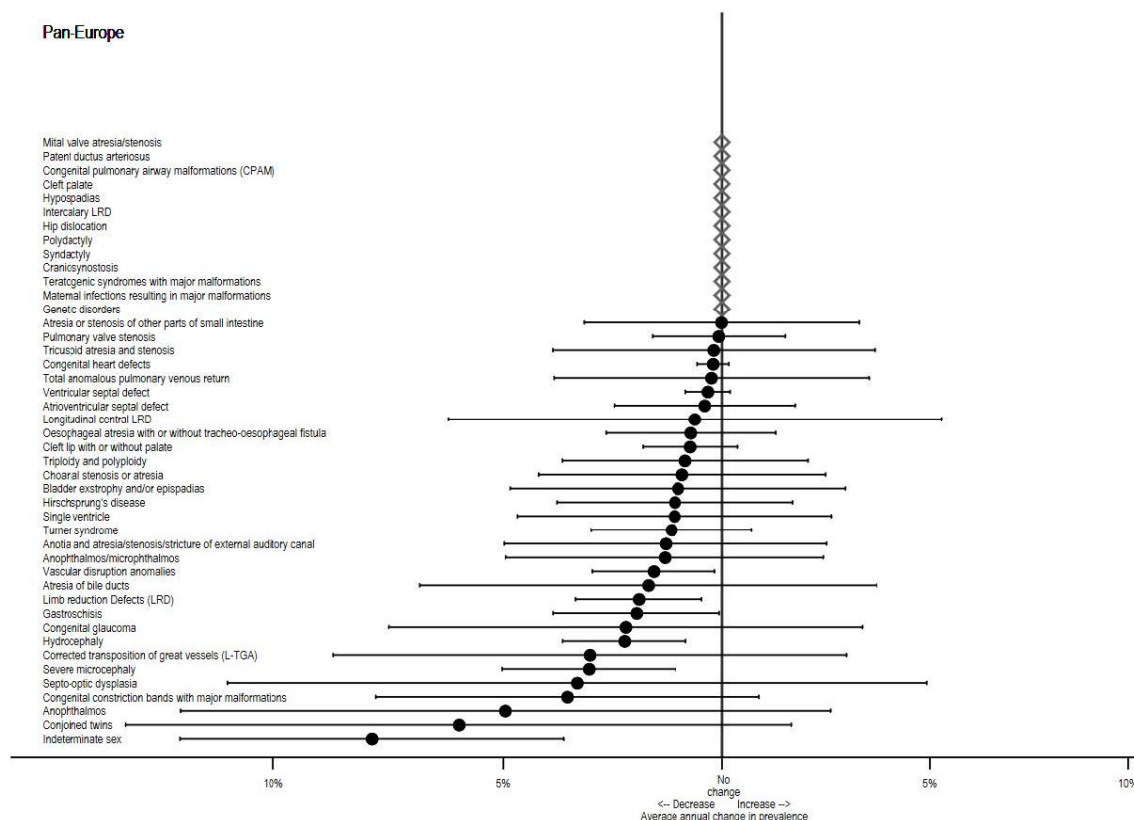
- Gelobde, gefuseerde, hoefijzervormige en buitenbaarmoederlijke nier
- Posterieure urethraleppen
- Klompvoet – talipes equinovares
- Caudaal regressie syndroom
- Patausyndroom (trisomie 13)
- Edwardssyndroom (trisomie 18)

De aandoeningen waarvoor een statistisch significante **daling** werd geobserveerd zijn:

- Hydrocefalie
- Ernstige microcefalie
- Gastroschisis
- Reductiedefecten aan de ledematen
- Anomalieën van vasculaire verstoringen
- Onbepaald geslacht



Figuur 17: Geschatte jaarlijkse procentuele verandering (met 95% BI) in prevalentie voor de aangeboren afwijkingen die een stijgende trend vertonen; pan-Europese analyse, 2010-2019



Figuur 18: Geschatte jaarlijkse procentuele verandering (met 95% BI) in prevalentie voor de aangeboren afwijkingen die een dalende trend vertonen; pan-Europese analyse, 2010-2019

Elk jaar voert het centrale register van JRC-EUROCAT de statistische monitoring uit van pan-Europese trends en temporale clusters van aangeboren afwijkingen, waardoor beleid inzake de volksgezondheid kan worden geïnformeerd en mogelijke nieuwe teratogene blootstellingen kunnen worden opgespoord. Uit de statistische analyse van gegevens van 2010 tot 2019 bleken stijgende trends voor sommige subgroepen, maar veel hiervan waren niet zorgwekkend of werden verklaard door verhoogde prenatale screening. De stijgende trend van neurale buisdefecten benadrukt de noodzaak van voortdurende inspanningen om informatie over foliumzuursuppletie te verbeteren. Monitoring van zeldzame en zeer zeldzame afwijkingen helpt bij surveillance en identificeert afwijkingen die geassocieerd zijn met specifieke risicofactoren. De toenemende pan-Europese trend in het caudaal regressiesyndroom is geassocieerd met slecht gecontroleerde zwangerschapsdiabetes bij de moeder. Dalende trends in bepaalde subgroepen weerspiegelen de effectiviteit van preventiestrategieën en informatiecampaagnes. Over het algemeen biedt de monitoring waardevolle informatie voor het verbeteren van de preventie en behandeling van aangeboren afwijkingen in Europa.

Voor de regio Antwerpen werd er in de periode 2012-2016 een cluster bevestigd betreffende duodenale atresie of stenose. Er werden 11 cases gevonden over een periode van 18 maanden; het Europese gemiddelde voor deze tijdspanne is 4,5. Het merendeel van de moeders woonden in de stad Antwerpen, maar er werd geen specifieke blootstelling geïdentificeerd die deze afwijking kan veroorzaken.

Hoofdstuk 3: Vragen aan het EUROCAT-register

Regelmatig wordt het EUROCAT-register gevraagd gegevens ter beschikking te stellen of een bijdrage te leveren voor tijdschriften, studiedagen, ... De gegevens worden gebruikt voor studies, nationaal en internationaal, of voor rapportering in publicaties van onze medewerkers. In Tabel 8 wordt een overzicht gegeven van de aanvragen in de periode 2019-2024.

Tabel 8: Overzicht van het gebruik van gegevens van EUROCAT-Antwerpen in 2019-2024

Datum	Aanvrager	Doel
15/02/2019	Centraal register	Data delivery
4/03/2019	Centraal register	Prenatal Screening and Diagnostic Policies in Europe
20/03/2019	Centraal register	Amniotic band syndrome /limb body wall complex
10/06/2019	St George Univ. London	Fosfomycin in EUROmediCAT
18/06/2019	Sint Augustinus	Prevalentie cijfers
24/06/2019	Univ. Ulster	ConcePTION: update data source inventory Belgium
25/06/2019	Ministerie Sociale Zaken & Volksgezondheid	Prevalentie Ebstein Anomaly
5/07/2019	Centraal register	Maternal age and vascular disruption
12/08/2019	Sciensano	Congenitaal rubella syndroom 2015-2016-2017-2018
3/09/2019	Centraal register	Data delivery
7/09/2019	Univ. Ulster	ConcePTION: 19.05.22 Third Party Agreement Draft
13/09/2019	Centraal register	Aplasia cutis study
14/10/2019	Univ. Ulster	Data delivery
8/11/2019	Dublin Eurocat Registry	Vraag ivm Consent Procedure in het Antwerps register
30/01/2020	Sciensano	Congenitale infecties
27/02/2020	Sciensano	Congenitaal rubella syndroom 2017-2018
9/04/2020	UMC Utrecht	ConcePTION: confidential disclosure agreement
29/04/2020	UA	Congenitale hartafwijkingen
12/05/2020	Central Registry	Survey on prevention of congenital anomalies by folic acid
2/10/2020	Central Registry	Data delivery
5/10/2020	Univ. Ulster	Data delivery
13/10/2020	Univ. Ulster	Enoxaparin exposure in pregnancy
11/02/2021	Centraal register	Data delivery
7/05/2021	Univ. Ulster	Medikeye
13/10/2021	Centraal register	Data delivery
13/10/2021	Univ. Ulster	Data delivery
3/11/2021	Centraal register	Antiretroviral exposure
30/11/2021	Centraal register	Neural tube defects and sex ratio distortion
26/01/2022	ConcePTION	Case-malformed control study for the ConcePTION project
11/02/2022	Centraal register	Data delivery

