

RIVM Rapport 270032003/2007

Kinderwens van consanguïne ouders: risico's en erfelijkheidsvoorlichting

A.J.M. Waelput
P.W. Achterberg

Contact:
A.J.M. Waelput
Centrum Volksgezondheid Toekomst Verkenningen
adja.waelput@rivm.nl

Dit onderzoek werd verricht in opdracht van ministerie van VWS, in het kader van RIVM project 270032: Kennisintegratie rond zwangerschap en geboorte.

© RIVM 2007

Delen uit deze publicatie mogen worden overgenomen op voorwaarde van bronvermelding: 'Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM), de titel van de publicatie en het jaar van uitgave'.

Rapport in het kort

Kinderwens van consanguïne ouders: risico's en erfelijkheidsvoorlichting

Bloedverwantschap tussen ouders (consanguïniteit) is één van de risicofactoren die de kans op aangeboren aandoeningen verhogen. Andere risicofactoren zijn bijvoorbeeld moederschap op oudere leeftijd, diabetes bij de moeder of erfelijke aandoeningen in de familie.

Kinderen van consanguïne ouders hebben vooral een verhoogde kans op zeer zeldzame autosomaal recessieve aandoeningen. Deze groep zeldzame aandoeningen maakt een zeer klein deel uit van het totale aantal aangeboren aandoeningen. Een (beperkt) deel van deze aandoeningen leidt tot sterfte, het risico hierop is het grootst in het eerste levensjaar.

In absolute aantallen is het aandeel van met consanguïniteit samenhangende aandoeningen in de perinatale en zuigelingensterfte zeer gering. Over de ziektelast door autosomaal recessieve aandoeningen, wanneer geen sprake is van sterfte, zijn geen goede cijfers beschikbaar.

Er zijn geen goede representatieve cijfers over het vóórkomen van consanguïniteit in Nederland. Uit incidentele en soms indirecte gegevens valt af te leiden dat huwelijken tussen verwanten in Nederland waarschijnlijk het meest frequent vóórkomen in de Turkse en Marokkaanse bevolkingsgroepen en in kleine religieuze gemeenschappen.

Hoewel de absolute aantallen klein zijn, hebben de betreffende aandoeningen een grote impact op de getroffen families. De aandacht voor tijdige opsporing en advisering over genetische risico's, waaronder consanguïniteit en het risico binnen specifieke bevolkingsgroepen op minder zeldzame autosomaal recessieve aandoeningen (zoals erfelijke bloedarmoede), neemt toe. Idealiter zou ieder aanstaand ouderpaar, bij voorkeur vóór een zwangerschap, zich moeten kunnen laten informeren over een eventueel verhoogde kans op een kind met een aangeboren aandoening en over mogelijkheden voor preventie.

Trefwoorden:

Perinatale gezondheid; risicofactoren; consanguïniteit; bloedverwantschap; aangeboren aandoeningen; erfelijkheidsvoorlichting.

Abstract

Desire to have children in consanguineous parents: risks and genetic counseling

Marriage between close biological kin (consanguineous marriage) is one of the factors that increase the risk of congenital disorders. Other factors are, for instance, advanced maternal age, diabetes in pregnant women or previous genetic diseases in the family.

Children of consanguineous couples are especially at risk for very rare autosomal recessive disorders. The contribution of these very rare disorders to the total amount of birth defects and/or genetic diseases is very small, however. A limited number of children with an autosomal recessive disorder will die from the disorder, with the highest risk on mortality in their first year of life.

In absolute numbers the contribution of autosomal recessive disorders to perinatal and infant mortality in the Netherlands is very low. No reliable information is available on the burden of disease by the autosomal recessive disorders that do not lead to mortality.

There are no representative data available on the prevalence of consanguinity in the Netherlands. By using incidentally available and sometimes indirect information it may be concluded that consanguinity is more common in the Turkish and Moroccan population and in some small religious groups in the Netherlands.

Although the absolute numbers are small, these specific disorders do have a large impact on the affected families. There is increased awareness of the need for timely counseling and screening for genetic risks, including consanguinity and the risk within specific parts of the population on less rare autosomal recessive disorders (such as hereditary anaemia). Ideally, all parents-to-be should, preferably before a pregnancy, have access to counseling on increased risks of having a child with a genetic disorder and on possible preventive measures.

Key words:

Perinatal health; risk factors; consanguinity; kinship; birth defects; genetic counseling.

Inhoud

1.	Inleiding en werkwijze	6
1.1	Aanleiding	6
1.2	Doelstelling/opdracht aan RIVM	6
1.3	Werkwijze en opbouw rapportage	6
2.	Consanguïniteit: achtergronden en situatie in Nederland	8
2.1	Het vóórkomen van consanguïniteit	8
2.2	Consanguïniteit in Nederland	10
2.3	Conclusie	11
3.	Reproductieve gevolgen van consanguïniteit	12
3.1	Gemeenschappelijke voorouder	12
3.2	Consanguïniteit en autosomaal recessieve aandoeningen	13
3.3	Fertiliteit	14
3.4	Aangeboren aandoeningen	15
3.5	Aangeboren aandoeningen en consanguïniteit in Nederland	17
3.6	Conclusie	21
4.	Preventie en begeleiding	23
4.1	Omgaan met genetische risico's: counseling, onderzoek en keuzes	23
4.2	Bestaande en gewenste voorlichting en zorg	25
4.3	Wat is de huidige praktijk?	28
5.	Conclusies en aanbevelingen	29
5.1	Conclusies	29
5.2	Discussie	30
	Literatuur	31
Bijlage 1	Afkortingen	35
Bijlage 2	Verklarende woordenlijst	36
Bijlage 3	Kamervragen 2002/3	38

1. Inleiding en werkwijze

1.1 Aanleiding

Tijdens het Algemeen Overleg over perinatale sterfte is onder meer de mogelijke invloed van huwelijken¹ tussen bloedverwanten (consanguïniteit) op perinatale sterfte besproken (Tweede Kamer, 2006a). Naar aanleiding van dit debat heeft de minister de Tweede Kamer toegezegd het RIVM literatuuronderzoek te laten doen naar de risico's van huwelijken tussen bloedverwanten (Tweede Kamer, 2006b).

De mogelijke gevolgen van consanguïniteit op aangeboren aandoeningen of perinatale- of zuigelingensterfte hebben eerder tot Kamervragen geleid. Eind 2002 en eind 2003 hebben de ministers van VWS en voor Vreemdelingenzaken en Integratie Kamervragen beantwoord over de hogere kans op sterfte onder kinderen van Marokkaanse en Turkse afkomst en over consanguïniteit (zie Bijlage 3).

1.2 Doelstelling/opdracht aan RIVM

Het RIVM is gevraagd in kaart te brengen wat de risico's zijn van huwelijken tussen bloedverwanten voor de gezondheid van hun kinderen. Deze vraag is uitgewerkt in een aantal deelvragen:

- Hoe hoog is de bijdrage van consanguïne huwelijken aan de perinatale en zuigelingensterfte in Nederland?
- Met welke maatregelen zijn de risico's van consanguïne huwelijken gunstig te beïnvloeden?
- Welke maatregelen worden al genomen, of zijn in ontwikkeling?

Dit rapport is een van een serie van drie, die de minister heeft toegezegd aan de Tweede Kamer. De andere twee briefrapporten gaan over perinatale zorg en gezondheid bij allochtonen en de recente trends in de perinatale sterfte (Waelput en Achterberg, 2007; Achterberg en Waelput, 2007).

1.3 Werkwijze en opbouw rapportage

Voor de beantwoording van de vraag is een aantal aspecten uit de eerdere antwoorden opnieuw bestudeerd en daar waar mogelijk aangevuld met recentere informatie. Voor de eerste deelvraag is gezocht naar internationale overzichtartikelen over consanguïniteit, naar onderzoeksresultaten en statistische informatie uit Nederland over aangeboren aandoeningen bij kinderen van allochtone afkomst en naar informatie over relatievorming onder Turkse en Marokkaanse jongeren.

¹ Om pragmatische redenen is gekozen voor gebruik van de term 'huwelijk' om de verbintenis tussen de biologische ouders van het kind aan te duiden.

Voor de tweede en derde deelvraag is gebruikgemaakt van beschrijvingen van projecten op het gebied van erfelijkheid, speciaal gericht op allochtonen, richtlijnen van beroepsbeoefenaren in de genetische, perinatale en jeugdzorg en internetsites met erfelijkheidsvoorlichting.

Voor deze rapportage hebben we dankbaar gebruikgemaakt van recente gegevens van enkele onderzoekers. Ernst-Jan Troe, onderzoeker bij de Generation R-studie (Rotterdam), heeft gegevens verstrekt over het percentage consanguïne partners per herkomstgroep onder de deelnemers aan dit onderzoek. Hermien de Walle, projectleider van EUROCAT Noord Nederland, heeft een geactualiseerd overzicht gegeven van het aantal bij hen geregistreerde kinderen met aangeboren aandoeningen naar consanguïniteit. Alan Bittles, directeur van het centrum voor humane genetica in Perth (Australië) en expert op het terrein van consanguïniteit, heeft ons een nieuwe figuur met mondiale percentages van consanguïne huwelijken gestuurd. Martina Cornel, hoogleraar Community Genetics aan het VU Medisch Centrum (afd. Klinische Genetica/EMGO), heeft een concept van deze rapportage van zeer nuttig commentaar voorzien.

Hoofdstuk 2 geeft een beeld van het percentage consanguïne relaties en wat daarover bekend is voor Nederland. Hoofdstuk 3 begint met een korte inleiding over genetische mechanismen en overerving van erfelijke eigenschappen. Vervolgens worden de reproductieve risico's en gezondheidseffecten van consanguïniteit beschreven. In dit hoofdstuk wordt een schets gegeven van wat er bekend is over de situatie in Nederland. In hoofdstuk 4 komen mogelijke preventieve maatregelen aan bod en wordt beschreven welke maatregelen genomen worden of in ontwikkeling zijn. Hoofdstuk 5 vat de conclusies samen.

2. Consanguïniteit: achtergronden en situatie in Nederland

Consanguïniteit of bloedverwantschap verwijst naar een huwelijk tussen twee familieleden. In de meeste gevallen gaat het om neef-nicht huwelijken, in mindere mate om huwelijken tussen oom en nicht. Als de familierelatie verder weg is dan achterneef-achternicht, wordt niet van consanguïniteit gesproken.

Voor veel groepen is een huwelijk tussen verwanten onderdeel van het gangbare sociale en culturele leven. Veelgenoemde motieven voor huwelijken tussen verwanten zijn dat het leidt tot hechtere familiebanden, dat het makkelijker is om in de eigen groep een partner te vinden, dat het tot betere relaties leidt of tot meer status voor de vrouw binnen haar schoonfamilie en dat het een betere garantie is voor de (mantel)zorg voor ouderen. Ook wordt gesteld dat er in dergelijke situaties meer gelegenheid is om kinderen met een handicap op te vangen (Modell en Darr, 2002).

Bekend is dat aangeboren aandoeningen vaker vóórkomen bij kinderen uit consanguïne huwelijken (zie hoofdstuk 3). Vanwege de genoemde culturele en sociale redenen voor een huwelijk tussen bloedverwanten is de Wereldgezondheidsorganisatie (WHO) van mening dat ontmoediging van huwelijken tussen bloedverwanten ongepast en ongewenst is. De WHO beveelt aan om te investeren in de identificatie en genetische voorlichting van groepen met een verhoogd risico (Modell en Darr, 2002).

Intermezzo 1: normen op het gebied van consanguïniteit en erfelijke risico's

Internationale mensenrechten spreken zich uit tegen een verbod op neef-nicht huwelijken. De Algemene Vergadering van de Unesco heeft in 1997 een Universele Verklaring over het Menselijk Genoom en de Mensenrechten aanvaard. Deze Verklaring verbiedt elke vorm van discriminatie op grond van genetische kenmerken (Bittles, 2003a).

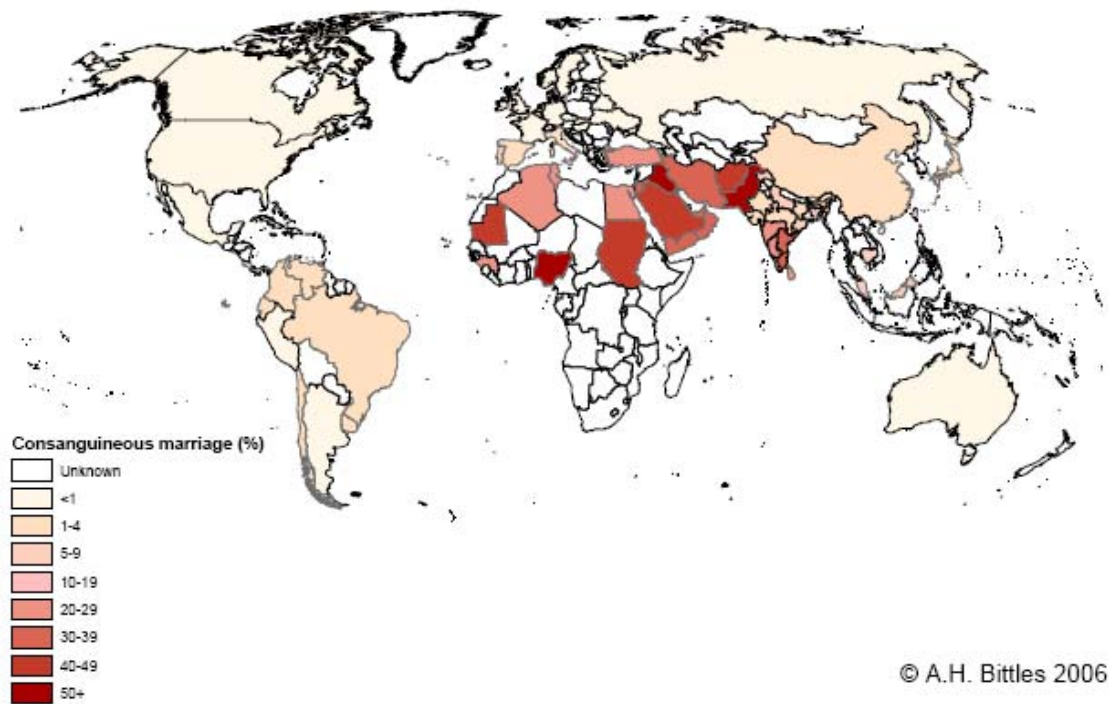
In hoofdstuk 3 worden de mogelijke gevolgen van consanguïniteit voor het nageslacht besproken. In dit hoofdstuk bespreken we eerst wat er bekend is over het vóórkomen van consanguïniteit, met de nadruk op de Nederlandse situatie.

