

Geboorteprevalentie van neuralebuisdefecten voor en na campagne voor periconceptioneel foliumzuurgebruik

K.M.VAN DER PAL-DE BRUIN, S.E.BUITENDIJK, R.A.HIRASING EN A.L.DEN OUDEN

Een neuralebuisdefect (NBD) is een ernstige aangeboren afwijking van het centrale zenuwstelsel. De belangrijkste verschijningsvormen zijn anencefalie en spina bifida. Bij anencefalie is een kind niet levensvatbaar; als het levend wordt geboren, overlijdt het kort na de geboorte. Een kind geboren met spina bifida kan wel overleven, maar de kans op een motorische en/of verstandelijke handicap is groot. In de jaren vijftig was de sterfte bij kinderen met spina bifida nog 75% in het eerste jaar en was op de leeftijd van 10 jaar 80% overleden.¹ Sinds de jaren zestig is de kans om te overleven aanzienlijk verbeterd.² In het begin van de jaren negentig overleed nog maar eenkwart van de levendgeborenen met spina bifida kort na de geboorte, maar veel van de overlevenden zijn naar verwachting ernstig gehandicapt.³ Gronings onderzoek laat zien dat slechts een klein deel van de jonge volwassenen met spina bifida zelfstandig kan functioneren.⁴

Periconceptioneel foliumzuurgebruik (4 weken voor tot 8 weken na conceptie) vermindert het herhalingsrisico op een kind met een NBD met 72%.⁵ Tevens vermindert het de kans op een eerste kind met NBD in de algemene bevolking met 60-70%.⁶⁻⁸ Hierdoor werd primaire preventie van deze ernstige aandoening op populatieniveau mogelijk.

In november 1993 werd door een gezamenlijke commissie van de Gezondheidsraad en de Voedingsraad advies uitgebracht over het gebruik van foliumzuur door vrouwen in de vruchtbare leeftijd.⁹ Voor vrouwen met zwangerschapswens wordt ter voorkoming van NBD het profylactisch gebruik van foliumzuur in lage dosering geadviseerd wanneer zwangerschapswens bestaat. Aanbevolen wordt 0,4 mg foliumzuur per dag in te nemen vanaf tenminste 4 weken voor tot tenminste 8 weken na de conceptie. De commissie geeft de voorkeur aan het stimuleren van gebruik van foliumzuurrijke voedingsmiddelen en het verrijken van bepaalde voedingsmiddelen met foliumzuur. Omdat in Nederland echter geen voedingsmiddelen beschikbaar zijn die verrijkt zijn met foliumzuur en het moeilijk is om via veranderingen in voedingsgewoonten te voorzien in voldoende folium-

Zie ook de artikelen op bl. 1709 en 1736.

SAMENVATTING

Doel. Beschrijving van de geboorteprevalentie en het verwachte klinische beeld van neuralebuisdefecten (NBD) bij toenemend periconceptioneel foliumzuurgebruik.

Opzet. Descriptief.

Method. Gegevens over het vóórkomen van NBD in Nederland in 1994-1998 en over de prognose ten tijde van de melding werden betrokken van het Nederlands Signalerings Centrum Kindergeneeskunde (NSCK), waar alle praktiserende kinderartsen in Nederland maandelijks kinderen melden bij wie een zeldzame aandoening is gediagnosticeerd. Geboorteprevalentiecijfers van voor en na 1996 werden met elkaar vergeleken, omdat periconceptioneel foliumzuurgebruik vanaf eind 1996 toenam.

Resultaten. In 1994-1998 waren 414 kinderen met NBD gemeld: 164 jongens, 191 meisjes en 59 zonder geslachtsvermelding. De geboorteprevalentie was 4,6 per 10.000 levendgeborenen (95%-betrouwbaarheidsinterval (95%-BI): 3,7-5,6) in 1994-1996 en 3,8 per 10.000 levendgeborenen (95%-BI: 2,9-4,6) in 1997-1998. Van de 414 kinderen hadden 257 een meningomyelocele; de vroege sterfte onder hen was 37%, 84,8% had een hydrocefalus en bij 40,9% was de verwachting dat zij niet zouden kunnen zitten, staan en lopen.