Datum	Aanvrager	Doel
16/02/2022	Centraal register	Amendment to the JRC-EUROCAT Collaboration Agreement
17/02/2022	PIH	Prevalentie van twee gespecificeerde metabole afwijkingen
13/04/2022	Syneos Health	Information Request for Antwerp Registry
15/04/2022	Sciensano	Congenitaal rubella syndroom 2017-2018
3/05/2022	Centraal register	EUROCAT survey on the availability of data on exposure and non-malformed controls_220523
24/05/2022	Univ. Ulster	Check EUROmediCAT website
3/08/2022	Centraal register	Choanal atresia and stenosis in Europe 1980-2019
8/08/2022	Univ. Ulster	MumPredict Part I
31/08/2022	Univ. Ulster	Improving detection of associations
13/10/2022	Univ. Ulster	Data delivery
13/10/2022	Centraal register	Data delivery
5/04/2023	Sciensano	Congenitaal rubella syndroom 2018-2019
26/06/2023	Univ. Ulster	Covicat study
11/10/2023	Centraal register	Data delivery
11/10/2023	Univ. Ulster	Data delivery
8/01/2024	Centraal register	EUROCAT Survey on SES data
22/01/2024	Sciensano	Congenitaal rubella syndroom 2020
7/02/2024	Centraal register	Data delivery
16/04/2024	Centraal register	Etiopathogenesis
17/05/2024	Centraal register	Noonan syndrome

Hoofdstuk 4: Selectie van publicaties

De gegevens van EUROCAT Antwerpen worden benut voor wetenschappelijk onderzoek naar de prevalentie van aangeboren afwijkingen, en de studie naar mogelijk risicofactoren of beschermende factoren. Een literatuurlijst van de publicaties uit 2020-2023 waarbij gebruik werd gemaakt van de Antwerpse data, wordt aan het eind van dit hoofdstuk gegeven. We bespreken 3 publicaties meer in detail. In het volgende hoofdstuk worden de resultaten van het Europese project EUROLinkCAT in detail besproken.

Prevention of Neural Tube Defects in Europe: A Public Health Failure. Morris JK, Addor M, Ballardini E, Barisic I, Barrachina-Bonet L, Braz P, Cervero-Carbonell C, **Den Hond E**, Garne E, Gatt M, Haeusler M, Khoshnood B, Lelong N, Kinsner-Ovaskainen A, Kiuru-Kuhlefelt S, Klungsoyr K, Latos-Bielenska A, Limb E, O'Mahony MT, Perthuis I, Pierini A, Rankin J, Rissmann A, Rouget F, Sayers G, Sipek Jr A, Stevens S, Tucker D, Verellen-Dumoulin C, de Walle HEK, Wellesley D, Wertenlechner W, Bermejo-Sanchez E. *Front Pediatr* 2021; 9:647038. doi: 10.3389/fped.2021.647038

Achtergrond

Neurale buisdefecten (NBD's) zoals spina bifida, anencefalie en encefalocoele zijn belangrijke aangeboren afwijkingen die kunnen leiden tot ernstige gezondheidsproblemen bij kinderen. Onderzoek heeft aangetoond dat het nemen van foliumzuursupplementen vóór de conceptie het risico hierop aanzienlijk kan verminderen. Foliumzuurrijke voeding kan hierbij een ondersteunende factor zijn, maar voldoende foliumzuur innemen via voeding alleen is niet evident. Om deze reden hebben sommige landen, waaronder de Verenigde Staten, verplichte fortificatie van meel met foliumzuur ingevoerd om de foliumzuurinname van de bevolking te verhogen en zo het risico op NBD's te verminderen. Het artikel onderzoekt de vraag waarom verplichte fortificatie van meel met foliumzuur niet is ingevoerd in Europa en wat het effect zou zijn geweest als dit wel was gebeurd.

Methode & resultaten

Het percentage vrouwen dat de juiste timing hanteert voor de inname van foliumzuur varieert in Europa tussen 10,4% en 35%. De aanbeveling houdt in dat foliumzuursupplementen worden genomen vanaf 4 weken vóór conceptie en tijdens de eerste 8 tot 12 weken van de zwangerschap. Op basis van gegevens uit de literatuur en simulaties werd de mediane serumconcentratie van foliumzuur in Europa geschat op 14,1 nmol/l. In de VS is in 1998 verplichte fortificatie met 140 µg foliumzuur per 100 g verrijkte graanproducten volledig

geïmplementeerd en het wordt geschat dat dit resulteert in een inname van 200 µg foliumzuur per dag bij vrouwen van vruchtbare leeftijd; de gemiddelde serum foliumzuurconcentratie zou toenemen met 4,26 nmol/L als gevolg hiervan.

De data van 39 EUROCAT-registers uit 21 landen werd samengevoegd om een schatting te doen voor heel Europa. Van 1998 tot 2017 zijn naar schatting 95.213 NTD-zwangerschappen opgetreden bij 104 miljoen geboorten in de 28 landen van de EU, met een prevalentie van 0,92 per 1.000 geboorten. Indien de 28 landen in de EU vanaf 1998 fortificatie hadden geïmplementeerd zoals de VS, hadden in 2019 naar schatting tussen de 14.600 en 19.500 NTD-zwangerschappen kunnen worden voorkomen, wat neerkomt op een vermindering van 15-21%. De meest pessimistische schatting gaat uit van de veronderstelling dat niemand op een correcte manier foliumzuur supplementen had ingenomen; in de meest optimistisch veronderstelling wordt aangenomen dat 25% van de vrouwen de aanbeveling voor inname van foliumzuur correct volgen. Het werkelijke aantal voorkomen NBD's ligt waarschijnlijk tussen deze twee schattingen. In België zou dit neerkomen op 270 tot 370 vermeden NTD-zwangerschappen op 20 jaar tijd.

Besluit

De verplichte fortificatie van meel met foliumzuur in Europa zou de prevalentie van neurale buisdefecten kunnen verminderen met 15-21%.

WAT KAN DEZE STUDIE BIJDAGEN?

Deze studie toont aan dat verplichte fortificatie van meel met foliumzuur in landen zoals de Verenigde Staten en Canada effectief is gebleken in het verminderen van de prevalentie van NBD's, en berekende dat het niet toepassen van deze goedkope en effectieve interventie in Europa resulteert in naar schatting 1.000 extra NBD-zwangerschappen per jaar.

Het advies van de EUROCAT-werkgroep is daarom om alle types meel te verrijken met 2,2 µg foliumzuur per 100 g bloem. Na de recente beslissing van het Verenigd Koninkrijk om dit advies op te volgen, is de vraag of ook België en andere Europese landen zullen volgen.

WAT BETEKENT DEZE STUDIE VOOR VLAANDEREN?

De studie werd ook vertaald naar een Nederlandstalige publicatie: Den Hond E, Gabaret I, Thys G, Nelen V. **Preventie van neuraalbuisdefecten: waarom andere landen er wel in slagen om resultaten te boeken.** Tijdschr Jeugdgezondheidsz 2022: 1–4. doi.org/10.1007/s12452-022-00277-8.

Macrolide and lincosamide antibiotic exposure in the first trimester of pregnancy and risk of congenital anomaly: A European case-control study. Leke AZ, Dolk H, Loane M, Casson K, Nelen V, Barišić I, Garne E, Rissman A, O'Mahony M, Neville AJ, Pierini A, Bergman JEH, Klungsøyr K, Materna-Kiryluk A, Latos Bielenska A, Caverio Carbonell C, Addor M, Tucker D. *Reproductive Toxicology* 2021; 100:101-108. doi: 10.1016/j.reprotox.2021.01.006.

Achtergrond

Macrolide-antibiotica worden vaak gebruikt om ademhalingsproblemen en bepaalde seksueel overdraagbare aandoeningen te behandelen. Azithromycine wordt beschouwd als veiliger dan andere macroliden en wordt momenteel getest voor de behandeling van COVID-19. Er is discussie over de mogelijke associatie van macroliden, vooral erytromycine, met aangeboren hartafwijkingen. Dit artikel onderzoekt het risico op aangeboren hartafwijkingen en andere aangeboren afwijkingen geassocieerd met macrolide- en lincosamide-antibiotica, als onderdeel van een breder onderzoek naar antibiotica met behulp van de EUROMediCAT-database.

Methode & resultaten

De associatie tussen medicatie en aangeboren afwijkingen werd onderzocht via een '*case-malformed control design*'. 'Cases' werden gedefinieerd als baby's met aangeboren afwijkingen die in de literatuur geassocieerd zijn met blootstelling aan antibiotica, nl. aangeboren hartafwijkingen, anencefalie, oro-faciale cleft, genitale anomalieën en reductie van de ledematen. 'Controles' werden gedefinieerd als de overige baby's met andere aangeboren afwijkingen of genetische aandoeningen. Het risico op aangeboren afwijkingen werd bestudeerd voor alle macrolide-antibiotica (samen en apart) en voor één soort lincosamide, die werden gebruikt tijdens het eerste trimester van de zwangerschap. Om het risico weer te geven werd een gecorrigeerde Odds ratio (AOR, *adjusted Odds ratio*) en 95% betrouwbaarheidsinterval (95% BI) berekend, na correctie voor leeftijd van de moeder en register.