2.1 Het vóórkomen van consanguïniteit

Naar schatting leeft wereldwijd 20% van de bevolking in een omgeving waar huwelijken tussen bloedverwanten gewenst zijn. Geschat wordt dat wereldwijd 8,5% van de kinderen consanguïne ouders heeft (Modell en Darr, 2002). De spreiding is groot, met gebieden waar consanguïniteit tamelijk veel vóórkomt en gebieden waar het uitzonderlijk is (zie Figuur 1).

Consanguïne huwelijken worden in sommige bevolkingsgroepen of gemeenschappen rigoureuus vermeden. Andere groepen hebben juist een sterke voorkeur voor huwelijken tussen bloedverwanten, zoals het Midden-Oosten, grote delen van Azië, bij een aantal stammen in het sub-Saharadeel van

Afrika en onder specifieke groepen zoals de Irish Travellers², de Zoroastrians³ en sommige Joodse gemeenschappen. In deze regio's en groepen maken consanguïne huwelijken ongeveer 20-50% uit van alle huwelijken (Bittles, 2003b). In Marokko is ongeveer 30% van de huwelijken een huwelijk tussen bloedverwanten, in Turkije ongeveer 23% (Van Haelst et al., 2001).



Figuur 1: Percentage consanguïne huwelijken wereldwijd (www.consang.net)

Het vóórkomen van consanguïniteit is niet beperkt tot één religie: zowel binnen de islam als binnen delen van het Jodendom, boeddhisme, confucianisme en zoroastrianisme bestaat een voorkeur voor huwelijken tussen bloedverwanten. Binnen het christendom bestaan verschillende richtingen. Binnen het protestantisme is consanguïniteit nooit verboden geweest, binnen de rooms-katholieke kerk is er kerkelijke dispensatie nodig voor een huwelijk tussen bloedverwanten, binnen de orthodox katholieke kerk is een dergelijk huwelijk verboden. Ook binnen het hindoeïsme komen naast elkaar zowel voorkeuren als verboden op consanguïniteit voor (Bittles, 2003a).

² Irish Travellers of Pavee: een nomadische bevolkingsgroep van Ierse herkomst, die in Ierland (23.000 mensen), Groot-Brittannië (15.000) en de Verenigde Staten leeft (7.000) (<http://en.wikipedia.org>).

³ Zoroastrianisme: een geloofsgemeenschap (ongeveer 100.000 mensen) van Perzische afkomst, die in India (70%), Pakistan, Sri Lanka (samen 5%) en elders woont (25%) (<http://en.wikipedia.org>).

2.2 Consanguïniteit in Nederland

Tot 1994 werd in Nederland via huwelijkstelkaarten geregistreerd of er bloedverwantschap bestond tussen de aanstaande echtgenoten. Sindsdien wordt niet meer geregistreerd of (aanstaande) echtgenoten verwant zijn aan elkaar. Daarom is onbekend hoeveel van alle huwelijken in Nederland gesloten worden tussen verwanten. Uit onderzoeken zijn incidenteel gegevens beschikbaar over specifieke groepen of cohorten.

Huwelijken binnen bevolkingsgroepen met hoger percentage consanguïne huwelijken

Figuur 1 toont de wereldwijde verdeling van consanguïne huwelijken, met een hoog percentage in onder andere Turkije en Marokko. In Nederland trouwt ongeveer 90% van de Turken en Marokkanen met iemand uit de eigen herkomstgroep (SCP et al., 2005). Ongeveer 60% van de huwelijkspartners is vanuit het land van herkomst naar Nederland gekomen (Hooghiemstra, 2003; SCP et al., 2005). In de loop van de tijd zijn de argumenten voor een huwelijk met een partner uit het herkomstland veranderd. Vóór 1975 werden deze huwelijken voornamelijk gesloten met het oog op terugkeer naar het herkomstland. Na 1975 waren de slechte economische ontwikkeling in de landen van herkomst en de beperking van de migratiemogelijkheden doorslaggevend. Sinds 1990 spelen seksespecifieke ontwikkelingen in de integratie een rol (Hooghiemstra, 2003). Onbekend is hoe vaak er bij de huwelijken met partners uit het herkomstland sprake is van huwelijken tussen bloedverwanten (Van Haelst et al., 2001). Vanwege de grote regionale verschillen in het percentage consanguïne huwelijken is hiervan geen schatting te maken.

Het percentage consanguïne huwelijken in Nederland is in de periode 1906 tot 1982 gedaald. In de jaren 1980-1982 werden er 169 huwelijken tussen bloedverwanten gesloten (0,6 per duizend). Bij 143 van deze huwelijken was sprake van een neef-nicht huwelijk. Consanguïne huwelijken kwamen vaker voor in kleine en relatief gesloten, vaak religieuze gemeenschappen. Het percentage consanguïne huwelijken was het hoogst in Drenthe en Zeeland (Van Straaten, 1986).

Consanguïniteit in de grote steden

In Rotterdam en Amsterdam worden twee langlopende onderzoeken uitgevoerd. Zwangeren en hun kinderen worden gevolgd van zwangerschap tot jongvolwassenheid (20 jaar). Het Generation R-onderzoek in Rotterdam (www.generationR.nl) volgt de ontwikkeling van 10.000 kinderen uit Rotterdam die tussen 2002 en 2005 zijn geboren (Hofman et al., 2004; Jaddoe et al., 2006). Voor het Amsterdam Born Children and their Development (ABCD)-onderzoek zijn tussen januari 2003 en maart 2004 alle Amsterdamse zwangeren benaderd (www.abcd-study.nl). Ruim 8.000 vrouwen hebben hier aan meegewerkt.

Beide studies richten zich onder andere op de vraag waarom de perinatale gezondheid van allochtone moeders en hun kinderen minder goed is dan van autochtone moeders en hun kinderen. Om eventuele verschillen in de gezondheid en ontwikkeling van kinderen te kunnen verklaren, is in beide onderzoeken gevraagd naar de achtergrondkenmerken van de zwangeren. Bloedverwantschap is een van de nagevraagde kenmerken.

Waar eerder werd geschat dat ongeveer een kwart tot een derde van de Turken en Marokkanen een neef-nicht huwelijk heeft gesloten (Sijses 2003; Schulpen, 2006), lag dit percentage bij de Turkse en Marokkaanse ouders in het Generation R-onderzoek op ongeveer 12% (zie Tabel 1). In totaal is bijna

een kwart van de Turken en Marokkanen in het onderzoek getrouwd met een familielid. In het onderzoek zijn hoger opgeleide Turken en Marokkanen mogelijk enigszins oververtegenwoordigd, wat enige onderschatting kan geven van het percentage consanguïne huwelijken (persoonlijke communicatie Troe). Binnenkort verschijnt een artikel met een nadere analyse van de zwangerschapsgeschiedenissen bij consanguïne paren (persoonlijke communicatie, Troe 2006).

Tabel 1: Percentage vrouwen met een consanguïne partner per herkomstgroep onder de (7.683) deelnemers aan het Generation R-onderzoek (persoonlijke communicatie Troe)

Etniciteit van de moeder*	Totaal consanguïne partners	Consanguïne partners naar familierelatie		
		Neef-nicht	Achterneef-achternicht	Andere familie-relaties
Turks (n = 653)	23,9%	12,3%	9,8%	1,8%
Marokkaans (n = 474)	22,2%	12,0%	7,6%	2,5%
Nederlands (n = 3.756)	0,1%	0%	0,05%	0,05%
Ander (n = 2.558)	1,4%	0,8%	0,4%	0,2%
Onbekend (n = 242)	4,5%	2,9%	1,2%	0,4%

* Etniciteit werd bepaald op basis van het geboorteland van de moeder en haar ouders (conform de CBS-definitie).

2.3 Conclusie

Hoewel landelijke cijfers ontbreken, is uit andere gegevens af te leiden dat consanguïniteit vaker lijkt voor te komen bij de groepen Nederlanders van Marokkaanse en Turkse afkomst, maar mogelijk minder frequent dan eerder aangenomen. Maar ook andere niet-westerse allochtonen en bepaalde autochtone groepen kennen een verhoogd vóórkomen van familiehuwelijken. Omdat dergelijke huwelijken vaak op grond van diepgewortelde sociaal-culturele waarden gesloten worden, wordt een verbod op huwelijk tussen bloedverwanten internationaal als ongepast aangemerkt.

Enkele groepen met een verhoogd vóórkomen van consanguïniteit zijn vooral gevestigd in de grote steden en in enkele dorpen met relatief gesloten religieuze gemeenschappen. Waarschijnlijk zal daar het percentage familiehuwelijken het hoogst zijn. Daarmee valt ook te verwachten dat de met consanguïniteit samenhangend specifieke erfelijke afwijkingen in de grote steden vaker zullen vóórkomen dan gemiddeld in Nederland. Dit kan betekenis hebben voor de implementatie van beleid op het gebied van voorlichting en preventie over erfelijke en aangeboren aandoeningen (zie hoofdstuk 4).

3. Reproductieve gevolgen van consanguïteit

In dit hoofdstuk worden mogelijke gezondheidseffecten van consanguïteit op de reproductieve gezondheid van een consanguïne (ouder)paar en hun kinderen besproken: (in)fertiliteit, aangeboren aandoeningen en de (kinder)sterfte door aangeboren aandoeningen. Bij het verhoogd vóórkomen van bepaalde aangeboren aandoeningen gaat het vooral om een groep zeer zeldzame genetische afwijkingen.

In een korte algemene inleiding wordt het genetische mechanisme en de aard van consanguïne overerving toegelicht. Achtergrondinformatie over erfelijkheidspatronen en de rol van bloedverwantschap daarin wordt als intermezzo in tekstboxen gepresenteerd. Vervolgens wordt de Nederlandse situatie beschreven. Hoe vaak komen afwijkingen voor die met consanguïteit samenhangen?

3.1 Gemeenschappelijke voorouder

Consanguïne paren delen een gemeenschappelijke voorouder. Daardoor zijn de overeenkomsten in het genetische materiaal bij dergelijke paren groter dan bij partners die geen familie zijn. De kans is groter dat hun kinderen twee identieke kopieën van genen krijgen. Dit kan tot een verhoogd vóórkomen van bepaalde erfelijke eigenschappen leiden. Dit geldt niet alleen voor bepaalde uiterlijke eigenschappen, zoals het vóórkomen van blauwe ogen in een populatie met overwegend bruine ogen, maar ook voor het vóórkomen van autosomaal recessieve aandoeningen (Modell en Darr, 2002) (zie Intermezzo 2). Hoe groot de mogelijke overeenkomst is, is afhankelijk van de afstand tot de gemeenschappelijke voorouder: volle neven en nichten, die één grootouderpaar delen, delen een achtste (12,5%) van hun genen (Bennett et al., 2002).

Intermezzo 2: erfelijk overdraagbare aandoeningen

Genetisch materiaal
 Het genetische materiaal bestaat uit genenparen die afkomstig zijn van de moeder en de vader. Die genenparen hoeven niet gelijk te zijn en regelmatig komt er een afwijking voor in één exemplaar van een genenpaar. Dat is niet altijd aanleiding voor het ontstaan van een ziekte, maar kan tot ziekte leiden wanneer één afwijkend gen dominant blijkt te zijn of wanneer er twee ‘recessieve’ (niet-dominante) genen tegelijk afwijkend blijken. Als een afwijking in een genenpaar tot een aandoening leidt, spreken we respectievelijk van dominante of recessieve aandoeningen. Het gaat hier om niet-geslachtsgebonden (autosomale) genen.

Autosomaal dominante aandoeningen
 Bij autosomaal dominante aandoeningen is één afwijkend gen voldoende voor het ontstaan van ziekte.