Conclusie. De geboorteprevalentie van NBD in 1997-1998 was lager dan in 1994-1996; het verschil was niet statistisch significant.

zuur per dag, wordt aanbevolen dagelijks een vitaminepreparaat met 0,4 mg foliumzuur te gebruiken.

In het najaar van 1995 is een landelijke en regionale voorlichtingscampagne ter bevordering van foliumzuurgebruik gehouden. Eén jaar na de voorlichtingscampagne (najaar 1996) had 77% van de ondervraagde zwangere vrouwen voor de laatste menstruatie van foliumzuurgebruik gehoord en had 21% van de respondenten foliumzuur gedurende de aanbevolen periode gebruikt.¹⁰ Eind 1998 bleek in Noord-Nederland 62,5% van de respondenten foliumzuur gedurende een periode rond de conceptie te hebben gebruikt,¹¹ en had 35,5% van de respondenten foliumzuur gedurende de aanbevolen periode gebruikt.

Nu het periconceptioneel gebruik van foliumzuur na de voorlichtingscampagne aanzienlijk is toegenomen, rees de vraag of hierdoor het aantal kinderen geboren met een NBD is gedaald. Een eventuele daling in de geboorteprevalentie is vanaf eind 1996 te verwachten. Ons onderzoek richtte zich op de vraag of dat inderdaad zo was. Hiervoor gebruikten wij gegevens over de

TNO Preventie en Gezondheid, divisie Jeugd, Postbus 2215, 2301 CE Leiden.

Mw.K.M.van der Pal-de Bruin, epidemioloog; mw.S.E.Buitendijk, arts-epidemioloog; dr.R.A.Hirasing en mw.dr.A.L.den Ouden, kinderartsen-epidemiologen.

Correspondentieadres: mw.K.M.van der Pal-de Bruin (km.vanderpal@pg.tno.nl).

geboorteprevalentie van NBD van 1994-1998 van het Nederlands Signalerings Centrum Kindergeneeskunde (NSCK). Tevens geven wij een overzicht van het verwachte klinische beeld bij de gemelde kinderen met NBD.

METHODE

Het NSCK is een activiteit van de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde en is ondergebracht bij TNO Preventie en Gezondheid. Maandelijks stuurt het NSCK een meldingskaart aan alle kinderartsen in algemene ziekenhuizen (n = 380) en aan contactpersonen in academische ziekenhuizen (n = 79). Er wordt gevraagd of de afgelopen maand één van de op de signaleringskaart vermelde aandoeningen is gezien. De melder stuurt het kaartje retour met 'geen melding' of met de initialen en de geboortedatum van het betreffende kind. Het NSCK stuurt bij melding de geanonimiseerde patiëntgegevens door naar de deelonderzoeker van het betreffende ziektebeeld. De deelonderzoeker stuurt enkele maanden na de melding een korte vragenlijst of een verzoek om een geanonimiseerde ontslagbrief aan de meldende kinderarts. Zo wordt voor ieder kind inzicht verkregen in het klinische beeld en de prognose ten aanzien van zitten, staan en lopen. Indien het kind is overleden, wordt gevraagd naar de prognose voor zitten, staan en lopen toen het kind leefde. Doordat er enige tijd zit tussen de melding en het versturen van de vragenlijst wordt ook inzicht in de sterfte in de eerste maanden na de geboorte verkregen.

Sinds eind 1993 worden kinderen met een NBD geregistreerd in het NSCK. In algemene ziekenhuizen is de kinderarts doorgaans de melder. In de academische ziekenhuizen is de melder de kinderarts of de -neuroloog die verbonden is aan het team voor spina bifida. Kinderen met spina bifida geboren in een algemeen ziekenhuis worden meestal doorverwezen naar een academisch ziekenhuis waar het team voor spina bifida de behandeling overneemt. Dubbele meldingen komen daarvoor geregeld voor.

