

De staatssecretaris van Volksgezondheid  
Welzijn en Sport.  
Mevr. dr. M. Bussemaker  
Ministerie van Volksgezondheid,  
Welzijn en Sport  
Postbus 20350  
2500 EJ Den Haag

Betreft: genetica en etniciteit

Nijmegen, 22 januari 2008

Geachte mevr. Bussemaker,

In antwoord op uw schrijven gedateerd 24 oktober 2007 (PG/E 2807914) waarin u de Vereniging Klinische Genetica Nederland (VKGN) vragen stelt over etniciteit en de klinische genetica, willen wij u hierbij een stuk aanbieden waarin wij nader ingaan op de relatie genetica en etniciteit, welke problemen wij daarbij signaleren, en hoe deze relatie in de praktijk van de beroepsgroep van het medische specialisme klinische genetica vorm heeft gekregen. Wij hopen u daarmee antwoord te hebben gegeven op de door u gestelde vragen en u meer inzicht te hebben gegeven in wat zich thans in de klinisch genetische praktijk voordoet. Wij zijn gaarne bereid om e.e.a ook verder mondeling toe te lichten.

Hoogachtend,

Prof. dr. V.V.A.M. Knoers  
Voorzitter VKGN

Prof.dr. N.J. Leschot,  
Voorzitter commissie ethiek VKGN

Bijlage: document "Genetica en etniciteit"



## Genetica en etniciteit

### 1. Inleiding.

In de trendanalyse Biotechnologie 2007 "Kansen en keuzes" (CBD, COGEM en Gezondheidsraad) werden 8 trends gesignaleerd. Eén daarvan luidde: "Etniciteit: Etniciteit is een factor bij wetenschappelijk onderzoek, genetische diagnostiek en genetisch bevolkingsonderzoek".

De VKGN kan zich vinden in deze uitspraak. Als klinisch genetici weten we dat etniciteit een rol speelt in een aantal situaties in de (genetische) gezondheidszorg, maar in de praktijk is het moeilijk om daar op een juiste wijze mee om te gaan. Wij zullen de situaties waarop dit betrekking heeft in dit stuk afzonderlijk benoemen en bespreken. Maar alvorens we daartoe overgaan, schetsen we in het kort het algemeen accepteerde wetenschappelijk kader van etniciteit.

### 2. Kader

De mens zoals wij die nu kennen is zo'n 130.000 jaar geleden ontstaan in Oost-Afrika. Voor alle duidelijkheid: er is dus ook maar één menselijk ras! Door migratie enerzijds en isolatie en selectie anderzijds en door diverse culturele invloeden zijn er echter tussen verschillende etnische groepen verschillen ontstaan in het voorkomen van ziekte-veroorzakende mutaties. Zo komt de aandoening Cystische fibrose (CF) (= taai slijmziekte) vooral voor in de West-Europese populatie en komt de ziekte sikkelcelanemie vooral voor bij mensen met een Afrikaanse achtergrond. Dat laatste heeft onder andere te maken met het feit dat dragers van de ziekte sikkelcelanemie beschermd waren tegen het krijgen van de infectieziekte malaria. En zo zijn er veel meer verschillen. Mensen afkomstig uit landen rond de Middellandse Zee zijn vaker drager van een bètathalassemie, een zeer ernstige vorm van erfelijke bloedarmoede.

In het hiernavolgende komen een aantal concrete situaties uit de klinisch- genetische praktijk aan de orde.

### 3. Erfelijke borstkanker

Binnen de Erfelijkheidsadvisering wordt onderscheid gemaakt tussen vragen van adviesvragers die te maken hebben met kindrewens enerzijds, terwijl een groeiende groep adviesvragers vragen heeft over aandoeningen die later in het eigen leven zouden kunnen optreden. Dan gaat het bijvoorbeeld over erfelijke borstkanker of erfelijke darmkanker.

Van alle vrouwen die in ons land borstkanker krijgen is bij ongeveer 5% sprake van een erfelijke vorm. Bij verdenking op die erfelijke vorm op grond van de familie-anamnese, kan DNA diagnostiek worden verricht naar een nog onbekende mutatie in een van de betrokken BRCA1- en BRCA2 genen.