Autosomaal recessieve aandoeningen

Bij autosomaal recessieve aandoeningen moeten beide kopieën van het gen afwijkend zijn om ziekte te veroorzaken. Als beide ouders drager zijn, met één afwijkend gen en één gezond gen, zijn zij geen van beiden ziek. Geven zij alle twee het gezonde gen door, dan krijgt het kind deze aandoening niét (25% van hun kinderen). Krijgt het kind van beide ouders het afwijkende gen, dan krijgt het kind de aandoening (25% van hun kinderen). Krijgt het kind van een van de ouders het afwijkende gen, dan is het kind drager van de aandoening (50% van hun kinderen).

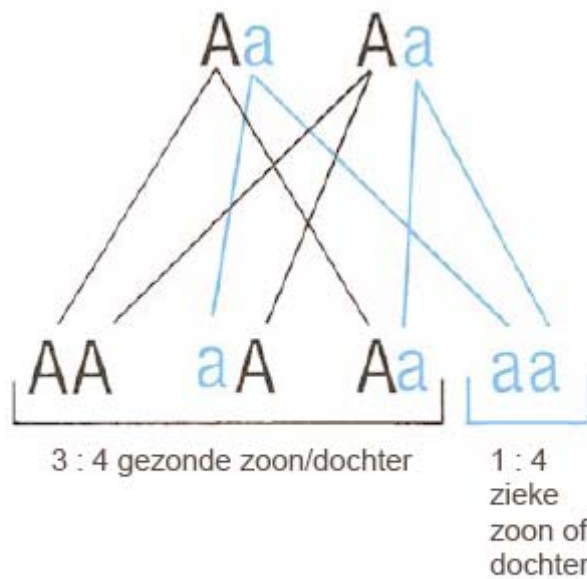


Fig. 12 Schema recessieve overerving.

A = normale erfelijke eigenschap, a = afwijkende erfelijke eigenschap.

(www.erfelijkheid.nl; NAV en VKGN, 2004).

Het delen van een gemeenschappelijke voorouder is overigens niet beperkt tot huwelijken tussen bloedverwanten. Partners uit geïsoleerde gemeenschappen, waarin endogamie (huwelijken binnen de eigen gemeenschap) de norm is, hebben eveneens relatief vaak dezelfde voorouders (Bennett et al., 2002).

3.2 Consanguïniteit en autosomaal recessieve aandoeningen

Consanguïniteit heeft in de praktijk vooral een relatief groot effect op het vóórkomen van autosomaal recessieve aandoeningen (zie Intermezzo 3). Deze groep aandoeningen is op zichzelf uiterst zeldzaam en maakt slechts een klein deel uit van het totale aantal aangeboren aandoeningen.

De meest frequent voorkomende autosomaal recessieve aandoeningen zijn hemoglobinoopathieën zoals sikkelcelziekte en thalassemie (vormen van erfelijke bloedarmoede). Dragerschap van deze aandoening biedt betere bescherming tegen de gevolgen van malaria en komt daarom vaker voor bij mensen die afkomstig zijn uit landen waar malaria heerst(e), zoals het Middellandse-Zeegebied, het Midden Oosten, delen van Azië (India, Indonesië) en Afrika. Afhankelijk van de herkomst komt bij 1 op de 50 tot 1 op de 15 mensen dragerschap voor. Eén op de 170 tot één op de 250 paren loopt een verhoogd risico op het krijgen van een kind met een van deze aandoeningen (Breuning, 2004). Andere voorbeelden van relatief vaker voorkomende autosomaal recessieve aandoeningen zijn fenyktonurie (PKU) en taaislijmziekte (cystische fibrose (CF)). Taaislijmziekte komt vooral voor bij het blanke ras.

Intermezzo 3: groot aandeel van consanguïniteit onder mensen met zeldzame autosomaal recessieve aandoeningen

Bij zeer zeldzame autosomaal recessieve aandoeningen is de invloed van bloedverwantschap op het ontstaan van de aandoening groot. De *toevallige* kans dat twee dragers van de desbetreffende aandoening samen een kind krijgen, is klein. Bij een huwelijk tussen bloedverwanten is die kans vanwege het gedeelde voorouderschap verhoogd. Overigens geldt dit ook in geval van endogamie, het generaties lang trouwen binnen de gemeenschap.

Hoe zeldzamer de aandoening, hoe groter de kans dat de aandoening veroorzaakt is door consanguïniteit. Bij onderzoek onder kinderen met zeldzame autosomaal recessieve aandoeningen blijkt er daarom vaak sprake te zijn van bloedverwantschap (Cornel, 2003).

Bij aandoeningen die minder zeldzaam zijn of binnen bepaalde bevolkingsgroepen vaker voorkomen, zoals sikkelcelziekte of PKU, komt het vaker voor dat twee dragers elkaar *toevallig* ontmoeten en samen een kind krijgen.

Voor kinderen uit deze bevolkingsgroepen is de kans op een dergelijke aandoening extra verhoogd wanneer de ouders bloedverwanten van elkaar zijn, maar het verhoogde vóórkomen is niet alleen toe te wijzen aan consanguïniteit. In feite gaat het om een samengestelde kans, deels gebaseerd op de verhoogde kans als lid van de desbetreffende bevolkingsgroep en deels op die als kind van ouders die onderling aan elkaar verwant zijn (Ten Kate, 2003).

Het percentage patiënten met consanguïne ouders zal binnen de patiëntengroep met minder zeldzame autosomaal recessieve aandoeningen lager zijn dan binnen de groep met zeer zeldzame aandoeningen.

3.3 Fertiliteit

Gegevens over de gevolgen van consanguïniteit op de vruchtbaarheid (verminderde fertiliteit, of juist een hogere fertiliteit met een groter kindertal?) zijn niet eenduidig. Dat geldt ook voor cijfers over de kans op miskramen. De opzet van de verschillende onderzoeken en de geringe onderlinge vergelijkbaarheid zijn hier debet aan (Bittles, 2003b).

In Nederland wordt niet bijgehouden of zwangeren of paren met een zwangerschapswens bloedverwanten zijn. Gegevens over fertiliteit, kindertal of zwangerschapverlies door miskraam bij consanguïne paren zijn niet bekend.

3.4 Aangeboren aandoeningen

Hierboven is beschreven dat consanguïniteit de kans op (genetische) aangeboren aandoeningen verhoogt, vooral op de relatief zeldzame autosomaal recessieve aandoeningen. Er bestaan duizenden autosomaal recessieve aandoeningen, met een grote variatie aan beperkingen of ziektes (waaronder stofwisselings- en stapelingsziekten, gehoor- en visusproblemen, skeletafwijkingen, mentale retardatie en leerproblemen) en sterfte.⁴ Een voorbeeld uit Nederland is de zogenoemde Volendamse neurodegeneratieve aandoening.⁵

In de algemene populatie is de kans 2-3% op een kind met een zodanig ernstige aangeboren aandoening dat zij in het eerste levensjaar medische zorg nodig hebben. Kinderen uit consanguïne relaties hebben een extra kans van 1-2% op een aangeboren aandoening (Cornel, 2003). Een aantal aandoeningen wordt pas na het eerste levensjaar ontdekt. Deze later ontdekte aandoeningen brengen het percentage aangeboren aandoeningen in de algemene populatie op 4%, binnen neef-nicht huwelijken is dit percentage verdubbeld (Modell en Darr, 2002).

Als de afstand tot de gemeenschappelijke voorouder groter is, is het extra risico op een kind met een zeldzame aandoening kleiner: het extra risico voor een achterneef-achternicht huwelijk is 1%, voor een neef-nicht huwelijk 2%.

Een (beperkt) deel van de autosomaal recessieve aandoeningen is zodanig ernstig dat deze leidt tot sterfte rond of direct na de geboorte (perinatale sterfte) of in de eerste levensjaren (zuigelingensterfte, kindersterfte). Op basis van een grote internationale studie leidt consanguïniteit naar schatting wereldwijd tot 4,4% hogere sterfte vanaf 6 maanden zwangerschapsduur tot de leeftijd van 10 jaar (Bittles, 2003b). Het risico hierop is het grootste in het eerste levensjaar (Bennett et al., 2002).

Bittles geeft aan dat deze sterftecijfers met enige voorzichtigheid gebruikt moeten worden. Voor deze schatting is gebruikgemaakt van diverse studies die wereldwijd zijn uitgevoerd, onder andere in landen met een slechtere economische situatie en minder medische voorzieningen. Kindersterfte in deze landen hangt sterk samen met sociodemografische factoren (analfabetisme en jonge leeftijd van de moeders, korte intervallen tussen twee zwangerschappen), armoede, toegang tot zorg, ondervoeding of kinderziekten die bestreden kunnen worden met betere hygiëne en vaccinaties. Doodsoorzaken zijn niet altijd bekend, onder andere door tekorten aan diagnostische middelen en de vaak geringe bereidheid van ouders tot onderzoek na het overlijden van een kind. Hierdoor wordt het vóórkomen van sterfte ten gevolge van consanguïniteit mogelijk enigszins overschat. Een tweede reden tot voorzichtigheid is de kleinschaligheid van een aantal studies, waardoor het lastig is om onderbouwde uitspraken te kunnen doen (Bittles, 2003b).

⁴ De site www.consang.net geeft literatuurverwijzingen naar epidemiologische literatuur en (familie)casuïstiek in specifieke populaties.

⁵ Voor meer informatie over deze aandoening: zie Online Mendelian Inheritance in Man (www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/dispomim.cgi?id=277470)

Het vóórkomen van aangeboren aandoeningen wordt niet alleen bepaald door genetische factoren. Er is een groot aantal risicofactoren dat invloed heeft op aangeboren aandoeningen zoals een oudere leeftijd van de moeder bij geboorte, diabetes bij de moeder, omgevingsfactoren (blootstelling aan ioniserende straling, of aan teratogene stoffen zoals bepaalde geneesmiddelen), voedingsfactoren (te weinig foliumzuur, te veel alcohol) en infecties bij de moeder (rode hond, toxoplasmose) of een eerder kind met een aangeboren aandoening. Tabel 2 laat zien dat het verhoogde risico door consanguïniteit vergelijkbaar is met dat van diabetes of epilepsie bij de aanstaande moeder.

Tabel 2: Risicofactoren voor het krijgen van een kind met een aangeboren aandoening (Cornel, 2005)

Risico	Kans op een kind met een aangeboren aandoening
Algemene populatie	2-3% kans op een kind met een zodanig ernstige aangeboren aandoening dat in het eerste levensjaar medische zorg nodig is
Consanguïniteit	3-4%
Diabetes mellitus type 1	5-10%
Leeftijd moeder	Voorbeeld: kans op een kind met het syndroom van Down: 20 jaar 1:1.500 35 jaar 1:300 40 jaar 1:100 44 jaar 1:30

Een groot deel van de andere risicofactoren voor aangeboren aandoeningen komen bij consanguïne paren meestal vergelijkbaar vaak voor als bij niet-consanguïne paren.

Consanguïniteit is dus één van de risicofactoren voor aangeboren aandoeningen. Consanguïniteit kan echter wel de kans op bepaalde specifieke afwijkingen sterk verhogen, zoals in Tabel 3 wordt aangegeven. De absolute kans op de desbetreffende aandoeningen blijft echter laag.

Tabel 3: Risicovergroting en absoluut risico door consanguïniteit (Cornel, 2005)

Ziekte	Ziekte frequentie in NL	Relatieve risicovergroting		Absoluut risico	
		Neef-nicht	Achterneef-achternicht	Neef-nicht	Achterneef-achternicht
Cystische fibrose (CF)	1:3.600	5 x	1,9 x	1:770	1:1.870
Fenylketonurie (PKU)	1:16.000	9 x	3 x	1:2.000	1:6.000
Ziekte van Pompe	1:35.000	13 x	4x	1:2.800	1:9.000

3.5 Aangeboren aandoeningen en consanguïniteit in Nederland

Voor een goede inschatting van de bijdrage van consanguïniteit aan aangeboren aandoeningen is een complete registratie van alle aangeboren aandoeningen in Nederland nodig, waarin ook informatie is opgenomen over de verwantschap van de ouders.

Nederland kent momenteel geen landelijk dekkende registratie van alle aangeboren aandoeningen. Voor een meer algemene inschatting van de mogelijke omvang van het probleem zou een schatting van het aantal consanguïne huwelijken bruikbaar kunnen zijn. Ook daarover is nauwelijks (landelijk representatieve) informatie beschikbaar. Er is alleen incidentele of indirecte informatie beschikbaar over aangeboren aandoeningen en over het vóórkomen van consanguïne huwelijken in Nederland. Deze wordt hieronder samengevat.

Trends in aangeboren aandoeningen in Nederland

TNO rapporteert sinds 2001 over aantallen en trends in aangeboren aandoeningen. Deze gegevens zijn gebaseerd op gekoppelde gegevens uit de Landelijke Verloskunde en Neonatologie Registratie (LVR-1 voor verloskundigen, LVR-2 voor gynaecologen en LNR). Het opgebouwde bestand beslaat inmiddels 9 jaar (1996-2004) en 1.615.661 kinderen (Anthony et al., 2006).

Het risico op een aangeboren aandoening is voor kinderen van niet-westers afkomst 11% hoger dan voor hun westerse leeftijdsgenoten. Mediterrane zwangeren (Turks en Marokkaans) hebben een 20% hogere kans op een kind met een aangeboren aandoening (Anthony et al., 2003).

De LVR-1, LVR-2 en LNR worden kort na de geboorte ‘afgesloten’: aandoeningen die zich na de vierde weken na de geboorte manifesteren, worden niet opgenomen in de LVR of LNR. Het merendeel van aandoeningen die vaker voorkomen bij consanguïniteit, wordt dus niet geregistreerd in de LVR of LNR.