Om kinderen die dubbel gemeld worden te herkennen, worden enkele identificerende gegevens (initialen, geslacht, geboortedatum, en de cijfers van de postcode)

gevraagd. Tevens wordt gevraagd de diagnose en de lokalisatie van de afwijking te vermelden. Deze is onderverdeeld in anencefalie, encefalocele, meningomyelocele, meningocele en 'overige vormen'. Voor het bepalen van de ernst van de afwijking wordt het voorkomen van al bij de geboorte aanwezige gevolgen zoals hydrocefalus en kyfose genoteerd en wordt de prognose ten aanzien van de verwachte handicap gevraagd. Tenslotte wordt geïnformeerd of het kind nog in leven is op het tijdstip van melding bij het NSCK.

Vanaf 1993 registreerden alle spina-bifidateams van de academische ziekenhuizen kinderen met NBD. Meldingen van anencefalie (n = 14) zijn uitgesloten omdat deze kinderen slechts sporadisch levend geboren worden en alleen levendgeborenen in het NSCK worden geregistreerd.

Wij verzamelden gegevens vanuit het bestand van de NSCK. De geboorteprevalentie van levendgeborenen met NBD werd berekend door het aantal kinderen gemeld in het NSCK te delen door het totale aantal levendgeborenen in dat jaar.¹² De 95%-betrouwbaarheidsintervallen werden gebaseerd op een Poisson-verdeling.

RESULTATEN

In de periode 1994-1998 waren 525 meldingen verkregen over 414 in die periode geboren kinderen, 164 jongens en 191 meisjes. Bij 59 kinderen was het geslacht niet gemeld. In tabel 1 is de verdeling van de meldingen over algemene ziekenhuizen en spina-bifidateams gepresenteerd. In 1995 waren de meeste meldingen (n = 103) ontvangen. De overige jaren varieerde het aantal meldingen tussen de 73 en 83. Er waren 31 kinderen (7,5%) gemeld door algemene ziekenhuizen waar het kind na de geboorte wegens NBD was opgenomen met een zo slechte gezondheid dat het kind op korte termijn zou overlijden waarop werd besloten het kind niet over te plaatsen naar een ziekenhuis met een spina-bifidateam. Er waren 243 kinderen met spina bifida (58,7%) alleen door een spina-bifidateam gemeld, 94 kinderen (22,7%) door een spina-bifidateam en een algemeen ziekenhuis en 36 kinderen (8,7%) door een algemeen ziekenhuis waarbij het kind nog in leven was. Deze laatste groep

TABEL 1. Aantal (%) levendgeborenen kinderen met neuralebuisdefecten die waren gemeld bij het Nederlands Signalerings Centrum Kindergeneeskunde in 1994-1998

gemeld vanuit*	1994	1995	1996	1997	1998
algemeen ziekenhuis					
bij melding reeds overleden	8 (10,0)	6 (5,8)	7 (8,4)	4 (5,5)	6 (8,0)
bij melding nog in leven	9 (11,3)	9 (8,7)	4 (4,8)	6 (8,2)	8 (10,7)
bij melding onbekend nog in leven	4 (5,0)	3 (2,9)	1 (1,2)	1 (1,4)	1 (1,3)
algemeen ziekenhuis en team voor spina bifida	20 (25,0)	30 (29,1)	17 (20,5)	16 (21,9)	11 (14,7)
alleen team voor spina bifida	39 (48,8)	55 (53,4)	54 (65,1)	46 (63,0)	49 (65,3)
totaal	80 (100,0)	103 (100,0)	83 (100,0)	73 (100,0)	75 (100,0)
totaal aantal levendgeborenen ¹²	195 611	190 513	189 521	192 443	199 408
geboorteprevalentie per 10 000 levendgeborenen	4,1	5,4	4,4	3,8	3,8

*Er werden 111 dubbelmeldingen voor de analyses samengevoegd.