De analyse werd uitgevoerd op data van 145.936 baby's met aangeboren afwijkingen (levend geboren, dood geboren of TOPFA) van 15 EUROCAT-registers uit 13 landen en geregistreerd tussen 1995 en 2012. Van de 145.936 registraties, waren er 100.702 cases, 23.467 non-genetische controles en 19.060 genetische controles. Tijdens het eerste trimester waren er in totaal 3.440 (2,36%) vrouwen blootgesteld aan ten minste één antibioticum. De proportie van gevallen (0,30%) blootgesteld aan macroliden in het eerste trimester was niet significant verschillend van die van niet-genetische controles (0,29%) of genetische controles (0,28%). Er werd een verhoogd risico waargenomen voor atrioventriculaire septum defecten (AVSD) bij blootstelling aan alle macrolide samen (AOR: 2,98; 95%BI: 1,48-6,01), erytromycine (AOR:

3,68; 95% BI: 1,28-10,61) en azithromycine (AOR: 4,50; 95% BI: 1,30-15,58). Erythromycine, clarithromycine, azithromycine en clindamycine waren significant geassocieerd met minstens één ander type aangeboren afwijking. Er werd ook een verhoogd risico gevonden voor andere afwijkingen die geassocieerd waren met het gebruik van specifieke macroliden en clindamycine tijdens het eerste trimester van de zwangerschap en die verder onderzoek in onafhankelijke datasets vereisen.

Besluit

In deze studie werd geen bevestiging gevonden voor de associatie tussen het gebruik van macrolide-antibiotica tijdens het eerste trimester van de zwangerschap en de vijf klassen van aangeboren afwijkingen die eerder gerapporteerd werden in de literatuur. Op basis van de EUROMediCAT data werd geen verhoogd risico geobserveerd voor congenitale hartafwijkingen als groep, maar wel voor AVSD, meer specifiek voor macroliden als groep en voor erythromycine, clarithromycine en azithromycine apart.

WAT KAN DEZE STUDIE BIJDRAGEN?

Deze studie kan bijdragen aan het begrip van de **veiligheid van antibiotica** tijdens de zwangerschap en kan helpen bij het informeren van artsen en patiënten over de risico's van medicatiegebruik tijdens de zwangerschap.

Het gebruik van azithromycine – in combinatie met chloroquine – wordt momenteel getest voor de behandeling van COVID-19. De huidige studie toont aan dat **voorzichtigheid geboden is voor dit gebruik tijdens het eerste trimester van de zwangerschap**.

Maternal age and the prevalence of congenital heart defects in Europe, 1995-2015: A register-based study. Mamasoula C, Bigirumurame T, Chadwick T, Addor MC, Caverro-Carbonell C, Dias CM, Echevarría-González-de-Garibay LJ, Gatt M, Khoshnood B, Klungsoyr K, Randall K, Stoianova S, Haeusler M, **Nelen V**, Neville AJ, Perthuis I, Pierini A, Bertaut-Nativel B, Rissmann A, Rouget F, Schaub B, Tucker D, Wellesley D, Zymak-Zakutnia N, Barisic I, de Walle HEK, Lanzoni M, Sayers G, Mullaney C, Pennington L, Rankin J. Birth Defects Res 2023 Apr; 115:583-594. doi: 10.1002/bdr2.2152.

Achtergrond

Aangeboren hartafwijkingen zijn de meest voorkomende vorm van aangeboren afwijkingen en kunnen worden veroorzaakt door genetische, epi-genetische en omgevingsfactoren. Eerdere studies hebben tegenstrijdige resultaten opgeleverd over de associatie tussen oudere leeftijd van de moeder (35-44 jaar) en het risico op hartafwijkingen bij de baby. Deze studie onderzoekt ook de risico's voor aangeboren hartafwijkingen bij de baby bij zeer jonge moeders, wat weinig onderzocht is in eerdere epidemiologische studies.

Methode & resultaten

De studie onderzocht de associatie tussen leeftijd van de moeder en de prevalentie van verschillende aangeboren hartafwijkingen in Europa over een periode van 20 jaar (1995-2015). Bayesiaanse multi-level Poisson regressiemodellen werden gebruikt om de associatie te onderzoeken. De resultaten toonden aan dat de totale prevalentie van aangeboren hartafwijkingen hoger was bij jongere moeders (≤ 24 jaar) én bij oudere moeders (35-44 jaar) in vergelijking met moeders tussen de 25-29 jaar (referentiegroep).

De studie wees uit dat de prevalentie van bepaalde aangeboren hartafwijkingen verhoogd was bij jongere moeders (≤ 24 jaar), waaronder dubbele uitstroom rechter ventrikel, hypoplastisch linkerhartsyndroom, hypoplastisch rechterhartsyndroom, atrioventriculair septum defect (AVSD), coarctatio aortae en atrium septum defect (ASD). Bij oudere moeders (35-44 jaar) werd een verhoogd risico gevonden voor pulmonalisklepstenose, ASD, coarctatio aortae en de tetralogie van Fallot.

Deze bevindingen benadrukken het belang van het monitoren van de prevalentie van aangeboren hartafwijkingen en het identificeren van risicofactoren voor deze specifieke aandoeningen.

Besluit

Er werd een verband gedetecteerd tussen de leeftijd van de moeder en de totale prevalentie van aangeboren hartaandoeningen bij de baby, en dit voor jongere (≤ 24 jaar) en oudere (35-44 jaar) moeders. De resultaten suggereren dat jonge leeftijd van de moeder (≤ 24 jaar) geassocieerd is met ernstigere congenitale hartziektes, terwijl er een verband is tussen gevorderde leeftijd van de moeder (35-44 jaar) en minder ernstige congenitale hartziektes.

WAT KAN DEZE STUDIE BIJDAGEN?

Deze studie benadrukt het belang van het registreren van aangeboren aandoeningen en het opvolgen van risicofactoren voor aangeboren afwijkingen.

De bevindingen kunnen bijdragen aan het ontwikkelen van preventie- en interventiestrategieën om de incidentie van congenitale hartziektes te verminderen, vooral onder jonge moeders. Deze studie kan ook helpen bij het identificeren van risicogroepen en het verbeteren van de zorg voor moeders en pasgeborenen die getroffen zijn door congenitale hartziektes.

Literatuurlijst

Hieronder wordt een literatuurlijst gegeven van de EUROCAT publicaties waarbij EUROCAT Antwerpen betrokken was voor de periode 2020-2024.

Morris JK, Bergman JEH, Barisic I, Wellesley D, Tucker D, Limb E, Addor MC, Caverro-Carbonell C, Matias Dias C, Draper ES, Echevarría-González-de-Garibay LJ, Gatt M, Klungsoyr K, Lelong N, Luyt K, Materna-Kiryluk A, **Nelen V**, Neville A, Perthus I, Pierini A, Randrianaivo-Ranjatoelina H, Rankin J, Rissmann A, Rouget F, Sayers G, Wertelecki W, Kinsner-Ovaskainen A, Garne E. Surveillance of multiple congenital anomalies; searching for new associations. *Eur J Hum Genet* 2024; 32(4):407-412. doi: 10.1038/s41431-023-01502-w.

Claridge H, Tan J, Loane M, Garne E, Barisic I, Caverro-Carbonell C, Dias C, Gatt M, Jordan S, Khoshnood B, Kiuru-Kuhlefelt S, Klungsoyr K, Mokoroa Carollo O, **Nelen V**, Neville AJ, Pierini A, Randrianaivo H, Rissmann A, Tucker D, de Walle H, Wertelecki W, Morris JK. Ethics and legal requirements for data linkage in 14 European countries for children with congenital anomalies. *BMJ Open* 2023; 13(7):e071687. doi: 10.1136/bmjopen-2023-071687.

Morris JK, Bergman JEH, Barisic I, Wellesley D, Tucker D, Limb E, Addor MC, Caverro-Carbonell C, Matias Dias C, Draper ES, Echevarría-González-de-Garibay LJ, Gatt M, Klungsoyr K, Lelong N, Luyt K, Materna-Kiryluk A, **Nelen V**, Neville A, Perthus I, Pierini A, Randrianaivo-Ranjatoelina H, Rankin J, Rissmann A, Rouget F, Sayers G, Wertelecki W, Kinsner-Ovaskainen A, Garne E. Surveillance of multiple congenital anomalies; searching for new associations. *Eur J Hum Genet* 2023. doi: 10.1038/s41431-023-01502

Coi A, Barisic I, Garne E, Pierini A, Addor MC, Aizpurua Atxega A, Ballardini E, Braz P, Broughan JM, Caverro-Carbonell C, de Walle HEK, Draper ES, Gatt M, Häusler M, Kinsner-Ovaskainen A, Kurinczuk JJ, Lelong N, Luyt K, Mezzasalma L, Mullaney C, **Nelen V**, Odak L, O'Mahony MT, Perthus I, Randrianaivo H, Rankin J, Rissmann A, Rouget F, Schaub B, Tucker D, Wellesley D, Wiśniewska K, Yevtushok L, Santoro M. Epidemiology of aplasia cutis congenita: A population-based study in Europe. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2023; 37:581-589. doi: 10.1111/jdv.18690.