Over een beperkt aantal autosomaal recessieve stofwisselingsstoornissen zijn (schattingen over) landelijke cijfers bekend (zie Tabel 4). Bronnen hiervoor zijn aparte registraties van screeningsprogramma’s of onderzoeksresultaten.

Tabel 4: Prevalentie van enkele autosomaal recessieve aandoeningen in Nederland

	Geboorte prevalentie	
	Getal	Groep
Fenylketonurie (PKU) (Gezondheidsraad, 2005)	1:18.000 (= 12-14 kinderen/jaar)	Totale populatie
Adrenogenitaal syndroom (AGS) (Gezondheidsraad, 2005)	1:12.000 (=20 kinderen/jaar)	Totale populatie
Sikkelcelziekte (Giordano en Breuning, 2000)	1:1.000 onder de naar schatting 40.000 geboortes/jaar (= 40 kinderen/jaar) uit ouders uit de gebieden waar deze aandoening veel voorkomt	Voorouders uit gebieden waar malaria voorkwam
Thalassemie (Giordano en Breuning, 2000)		
Taaitslijmziekte (CF) (Gezondheidsraad, 2005)	1:3.600 (= 50-60 kinderen/jaar)	Blanke ras

EUROCAT

Sinds 1981 registreert EUROCAT (European Registration Of Congenital Anomalies) kinderen met aangeboren aandoeningen van wie de moeder ten tijde van de geboorte in de provincies Groningen, Friesland en Drenthe woonde. EUROCAT is gebaseerd op vrijwillige meldingen door zorgverleners of ouders. Voor opname in de registratie is geen ondergrens aan de zwangerschapsduur. Aanmelding is mogelijk tot 16 jaar, waardoor ook kinderen met later ontdekte aandoeningen worden opgenomen. Van iedere aangemelde foetus of kind wordt uitgebreid informatie verzameld, onder andere over geboorteland van de ouders en eventuele bloedverwantschap tussen de ouders (zie de vragenlijst op www.EUROCATnederland.nl).

Van 126 (1,2%) van de geregistreerde kinderen met aangeboren aandoeningen is bekend dat er tussen beide ouders een familierelatie bestond (zie Tabel 5). Bij 19 kinderen zijn de ouders neef en nicht van elkaar, bij 12 kinderen achterneef en achternicht. Van de overige 70% is de familierelatie niet duidelijk of niet vermeld.

Tabel 5: Aantal bij EUROCAT-NNL geregistreerde kinderen met aangeboren aandoeningen naar consanguïniteit in de periode 1981-2004 (persoonlijke communicatie De Walle)

Consanguïne ouders	1981-1985		1986-1990		1991-1995		1996-2000		2001-2004		totaal	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
Nee	696	63,4	1.511	78,1	2.215	79,9	2.437	89,6	1.405	85,0	8.264	81,2
Ja	10	0,9	23	1,2	36	1,3	36	1,3	21	1,3	126	1,2
Onbekend	391	35,6	401	20,7 ^a	521	18,8	248	9,1	226	13,7	1787	17,6
Totaal	1.097		1.935 ^b		2.772		2.721		1.652		10.177 ^c	

a Invoering oudervragenlijst in plaats van alleen gegevens van zorgverleners, waardoor minder vaak onbekend is of er sprake is van bloedverwantschap

b Uitbreiding onderzoeksgebied, waardoor meer kinderen uit een groter geografisch gebied in aanmerking komen voor opname in EUROCAT (www.EUROCATnederland.nl).

c Van de in totaal 388.791 levend- en doodgeboren kinderen in de EUROCAT-regio.

Van de allochtone ouders van een kind met een aangeboren aandoening is 6,7% familie van elkaar. Bij autochtone ouders is dit 1,1%. De meerderheid van de consanguïne ouders (71,5%) was van Nederlandse herkomst.

Van de (126) kinderen met consanguïne ouders had 27,8% een autosomaal recessieve aandoening (*n*=35, negen van hen had allochtone ouders). De andere kinderen met consanguïne ouders hadden andere aandoeningen, die niet of niet per se het gevolg zijn van consanguïniteit.

Naast deze 35 kinderen werden nog eens 340 kinderen met een autosomaal recessieve aandoening aangemeld bij EUROCAT (persoonlijke communicatie De Walle). Deze groep vormt 3,7% van alle bij EUROCAT geregistreerde aandoeningen en 0,1% van alle levend- en doodgeboren kinderen in de EUROCAT-regio. Bloedverwantschap speelde bij 9,3% van de (375) kinderen met een autosomaal recessieve aandoening een rol.

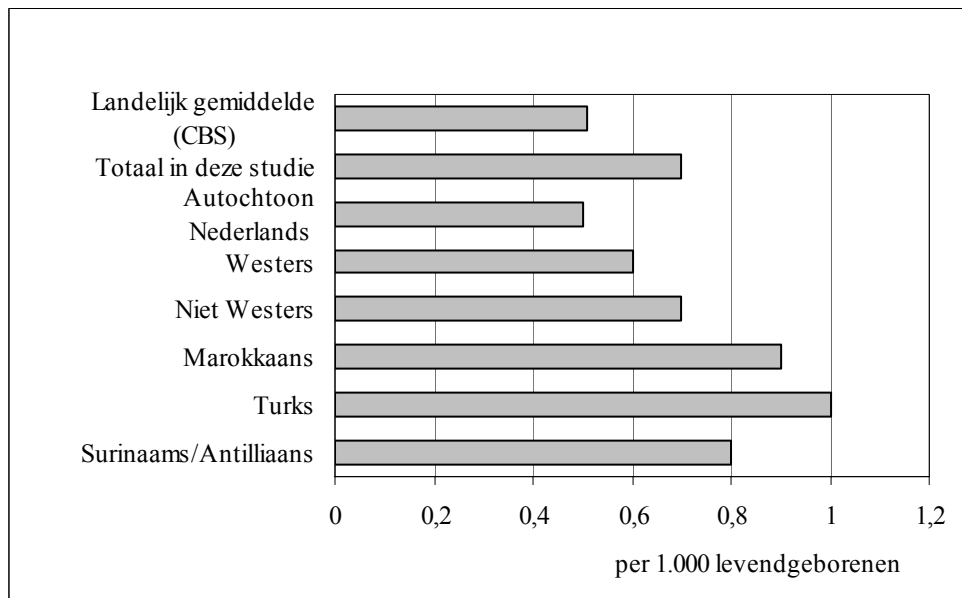
Sterfte onder kinderen door aangeboren aandoeningen

In 2005 overleed 11,4% van alle doodgeborenen met een zwangerschapsduur van minstens 24 weken ten gevolge van een aangeboren aandoening (n=112). Nog eens 278 zuigelingen en 25 kinderen tussen 1-5 jaar (respectievelijk 30% en 12,8% van de overleden zuigelingen en jonge kinderen) overleden aan een geregistreerde aangeboren aandoening (CBS-Statline).

Bij bijna 45% van de overleden zuigelingen en 54% van de overleden kinderen bestond de geregistreerde doodsoorzaak uit aandoeningen aan zenuwstelsel of hart en bloedvaten. Bijna 27% van de doodgeborenen is overleden vanwege aandoeningen aan zenuwstelsel of hart en bloedvaten⁶ (CBS-Statline). Uit de doodsoorzakenregistratie, die is ingedeeld naar orgaansystemen, niet naar oorzaken, is niet op te maken of een aandoening erfelijk was.

De zuigelingensterfte onder Turkse en Marokkaanse kinderen is twee keer zo hoog als onder autochtone kinderen. Bij 40% van hen is een aangeboren aandoening de doodsoorzaak. Hoewel relatief weinig voorkomend, is ook onder 1-14 jarigen de sterfte onder allochtone kinderen verhoogd. Turkse kinderen overleden relatief vaak aan endocriene, voedings- en stofwisselingsziekten. Deze aandoeningen waren de doodsoorzaak bij 9% onder 1-14 jarigen Turkse kinderen in de jaren 1996-2001. Dit is twee keer zo vaak als onder autochtonen en westerse allochtonen (Garssen et al., 2003).

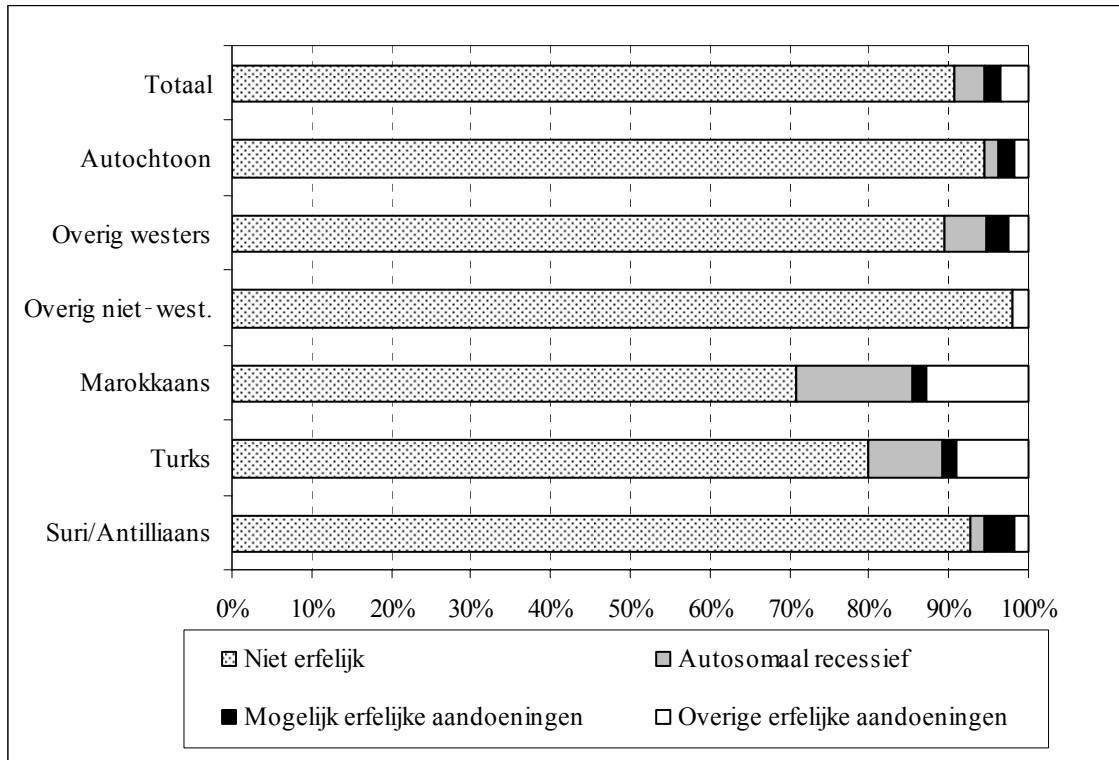
Schulpen et al. hebben nader onderzoek gedaan naar etnische verschillen in doodsoorzaken bij kinderen die voor hun tweede verjaardag overleden. Dit onderzoek vond plaats in de vier grote steden in Nederland over de jaren 1995, 1996 en 1997. Het risico op sterfte van kinderen tussen nul en twee jaar oud was in deze studie 1,3 tot 1,4 keer hoger voor kinderen van allochtone afkomst dan het gemiddelde voor Nederland (zie Figuur 2).



Figuur 2: Sterfte naar etniciteit bij 592 nul- tot twee-jarigen in de vier grote steden in de periode 1995-1997 (Schulpen et al., 2006)

⁶ De doodsoorzakenverklaring wordt direct na het overlijden ingevuld. Bij pasgeborenen zal de definitieve doodsoorzaak, vastgesteld op basis van aanvullend onderzoek, vaak pas later bekend zijn.

Het overgrote deel van de doodsoorzaken bestond uit niet-erfelijke aandoeningen, zoals perinatale redenen, externe en onbekende oorzaken (zie Figuur 3).



Figuur 3: Verschillen in doodsoorzaak bij 592 nul- tot twee-jarigen in de vier grote steden, 1995-1997, tussen verschillende etnische groepen (Schulpen et al., 2006)

Ongeveer 5,6% van de overleden autochtoon Nederlandse kinderen was overleden aan een (mogelijk) erfelijke aandoening (19 van de 337 kinderen). Vooral Turkse en Marokkaanse kinderen hadden een verhoogde kans op sterfte aan erfelijke aangeboren aandoeningen: 16 van de 55 Marokkaanse (29%) en 11 van de 55 Turkse kinderen (20%) overleed aan (mogelijk) erfelijke aandoeningen (zie Tabel 6). Van deze erfelijke aandoeningen was 40-50% autosomaal recessief (zie Tabel 6). Van die laatste aandoeningen is bekend dat ze vaker vóórkomen in consanguïne huwelijken (Schulpen et al., 2006). Bij hoeveel van deze kinderen sprake was van bloedverwantschap tussen de ouders is echter niet beschreven.