TABEL 2. Verschijningsvormen van neuralebuisdefecten bij 313* levendgeboren kinderen die waren gemeld bij het Nederlands Signalerings Centrum Kindergeneeskunde in 1994-1998

verschijningsvorm	1994	1995	1996	1997	1998
encefalocoele	4 (5,7)	5 (7,4)	2 (3,4)	2 (3,2)	4 (6,6)
spina bifida					
meningomyelocoele	57 (79,2)	49 (72,1)	47 (81,0)	50 (74,6)	54 (81,8)
meningocele	9 (12,5)	9 (13,2)	6 (10,3)	12 (17,9)	3 (4,5)
anders	2 (2,8)	5 (7,4)	3 (5,2)	3 (4,5)	5 (7,6)
totaal	72 (100,0)	68 (100,0)	58 (100,0)	67 (100,0)	66 (100,0)

*Bij nog 83 kinderen was de verschijningsvorm niet vermeld.

had ook door een spina-bifidateam gemeld moeten worden. Tenslotte waren 10 kinderen door een algemeen ziekenhuis gemeld, waarbij niet was aangegeven of het kind nog leefde.

De geboorteprevalentie van spina bifida varieerde sterk over de verschillende jaren (tabel 1). In 1995 was de geboorteprevalentie het hoogst met 5,4 per 10.000 levendgeborenen. In 1997 en 1998 was de geboorteprevalentie het laagst met 3,8 per 10.000 levendgeborenen. In 1994-1996 was de geboorteprevalentie 4,6 per 10.000 levendgeborenen (95%-betrouwbaarheid (95%-BI): 3,7-5,6) en in 1997-1998 3,8 per 10.000 levendgeborenen (95%-BI: 2,9-4,6); het verschil tussen de 2 perioden was niet statistisch significant.

In tabel 2 is een overzicht van gemelde diagnoses weergegeven. Bijna alle meldingen (95%) betroffen kinderen met een vorm van spina bifida. De diagnose 'meningomyelocoele' was het vaakst (n = 257) gesteld. De verdeling van de diagnoses over de periode 1994-1998 was nagenoeg gelijk.

De morbiditeit en de prognose ten aanzien van zitten, staan en lopen bij kinderen met meningomyelocoele worden in tabel 3 gepresenteerd. Een hydrocefalus was geconstateerd bij 218 (84,8%) van de 257 kinderen met meningomyelocoele; bij 116 van de 257 (45,1%) was een drain geplaatst. Een kyfose was bij 49 (19,1%) kinderen vastgesteld. Bij 105 (40,9%) kinderen was de verwachting dat zij niet zouden kunnen zitten, staan en lopen.

De morbiditeit en de prognose waren voor kinderen die al waren overleden slechter dan voor kinderen die tijdens de melding in leven waren. Overleden kinderen hadden vaker een hydrocefalus (90,6% van de overledenen versus 81,4% van de overlevenden) en bij 64,6% van de reeds overleden kinderen had men de verwachting gehad dat zij niet zouden kunnen zitten, staan en lopen.

BESCHOUWING

Om te weten of er sinds de invoering van het foliumzuuradvies minder kinderen met een NBD geboren worden, werd de trend in NBD in de periode 1994-1998 bestudeerd. De geboorteprevalentie in de periode 1997-1998 was lager dan in de periode 1994-1996 (respectievelijk 3,8 en 4,6 per 10.000 levendgeborenen). Dit verschil was niet statistisch significant: de 95%-betrouwbaarheidsintervallen overlaptten elkaar. De morbiditeit

en de prognose waren voor al overleden kinderen slechter dan voor kinderen die tijdens de melding nog in leven waren.