Mamasoula C, Bigirumurame T, Chadwick T, Addor MC, Caverro-Carbonell C, Dias CM, Echevarría-González-de-Garibay LJ, Gatt M, Khoshnood B, Klungsoyr K, Randall K, Stoianova S, Häusler M, **Nelen V**, Neville AJ, Perthus I, Pierini A, Bertaut-Nativel B, Rissmann A, Rouget F, Schaub B, Tucker D, Wellesley D, Zymak-Zakutnia N, Barisic I, de Walle HEK, Lanzoni M, Sayers G, Mullaney C, Pennington L, Rankin J. Maternal age and the prevalence of congenital heart defects in Europe, 1995-2015: A register-based study. *Birth Defects Res* 2023 Apr; 115:583-594. doi: 10.1002/bdr2.2152.

Bergman JEH, Barišić I, Addor MC, Braz P, Caverro-Carbonell C, Draper ES, Echevarría-González-de-Garibay LJ, Gatt M, Haeusler M, Khoshnood B, Klungsøyr K, Kurinczuk JJ, Latos-Bielenska A, Luyt K, Martin D, Mullaney C, **Nelen V**, Neville AJ, O'Mahony MT, Perthus I, Pierini A, Randrianaivo H, Rankin J, Rissmann A, Rouget F, Sayers G, Schaub B, Stevens S, Tucker D, Verellen-Dumoulin C, Wiesel A, Gerkes EH, Perraud A, Loane MA, Wellesley D, de Walle HEK. Amniotic band syndrome and limb body wall complex in Europe 1980-2019. *Am J Med Genet A* 2023; 191: 995-1006. doi: 10.1002/ajmg.a.63107.

Santoro M, Coi A, Pierini A, Rankin J, Glinianaia SV, Tan J, Reid A, Garne E, Loane M, Given J, Aizpurua A, Astolfi G, Barisic I, Caverro-Carbonell C, de Walle HEK, **Den Hond E**, García-Villodre L, Gatt M, Gissler M, Jordan S, Khoshnood B, Kiuru-Kuhlefelt S, Klungsøyr K, Lelong N, Lutke R, Mokoroa O, Nelen V, Neville AJ, Odak L, Rissmann A, Scanlon I, Urhoj SK, Wellesley D, Wertelecki W, Yevtushok L, Morris JK. Temporal and geographical variations in survival of children born with congenital anomalies in Europe: A multi-registry cohort study. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2022; 36:792-803. doi: 10.1111/ppe.12884.

Morris JK, Wellesley D, Limb E, Bergman JEH, Kinsner-Ovaskainen A, Addor MC, Broughan JM, Caverro-Carbonell C, Dias CM, Echevarría-González-de-Garibay LJ, Gatt M, Haeusler M, Barisic I, Klungsøyr K, Lelong N, Materna-Kiryluk A, Neville A, **Nelen V**, O'Mahony MT, Perthus I, Pierini A, Rankin J, Rissmann A, Rouget F, Sayers G, Stevens S, Tucker D, Garne E. Prevalence of vascular disruption anomalies and association with young maternal age: A **EUROCAT** study to compare the United Kingdom with other European countries. *Birth Defects Res* 2022; 114:1417-1426. doi: 10.1002/bdr2.2122.

Santoro M, Coi A, Pierini A, Rankin J, Glinianaia SV, Tan J, Reid A, Garne E, Loane M, Given J, Aizpurua A, Astolfi G, Barisic I, Caverro-Carbonell C, de Walle HEK, Den Hond E, García-Villodre L, Gatt M, Gissler M, Jordan S, Khoshnood B, Kiuru-Kuhlefelt S, Klungsøyr K, Lelong N, Lutke R, Mokoroa O, **Nelen V**, Neville AJ, Odak L, Rissmann A, Scanlon I, Urhoj SK, Wellesley D, Wertelecki W, Yevtushok L, Morris JK. Temporal and geographical variations in survival of children born with congenital anomalies in Europe: A multi-registry cohort study. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2022; 36:792-803. doi: 10.1111/ppe.12884.

Mamasoula C, Addor MC, Carbonell CC, Dias CM, Echevarría-González-de-Garibay LJ, Gatt M, Khoshnood B, Klungsøyr K, Randall K, Stoianova S, Haeusler M, **Nelen V**, Neville AJ, Perthus I, Pierini A, Bertaut-Nativel B, Rissmann A, Rouget F, Schaub B, Tucker D, Wellesley D, Zymak-Zakutnia N, Barisic I, de Walle HEK, Lanzoni M, Mullaney C, Pennington L, Rankin J. Prevalence of congenital heart defects in Europe, 2008-2015: A registry-based study. *Birth Defects Res* 2022; 114:1404-1416. doi: 10.1002/bdr2.2117.

Loane M, Given JE, Tan J, Reid A, Akhmedzhanova D, Astolfi G, Barišić I, Bertille N, Bonet LB, Carbonell CC, Carollo OM, Coi A, Densem J, Draper E, Garne E, Gatt M, Glinianaia SV, Heino A, **Den Hond E**, Jordan S, Khoshnood B, Kiuru-Kuhlefelt S, Klungsøyr K, Lelong N, Lutke LR, Neville AJ, Ostapchuk L, Puccini A, Rissmann A, Santoro M, Scanlon I, Thys G, Tucker D, Urhoj SK, de Walle HEK, Wellesley D, Zurriaga O, Morris JK. Linking a European cohort of children born with congenital anomalies to vital statistics and mortality records: A EUROLinkCAT study. *PLoS One* 2021; 16(8):e0256535. doi: 10.1371/journal.pone.0256535.

Morris JK, Addor MC, Ballardini E, Barisic I, Barrachina-Bonet L, Braz P, Caverro-Carbonell C, **Den Hond E**, Garne E, Gatt M, Haeusler M, Khoshnood B, Lelong N, Kinsner-Ovaskainen A, Kiuru-Kuhlefelt S, Klungsoyr K, Latos-Bielenska A, Limb E, O'Mahony MT, Perthus I, Pierini A, Rankin J, Rissmann A, Rouget F, Sayers G, Sipek A Jr, Stevens S, Tucker D, Verellen-Dumoulin C, de Walle HEK, Wellesley D, Wertelecki W, Bermejo-Sanchez E. Prevention of Neural Tube Defects in Europe: A Public Health Failure. *Front Pediatr* 2021; 9:647038. doi: 10.3389/fped.2021.647038.

Morris JK, Garne E, Loane M, Barisic I, Densem J, Latos-Bieleńska A, Neville A, Pierini A, Rankin J, Rissmann A, de Walle H, Tan J, Given JE, Claridge H; **EUROLinkCAT Consortium**. EUROLinkCAT protocol for a European population-based data linkage study investigating the survival, morbidity and education of children with congenital anomalies. *BMJ Open* 2021; 11(6): e047859. doi: 10.1136/bmjopen-2020-047859.

Santoro M, Coi A, Barišić I, Pierini A, Addor MC, Baldacci S, Ballardini E, Boban L, Braz P, Caverro-Carbonell C, de Walle HEK, Draper ES, Gatt M, Haeusler M, Klungsøyr K, Kurinczuk JJ, Materna-Kiryluk A, Lanzoni M, Lelong N, Luyt K, Mokoroa O, Mullaney C, **Nelen V**, O'Mahony MT, Perthus I, Randrianaivo H, Rankin J, Rissmann A, Rouget F, Schaub B, Tucker D, Wellesley D, Zymak-Zakutnia N, Garne E. Epidemiology of Pierre-Robin sequence in Europe: A population-based EUROCAT study. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2021; 35:530-539. doi: 10.1111/ppe.12776.

Leke AZ, Dolk H, Loane M, Casson K, **Nelen V**, Barišić I, Garne E, Rissman A, O'Mahony M, Neville AJ, Pierini A, Bergman JEH, Klungsøyr K, Materna-Kiryluk A, Bielenska AL, Caverro Carbonell C, Addor M, Tucker D. Macrolide and lincosamide antibiotic exposure in the first trimester of pregnancy and risk of congenital anomaly: A European case-control study. *Reproductive Toxicology* 2021; 100:101-108. doi: 10.1016/j.reprotox.2021.01.006.

Morris JK, Addor M, Ballardini E, Barisic I, Barrachina-Bonet L, Braz P, Caverro-Carbonell C, **Den Hond E**, Garne E, Gatt M, Haeusler M, Khoshnood B, Lelong N, Kinsner-Ovaskainen A, Kiuru-Kuhlefelt S, Klungsoyr K, Latos-Bielenska A, Limb E, T O'Mahony M, Perthus I, Pierini A, Rankin J, Rissmann A, Rouget F, Sayers G, Sipek Jr A, Stevens S, Tucker D, Verellen-Dumoulin C, de

Walle HEK, Wellesley D, Wertelecki W, Bermejo-Sanchez E. Prevention of Neural Tube Defects in Europe: A Public Health Failure. *Front Pediatr* 2021; 9:647038. doi: 10.3389/fped.2021.647038.