Tabel 6: Sterfte aan erfelijke aandoeningen onder 592 nul- tot twee-jarigen in de vier grote steden in de periode 1995-1997 (Schulpen et al., 2006)

	Allochtoon					Autochtoon	Totaal
	Niet-westers allochtoon				Overig westers		
	Sur/Ant	Tur	Mar	Overig nw			
Autosomaal recessief	1	5	8	0	2	6	22
Overige erfelijke aandoeningen	1	5	7	1	1	6	21
Mogelijk erfelijke aandoeningen	2	1	1	0	1	7	12
Totaal (mogelijk) erfelijk	4	11	16	1	4	19	55
Niet erfelijk	51	44	55	51	34	318	537
Totaal	55	55	55	52	38	337	592

Mar = Marokkaans; Tur = Turks; Sur = Surinaams; Ant = Antilliaans; nw = niet-westers

Uit deze gegevens is de oversterfte in deze groep aan autosomaal recessieve aandoeningen af te leiden. Bij projectie van de sterfte aan autosomaal recessieve aandoeningen onder autochtone Nederlanders (6 van 337) op de totale onderzochte populatie zijn $6/337 \cdot 592 = 10,54$ sterfgevallen te verwachten. In totaal overleden 22 kinderen aan een autosomaal recessieve aandoening. Dat is een oversterfte aan een autosomaal recessieve aandoening van ongeveer 10 kinderen in 3 jaar in de vier grote steden. Hoeveel van deze kinderen geboren zijn uit consanguïne relaties is onbekend.

3.6 Conclusie

Consanguïniteit geeft een sterk verhoogde kans op zeldzame autosomaal recessieve aandoeningen. Uit de EUROCAT-registratie uit de periode 1981-2004 blijkt dat 126 (1,2%) van de geregistreerde kinderen met aangeboren aandoeningen geboren is uit een consanguïne relatie. Iets meer dan een kwart van deze kinderen heeft een autosomaal recessieve aandoening, de andere kinderen hebben een aandoening die niet of niet per se het gevolg is van consanguïniteit. Onder de kinderen met autosomaal recessieve aandoeningen heeft 9,5% consanguïne ouders.

Eén Nederlandse studie (Schulpen et al., 2006) heeft laten zien dat Marokkaanse en Turkse kinderen in de eerste twee levensjaren vijf tot acht keer vaker overlijden aan autosomaal recessieve aandoeningen. Bekend is dat autosomaal recessieve aandoeningen vaker vóórkomen bij familiehuwelijken. Deze studie doet echter geen uitspraak over de vraag hoeveel van de gevonden gevallen met consanguïniteit samenhangen.

Het aandeel van autosomaal recessieve aandoeningen in de totale perinatale en zuigelingensterfte is in absolute aantallen zeer gering. Consanguïniteit speelt bij 9,5% van de kinderen met een autosomaal recessieve aandoening een rol (EUROCAT) en draagt daarom weinig bij aan de verklaring van de hogere perinatale en zuigelingensterfte bij Nederlandse allochtonen. Daarvoor zijn waarschijnlijk andere risicofactoren verantwoordelijk (Waelput en Achterberg, 2007).

Hoewel de absolute aantallen klein zijn, hebben de betreffende aandoeningen wel een grote impact op de getroffen groepen of families. Vanwege het verhoogde risico vormen deze groepen - evenals andere

risicogroepen voor genetische afwijkingen - een doelgroep voor genetische voorlichting en verbeteringen in de zorg en preventie. In het volgende hoofdstuk gaan we hier dieper op in en op de verdere mogelijkheden voor verbeterde preventie en zorg.

4. Preventie en begeleiding

In het vorige hoofdstuk is het verhoogde risico besproken op autosomaal recessieve aandoeningen bij kinderen die geboren worden uit een huwelijk tussen bloedverwanten. Binnen de groep neef-nicht huwelijken is het risico op het vóórkomen van die aandoeningen verhoogd. Het merendeel van de consanguïne ouders heeft echter géén verhoogd risico. Een minderheid heeft iedere zwangerschap opnieuw een kans van 25% op een aangedaan kind (Ten Kate, 2003).

Omdat dit verhoogde risico kan vóórkomen binnen groepen die al specifiek verhoogde risico's hebben (bijvoorbeeld op het krijgen van sikkelcelziekte, zie Tabel 4) is er sprake van een complexe situatie. Soms is er sprake van één (bekende) risicofactor voor het krijgen van een kind met een aangeboren aandoening, zoals consanguïniteit óf behoren tot een specifieke bevolkingsgroep óf een andersoortig verhoogd genetisch risico. Soms hebben aanstaande ouders meerdere risicofactoren. We bespreken het omgaan met deze door elkaar lopende risico's niet afzonderlijk. Uitgangspunt is dat consanguïne ouderparen in de zorg en preventie een gelijke behandeling dienen te krijgen als ouderparen met een andersoortig verhoogd genetisch risico.

In dit hoofdstuk wordt beschreven welke maatregelen en activiteiten gangbaar of mogelijk zijn om groepen met een verhoogd risico op een kind met een autosomaal recessieve aandoening te bereiken en hen tijdig reproductieve keuzes aan te bieden.

4.1 Omgaan met genetische risico's: counseling, onderzoek en keuzes

Via voorlichting en counseling kunnen paren met een zwangerschapswens en/of aanstaande ouders geïnformeerd worden over erfelijkheid en de gevolgen van dragerschap, consanguïniteit, bijbehorende risico's en de mogelijkheden voor preventie en reproductieve keuzes. Voorlichting en counseling zijn maatwerk: bij ieder paar moet in kaart gebracht worden welke en hoeveel familierelaties tussen de partners bestaan, welke aandoeningen in de beide families vóórkomen en welke in de gemeenschap waar de families uit afkomstig zijn. Op basis van deze informatie kan nagegaan worden of het desbetreffende paar een verhoogd risico loopt en zo ja, of dragerschaponderzoek mogelijk is (Ten Kate, 2003).

Maatwerk

Bij de voorlichting en counseling zijn er verschillende uitgangssituaties. Soms zijn er dragers binnen een familie, maar heeft een aandoening zich nog niet voorgedaan, en soms is er sprake van een familielid of een eerder kind dat mogelijk een genetische afwijking heeft.

Er zijn inmiddels duizenden autosomaal recessieve aandoeningen bekend die onafhankelijk van elkaar vóórkomen. Dragerschap voor één aandoening sluit dragerschap voor een andere aandoening niet uit.

In de counseling van consanguïne ouders moet terdege rekening gehouden worden met risico op een aandoening die zich nog niet eerder heeft gemanifesteerd (Ten Kate, 2003).

Vanwege de vele, verschillende autosomaal recessieve aandoeningen moet bij de erfelijkheidsvoorlichting van consanguïne ouders naar aanleiding van een familielid of eerder kind met een bepaalde aandoening ook doorgevraagd worden naar andere aandoeningen in de familie of de herkomst groep (Cornel, 2005). Dit 'doorvragen' geldt overigens ook voor andersoortig verhoogd genetisch risico (voorbeelden - zie Tabel 2).

Dragerschaponderzoek

Bij ongeveer 30% van autosomaal recessieve aandoeningen is dragerschaponderzoek mogelijk, onder andere bij hemoglobinopathieën (Modell et al., 2000). Tijdige informatie over eventueel dragerschap geeft de aanstaande ouders mogelijkheden voor geïnformeerde keuzes en handelingsopties (Gezondheidsraad, 2006; Cornel, 2005). De handelingsopties zijn divers: afzien van ouderschap, donatie van ei- of zaadcel van een geselecteerde donor, preïmplantatie genetische diagnostiek, adoptie, prenatale diagnostiek van het nog ongebooren kind, het risico accepteren en/of neonataal diagnostisch onderzoek. Zwangerschapsafbreking ter voorkoming van de geboorte van een kind wordt in Nederland niet beschouwd als behandeling of preventie (Tweede Kamer, 1990), maar kan voor de aanstaande ouders van het aangedane kind een zinvolle keuze zijn (Gezondheidsraad, 2001).

Bekendheid met risico's

Belangrijk bij dit alles is de vraag of de groep in kwestie het eventuele risico kent. Ervaringskennis lijkt een belangrijke rol te spelen bij de inschatting van het risico van consanguïniteit. De perceptie van het risico wordt beïnvloed door het feit dat consanguïne ouders in familie of nabije omgeving gezonde kinderen hebben gekregen (Hellmann en Knol, 2004; Hosli et al., 2005). Hellman en Knol bevelen daarom aan om de voorlichting in eerste instantie te richten op het verwerven van inzicht: inzicht in de risico's van consanguïniteit en inzicht in de verklaring voor het feit dat consanguïne ouders soms wel en soms niet een kind met een aandoening krijgen.

Uit onderzoek van de Vereniging Samenwerkende Ouder- en Patiënten organisaties betrokken bij erfelijkheidsvraagstukken (VSOP)/Erfocentrum en TNO blijkt dat de kennis over genetische risico's en consanguïniteit bij allochtone jongeren beperkt is. Ook wanneer het risico op een kind met een aangeboren aandoening bekend is, blijft het voor de betrokkenen vaak nog onduidelijk waarom bloedverwantschap een verhoogd risico geeft (Hellmann en Knol, 2004; Hosli et al., 2005).⁷

Ook zorgverleners moeten goed geïnformeerd zijn over de risico's en kansen, de achterliggende factoren en de keuzemogelijkheden, zodat zij correcte informatie kunnen verschaffen. Richtlijnen voor screening, counseling en de mogelijke vervolgstappen kunnen dit proces ondersteunen (Bennett et al., 1999; Modell en Darr, 2002). Uit onderzoek onder Nederlandse huisartsen, gynaecologen en kinderartsen bleek dat hun - voor de praktijk relevante - kennis over genetica onvoldoende is (Baars, 2005). In een recente pilot in Amsterdam (2005/6) bleken huisartsen soms niet in staat deelnemers aan een pilot-screening op hemoglobinopathieën adequaat te informeren. Soms raadden zij screening zelfs af (persoonlijke mededeling Cornel, resultaten nog niet gepubliceerd).

Intermezzo 4

Religie is niet per definitie strijdig met het concept van screening op dragerschap of prenatale screening en zwangerschapsafbreking (Modell en Darr, 2002).
 Culturele of religieuze achtergronden moeten geen belemmering zijn in de bespreking van de mogelijke opties voor partners met een kinderwens of (aanstaande) ouders (Ten Kate, 2003).

⁷ Respectievelijk interviews met zes Marokkaanse jongeren van 16-20 jaar (twee mannen en vier vrouwen) en zeven focusgroepen met in totaal 47 vrouwen van Marokkaanse, Turkse, Surinaamse of Antilliaanse afkomst.

4.2 Bestaande en gewenste voorlichting en zorg

Screeningsprogramma's bij risicogroepen in andere landen

Bij naar schatting 30% van de duizenden bekende autosomaal recessieve aandoeningen is dragerschaponderzoek mogelijk, onder andere voor hemoglobinoopathiën (Modell et al., 2000). Voor groepen met een sterk verhoogd risico (consanguïne ouderparen, bepaalde bevolkingsgroepen) kan een screeningsprogramma worden opgezet. In een aantal landen in het Midden Oosten, in Turkije, Griekenland, Pakistan, Cyprus, Sicilië, Sardinië en het Verenigd Koninkrijk zijn inmiddels screeningsprogramma's voor erfelijke bloedarmoede ingevoerd. Het aantal pasgeboren met deze aandoening is in deze landen sterk afgenomen (Giordano en Breuning 2000; Modell et al., 2000).

In Turkije is in 1999 een proefproject afgesloten naar dragerschap van β -thalassemie. Bijna 10.000 paren zijn voor hun huwelijkssluiting gescreend. Paren met een verhoogd risico werden gecounseld over de mogelijkheden. Bij zwangerschap kregen ze desgewenst prenataal onderzoek aangeboden, bij een aangedaan kind zwangerschapsafbreking. De onderzoekers concludeerden dat een premaritaal screeningsprogramma bruikbaar is voor de tijdige detectie van dragerschap en controle van β -thalassemie (Keskin et al., 2000).

In 2000 is in Turkije een Turkse Nationale Hemoglobinoopathiën Raad opgericht. Deze Raad coördineert en ondersteunt de activiteiten op het gebied van screening, diagnostiek (inclusief prenatale diagnostiek) en therapie van erfelijke bloedarmoede (Canatan et al., 2006).

Er is geen informatie gevonden over screeningsprogramma's in Marokko.

In Engeland wordt een programma ontwikkeld met een gecombineerde aanpak: prenatale screening van alle zwangeren op thalassemie en screening van hoog-risicozwangeren op sikkelcelziekte plus screening van alle pasgeborenen op sikkelcelziekte (Kmietowicz, 2006). Eind 2006 is dit gecombineerde screeningsprogramma in heel Engeland ingevoerd.

Consanguïniteit binnen de erfelijkheidsvoorlichting in Nederland

Consanguïniteit is slechts één van de risicofactoren op het krijgen van een kind met een erfelijke of aangeboren aandoening. Andere risicofactoren zijn onder andere hogere leeftijd, diabetes mellitus of epilepsie van de vrouw (zie Tabel 2).

Idealiter zou voor ieder aanstaand ouderpaar, bij voorkeur vóór een zwangerschap, informatie beschikbaar moeten zijn over hun risico's, relevante handelingsopties en mogelijkheden voor preventie. Erfelijkheidsvoorlichting, nader onderzoek om het risico vast te stellen en eventuele vervolgacties zou voor iedereen toegankelijk moeten zijn (Cornel, 2003; Ten Kate, 2003).