Jaarlijks waren 73-103 kinderen met een NBD geregistreerd. Dit waren alleen kinderen die door de kinderarts waren gezien. Naar schatting wordt circa 25% van de kinderen die gezien zijn door de kinderartsen niet aangemeld.^{7,13} Kinderen die niet door de kinderarts worden behandeld, bijvoorbeeld omdat zij voor of direct na de geboorte overleden, waren niet in het NSCK geregistreerd. Ook werden zwangerschapsafbrekingen vanwege NBD niet opgenomen in het NSCK. Op basis van gegevens van de 'European registration of congenital anomalies and twins' (EUROCAT) voor Noord-Nederland¹⁴ leek er geen toename te zijn van het aantal zwangerschapsafbrekingen voor NBD sinds het foliumzuuradvies waardoor, naar verwachting, het beloop van de geboorteprevalentie niet wordt beïnvloed. Ook was de manier van rapporteren niet veranderd. De gegevens van het NSCK waren daardoor bruikbaar voor het bestuderen van het beloop van de geboorteprevalentie. Omdat doodgeborenen en zwangerschapsafbrekingen buiten beschouwing bleven, representeren de gegevens echter niet de totale geboorteprevalentie van NBD (levend- en doodgeborenen en zwangerschapsafbrekingen).

Tot enkele jaren geleden was de enige mogelijkheid van preventie het aanbieden van prenataal onderzoek, dat in Nederland voornamelijk werd geboden aan vrouwen met verhoogd risico op een kind met een NBD. Hierbij wordt niet het ontstaan van een NBD voorkó-

TABEL 3. Vroege sterfte, morbiditeit en prognose bij 257 kinderen (%) met meningomyelocoele die waren gemeld bij het Nederlands Signalerings Centrum Kindergeneeskunde in 1994-1998

	totaal	overleden	in leven
hydrocefalus	218 (84,8)	87 (90,6)	131 (81,4)
gedraineerd	116 (45,1)	12 (12,5)	104 (64,6)
kyfose	49 (19,1)	34 (35,4)	15 (9,3)
prognose mobiliteit			
kan niet zitten, staan of lopen	105 (40,9)	62 (64,6)	43 (26,7)
kan alleen zitten	80 (31,1)	28 (29,2)	52 (32,2)
kan zitten en staan	49 (19,1)	5 (5,2)	44 (27,3)
kan zitten, staan en lopen	23 (8,9)	1 (1,0)	22 (13,7)
totaal	257 (100,0)	96 (100,0)	161 (100,0)

men, maar kan aanstaande ouders de mogelijkheid worden geboden de zwangerschap af te breken.

De mogelijkheid van primaire preventie kwam beschikbaar toen overtuigend werd aangetoond dat periconceptioneel foliumzuurgebruik het risico op een kind met een NBD met 60-70% vermindert.^{7,8} Indien alle vrouwen met zwangerschapswens foliumzuur gedurende de aanbevolen periode zouden gebruiken, zouden jaarlijks nog circa 100 kinderen met een NBD worden geboren, van wie ongeveer de helft levendgeborenen met spina bifida. Dit optimale gebruik is in de praktijk niet haalbaar. Een vrouw is soms sneller zwanger dan verwacht, waardoor nog niet was gestart met foliumzuurgebruik; ook blijft een zwangerschap soms lang uit, waardoor gestopt wordt met dit gebruik. Daarnaast is bekend dat het invoeren van nieuwe gedragsmaatregelen tijd kost en dat niet iedereen zijn of haar gedrag zal aanpassen. Op basis van deze overwegingen was het doel van de landelijke en regionale voorlichtingscampagne dat 46% van de vrouwen met zwangerschapswens foliumzuur in de aanbevolen periode gebruikt en dat de geboorteprevalentie van NBD met zo'n 30% (46% gebruik maal 60-70% risicoreductie) zou afnemen. Helaas is deze doelstelling betreffende het gebruik van foliumzuur niet gehaald. Hoewel in het genoemde onderzoek een jaar na de voorlichtingscampagne 53,5% van de respondenten foliumzuur had gebruikt, had slechts 21% dat in de aanbevolen periode gedaan.¹⁰ Als dit percentage representatief is voor Nederland, kan een reductie in de geboorteprevalentie van NBD van 13% (21% gebruik maal 60-70% risicoreductie) worden verwacht. Deze daling lijkt ook inderdaad aanwezig te zijn in het NSCK. De geboorteprevalentie in 1997-1998 was immers lager dan die in 1994-1996 (3,8 versus 4,6 per 10.000 levendgeborenen). De 95%-betrouwbaarheidsintervallen vertonen echter een dusdanige overlap dat een langere tijd van surveillance nodig is om een eventuele statistisch significante daling aan te kunnen tonen.