Cavadino A, Sandberg L, Öhman I, Bergvall T, Star K, Dolk H, Loane M, Addor MC, Barisic I, Cavaero-Carbonell C, Garne E, Gatt M, Khoshnood B, Klungsoyr K, Latos-Bielenska A, Lelong N, Lutke R, Materna-Kiryluk A, **Nelen V**, Nevill A, O'Mahony M, Mokoroa O, Pierini A, Randrianaivo H, Rissmann A, Tucker D, Wiesel A, Yevtushok L, Morris JK. Signal Detection in EUROmediCAT: Identification and Evaluation of Medication-Congenital Anomaly Associations and Use of VigiBase as a Complementary Source of Reference. *Drug Saf* 2021; 44:765-785. doi: 10.1007/s40264-021-01073-z.

Van de Putte R, Van Rooij IALM, Haanappel C, Marcelis C, Brunner H, Addor M, Cavaero-Carbonell C, Dias CM, Draper E, Etzebarriarteun L, Gatt M, Khoshnood B, Kinsner-Ovaskainen A, Klungsoyr K, Kurinczuk J, Latos-Bielenska A, Luyt K, O'Mahony MT, Miller N, Mullaney C, **Nelen V**, Neville A, Perthus I, Pierini A, Randrianaivo H, Rankin J, Rissmann A, Rouget F, Schaub B, Tucker D, Wellesley D, Wiesel A, Zymak-Zakutnia N, Loane M, Barisic I, De Walle H, Bergman JEH, Roeleveld N. Maternal risk factors for the VACTERL association: a EUROCAT case-control study. *Birth Defects Res* 2020; 112:688-698. doi: 10.1002/bdr2.1686.

Best KE, Rankin J, Dolk H, Loane M, Haeusler M, **Nelen V**, Verellen-Dumoulin C, Garne E, Sayers G, Mullaney C, O'Mahony MT, Gatt M, De Walle H, Klungsoyr K, Carolla OM, Cavaero-Carbonell C, Kurinczuk JJ, Draper ES, Tucker D, Wellesley D, Zymak-Zakutnia N, Lelong N, Khoshnood B. Multilevel analyses of related public health indicators: The European Surveillance of Congenital Anomalies (EUROCAT) Public Health Indicators. *Paediatr Perinat Epidemiol* 2020; 34:122-129. doi: 10.1111/ppe.12655.

van de Putte R, van Rooij IALM, Marcelis CLM, Guo M, Brunner HG, Addor M-C, Cavaero-Carbonell C, Dias CM, Draper ES, Etzebarriarteun L, Gatt M, Haeusler M, Khoshnood B, Klungsoyr K, Kurinczuk JJ, Lanzoni M, Latos-Bielenska A, Luyt K, O'Mahony MT, Miller N, Mullaney C, **Nelen V**, Neville AJ, Perthus I, Pierini A, Randrianaivo H, Rankin J, Rissmann A, Rouget F, Schaub B, Tucker D, Wellesley D, Wiesel A, Zymak-Zakutnia N, Loane M, Barisic I, de Walle HEK, Roeleveld N, Bergman JEH. Spectrum of congenital anomalies among VACTERL cases: a EUROCAT population-based study. *Pediatric Research* 2020; 87: 541-549. doi: 10.1038/s41390-019-0561-y.

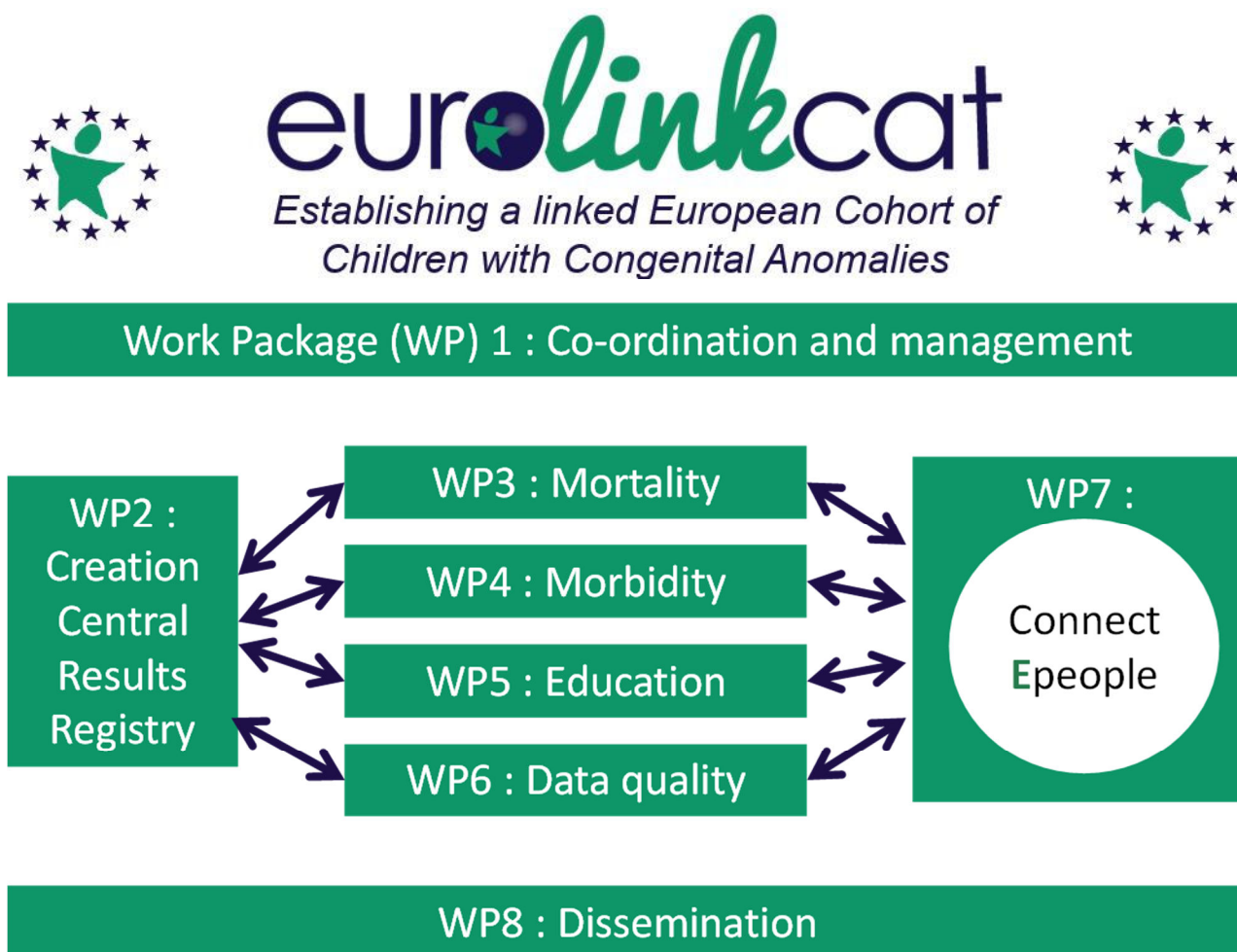
Hoofdstuk 5: Projecten met deelname van EUROCAT Antwerpen

EUROlinkCAT, een ruime samenvatting

Wat is EUROlinkCAT?

EUROCAT Antwerpen was partner in het Horizon 2020 project 'EUROlinkCAT' (2017-2022). Het doel van EUROlinkCAT was om de sterfte-, gezondheids- en onderwijsresultaten van kinderen met aangeboren afwijkingen gedurende de eerste 10 jaar van hun leven te onderzoeken. Hierdoor was het mogelijk om meer inzicht te verwerven in de overleving, gezondheid, risicofactoren en prognose van kinderen met aangeboren afwijkingen. Het **PIH** nam deel aan **Werkpakket 3 over mortaliteit** en aan **Werkpakket 8 over betrokkenheid van ouders**.

Alle info over EUROlinkCAT is te vinden op: www.eurolinkcat.eu.



Overzicht

EUROCAT is een Europees netwerk van populatie-gebaseerde registers die informatie verzamelen over alle zwangerschappen waarbij een ernstige aangeboren afwijking is vastgesteld. EUROLinkCAT gebruikte de EUROCAT-infrastructuur van 22 EUROCAT-registers in 14 landen en ontwikkelde een centraal protocol om gegevens over **baby's met een aangeboren afwijking** te koppelen aan databanken van **sterfte, ziekenhuisopnames, medicatie en onderwijsprestaties**. Elk register maakte vervolgens een database aan met dezelfde variabelen die op een geharmoniseerde manier waren gecodeerd, zodat ze in elk register door hetzelfde analyseprogramma konden worden geanalyseerd. De analyseresultaten werden vervolgens naar een centrale resultatenopslagplaats gestuurd, van waaruit de gegroepeerde resultaten over ieder onderwerp (bijvoorbeeld sterfte) door alle betrokken teams werden geïnterpreteerd. De werkwijze van EUROLinkCAT is beschreven in deze overzichtspublicatie: <https://www.eurolinkcat.eu/publications/wp1protocolpaper>

Hoe gebeurde het onderzoek?