Nog steeds is het zoeken naar mutaties in deze genen een zeer tijdrovend proces (in de orde van 6 maanden). Jaarlijks worden op deze indicatie in ons land ongeveer 6500 DNA-onderzoeken verricht. Als er in een familie een mutatie is gevonden kunnen andere personen in de familie er voor kiezen om te laten onderzoeken of zij ook drager zijn van dezelfde mutatie. Indien zij geen drager blijken kunnen zij voor dit probleem worden gerustgesteld. Anders dan het zoeken naar een onbekende mutatie is het aantonen of uitsluiten van een bekende mutatie bij familieleden van de zogenoemde indexpatiënt relatief eenvoudig en kan vrij snel worden uitgevoerd.

Al geruime tijd is bekend dat bij vrouwen met een Ashkenazi-joodse achtergrond met erfelijke borstkanker andere mutaties worden gevonden dan bij vrouwen met bijvoorbeeld een andere etnische achtergrond. In de DNA-diagnostiek zou het doelmatig zijn om met dit gegeven rekening te houden.

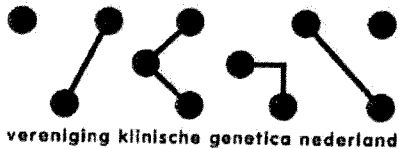
Dan zou die etniciteit wel bekend moeten zijn bij het DNA-diagnostiek laboratorium. Dat is echter niet het geval. Het is ook nogal wat om bij DNA-diagnostiek te vermelden of iemand een joodse achtergrond heeft of niet. Terecht denken velen direct aan de Jodenvervolging in ons land tijdens de tweede wereldoorlog, waar toen de bezetter via onze uitstekende bevolkingsregisters relatief eenvoudig joodse mensen kon opsporen.

Duidelijk is dat registratie van etniciteit naast voordelen, ook grote nadelen kan hebben. Het aantal patiënten met erfelijke borstkanker bij mensen met een Ashkenazi-joodse achtergrond in ons land is niet bekend. De prevalentie van BRCA mutaties in deze groep is 2% .

#### 4. Bevolkingsonderzoek

In ons land is voor het aanbieden van genetische screening toestemming noodzakelijk van de minister van VWS. Dit is geregeld in de Wet op het Bevolkingsonderzoek. Vanaf 1 januari 2007 worden alle pasgeborenen onderzocht op een 16-tal erfelijke aandoeningen. Dat gebeurt omdat bij een vroege diagnose van deze aandoeningen een vroege behandeling mogelijk is. Ook hier speelt etniciteit op de achtergrond mee. Eén van de 16 aandoeningen waarop alle pasgeborenen worden onderzocht is sikkelcelanemie. In het Gezondheidsraadadvies "Neonatale screening" uit 2005 wordt ingegaan op de vraag of men voor deze ziekte regionaal of landelijk zou moeten screenen. Uit dit rapport citeren we de volgende passage over regionale screening: "*Onderzoekers hebben er op gewezen dat daarbij praktische problemen rijzen: de ouders zijn soms onvoldoende op de hoogte van hun herkomst, ze kunnen vragen naar en registreren van herkomst als negatief ervaren, en degenen die de screening uitvoeren hebben te maken met extra administratie en verantwoordelijkheden*" Dus worden alle 180.000 pasgeborenen onderzocht op sikkelcelziekte in plaats van de ongeveer 40.000 baby's met een verhoogde kans op deze aandoening! Het wachten is nu op een eerste evaluatie van de pasgeborenen screening.

Ook bij de prenatale screening op Downsyndroom in het eerste trimester van de zwangerschap speelt etniciteit een rol. Bij deze screening worden een tweetal stoffen in het moederlijk bloed bepaald: vrij bèta hCG en PAPP-A. Vrouwen met een "Afro-Caribbean origin" hebben hogere waarden voor deze stoffen in het bloed: "*by a clinical important amount*" volgens H. Cuckle in een ingezonden brief naar Down syndrome News (2007).



De auteur schetst ook mogelijke oplossingen: *“For some markers and ethnic groups the factor is so large that the use of ethnic specific medians is unquestionable”*. Wederom geldt dat als men hier rekening mee wil houden, in het belang van een etnische minderheid, etniciteit dan wel eerst zou moeten worden geregistreerd.

#### Screening op de ziekte van Tay-Sachs

In de Ashkenazi-joodse gemeenschap in de V.S. is het al meer dan 30 jaar gebruikelijk dat men zich voor het huwelijk laat testen op de ziekte van Tay-Sachs. Als beide aanstaande ouders drager blijken voor deze ziekte hebben ze 25 % kans op een kind met deze zeer ernstige neurologische aandoening. Prenatale diagnostiek is in die situatie mogelijk en bij een aangedaan kind kunnen de ouders besluiten de zwangerschap te laten afbreken.