Het foliumzuurgebruik door vrouwen met zwangerschapswens lijkt toe te nemen. Eind 1998 was het gebruik van foliumzuur in Noord-Nederland gestegen tot 62,5% en was het gebruik van foliumzuur gedurende de aanbevolen periode toegenomen tot 35,5%.¹¹ Het aantal zwangeren dat foliumzuur gebruikt, is nu in een versnelling gekomen en bevindt zich in het stijgende deel van de S-curve, een patroon dat bij gedragsverandering vaker wordt beschreven.¹⁵

Foliumzuurgebruik is effectief in het voorkomen van een NBD. Hierdoor worden zowel doodgeboorte en zwangerschapsafbrekingen vanwege NBD voorkomen en worden minder levendgeborenen met NBD geboren. Primaire preventie van NBD kan worden verbeterd door verdere stimulatie van periconceptioneel foliumzuurgebruik, mogelijk niet alleen door het gebruik van foliumzuurtabletten, maar ook door verrijking van voedingsmiddelen met foliumzuur zoals in de Verenigde Staten is ingevoerd. Ook wanneer het gebruik van foliumzuur rond de conceptie zo is ingeburgerd dat gebruik in de aanbevolen periode maximaal is, zullen niet alle gevallen van NBD voorkomen kunnen worden. Daarom

zal er ook in de toekomst aandacht moeten blijven voor prenatale diagnostiek. In het buitenland blijkt routinematige echografische screening een effectief middel om NBD op te sporen, zoals blijkt uit het artikel van Vos elders in dit nummer.¹⁶

Dit onderzoek was niet mogelijk geweest zonder de kinderartsen die gedurende de onderzoeksjaren elke maand consciëntieus de registratiekaarten van het Nederlands Signalerings Centrum Kindergeneeskunde (NSCK) invulden. Financiële ondersteuning voor dit project werd ontvangen van het Praeventiefonds (27-191).

ABSTRACT

Birth prevalence of neural tube defects before and after campaign for periconceptional use of folic acid

Objective. To describe the incidence and the expected clinical picture of neural tube defects (NTD) in years when periconceptional folic acid use increased.

Design. Descriptive.

Method. Data on the prevalence of NTD in the Netherlands in 1994-1998 and on the prognosis at the time of the report obtained from the Nederlands Signalerings Centrum Kindergeneeskunde (Netherlands Paediatric Spotting Centre), where all practising physicians in the Netherlands monthly report children in whom a rare disease has been diagnosed. Prevalence figures from before and after 1996 were compared, because periconceptional use of folic acid increased since late 1996.

Results. In 1994-1998, 414 children with NTD were reported, 164 boys, 191 girls and 59 unreported. The prevalence of NTD was 4.6 per 10,000 live births (95% confidence interval (CI): 3.7-5.6) compared with 3.8 per 10,000 live births (95% CI: 2.9-4.6) in the period 1997-1998. Of the 414 children, 257 had a meningomyelocele; the early mortality in this group amounted to 37%. Hydrocephalus was found in 84.8% of the infants, 40.9% of the infants were believed never be able to sit, stand, and walk.

Conclusion. The prevalence of NTD was lower in the period 1997-1998 than in the period 1994-1996 although the difference was not statistically significant.