Gecodeerde gegevens uit het Antwerpse EUROCAT register (periode 1995-2014) werden gekoppeld aan het overlijdensregister van het Vlaams Agentschap Zorg en Gezondheid (overlijdens tot de leeftijd van 10 jaar). Voor deze koppeling werd een dossier ingediend bij de ethische commissie van UA/UZA en bij het Sectoraal comité van de Sociale Zekerheid en van de Gezondheid van de Commissie voor de Bescherming van de Persoonlijke Levenssfeer⁴.

De gekoppelde databank werd beheerd en bewaard bij het PIH. Binnen EUROLinkCAT werd een centraal programma ontwikkeld om de overleving per register op een gestandaardiseerde manier te berekenen, en de risicofactoren voor overlijden te identificeren. Op deze manier werden binnen ieder register uniforme tabellen gegenereerd die centraal geïnterpreteerd konden worden.

Wat is de meerwaarde?

Het doel van de studie was om de overleving van kinderen met aangeboren afwijkingen (CA's) tot de leeftijd van 10 jaar in kaart te brengen en deze binnen Europa te vergelijken, de impact van prenatale diagnose op de overleving te bestuderen en risicofactoren voor overlijden te identificeren. Deze kennis kan gebruikt worden om de overlevingskansen van kinderen met CA's in de toekomst te verbeteren.

⁴ SCSZG/18/181: BERAADSLAGING NR. 18/098 VAN 3 JULI 2018 BETREFFENDE DE MEDEDELING VAN GECODEERDE PERSOONSgegevens DIE DE GEZONDHEID BETREFFEN UIT HET MORTALITEITSREGISTER VAN HET AGENTSCHAP ZORG EN GEZONDHEID OM DEZE GEGEVENS TE KOPPELEN AAN HET EUROCAT-REGISTER VAN HET PROVINCIAAL INSTITUUT VOOR HYGIËNE IN HET KADER VAN EEN STUDIE NAAR DE OVERLEVING VAN KINDEREN MET AANGEBOREN AFWIJINGEN

Wat was de timing?

EUROlinkCAT startte in 2017. Omwille van de gewijzigde GDPR was er vertraging bij het aanvraag van de machtiging door het Sectoraal Comité, maar ondertussen werd de lokale databank aangemaakt en werden de centrale scripts ontwikkeld. Na de goedkeuring van het Sectoraal Comité kon de uiteindelijke analyse worden uitgevoerd, met enkele maanden vertraging,

Wat verliep de koppeling van de databanken?

Succes van koppeling - globaal

Een overzichtspublicatie (Loane et al., 2021⁵) beschrijft de resultaten van de data koppeling voor mortaliteit en morbiditeit. Van de 21 geïnteresseerde registers stopten 3 partners vroegtijdig. In totaal werden door 18 registers gegevens van 192.862 kinderen met CA's opgenomen in de studie. Er waren twee soorten gegevens beschikbaar voor koppeling: nationale bevolkingsregisters en geïsoleerde mortaliteitsregisters. Er waren twee methoden voor elektronische koppeling: deterministische en probabilistische koppeling. Van de 18 registers voerden 11 landen een koppeling uit met nationale bevolkingsregisters. Hiervan hadden 6 landen een koppeling van meer dan 95%; de 5 overige landen konden minder dan 85% van de kinderen koppelen. De overige 7 landen koppelden aan mortaliteitsregisters.

Succes van koppeling – voor Antwerpen

EUROCAT Antwerpen heeft de EUROCAT data gekoppeld aan het mortaliteitsregister van het Vlaams Agentschap Zorg en Gezondheid. De koppeling werd uitgevoerd door een onafhankelijke derde partij, een Trusted Third Party (TTP), omdat dit vereist was door het Sectoraal Comité. De koppeling was gebaseerd op persoonsgegevens, zoals geboortegewicht, geslacht van het kind, geboortedatum van de moeder en postcode van de moeder. Deze koppelingen werden als 'zwak' beschouwd. Het doel van EUROlinkCAT was om mortaliteitsgegevens op te vragen tot de leeftijd van 10 jaar, maar EUROCAT Antwerpen koppelde alleen met het sterfteregister tot 1 jaar, omdat de gegevens van de moeder die nodig waren voor de koppeling alleen in deze databank voorkomen.

Resultaten van analyse: overleving en risicofactoren voor overlijden

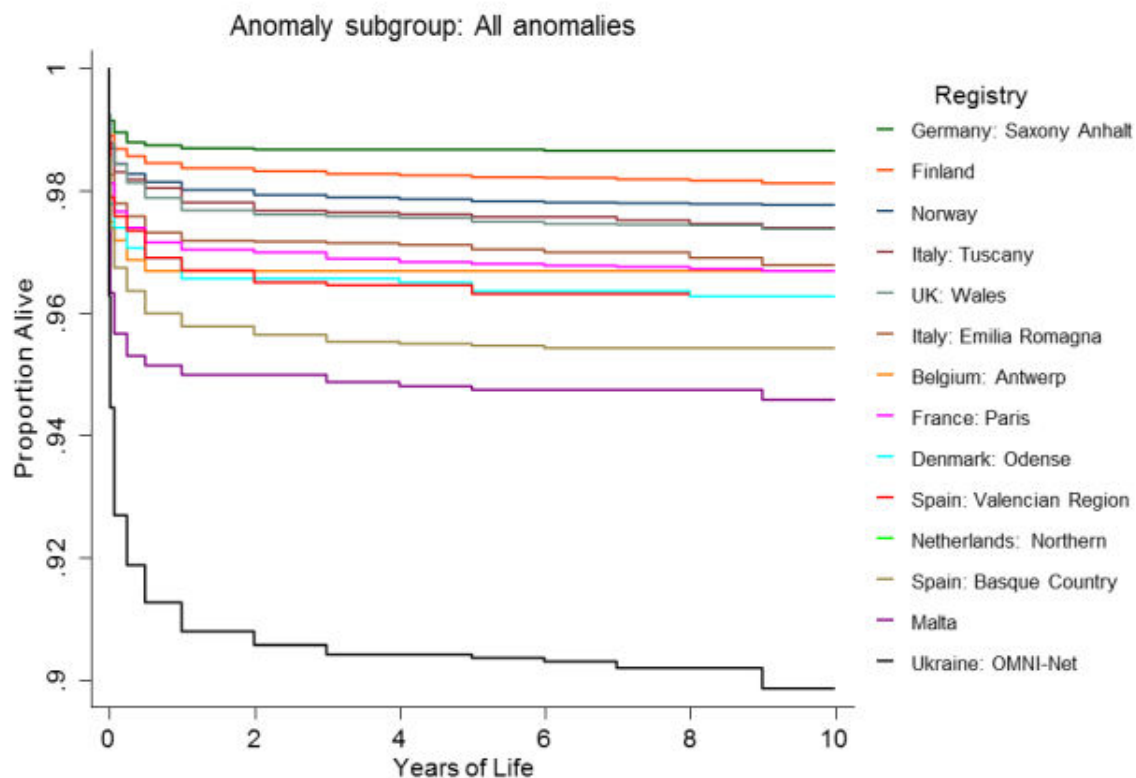
Voorafgaande opmerking: EUROCAT Antwerpen had als voorwaarde vanuit het Sectoraal Comité dat er geen informatie mocht worden vrijgegeven over casussen van CA's als het over drie of minder gevallen bleek te gaan. De privacy wetgeving in België bemoeilijkte de participatie van de regio

⁵ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34449798/>

Antwerpen, een beleidsaanpassing zou van nut kunnen zijn om de participatie in de toekomst te verhogen (zie: Claridge et al., 2023⁶).

Regionale verschillen in overleving

In totaal werden gekoppelde gegevens geanalyseerd van 14 landen. De overleving tijdens hun eerste 10 levensjaren bij kinderen met aangeboren afwijkingen wordt gegeven in Figuur 19 en schommelde tussen 87% en 98%. Geografische verschillen in overleving werden niet verklaard door verschillen in risicofactoren. België (EUROCAT Antwerpen) bevindt zich in de middenmoot. De lagere overleving in Malta wordt in verband gebracht met het gegeven dat een zwangerschapsbeëindiging er illegaal is. De gegevens van Oekraïne zijn onvolledig en dienen daarom buiten beschouwing te worden gelaten.



Figuur 19: 10-jaar overleving bij kinderen met aangeboren afwijkingen in 14 EUROCAT registers

⁶ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37500278/>

Analyse van risicofactoren

De verdeling van risicofactoren zoals enkelvoudige vs. meervoudige geboorten, leeftijd van de moeder, geslacht van de baby, geboortegewicht en zwangerschapsduur werden geanalyseerd. Er waren significante variaties tussen de registers in de verdeling van sommige risicofactoren, zoals de leeftijd van de moeder. Het percentage jongere moeders (<20 jaar) varieerde van 1,3% tot 9,2%, terwijl het percentage oudere moeders (≥35 jaar) varieerde van 11,0% tot 35,2%.

Risicofactoren die geassocieerd waren met een hogere kans op sterfte waren meerlingenzwangerschap, laag geboortegewicht, vroeggeboorte, hogere leeftijd van de moeder en vrouwelijk geslacht bij de baby.