Van tijd tot tijd worden Klinisch-genetische afdelingen in ons land geconfronteerd met de vraag van Ashkenazi-joodse adviesdragers, die afkomstig zijn uit de V.S., om getest te worden op dragerschap voor een aantal aandoeningen die relatief frequent voorkomen in deze bevolkingsgroep (waaronder naast Tay-Sachs, o.a. ziekte van Gaucher, ziekte van Niemann – Pick, Bloom’s syndroom).

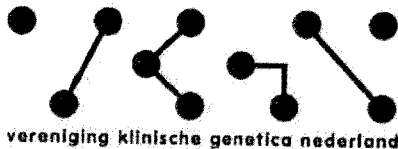
Daar is in ons land geen standaard oplossing voor beschikbaar. In Israël is een laboratorium bereid om dit dragerschaponderzoek te verrichten, ook op monsters die in ons land zijn afgenomen. Een Belgische geneticus biedt op zijn website DNA-diagnostiek aan, met als één van de mogelijkheden het testen op een pakket zogenoemde “joodse mutaties”. Wij vinden dat tegen de achtergrond van de eerder genoemde gevoeligheden op dit punt toch wat kort door de bocht.

#### 5. Consanguïniteit (verwantschap)

Consanguïniteit is regelmatig een reden voor erfelijkheidsadvies. Naar schatting worden in ons land jaarlijks zo’n 60 tot 70 adviesvragers gezien voor erfelijkheidsadvies om deze reden.

Meestal gaat het om een neef/nicht relatie. Het risico van consanguïniteit is dat er een verhoogde kans bestaat dat beide partners drager zijn van dezelfde autosomaal recessief overervende aandoening. Het is in die situatie van belang om de familieanamnese goed uit te vragen. Als er in de familie (met name in de gemeenschappelijke tak) al patiënten bekend zijn met zo’n recessieve aandoening, kan soms gericht onderzoek naar die aandoening worden verricht. Als de familie-anamnese blanco is, zijn er geen mogelijkheden voor gerichte laboratoriumdiagnostiek, omdat men niet weet waar men naar moet zoeken. Ook de mogelijkheid van prenatale diagnostiek is niet aan de orde; daarvoor geldt immers het zelfde.

Bij een neef-nicht relatie, met een blanco familie-anamnese is de kans op een kind met een aangeboren en/of erfelijke aandoening, in plaats van de ca. 3% die voor elk paar geldt, tweemaal zo groot, dus ongeveer 6%. Dit is voor de meeste paren geen belemmering om aan kinderen te beginnen. In de praktijk is het helaas zo dat de consanguïniteit pas duidelijk wordt wanneer de klinisch geneticus te maken krijgt met een pasgeborene met een ernstige aandoening of syndroom, als kind van gezonde, maar consanguïene ouders. Het gaat dan vaak om Marokkaanse ouders.



Het is goed om te weten dat consanguïniteit bij mensen van Noord-Afrikaanse origine uit sociaal oogpunt vooral voordelen heeft: je weet immers wie je in de familie haalt. Maar de genetische risico's zijn onzichtbaar. Een aangedaan kind met een recessief erfelijke aandoening lijkt daarom zo maar uit de lucht te komen vallen. Voor een volgende zwangerschap worden de ouders vaak wel verwezen voor erfelijkheidsadvies. Bijna altijd moet men dan bespreken dat de herhalingskans op een tweede aangedaan kind 25% bedraagt. Steeds vaker zijn er dan wel mogelijkheden voor prenatale diagnostiek, omdat je weet om welke aandoening het gaat. De hier geschetste problematiek zou idealiter besproken kunnen worden, voordat een eerste zwangerschap tot stand is gekomen, zoals tijdens een preconceptie advies (zie het recente Gezondheidsraadadvies over dit onderwerp). Helaas is dat op dit moment nog geen dagelijkse praktijk.