Hieronder vatten we samen wat er in Nederland inmiddels ondernomen is (of wordt) op het gebied van erfelijkheidsvoorlichting aan groepen die een verhoogd risico lopen vanwege consanguïniteit, endogamie (huwelijk binnen de eigen gemeenschap) of het behoren tot een bepaalde bevolkingsgroep waar bepaalde aandoeningen vaker voorkomen. De minister van VWS heeft - naar aanleiding van vragen over consanguïniteit - over een deel van deze activiteiten eerder gerapporteerd aan de Tweede Kamer (zie Bijlage 3).

Eerdere voorlichtings- en interculturalisatieprojecten

In het antwoord aan de Tweede Kamer heeft de minister twee activiteiten in het bijzonder genoemd (Tweede Kamer, 2002):

- VSOP/Erfocentrum heeft van 1999 tot 2002 met subsidie van ZonMw het project ‘Voorlichting over erfelijke en aangeboren aandoeningen gericht op migranten met een Turkse of Marokkaanse achtergrond’ uitgevoerd. Bestaand voorlichtingsmateriaal is herzien en er zijn voorlichters in eigen taal en cultuur (VETC-ers) en (para)medici met een Marokkaanse of Turkse achtergrond geschoold (VSOP, 2003). De belangstelling was groot, maar het Erfocentrum moest concluderen dat het succes beperkt was: naast praktische problemen rond werktijden en financiering van VETC-ers bleek hun medische kennis en de kennis over erfelijkheid te beperkt (Borm et al., 2003). In 2003 is de toekomst van erfelijkheidsvoorlichting aan allochtonen onderwerp geweest van een bijeenkomst ‘Geen Woorden Maar Daden’. De bijeenkomst leverde aanbevelingen op voor een samenhangend beleid voor preventie van erfelijke aandoeningen bij migranten. Aandachtspunten zijn voorlichting, deskundigheidsbevordering en opleiding, agendasetting, structurele screening en onderzoek. Doelgroepen bestaan zowel uit migranten als uit (para) medici en het onderwijs (VSOP, 2004). Bij ZonMw werd geen subsidie voor een vervolgproject verkregen.
- Het project Interculturalisatie van het Medisch Onderwijs van het Stimuleringsprogramma Gezondheidsonderzoek (SGO) van ZonMw heeft geleid tot het studieboek ‘Een arts van de wereld’ (Seeleman et.a., 2005). Uit de bijeenkomsten en de inventarisatiestudie bleek dat er geen goed onderwijsmateriaal beschikbaar was (Van Wieringen et al., 2003). Het studieboek is opgebouwd rondom casuïstiek, met verhalen over contacten tussen arts en patiënt, informatie over de culturele achtergronden, kennisvragen en attitudevragen. De introductie van het boek wordt ondersteund met handleidingen, trainingen en workshops voor docenten (De Bok, 2005). Dit traject loopt nog.

Publiekscampagnes en voorlichting

- Het Erfocentrum beheert meerdere sites met informatie over erfelijkheid. www.erfelijkheid.nl biedt inhoudelijke informatie over risico’s van bloedverwantschap en een aantal specifieke aandoeningen die bij bloedverwanten vaker vóórkomen (trefwoorden: migranten, bloedverwantschap of op ziektebeeld). Deze informatie is in meerdere talen beschikbaar. www.kalitim.nl is een Turkstalige site, met een Nederlandse vertaling, waarop aandacht is voor foliumzuurgebruik, huwelijk tussen bloedverwanten en erfelijke bloedarmoede.
- Het Erfocentrum beheert een aantal sites voor mensen met een zwangerschapswens (www.zwangerstraks.nl) en voor zwangeren (www.zwangernu.nl). Een derde site (www.zwangerwijzer.nl) biedt ouders de mogelijkheid om via een vragenlijst hun eigen risico’s in kaart te brengen. De site geeft aan wanneer het verstandig is om huisarts of verloskundige om advies te vragen.
- Het Erfocentrum heeft eind 2005 publieksbijeenkomsten georganiseerd in Amsterdam over hemoglobopathieën. De bijeenkomsten zijn gehouden in Amsterdam Zuid-Oost (gericht op Surinamers, Antillianen en Ghanezen) en in Bos- en Lommer (voor Turken en Marokkanen). Op een informele, cultuurspecifieke manier zijn het belang van onderzoek naar dragerschap en de mogelijkheden voor erfelijkheidsvoorlichting onder de aandacht gebracht.⁸
- Het VUmc voerde in 2005/2006 een pilotstudie uit naar preconceptionele screening op cystische fibrose of hemoglobopathieën, afhankelijk van herkomst van voorouders, en nodigde

⁸ Het Erfocentrum heeft hiervoor samengewerkt met de GG&GD Amsterdam, Emma Kinderziekenhuis AMC, Klinisch Genetisch Centrum en afdeling community genetics VUmc, Stichting Surinamers Amsterdam en Stichting OSCAR Nederland.

10.000 Amsterdammers uit hieraan deel te nemen. Over het aanbieden van de screening verscheen recent de eerste publicatie (Lakeman, 2006). ZonMw heeft dit project gefinancierd.

- VETC-ers geven voorlichting over erfelijke bloedarmoede.

Zorgaanbod

- Consanguïniteit is een indicatie voor erfelijkheidsvoorlichting in een klinisch genetisch centrum en is als zodanig opgenomen in standpunten en richtlijnen van de beroepsgroepen.⁹ Het aantal verwijzingen voor deze indicatie is echter zeer beperkt (zie paragraaf 4.3).
- Op verschillende plaatsen in het land worden preconceptie spreekuren gestart. Doel is de omstandigheden voor een goede uitkomst van de zwangerschap zo gunstig mogelijk te maken. Eén van de aandachtspunten is identificatie van paren met een verhoogd risico op erfelijke aandoeningen en het aanbieden van de juiste zorg (De Weerd, 2003; De Jong-Potjer en Elsinga, 2006; Wildschut et al., 2006).

De komende jaren zal de preconceptiezorg verder onderbouwd en uitgebouwd worden. Naar verwachting komt de Gezondheidsraad in 2007 met een advies over preconceptiezorg, met onder andere aandacht voor de organisatie van de preconceptiezorg en voor preconceptionele screening op dragerschap voor cystische fibrose en hemoglobinopathieën (Gezondheidsraad, 2006).

- Het feit dat de aanstaande ouders bloedverwanten zijn van elkaar is een indicatie voor prenataal echoscopisch onderzoek. Prenatale DNA- of eiwitdiagnostiek wordt gericht aangeboden aan die ouders bij wie via dragerschaponderzoek een verhoogd risico op een kind met een aangeboren aandoening is aangetoond.¹⁰

Neonatale screening biedt mogelijkheden om kinderen tijdig op te sporen, dat wil zeggen vóóordat ze ziek worden, en maatregelen te nemen om de ziektelast en sterfte te verminderen (Heijboer et al., 2001). PKU, een veelvoorkomende autosomaal recessieve aandoening, wordt sinds 1974 opgespoord via de hielprik (Gezondheidsraad, 2005).

Vanaf 1 januari 2007 worden alle pasgeborenen, ongeacht hun herkomstgroep, via de hielprik gescreend op sikkelcelziekte, één van de hemoglobinopathieën die vaker vóórkomen binnen bepaalde bevolkingsgroepen. De gebruikte methode voor analyse van het bloed geeft ook informatie over dragerschap van sikkelcelziekte bij het kind. Dit laatste is nieuw. Bij de andere aandoeningen in de hielprik wordt geen informatie over dragerschap verkregen.

Aan ouders wordt nu - naast de algemene toestemming voor de uitvoering van de hielprik - specifiek gevraagd worden óf ze geïnformeerd willen worden over dragerschap voor de sikkelcelziekte van hun kind.

Richtlijnen en deskundigheidsbevordering bij beroepsbeoefenaren

- Ter ondersteuning van het voorlichtingsproject over hemoglobinopathieën in Amsterdam (zie hierboven) zijn ook de zorgverleners zoals huisartsen, verloskundigen en medewerkers ouder en kind zorg geïnformeerd over het project, het belang van dragerschaponderzoek, de mogelijkheden van erfelijkheidsvoorlichting en preconceptionele advisering.
- De geleidelijke invoering van preconceptionele advisering en de veranderingen in prenatale en neonatale screening zullen worden ondersteund met draaiboeken, afspraken over samenwerking,

⁹ Overeenkomst klinische genetica in Nederland anno 1996, indicaties en machtigingen van de Vereniging van Stichtingen Klinische Genetica i.o. en Zorgverzekeraars Nederland (1996); de NVOG-richtlijn nummer 28 Indicaties voor prenatale diagnostiek (2000); KNOV standpunt Prenatale Diagnostiek (2005). Hiernaar wordt verwezen in het Standpunt preconceptiezorg (KNOV) en de richtlijnen voor perinatale zorg van de NVOG en de NHG.

¹⁰ Dit geldt ook voor preimplantatie genetische diagnostiek, wat op het moment alleen nog maar mogelijk is in Maastricht.

symposia en trainingen. Inhoud, richtlijnen en protocollen zijn nog in ontwikkeling. Dit geldt ook voor manieren om de meest kwetsbare groepen tijdig te bereiken.

- De VSOP heeft een bijscholingscursus ontwikkeld voor VETC-ers om hen in staat te stellen voorlichtingsbijeenkomsten te organiseren over het onderwerp ‘hemoglobinopathieën’. In 2000 hebben 20 VETC-ers de cursus gevolgd, in 2001 hebben zij 38 bijeenkomsten georganiseerd (VSOP, 2002).

4.3 Wat is de huidige praktijk?

- Voor een aantal projecten is de subsidieperiode afgesloten en zijn de activiteiten beëindigd. Dit geldt voor de door ZonMw gefinancierde voorlichtingsactiviteiten van het Erfocentrum over hemoglobinopathieën en de pilot naar preconceptionele screening op cystische fibrose of hemoglobinopathieën in Amsterdam vanuit het VUmc.
- Het totale aantal erfelijkheidsadviezen bij de klinisch genetische centra in Nederland groeit de laatste jaren (Oosterwijk en Ausems, 2005).
Het aandeel consulten door (aanstaande) ouders vanwege (alleen) consanguïniteit is klein: 0,26% van de consulten in 2003 en 0,35% in 2004. Het totale percentage consanguïne adviesvragers is echter groter. Erfelijkheidsvoorlichting over een specifieke aandoening bij consanguïne paren, bijvoorbeeld een stofwisselingsstoornis, wordt niet gerubriceerd als consanguïniteit, maar onder de desbetreffende diagnosecategorie (persoonlijke mededeling Govaerts, secretaris VKGN).
- Onderzoek van de afdeling klinische genetica Erasmus MC naar de adviesvragen in 1998 liet opvallende verschillen zien tussen Nederlanders (n=136) en niet-westerse allochtonen (n=68). De laatste groep maakt minder gebruik van erfelijkheidsvoorlichting dan Nederlanders. Vragen ze wel advies, dan is dat vaker tijdens dan vóór de zwangerschap. Niet-westerse allochtonen vragen vaker advies over het ‘herhalingsrisico’ na een eerder aangedaan kind, Nederlanders vaker over erfelijke aandoening in de familie. Bij 1,5% van de Nederlanders en 43% van niet-westerse allochtonen die werden verwezen voor erfelijkheidsvoorlichting was er sprake van consanguïniteit (Talan et al., 2004).
- Als het (aanstaande) consanguïne ouderpaar een verhoogd risico heeft op een kind met een aandoening die prenataal te ontdekken is, dan behoort prenatale diagnostiek tot de reproductieve keuzes. Hoeveel consanguïne ouders met een verhoogd risico gebruik maken van prenatale diagnostiek is onbekend. Recent is onderzoek gedaan onder diverse etnische groepen naar wensen over prenatale diagnostiek bij hemoglobinopathieën. De morele overwegingen onder migranten over het wel of niet gebruik willen maken van prenatale diagnostiek en reproductieve keuzes verschillen net zo sterk als onder autochtone Nederlanders (Giordano et al., 2005).

5. Conclusies en aanbevelingen

5.1 Conclusies

Huwelijken tussen bloedverwanten (consanguïniteit) komen wereldwijd relatief vaak voor, vooral in bepaalde gebieden in Afrika en Azië. Er zijn geen goede representatieve cijfers over het vóórkomen van consanguïniteit in Nederland. Uit incidentele en soms indirecte gegevens valt af te leiden dat huwelijken tussen verwanten in Nederland waarschijnlijk het meest frequent vóórkomen in de Turkse en Marokkaanse bevolkingsgroepen, en in kleine religieuze gemeenschappen.

Huwelijken tussen bloedverwanten geven aanleiding tot een verhoogd vóórkomen van aangeboren aandoeningen, vooral van de zeldzame autosomaal recessieve aandoeningen. Een (beperkt) deel van deze zeldzame aandoeningen leidt tot sterfte, het risico daarop is het grootst in het eerste levensjaar. Het aantal kinderen in Nederland dat rond de geboorte aan deze aandoeningen overlijdt, is echter laag en slechts een deel daarvan is geassocieerd met consanguïniteit. Sterfte aan deze aandoeningen ten gevolge van consanguïniteit biedt daarom geen afdoende verklaring voor de verhoogde perinatale sterfte bij allochtone bevolkingsgroepen. Sterfte in de eerste twee levensjaren aan zeldzame erfelijke aandoeningen komt in Nederland weinig voor. Deze aandoeningen vormen ook bij deze leeftijdsgroep geen dominante doodsoorzaak, maar komen wel veel frequenter voor in de Turkse en Marokkaanse bevolkingsgroepen.