Alle resultaten kunnen worden nagelezen in het rapport op de website van EUROLinkCAT⁷.

WP 8 – BETROKKENHEID VAN OUDERS

Dit werkpakket dient om te peilen welke actuele kennis nodig is om ouders te begeleiden na een prenatale of postnatale diagnose. Het doel van de studie was om ouderlijke ervaringen te onderzoeken van kinderen met één van vier geselecteerde CA's, nl. Down syndroom, spina bifida, schisis, ernstige aangeboren hartafwijkingen die een chirurgische ingreep vereisen. Het betrekken van ouders bij gezondheidsonderzoek is belangrijk om hun kennis en perspectieven op te nemen in de klinische praktijk en onderzoeksprioriteiten vast te stellen.

Deze kwalitatieve studie omvatte zeven interviews met 12 ouders, acht focusgroepen met 58 ouders en twee zorgverleners in vier Europese landen. De ouders gaven aan behoefte te hebben aan meer positieve informatie over wat hun kinderen kunnen bereiken en zich te richten op de kwaliteit van leven, in plaats van alleen te focussen op de negatieve aspecten en beperkingen die worden veroorzaakt door hun CA's.

Sommige ouders benadrukten ook het gebrek aan ondersteuning door hun lokale autoriteit. De ouders van kinderen met CA's waren zeer bezorgd over de kwaliteit van leven en de cognitieve en fysieke prestaties van hun kinderen. Ze voelden zich gevangen tussen het zoeken naar de beste mogelijkheden voor hun kind en de beperkte middelen die door het openbare systeem werden verstrekt. Toekomstig onderzoek zou zich moeten richten op het potentieel van kinderen met CA's en de verspreiding van gerelateerd onderzoek zou de positieve aspecten van de mogelijkheden voor deze kinderen moeten omvatten.

⁷ https://www.eurolinkcat.eu/loadFile.aspx?filename=EUROLinkCAT_Deliverable%203_2%20formatted%20FINAL%2029.09.2020.pdf

COVID-19

Kinderen met CA's hebben doorlopend medische zorg nodig, maar tijdens de COVID-19 pandemie hebben ouders in heel Europa gemeld dat afspraken werden geannuleerd en dat er een gebrek aan steun was van zorgverleners. In deze studie zijn ouders en verzorgers van kinderen met CA's in heel Europa ondervraagd om hun ervaringen met gezondheidszorg en steun tijdens de pandemie te onderzoeken. Er werden 1.109 deelnemers gerekruteerd uit 10 Europese landen, waarbij de UK en Polen de hoogste percentages rapporteerden van geannuleerde of uitgestelde afspraken en operaties. De tevredenheid over de steun die werd geboden door zorgverleners was laag, terwijl patiëntenorganisaties en vrienden en familie hoog scoorden. Deze bevindingen benadrukken de verstoringen in de zorgverlening in heel Europa, met name in het VK en Polen, en roepen vragen op over de capaciteit van de gezondheidszorgsystemen van deze landen om aan de behoeften van kinderen met CA's en hun gezinnen te voldoen.

Over het algemeen meldden ouders en zorgverleners die in België of Nederland wonen minder vaak geannuleerde of uitgestelde procedures dan deelnemers uit het VK en Polen.

Informatiebehoefte

Toegang tot juiste informatie over de aandoening van hun kind is belangrijk zodat ouders geïnformeerde beslissingen kunnen nemen over de zorg voor hun kind en ondersteunt het omgaan met de situatie. In deze studie zijn ouders en zorgverleners van kinderen met CA's in heel Europa ondervraagd om hun informatiebehoeften te onderzoeken.

Uit de resultaten blijkt dat ouders informatie over de gezondheid van hun kind uit verschillende bronnen halen, waarbij medische specialisten en internetzoekopdrachten het meest populair zijn. Medische specialisten werden het vaakst gebruikt als informatiebron en werden ook als het meest nuttig en betrouwbaar beoordeeld. Informele informatiebronnen bleken waardevol te zijn voor ouders, maar werden als minder betrouwbaar beschouwd. Over het algemeen was slechts 23% van de ouders 'zeer tevreden' met de informatie die ze hadden ontvangen over de gezondheidstoestand van hun kind. Deze bevindingen wijzen op een potentieel informatie tekort en benadrukken het belang van gezondheidswerkers om ouders door te verwijzen naar betrouwbare informatiebronnen.

Voor de groep België en Nederland ligt de tevredenheid met de informatie die ze hebben ontvangen over de gezondheidstoestand van hun kinderen iets hoger dan het gemiddelde van alle deelnemende landen. 27% van de ouders uit België en Nederland was 'zeer tevreden' met de informatie die ze hadden ontvangen. Dit kan liggen aan het feit dat België een relatief sterke

gezondheidszorginfrastructuur heeft, die mogelijk meer middelen en expertise inzet om informatie te verstrekken aan ouders en verzorgers van kinderen met CA's.

De verslagen van het werk in WP8 zijn terug te vinden op de website van EUROLinkCAT⁸ en in een wetenschappelijke publicatie⁹.

⁸ <https://www.eurolinkcat.eu/publications/wp8focusgrouppaper;>
<https://www.eurolinkcat.eu/publications/wp8covid-19paper;>

⁹ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36368959/>

DANKWOORD

**EUROCAT Antwerpen dankt alle melders en medewerkers
voor hun bijdrage aan het register**



Bijlage 1: Registratieformulier

<u>EUROCAT REGISTRATIE VAN AANGEBOREN AFWIJKINGEN</u>	
<u>KIND</u> -Geboortedatum :/...../..... Geslacht : Jo/ Me / Onbekend -Gemeente (Woonplaats) : Postcode : -Materniteit : -Aantal geboorten : bij meerlingen : geboortevolgorde : mono- of dizygoot : aantal kinderen met een afwijking : -Geboortetype : LEVENDE / DOODGEBOREN / GEÏNDUCEERDE ABORTUS -Geboortegewicht (gr.): Lengte (cm.): Schedelomtrek (cm): -Zwangerschapsduur :weken -Geassisteerde bevruchting (IVF / KI / Ovul. Inductie/ICSL.): -Overleving na één week : JA / NEE Datum van overlijden :/...../.....	<u>Diagnose : afwijking</u> -Syndroom : -Afwijkingen : 1. 2. 3. 4. 5. 6. 7. 8. -Karyotype : -Autopstegegevens : -Onderzoeken uitgevoerd ter bevestiging van de diagnose : -Andere kinderen met eenzelfde afwijking : -Andere kinderen met een andere afwijking : -Andere kinderen reeds gemeld bij Eurocat : -Opmerkingen : -Dossiernummer : vanaf wanneer :
<u>Diagnose : tijdstip/technieken</u> -Datum van ontdekking :/...../..... -Ontdekking : 0 bij prenatale diagnose zwangerschapsduur op moment van ontdekking :weken 0 bij geboorte 0 < 1 week 0 1 - 4 weken 0 1-12 maanden 0 > 12 maanden 0 bij post mortem -Toestand van kind/foetus op moment van ontdekking : LEVENDE/DOOD -Welke prenatale diagnosemiddelen (ongeacht de diagnose) werden gebruikt : 0 echografie 0 amniocentese 0 chorionvlokbioopsie 0 andere :	

<u>MOEDER</u>	<u>VADER</u>
-geboortedatum : -leeftijd bij de geboorte van het kind : -vorige zwangerschappen : aantal spontane abortussen : aantal geïnduceerde abortussen : aantal doodgeborenen : aantal levendgeborenen : totaal aantal voorgaande zwangerschappen : -beroep : -ziekten voor de zwangerschap : -ziekten tijdens de zwangerschap : -gewoonten : -roken tijdens de zwangerschap : 0 nooit 0 < 10 sigaretten/dag 0 10 sigaretten/dag of meer -alcohol gebruik tijdens de zwangerschap : 0 nooit 0 < 1 glas/week 0 < 2 glazen/dag 0 2 glazen/d of meer -medicatie : -andere : -uitzonderlijke blootstelling met mogelijke schade voor de vrucht : (ongeval, vergiftiging, ...) -medicatie tijdens de zwangerschap (1 ste trimester) : -karyotype : -afwijkingen bij de moeder of haar familie :	-geboortedatum : -leeftijd bij geboorte van het kind : -beroep : -karyotype : -afwijkingen bij de vader of zijn familie : -bloedverwantschap tussen de ouders : Opmerkingen : -huisarts : -gynecoloog : -pediater : -raadpleging K&G : -was er prenataal toezicht : JA/NEE vanaf wanneer :