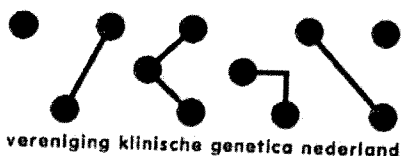
#### 6. Wetenschappelijk onderzoek naar variant genen die geassocieerd zijn met het ontstaan van multifactoriële aandoeningen

Nu de genetische ontrafeling van de zogenoemde monogene aandoeningen een flink eind is gevorderd, is inmiddels ook de ontrafeling van de multifactoriële aandoeningen in volle gang. Maar de natuur geeft haar geheimen op dit terrein maar moeizaam prijs. De gedachte is dat varianten (polymorfismen) in één of meer genen, in combinatie met omgevingsfactor(en) verantwoordelijk zijn voor het ontstaan van dit type erfelijke aandoeningen. Bij het onderzoek naar deze polymorfismen wordt meestal gebruik gemaakt van zogenoemde associatiestudies. Men onderzoekt een bepaalde genetische variant in een groep personen met een bepaalde aandoening, bijvoorbeeld "hoge bloeddruk" en bepaalt of die variant in de patiëntgroep significant vaker voorkomt dan in een controlegroep. Inmiddels is duidelijk dat dergelijke associaties pas betekenis krijgen, als ze in liefst twee onafhankelijke studies bevestigd konden worden. Dat is helaas vaak niet het geval. Eén van de oorzaken is etniciteit. Vaak kan een associatie tussen een polymorfisme en een bepaalde aandoening die is gevonden in een bepaalde etnische groep niet bevestigd worden in een andere etnische groep! Ook kan onvolledige matching qua etniciteit tussen patiënten en controles het resultaat negatief beïnvloeden. Om dit probleem te ondervangen zou het bijvoorbeeld bij de opzet van zogenaamde biobanken, die van groot belang kunnen zijn bij de moeizame ontrafeling van de oorzaken van multifactoriële aandoeningen, gewenst zou zijn om ook de etniciteit van de patiënten en controles te registreren.

#### 7. Farmacogenetica

Een laatste raakvlak tussen etniciteit en genetica is de farmacogenetica.

In de farmacogenetica onderzoekt men de individuele genetische aanleg van een persoon in relatie tot de reactie van die persoon op toegediende geneesmiddelen. Het is niet moeilijk om de voordelen van een dergelijk benadering uit te leggen. Veel van de bijwerkingen van geneesmiddelen berusten namelijk op een genetische gevoeligheid, die bijvoorbeeld maakt dat iemand een bepaald geneesmiddel veel langzamer metaboliseert dan de meeste andere mensen. Dat zou betekenen dat een dergelijk individu beter een lagere dosering van dat middel zou kunnen gebruiken.



vereniging klinische genetica nederland

De farmaceutische industrie lijkt tot nu toe niet erg geïnteresseerd om hier op in te spelen. Interessant is dat ook in de farmacogenetica etnische verschillen zijn ontdekt in de reactie op geneesmiddelen. Zo is er een polymorfisme bekend in de bèta-adrenerge receptoren, waarbij één van de varianten minder vaak voorkomt bij negroïde mensen dan bij blanke mensen. Bij het voorschrijven van bètablokkers vanwege hartfalen zou het wenselijk zijn om met dit effect rekening te houden. Dat gebeurt echter niet systematisch. Dus ook bij de behandeling van veelvoorkomende aandoeningen lijkt het verstandig om met etniciteit rekening te houden, in het belang van de patiënt. Het is op dit moment onmogelijk om in te schatten om hoeveel patiënten het jaarlijks zou gaan.

#### 8. Conclusies

Er zijn 5 raakvlakken geschetst tussen etniciteit en genetica. Het blijkt in de (klinisch genetische) praktijk lastig om op een correcte manier met dit gegeven om te gaan. Daarom laat men het meestal maar na. Daar kan echter zowel de patiënt als de wetenschap de dupe van worden.

Registratie van etniciteit ligt terecht gevoelig en is momenteel niet toegestaan volgens de Wet Bescherming persoonsgegevens. Bovendien is er geen algemeen aanvaarde indeling van etnische groepen. Daarom gebruikt men in de V.S. bijvoorbeeld de "self reported ethnicity".

In de Trendanalyse Biotechnologie 2007 staat hierover: "De overheid staat voor de keus of registratie van etniciteit moet worden toegestaan, en zo ja, voor welke doeleinden en onder welke voorwaarden."

Het zou goed zijn als over de voor- en nadelen van etnische registratie in de hierboven geschetste situaties een open debat mogelijk zou zijn, maar wellicht is zelfs dat voor sommigen een brug te ver.

Prof. dr. N.J. Leschot, voorzitter commissie ethiek VKGN  
Prof. dr. V.V.A.M. Knoers, voorzitter VKGN