De ziektelast door autosomaal recessieve aandoeningen is in aantallen waarschijnlijk omvangrijker dan de sterfte, maar daarover zijn geen goede representatieve cijfers beschikbaar.

Zeer zeldzame autosomaal recessieve aandoeningen komen vaker voor bij huwelijken tussen bloedverwanten en ook bij groepen waar endogamie (huwelijken binnen de eigen gemeenschap) vaker voorkomt. Minder zeldzame autosomaal recessieve aandoeningen zoals erfelijke bloedarmoede (hemoglobinopathieën) komen vaker voor binnen bepaalde bevolkingsgroepen. Weliswaar speelt consanguïniteit ook een rol bij deze minder zeldzame, groepsspecifieke aandoeningen, maar die rol is minder groot dan bij de zeer zeldzame aandoeningen.

Consanguïniteit dient behandeld te worden als één van de risicofactoren die de kans op een aangeboren of erfelijke aandoening verhogen. Andere risicofactoren zijn bijvoorbeeld moederschap op oudere leeftijd, diabetes of epilepsie bij de moeder of erfelijke of aangeboren aandoeningen in de familie.

In Nederland zijn enkele kleinschalige voorlichtingsactiviteiten uitgevoerd om bevolkingsgroepen met een verhoogd risico op autosomaal recessieve aandoeningen tijdig te bereiken. Binnen de reguliere preconceptionele, perinatale en neonatale zorg groeit de aandacht voor tijdige opsporing en advisering over genetische risico's van consanguïniteit (en van aandoeningen binnen specifieke bevolkingsgroepen), bij voorkeur vóór de zwangerschap. Op dit gebied zijn echter nog verbeteringen en intensiveringen mogelijk.

5.2 Discussie

In absolute aantallen is het aandeel van autosomaal recessieve aandoeningen in de perinatale en zuigelingensterfte in Nederland zeer gering. Daarbij heeft slechts een klein deel van de kinderen met deze aandoeningen ouders die familie van elkaar zijn. In Nederland is hierover niet zoveel in detail bekend: er is geen landelijk dekkende registratie van consanguïniteit bij ouderparen en alle registratiesystemen (inclusief de systemen die later ontdekte aandoeningen registreren) ordenen meestal naar orgaansysteem in plaats van oorzaak.

Zonder aanpassingen in die registraties zullen alleen incidentele of indirecte gegevens beschikbaar zijn over het vóórkomen van autosomaal recessieve aandoeningen, over de ernst en ziektelast door autosomaal recessieve aandoeningen en over de rol van consanguïniteit.

De ziektelast door autosomaal recessieve aandoeningen is in absolute aantallen omvangrijker dan de sterfte. Daarbij hebben deze ziektegevallen een grote impact op de getroffen families en juist daardoor vormen ze een relevant volksgezondheidsprobleem. Door hun specifieke patroon van vóórkomen binnen bepaalde bevolkingsgroepen zijn er mogelijkheden voor specifiek beleid. Zo zijn in een aantal landen waaronder Turkije en Engeland zijn (preconceptionele, prenatale en neonatale) screeningsprogramma's opgezet om (dragerschap voor) hemoglobopathieën tijdig te ontdekken. In Nederland zijn projectmatig enkele voorlichtingsactiviteiten uitgevoerd om bevolkingsgroepen met een verhoogd risico op deze aandoeningen tijdig te bereiken. Medio 2006 zijn de subsidieperiodes hiervoor echter verstreken. Dit is een belangrijk knelpunt voor de voortgang van deze preventie activiteiten.

Binnen de reguliere preconceptionele, perinatale en neonatale zorg groeit de aandacht voor tijdige opsporing en voorlichting over genetische risico's van consanguïniteit (en van aandoeningen binnen specifieke bevolkingsgroepen), bij voorkeur vóór de zwangerschap.

Consanguïniteit dient behandeld te worden als één van de risicofactoren die de kans op een erfelijke aandoening verhogen. Zorgverleners zijn hiervoor echter nog onvoldoende toegerust.

De komende jaren zal de preconceptiezorg verder uitgebouwd en onderbouwd worden. Naar verwachting komt de Gezondheidsraad in 2007 met een advies over preconceptiezorg, met onder andere aandacht voor preconceptionele screening op dragerschap voor cystische fibrose en hemoglobopathieën.

Literatuur

Achterberg PW, Waelput AJM. Recente perinatale sterftetrends in Nederland: 2000-2005. Zicht op verbetering? Bilthoven: RIVM; 2007, rapportnr 270032002.

Anthony S, Kateman H, Dorrepaal CA, Buitendijk SE. Aangeboren afwijkingen in Nederland 1996-2000. Gebaseerd op de landelijke verloskunde en neonatologie registraties. Leiden: TNO; 2003.

Anthony S, Schönbecke Y, Jacobusse GW, Pal-de Bruin KM van der. Aangeboren afwijkingen in Nederland 1996-2004. Gebaseerd op de landelijke verloskunde en neonatologie registraties. Leiden: TNO; 2006.

Baars MJ, Henneman L, Kate LP ten. Deficiency of knowledge of genetics and genetic tests among general practitioners, gynecologists, and pediatricians: a global problem. *Genet Med* 2005;7(9):605-10.

Bennett RL, Hudgins L, Smith CO, Motulsky AG. Inconsistencies in genetic counseling and screening for consanguineous couples and their offspring: the need for practice guidelines. *Genet Med* 1999;1(6):286-92.

Bennett RL, Motulsky AG, Bittles A, Hudgins L, Uhrich S, Doyle DL, Silvey K, Scott CR, Cheng E, McGillivray B, Steiner RD, Olsen D. Genetic counseling and screening of consanguineous couples and their offspring: recommendations of the National Society of Genetic Counselors. *J Genet Counsel* 2002;11(2):97-119.

Bittles AH. The bases of western attitudes to consanguineous marriage. *Dev Med Child Neurol* 2003a;45(2):135-8.

Bittles AH. Consanguineous marriage and childhood health. *Dev Med Child Neurol* 2003b;45(8):571-6.

Bittles AH. Global Prevalence of consanguinity. 2006. Beschikbaar op www.consang.net/index.php/Global_prevalence

Bok M de. Arts van de wereld. *Mediator* 2005;8;22-3.

Borm J, Roetman A, Sweerman M. Een wereld te winnen, Migranten en (para)medici voorlichten over erfelijke en aangeboren aandoeningen. Soestdijk: VSOP; 2003.

Breuning M. Genetische aspecten van preconceptie-advies. Hemoglobinopathieën als testcase. Bilderberg conferentie: Den Haag; 2004.

Canatan D, Kose MR, Ustundag M, Haznedaroglu D, Ozbas S. Hemoglobinopathy control program in Turkey. *Community Genet* 2006;9(2):124-6.

Cornel MC. Consanguïniteit, ethniciteit en gezondheid, een epidemiologische benadering. In: Workshop Consanguïniteit. Verwant en kinderwens? Omvang, vooroordeel en beleid in Nederland. Nederlandse Associatie voor Community Genetics, 2003a. Beschikbaar op www.nacg.nl/workshopconsanguiniteit.pdf.

Cornel MC. Consanguïniteit. In: Bonnet-Breusers AJM, Hira Sing RA, Hoppenbrouwers K, Rensen HBH, Wagenaar-Fischer MM, eds. *Praktijkboek Jeugdgezondheidszorg*. Maarssen: Elsevier Gezondheidszorg, 2005:1.23-1-10.

Garssen J, Bos V, Kunst A, Meulen A van der. Sterftেকansen en doodsoorzaken van niet-westerse allochtonen. CBS Bevolkingstrends 2003;51(3):12-27.

Gezondheidsraad. Prenatale screening: Downsyndroom, neuralebuisdefecten, routineechoscopie. Den Haag: Gezondheidsraad; 2001 (publicatie nr 2001/11).

Gezondheidsraad. Neonatale screening. Den Haag: Gezondheidsraad; 2005 (publicatienr 2005/11).

Gezondheidsraad. Jaarbericht bevolkingsonderzoek 2006. Den Haag: Gezondheidsraad; 2006 (publicatie nr 2006/10).

Giordano PC, Breuning MH. Van gen naar ziekte; van hemoglobinegenen naar thalassemie en sikkelcelanaemie. Ned Tijdschr Geneesk 2000;144(40):1910-3.

Giordano PC, Dihal AA, Harteveld CL. Estimating the attitude of immigrants toward primary prevention of the hemoglobinopathies. Prenat Diagn 2005;25(10):885-93.

Haelst MM van, Kulu-Glasgow I, Niermeijer MF, Schulpen TWJ. Consanguïniteit en morbiditeit bij allochtone kinderen. Tijdschr Kindergeneesk. 2001;69(5):174-7.

Heijboer H, Tweel XW van den, Peters M, Knuist M, Prins J, Heymans HS. Een jaar neonatale screening op sikkelcelziekte in het Emma Kinderziekenhuis/Academisch Medisch Centrum te Amsterdam. Ned Tijdschr Geneesk 2001;145(37):1795-9.

Hellmann PM, Knol NAC. Marokkaanse jongeren over erfelijkheid en gezondheid. Een kwalitatief onderzoek ter bevordering van de informatievoorziening aan jongeren met een Marokkaanse achtergrond. Soestdijk: Erfo-centrum; 2004.

Hofman A, Jaddoe VW, Mackenbach JP, Moll HA, Snijders RF, Steegers EA, Verhulst FC, Witteman JC, Buller HA. Growth, development and health from early fetal life until young adulthood: the Generation R Study. Paediatr Perinat Epidemiol 2004;18(1):61-72.

Hooghiemstra E. Trouwen over de grens. Achtergronden van partnerkeuze van Turken en Marokkanen in Nederland. Den Haag: Sociaal en Cultureel Planbureau; 2003.

Hosli EJ, Çinibulak L, Pal-de Bruin KM van der. Meningen over en behoefte aan preconceptie advisering van allochtone vrouwen: een focusgroep onderzoek. Leiden: TNO; 2005.

Jaddoe VW, Mackenbach JP, Moll HA, Steegers EA, Tiemeier H, Verhulst FC, Witteman JC, Hofman A. The Generation R Study: Design and cohort profile. Eur J Epidemiol 2006;21(6):475-84.

Jong-Potjer LC de, Elsinga J. Preconception counselling in general practice. Evaluation of a systematic programme inviting couples contemplating pregnancy. Proefschrift. Leiden: Universiteit van Leiden; 2006.

Kate LP ten. Wat kunnen wij voor consanguine paren doen? Een klinisch genetische benadering. In: Workshop Consanguïniteit. Verwant en kindrewens? Omvang, vooroordeel en beleid in Nederland. Nederlandse Associatie voor Community Genetics, 2003. Beschikbaar op www.nacg.nl/workshopconsanguiniteit.pdf.

Keskin A, Turk T, Polat A, Koyuncu H, Saracoglu B. Premarital screening of beta-thalassemia trait in the province of Denizli, Turkey. *Acta Haematol* 2000;104(1):31-3.

Kmietowicz, Z. Sick cell screening makes genetic counselling everybody's business. *BMJ* 2006;332(7541):570.

Lakeman P, Henneman L, Bezemer PD, Cornel MC, Kate LP ten. Developing and optimizing a decisional instrument using self-reported ancestry for carrier screening in a multi-ethnic society. *Genet Med* 2006;8(8):502-9.

Modell B, Darr A. Genetic counselling and customary consanguineous marriage. *Nature Reviews Genetics* 2002;3:225-9.

Modell B, Harris R, Lane B, Lane B, Khan M, Darlison M, Petrou M, Old J, Layton M, Varnavides L. Informed choice in genetic screening for thalassaemia during pregnancy: audit from a national confidential inquiry. *BMJ* 2000;320(7231):337-41.

NAV, VKGN. Erfelijk, wat is dat? Over erfelijkheid bij de mens en over erfelijkheidsadvies. Utrecht: Brochure Commissie van de Nederlandse Anthropogenetische Vereniging en de Vereniging Klinische Genetica Nederland; 2004. Beschikbaar op www.nav-vkgn.nl/boekje_erfelijkheid_wat%20is%20dat_juni_2004.pdf

Oosterwijk JC, Ausems MGEM. Trends binnen de klinische genetica: gebruik van erfelijkheidsonderzoek in de patiëntenzorg neemt toe. *Medisch Contact*. 2005;60(47):1880-1883.

Schulpen TW, Enk A van. Mortaliteit naar etniciteit bij kinderen in Nederland. *Ned Tijdschr Geneesk* 1996;140(50):2489-92.

Schulpen TW, Steenbergen JE van, Driel HF van. Influences of ethnicity on perinatal and child mortality in the Netherlands. *Arch Dis Child* 2001;84(3):222-6.

Schulpen TW, Wieringen JC van, Brummen PJ van, Riel JM van, Beemer FA, Westers P, Huber J. Infant mortality, ethnicity, and genetically determined disorders in The Netherlands. *Eur J Public Health* 2006;16(3):290-3 (advance access published on October 5, 2005).