LITERATUUR

- 1 Laurence KM, Tew BJ. Natural history of spina bifida cystica and cranium bifidum cysticum. Major central nervous system malformations in South Wales. IV. Arch Dis Child 1971;46:127-38.
- 2 Lorber J. Results of treatment of myelomeningocele. An analysis of 524 unselected cases, with special reference to possible selection for treatment. Dev Med Child Neurol 1971;13:279-303.
- 3 Ouden AL den, Hirasig RA, Buitendijk SE, Jong-van den Berg LTW de, Walle HEK de, Cornel MC. Prevalentie, klinisch beeld en prognose van neuralebuisdefecten in Nederland. Ned Tijdschr Geneesk 1996;140:2092-5.
- 4 Staal-Schreinemachers AL, Vos-Niël JME, Begeer JH. Toekomstperspectieven voor kinderen met spina bifida aperta. Ned Tijdschr Geneesk 1996;140:1268-72.
- 5 MRC Vitamin Study Research Group. Prevention of neural tube defects: results of the Medical Research Council Vitamin Study. Lancet 1991;338:131-7.
- 6 Czeizel AE, Dudas I. Prevention of the first occurrence of neural-tube defects by periconceptional vitamin supplementation. N Engl J Med 1992;327:1832-5.
- 7 Werler MM, Shapiro S, Mitchell AA. Periconceptional folic acid exposure and risk of occurrent neural tube defects. JAMA 1993; 269:1257-61.

- ⁸ Berry RJ, Li Z, Erickson JD, Li S, Moore CA, Wang H, et al. Prevention of neural-tube defects with folic acid in China. China-US Collaborative Project for Neural Tube Defect Prevention. *N Engl J Med* 1999;341:1485-90.
- ⁹ Gezondheidsraad/Voedingsraad. Vervolgadvies inzake foliumzuurvoorziening in relatie tot neuraalbuisdefecten. Den Haag: Voorlichtingsbureau voor de Voeding; 1993.
- ¹⁰ Pal-de Bruin KM van der, Walle HEK de, Jeeninga W, Rover CM de, Cornel MC, Jong-van den Berg LTW de, et al. The Dutch 'Folic Acid Campaign' – Have the goals been achieved? *Paediatr Perinatal Epidemiol* 2000;14:1111-7.
- ¹¹ Walle HEK de, Jong-van den Berg LTW de, Cornel MC. Periconceptional folic acid intake in the northern Netherlands [letter]. *Lancet* 1999;353:1187.
- ¹² Centraal Bureau voor de Statistiek. Geboorte, 1994-1998. Mndstat Bevolking 1999;35-44.
- ¹³ Conyn-van Spaendonck MAE, Suijkerbuijk AWM, Hirasings RA, Pelt W van. Pediatric surveillance van invasieve infecties door *Haemophilus influenzae* type b bij kinderen in de periode na introductie van de vaccinatie. *Ned Tijdschr Geneesk* 1995;139:885-90.
- ¹⁴ Samrén EB, Reefhuis J, Walle HEK de, Zandwijken GRJ, Koster PA de, Langendoen ESL, et al. Tables 1981-1997. EUROCAT Southwestern Netherlands, EUROCAT Northern Netherlands. Rotterdam: GGD; 1997.
- ¹⁵ Rogers EM. Diffusion of innovations. New York: The free press; 1995.
- ¹⁶ Vos JMI, Offringa M, Bilardo CM, Lijmer JG, Barth PG. Sensitieve én specifieke screening ter detectie van spina bifida door echografie in het tweede trimester; systematische review en meta-analyse. *Ned Tijdschr Geneesk* 2000;144:1736-41.

Aanvaard op 11 april 2000

Sensitieve én specifieke screening ter detectie van spina bifida door echografie in het tweede trimester; systematische review en meta-analyse

J.M.I.VOS, M.OFFRINGA, C.M.BILARDO, J.G.LIJMER EN P.G.BARTH

Spina bifida is een ernstige aangeboren aandoening, die een belangrijke oorzaak is van morbiditeit en sterfte. In dit tijdschrift werd over de periode 1993-1995 in Nederland een prevalentie van 6,4 neuralebuisdefecten (NBD's) per 10.000 levendgeborenen gerapporteerd.¹ Ongeveer 90% hiervan betreft een spina bifida.