Bijlage 2: Codering EUROCAT subgroepen van aangeboren afwijkingen

EUROCAT Subgroups	ICD10-BPA	ICD9-BPA	Comments	Excluded minor anomalies post-2005	Excluded minor anomalies pre-2005
All anomalies *	Q-chapter, D215, D821, D1810 [^] , P350, P351, P371	74, 75, 27910, 2281 [^] , 76076, 76280, 7710, 7711, 77121		Exclude all minor anomalies as specified in Guide 1.4, section 3.2	Exclude all minor anomalies as specified in Guide 1.2 (ICD9 and ICD10)
Nervous system	Q00, Q01, Q02, Q03, Q04, Q05, Q06, Q07	740, 741, 742		Q0461, Q0782	
Neural Tube Defects	Q00, Q01, Q05	740, 741, 7420			
Anencephalus and similar	Q00	740			
Encephalocele	Q01	7420	Exclude if associated with anencephalus subgroup		
Spina Bifida	Q05	741	Exclude if associated with anencephalus or encephalocele subgroups		
Hydrocephalus	Q03	7423	Exclude hydranencephaly 74232. Exclude association with NTD subgroup		
Severe microcephaly	Q02	7421	Exclude association with NTD subgroup		
Arhinencephaly / holoprosencephaly	Q041, Q042	74226			
Eye	Q10-Q15	743		Q101-Q103, Q105, Q135	74365
Anophthalmos / microphthalmos	Q110, Q111, Q112	7430, 7431			
Anophthalmos	Q110, Q111	7430			
Congenital cataract	Q120	74332			
Congenital glaucoma	Q150	74320			
Ear, face and neck	Q16, Q17, Q18	744		Q170-Q175, Q179, Q180-Q182, Q184-Q187, Q1880, Q189	74411, 74412, 7443, 74491
Anotia	Q160	74401			

EUROCAT Subgroups	ICD10-BPA	ICD9-BPA	Comments	Excluded minor anomalies post-2005	Excluded minor anomalies pre-2005
Congenital Heart Defects	Q20-Q26	745, 746, 7470-7474	Exclude PDA with GA <37 weeks Exclude peripheral pulmonary artery stenosis with GA < 37 weeks	Q2111, Q250 if GA <37 weeks, Q2541, Q256 if GA<37 weeks, Q261	Q250, 7470 if GA <37 weeks **
Severe CHD	Q200, Q201, Q203, Q204, Q212, Q213, Q220, Q224, Q225, Q226, Q230, Q232, Q233, Q234, Q251, Q252, Q262	74500, 74510, 7452, 7453, 7456, 7461, 7462, 74600, 7463, 7465, 7466, 7467, 7471, 74720, 74742	ICD9-BPA has no code for HRH and double outlet right ventricle		
Common arterial truncus	Q200	74500			
Double outlet right ventricle	Q201	No code			
Transposition of great vessels	Q203	74510			
Single ventricle	Q204	7453			
VSD	Q210	7454			
ASD	Q211	7455		Q2111	
AVSD	Q212	7456			
Tetralogy of Fallot	Q213	7452			
Tricuspid atresia and stenosis	Q224	7461			
Ebstein's anomaly	Q225	7462			
Pulmonary valve stenosis	Q221	74601			
Pulmonary valve atresia	Q220	74600			
Aortic valve atresia/stenosis	Q230	7463	ICD9-BPA has no code for atresia		
Mitral valve anomalies	Q232, Q233	7465, 7466			
Hypoplastic left heart	Q234	7467			
Hypoplastic right heart	Q226	No code			
Coarctation of aorta	Q251	7471			
Aortic atresia / interrupted aortic arch	Q252	74720			
Total anomalous pulm venous return	Q262	74742			
PDA as only CHD in term infants (GA +37 weeks)	Q250	7470	Livebirths only		
Respiratory	Q300, Q32-Q34	7480, 7484, 74850, 74852, 74858, 7486, 7488	Exclude Q336	Q320, Q331	Q309, 74819
Choanal atresia	Q300	7480			
Cystic adenomatous malf of lung	Q3380	No code			

EUROCAT Subgroups	ICD10-BPA	ICD9-BPA	Comments	Excluded minor anomalies post-2005	Excluded minor anomalies pre-2005
Oro-facial clefts	Q35-Q37	7490, 7491, 7492	Exclude association with holoprosencephaly or anencephaly subgroups		
Cleft lip with or without cleft palate	Q36, Q37	7491, 7492	Exclude association with holoprosencephaly or anencephaly subgroups		
Cleft palate	Q35	7490	Exclude association with cleft lip subgroup. Exclude association with holoprosencephaly or anencephaly subgroups		
Digestive system	Q38-Q45, Q790	750, 751, 7566		Exclude Q381, Q382, Q3850, Q400, Q401, Q4021, Q430, Q4320, Q4381, Q4382	Q381, Q401, 7500, 7506
Oesophageal atresia with or without trachea-oesophageal fistula	Q390-Q391	75030-75031			
Duodenal atresia or stenosis	Q410	75110	Exclude if also annular pancreas subgroup		
Atresia or stenosis of other parts of small intestine	Q411-Q418	75111-75112			
Ano-rectal atresia and stenosis	Q420-Q423	75121-75124			
Hirschsprung's disease	Q431	75130-75133			
Atresia of bile ducts	Q442	75165			
Annular pancreas	Q451	75172			
Diaphragmatic hernia	Q790	75661			
Abdominal wall defects	Q792, Q793, Q795	75671, 75670, 75679			
Gastroschisis	Q793	75671			
Omphalocele	Q792	75670			
Urinary	Q60-Q64, Q794	75261, 753, 75672		Q610, Q627, Q633	
Bilateral renal agenesis including Potter syndrome	Q601, Q606	75300	Exclude unilateral		
Multicystic renal dysplasia	Q6140, Q6141	75316			
Congenital hydronephrosis	Q620	75320			
Bladder exstrophy and / or epispadia	Q640, Q641	75261, 7535			
Posterior urethral valve and / or prune belly	Q6420, Q794	75360, 75672			

EUROCAT Subgroups	ICD10-BPA	ICD9-BPA	Comments	Excluded minor anomalies post-2005	Excluded minor anomalies pre-2005
Genital	Q50-Q52, Q54-Q56	7520-7524, 75260, 75262, 7527-7529		Q523, Q525, Q527, Q5520, Q5521	Q540, 75260#
Hypospadias	Q54	75260			Q540, 75260
Indeterminate sex	Q56	7527			
Limb	Q65-Q74	7543-7548, 755		Q653-Q656, Q662-Q669, Q670-Q678, Q680, Q6810, Q6821, Q683-Q685, Q7400	75432, 75452, 75460, 75473, 75481, 75560
Limb reduction defects	Q71-Q73	7552-7554			
Club foot – talipes equinovarus	Q660	75450			
Hip dislocation and / or dysplasia	Q650-Q652, Q6580, Q6581	75430			
Polydactyly	Q69	7550			
Syndactyly	Q70	7551			
Other anomalies / syndromes					
Skeletal dysplasias	Q7402, Q77, Q7800, Q782-Q788,	No code			
Craniosynostosis	Q750	75600			
Congenital constriction bands / amniotic band	Q7980	76280			
Situs inversus	Q893	7593			
Conjoined twins	Q894	7594			
Congenital skin disorders	Q80-Q82	7571, 7573		Q825, Q8280	Q825, Q8280, Q8281, 75731, 75738
VATER/VACTERL	Q8726	759895			
Vascular disruption anomalies	Q0435, Q411, Q412, Q418, Q710, Q712, Q713, Q720, Q722, Q723, Q730, Q793, Q795, Q7980, Q7982, Q8706	No code			
Laterality anomalies	Q206, Q240, Q3381, Q890, Q893	No code			
Teratogenic syndromes with malformations	Q86, P350, P351, P371	No code			
Fetal alcohol syndrome	Q860	76076			
Valproate syndrome	Q8680	No code			
Maternal infections resulting in malformations	P350, P351, P371	7710, 7711, 77121			

EUROCAT Subgroups	ICD10-BPA	ICD9-BPA	Comments	Excluded minor anomalies post-2005	Excluded minor anomalies pre-2005
Genetic syndromes + microdeletions	Q4471, Q6190, Q7484, Q751, Q754, Q7581, Q87, Q936, D821	75581, 75601, 75604, 7598, 27910	Exclude Associations and sequences Exclude Q8703, Q8704, Q8706, Q8708, Q8724, Q8726 Exclude 759801, 759844, 759895		
Chromosomal	Q90-Q92, Q93, Q96-Q99	7580-7583, 7585-7589	Exclude microdeletions Q936		
Down syndrome	Q90	7580			
Patau syndrome / trisomy 13	Q914-Q917	7581			
Edwards syndrome / trisomy 18	Q910-Q913	7582			
Turner syndrome	Q96	75860, 75861, 75862, 75869			
Klinefelter syndrome	Q980-Q984	7587			

* All Anomalies = ALL cases of congenital anomaly, excluding cases with only minor anomalies as defined in Section 3.2 in Guide 1.4 for cases born post-2005. Cases with more than one anomaly are only counted once in the "All Anomalies" subgroup.

^ ICD10 code D1810 (ICD 9 code 2281) is the code for cystic hygroma

** The additional PDA exclusion (<2500 grams) listed in Guide 1.2 is not applied

The ICD9 code for hypospadias did not differentiate between the different types of hypospadias therefore minor cases of hypospadias (glandular I) are excluded at local registry level