SCP/WODC/CBS-Publicatie. Jaarrapport Integratie 2005. Den Haag: Sociaal en Cultureel Planbureau / Wetenschappelijk Onderzoek- en Documentatiecentrum / Centraal Bureau voor de Statistiek; 2005.

Seeleman C, Suurmond J, Stronks K. Een arts van de wereld. Etnische diversiteit in de medische praktijk. Houten: Bohn en Stafleu; 2005.

Sijses B. Het importhuwelijk: dilemma's en oplossingen. Utrecht: Forum; 2003

Straaten A van. Het verloop van het aantal consanguïne huwelijken in Nederland (1906-1982). *Ned Tijdschr Geneesk* 1986;130(44):1984-6.

Talan D, Elderen T van, Hoogeboom J. Ongelijk verdeeld: migranten vragen minder én ander klinisch genetisch advies. *Medisch Contact* 2004;59(46):1828-9.

Tweede Kamer. Voorstel voor een Wet houdende regels betreffende bevolkingsonderzoek (Wet op het bevolkingsonderzoek). Memorie van antwoord, vergaderjaar 1990-1991, 21 264, nr 5. 1990.

Tweede Kamer. Vragen van de leden Ormel en Sterk (beiden CDA) aan de ministers van Volksgezondheid, Welzijn en Sport en voor Vreemdelingenzaken en Integratie over een hogere kans op sterfte onder kinderen van Marokkaanse en Turkse afkomst. (Ingezonden 3 oktober 2002); Antwoord. Kamervragen met antwoord 2002-2003, nr. 348. Den Haag: Tweede Kamer; 2002.

Tweede Kamer. Vragen van het lid Sterk (CDA) aan de minister van Justitie en de staatssecretaris van Volksgezondheid, Welzijn en Sport over de mogelijke aan familiehuwelijken verbonden risico's. (Ingezonden 10 oktober 2003); Antwoord. Kamervragen met antwoord 2003-2004, nr. 506. Den Haag: Tweede Kamer; 2003.

Tweede Kamer. Prenatale screening; Verslag algemeen overleg van 19 januari 2006 over perinatale sterfte en neonatale screening. Kamerstuk 2005-2006, 29323, nr. 23. Den Haag: Tweede Kamer; 2006a.

Tweede Kamer. Prenatale screening; Brief minister over voortgang inzake onderwerpen besproken in het AO van 17 januari Kamerstuk 2005-2006, 29323, nr. 22. Den Haag: Tweede Kamer; 2006b.

VSOP. Jaarverslag 2001. Soestdijk: VSOP; 2002.

VSOP. Jaarverslag 2002. Soestdijk: VSOP; 2003.

VSOP. Jaarverslag 2003. Soestdijk: VSOP; 2004.

Wieringen JC van, Kijlstra MA, Schulpen TW. Medisch onderwijs in Nederland: weinig aandacht voor culturele diversiteit van patiënten. Ned Tijdschr Geneeskd 2003;147(17):815-9.

Wildschut HI, van Vliet-Lachotzki EH, Boon BM, Lie Fong S, Landkroon AP, Steegers EA. Preconceptiezorg: een onlosmakelijk onderdeel van de zorg voor moeder en kind. Ned Tijdschr Geneeskd 2006;150(24):1326-30.

Waelput AJM, Achterberg PW. Etniciteit en zorg rondom zwangerschap en geboorte: een verkenning van Nederlands onderzoek. Bilthoven: RIVM; 2007, rapportnr 270032004.

Weerd S de. Preconception counseling, screening and periconceptional health. Proefschrift. Nijmegen: Universiteit van Nijmegen; 2003.

Bijlage 1 Afkortingen

Afkorting	Volledige naam	Website
ABCD	Amsterdam Born Children and their Development	www.abcd-study.nl
AGS	Adrenogenitaal syndroom	
AMC	Academisch Medisch Centrum, Amsterdam	www.amc.nl
CBS	Centraal Bureau voor Statistiek	www.cbs.nl
CF	Cystische fibrose of taaislijmziekte	
EUROCAT	European Registration Of Congenital Anomalies and Twins	www.EUROCAT.ulster.ac.uk
EUROCAT NN	EUROCAT registratie in Noord-Nederland (Groningen, Friesland en Drenthe)	www.EUROCATnederland.nl
LVR-1	Landelijke Verloskunde Registratie eerste lijn	www.perinatreg.nl
LVR-2	Landelijke Verloskunde Registratie tweede lijn	www.perinatreg.nl
LNR	Landelijke Neonatale Registratie	www.perinatreg.nl
NWO	Nederlandse Organisatie voor Wetenschappelijk Onderzoek	www.nwo.nl
Oscar	Organisation for Sickle Cell Anemia Relief	www.sikkelcel.nl
PKU	Fenylketonurie	
RIVM	Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu	www.rivm.nl
VETC	Voorlichter eigen taal en cultuur	www.nigz.nl
SGO	Stimuleringsprogramma Gezondheidsonderzoek	
TNO	Nederlandse organisatie voor Toegepast Natuurwetenschappelijk Onderzoek	www.tno.nl
VSOP	Vereniging Samenwerkende Ouder- en Patiënten-organisaties betrokken bij erfelijkheidsvraagstukken	www.vsop.nl
VUmc	Vrije Universiteit Medisch centrum	www.vumc.nl
WHO	World Health Organisation	www.who.org
ZonMw	Nederlandse organisatie voor gezondheidsonderzoek en zorginnovatie	www.zonmw.nl

Bijlage 2 Verklarende woordenlijst

Begrip	Beschrijving
AGS	AGS (adrenogenitaal syndroom) is een erfelijke aandoening met een overproductie van ‘mannelijke’ bijnierhormonen (androgenen). Dit verstoort de gehele hormoonhuishouding en kan in de eerste levensweken ernstig zoutverlies, uitdroging en overlijden veroorzaken. In de eerste levensjaren kan hersenschade ontstaan. Bij meisjes is AGS soms bij de geboorte zichtbaar aan de vermannelijking van de geslachtsorganen.
CF	CF (cystische fibrose of taaislijmziekte) is een erfelijke aandoening, waarbij het lichaam taai slijm, met meer zout, aanmaakt. Dit leidt tot slijmophopingen in de afvoergangen van de alvleesklier en lever en ontstekingen in de longen. De levensverwachting is ongeveer 32 jaar.
Consanguïniteit	Bloedverwantschap
Endogamie	Huwelijken binnen de eigen gemeenschap
Etniciteit	<p>Autochtoon: persoon van wie beide ouders in Nederland geboren zijn</p> <p>Allochtoon: persoon van wie ten minste één ouder in het buitenland is geboren (CBS):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Een eerste generatie allochtoon heeft als herkomstgroepering het land waar hij of zij is geboren. • Een tweede generatie allochtoon heeft als herkomstgroepering het geboorteland van de moeder, tenzij dat ook Nederland is. In dat geval is de herkomstgroepering bepaald door het geboorteland van de vader. • Niet-westerse allochtoon: allochtoon met als herkomstgroepering een van de landen in de werelddelen Afrika, Latijns-Amerika en Azië (excl. Indonesië en Japan) of Turkije • Westerse allochtoon: allochtoon met als herkomstgroepering een van de landen in de werelddelen Europa (excl. Turkije), Noord-Amerika en Oceanië of Indonesië of Japan.
Hemoglobinopathieën	Erfelijke vormen van bloedarmoede (waaronder sikkelcelziekte en thalassemie)
PKU	PKU (fenyلكetonurie), een stofwisselingsstoornis die (onbehandeld) tot hersenbeschadiging en ontwikkelingsstoornissen leidt. De behandeling bestaat uit een levenslang streng eiwitarm dieet.

Begrip	Beschrijving
Perinatale sterfte	<p>Er zijn verschillende definities in gebruik, met verschillen in gehanteerde onder- en bovengrens:</p> <ul style="list-style-type: none"> • CBS: aantal doodgeborenen na een zwangerschapsduur van meer dan 24 of 28 weken en het aantal overledenen in de eerste levensweek. • PRN: sterfte voor de geboorte en het aantal overleden in de eerste week na een zwangerschapsduur van tenminste 22 weken of bij een onbekende zwangerschapsduur vanaf 500 gram geboortegewicht. • Peristat, LPAS: sterfte voor de geboorte of tot en met 28 dagen na de geboorte, na een zwangerschapsduur van tenminste 22 weken en/of bij een onbekende zwangerschapsduur vanaf 500 gram geboortegewicht en/of met 25 cm kruin-hiellengte <p>Deze sterftemaat wordt uitgedrukt per 1.000 levend- en doodgeborenen.</p>
Preïmplantatie genetische diagnostiek (PGD)	<p>Bij PGD wordt voor onderzoek - tijdens een IVF-behandeling - in het laboratorium één cel afgenomen van een embryo. Dat heeft tot doel om een tevoren bekend sterk verhoogd risico op een genetische aandoening uit te sluiten.</p>
Sikkelcelziekte	<p>Door een erfelijke verandering van de rode bloedkleurstof in de rode bloedcellen verandert de vorm van de rode bloedcel, waardoor deze sneller wordt afgebroken. Dit leidt tot bloedarmoede en bij ernstige vormen tot verstopping van de kleine bloedvaten, met weefsel- en orgaanbeschadiging</p>
Thalassemie	<p>Door een erfelijke verandering van de rode bloedkleurstof in de rode bloedcellen wordt de functie van de rode bloedcellen verstoord. Dit leidt tot een chronische bloedarmoede. Vaak hebben thalassemiepatiënten ook skeletafwijkingen. De behandeling met bloedtransfusies kan ijzerstapelingsziekte tot gevolg hebben, met weefsel- en orgaanbeschadiging. Bij ernstige vormen is de levensverwachting verkort.</p>
Zuigelingensterfte	<p>Aantal overledenen in het eerste levensjaar (som van de neonatale en de post-neonatale sterfte). Deze sterftemaat wordt uitgedrukt per 1.000 levendgeborenen.</p>

Bijlage 3 Kamervragen 2002/3

De mogelijke gevolgen van consanguïniteit op aangeboren aandoeningen of perinatale- of zuigelingensterfte hebben eerder tot Kamervragen geleid. Eind 2002 en eind 2003 hebben de ministers van VWS en voor Vreemdelingenzaken en Integratie Kamervragen beantwoord over de hogere kans op sterfte onder kinderen van Marokkaanse en Turkse afkomst en over consanguïniteit (Tweede Kamer, 2002; Tweede Kamer, 2003).

Hieronder volgt een korte samenvatting van deze antwoorden:

- Uit eerdere onderzoeken bleek dat kinderen van Turkse en Marokkaanse afkomst een drie- tot vijfmaal hogere kans hebben om in het eerste levensjaar te overlijden aan een erfelijke aangeboren afwijking (Anthony, 2003; Schulpen en van Enk 1996). De resultaten uit een nieuw onderzoek door Schulpen waren op beide momenten nog niet beschikbaar.
- In Nederland wordt niet geregistreerd of huwelijkspartners familie van elkaar zijn. Het percentage huwelijken tussen bloedverwanten was daarom onbekend.
- Kinderen uit huwelijken tussen bloedverwanten hebben een anderhalf tot twee maal verhoogde kans op een aangeboren afwijking dan kinderen van ouders die geen familie zijn van elkaar (Tweede Kamer, 2002).
- Een verbod op een huwelijk tussen bloedverwanten is disproportioneel en niet handhaafbaar. Feitelijk heeft er nooit een verbod bestaan: tot 1971 was een dergelijk huwelijk verboden, tenzij de rechter dispensatie gaf. Dit laatste was vrijwel altijd het geval. Om die reden is het verbod in 1971 afgeschaft. Alsnog een verbod invoeren is disproportioneel: het risico op een kind met een aangeboren afwijking is weliswaar (anderhalf keer) verhoogd, maar niet groot genoeg voor een verbod op consanguïne huwelijken. Een dergelijk verbod zou dan ook moeten gelden voor paren wiens risico op een kind met een aangeboren of erfelijke aandoening om andere redenen is verhoogd (Tweede Kamer, 2003).
- VSOP heeft in 1999-2002 een voorlichtingsproject uitgevoerd over erfelijkheid en aangeboren aandoeningen voor Turkse en Marokkaanse (aanstaande) echtparen. Dit project werd gefinancierd door ZonMw. Ten tijde van de antwoorden aan de Kamer was nog onduidelijk hoe dit project vervolgd kon worden (Tweede Kamer, 2002). Een in 2002 aangekondigd overleg met het Landelijk Overleg Minderheden over gezondheidsvoorlichting was om verschillende redenen niet mogelijk gebleken (Tweede Kamer, 2003).
- Hoeveel consanguïne ouders op de hoogte zijn van mogelijkheden tot erfelijkheidsvoorlichting is onbekend. Eventuele barrières om gebruik te maken van de mogelijkheden zijn eveneens onbekend (Tweede Kamer, 2003). Óf ouders gebruik maken van erfelijkheidsvoorlichting en/of erfelijkheidsadvies is aan hen: het 'recht op niet weten' en de integriteit van het lichaam staan haaks op een eventuele verplichting tot erfelijkheidsonderzoek (Tweede Kamer, 2003).
- NWO had middelen beschikbaar gesteld aan de medische faculteiten voor een aanpassing van de curricula met interculturele aspecten van de gezondheidszorg. In de bij- en nascholingen van medische beroepsbeoefenaren wordt ook aandacht besteed aan dit onderwerp.