Er zijn verschillende mogelijkheden om de prevalentie van dit ernstige ziektebeeld te doen verminderen: inname van foliumzuur rond de conceptie door de vrouw, screening van maternaal serum op alfa-foetoproteïne (MS-AFP) en echodiagnostiek. In 1988 verscheen een rapport van de Gezondheidsraad, waarin de mogelijkheden van MS-AFP-screening werden onderzocht.² Op grond van de AFP-spiegel in maternaal serum kan de kans op een NBD geschat worden, en zo nodig besloten worden tot verder onderzoek en uiteindelijk tot eventueel het afbreken van de zwangerschap. Deze vorm van screening is in Nederland echter niet ingevoerd.

De andere mogelijkheid om prenataal spina bifida op te sporen, is echografisch onderzoek in het tweede trimester. De echografische diagnostiek van NBD's is in de loop der jaren makkelijker geworden door een verbetering van de apparatuur, door toenemende ervaring onder echoscopisten, door het gebruik van protocollen voor systematisch anatomisch onderzoek en door de introductie van de cerebrale tekenen ('banana sign' en 'lemon sign'); dat zijn echografische kenmerken die wij-

Zie ook de artikelen op bl. 1709 en 1732.

SAMENVATTING

Doel. Evaluatie van het onderscheidend vermogen van echografie in het tweede trimester voor de detectie van spina bifida.

Opzet. Systematisch literatuuroverzicht en meta-analyse.

Methoden. In *Medline* en *Embase* werd gezocht naar prospectief onderzoek bij een algemene zwangere populatie. Daarnaast werd gezocht in de *Cochrane Library*, werden de referenties van gevonden artikelen, recente overzichtsartikelen en relevante rapporten gecontroleerd, en werd retrograad in de Science Citation Index gezocht. Gevonden abstracts werden door 2 beoordelaars onafhankelijk van elkaar getoetst aan van tevoren vastgestelde selectiecriteria. Geïnccludeerde onderzoeken werden door 3 beoordelaars onafhankelijk van elkaar beoordeeld op methodologische kwaliteit en toepasbaarheid. De gegevens over het onderscheidend vermogen werden getoetst op heterogeniteit. Indien mogelijk werden vervolgens gepoolde waarden voor sensitiviteit en specificiteit berekend.

Resultaten. Er werden 13 onderzoeken ingesloten. De specificiteit was in alle onderzoeken bijna 100%. De sensitiviteit varieerde van 40 tot 100%. De samengevatte puntschatting voor de sensitiviteit was 71%; 95%-betrouwbaarheidsinterval: 59-81.

Conclusie. Echografie in het tweede trimester is een specifiek onderzoek voor de detectie van spina bifida: 7 van de 10 defecten kunnen prenataal gedetecteerd worden en er worden weinig fout-positieve bevindingen gedaan. Echografische screening zou kunnen bijdragen aan een belangrijke reductie van het aantal kinderen dat wordt geboren met spina bifida.

Academisch Medisch Centrum/Emma Kinderziekenhuis, Postbus 22.700, 1100 DE Amsterdam.

Afd. Kindergeneeskunde: mw.J.M.I.Vos, student geneeskunde; dr.M. Offringa, kinderarts-epidemioloog; prof.dr.P.G.Barth, kinderneuroloog.

Afd. Gynaecologie en Verloskunde: mw.dr.C.M.Bilardo, gynaecoloog. Afd. Klinische Epidemiologie en Biostatistiek: J.G.Lijmer, arts-epidemioloog.

Correspondentieadres: dr.M.Offringa (m.offringa@amc.uva.nl).

zen op een NBD.³ In vele landen lopen preventie- en screeningprogramma's gericht op NBD's, waarbij echografie in het tweede trimester verricht wordt, en waarmee de prevalentie van spina bifida bij de geboorte regionaal flink is afgenomen.⁴ Hiermee bestaat in Neder-