



ERFELIJKHEID, MILIEU EN AANGEBOREN AFWIJKINGEN

Dr. D. Lindhout

**Rede EUR
1991
002**



druk: Hoeijenbos bv, Utrecht.

199
RE
001

MEDISCHE BIBLIOTHEEK EUR



019600 0025 2738

**ERFELIJKHEID, MILIEU EN
AANGEBOREN AFWIJKINGEN**

REDE

uitgesproken bij de aanvaarding van het ambt van bijzonder
hoogleraar in de klinische genetica, in het bijzonder
de teratologie

op
vrijdag 15 maart 1991

door

Dr. D. Lindhout

*Realisatie van deze uitgave kon tot stand komen dankzij een bijdrage van het
Fonds Johanna Stichting te Arnhem.*

VSOP, juli 1991

Mijnheer de Rector Magnificus,
Leden van het Bestuur van de Vereniging Samenwerkende Ouder-
en Patiëntenorganisaties,
Dames en Heren,

Inleiding

De geboorte van een kind met een ernstige verstandelijke of lichame-
lijke afwijking of ziekte stelt de ouders voor aanzienlijke problemen en
onvermijdelijk komt de vraag naar de oorzaak. Het antwoord op die vraag
kan de ouders helpen hun teleurstelling te verwerken, en hen in staat stel-
len het beste voor hun kind te doen wat mogelijk is. Kennis van de oor-
zaak is ook de basis voor het bepalen van de kans op herhaling bij een
volgende zwangerschap en het geven van informatie over de mogelijkhe-
den die er zijn de aandoening te voorkomen. Sinds het eind van de jaren
zeventig zijn in Nederland in de zeven universiteitssteden evenzovele
Stichtingen Klinische Genetica opgericht die aanvankelijk met AWBZ-
subsidie en later op basis van overeenkomsten met de ziekenfondsen en
particuliere ziektekosten-verzekeraars de klinisch genetische zorg tot ont-
wikkeling hebben gebracht. Verheugend was de officiële erkenning van het
vakgebied als medisch specialisme in 1987. In goede samenwerking,
onderling en met de Vereniging Samenwerkende Ouder- en Patiëntenor-
ganisaties (de VSOP), wordt met relatief beperkte middelen een belang-
rijke bijdrage aan de erfelijkheidsvoorlichting en de vroege diagnostiek
van aangeboren afwijkingen en erfelijke ziekten geleverd.

Uit recent vervolgonderzoek naar erfelijkheidsvoorlichting door de
psychologe Mw.Dr.P.Frets in onze afdeling is gebleken, dat voor echtpa-
ren met een verhoogd genetisch risico vooral de sterkte van de kinder-
wens en persoonlijke ervaring met een handicap in gezin of familie bepa-
lend zijn voor de beslissing al dan niet tot zwangerschap te besluiten.
Wanneer er sprake is van een hoog risico op een gehandicapt kind, dan
ziet niet minder dan de helft van de echtparen af van nakomelingen. In
dergelijke situaties blijkt de beschikbaarheid van prenatale diagnostiek
echter van grote invloed op de beslissing te zijn. Is de betreffende afwij-
king prenataal vast te stellen, dan blijkt slechts 13% van de echtparen af
te zien van zwangerschap. Prenatale diagnostiek heeft dus niet alleen een
preventief effect via afbreking van de zwangerschap na vaststelling van
een foetaal defect, het biedt ook nieuwe perspectieven voor gezinsuitbrei-
ding aan echtparen die dat anders niet zouden hebben aangedurfd.

Verder wordt op het ogenblik in verschillende buitenlandse centra
onderzocht of bepaalde foetale misvormingen reeds tijdens de zwanger-
schap behandeld kunnen worden en biedt prenatale diagnostiek meer in
het algemeen mogelijkheden tot betere begeleiding van risicozwanger-
schappen en tijdige postnatale behandeling van aangeboren afwijkingen.

Prof. Sachs van onze afdeling heeft in haar inaugurele rede ruim een
jaar geleden een heldere uiteenzetting over de huidige mogelijkheden van
prenataal onderzoek gegeven. Deze bestaan voornamelijk uit chromo-
soom-, DNA-, en enzymonderzoek van al dan niet gekweekte vruchtwa-
tercellen, chorionvilli-cellen of foetale bloedcellen, biochemische analyse
van vruchtwater of foetaal plasma en structureel echo-onderzoek van de
zich ontwikkelende vrucht.

Het aantal zwangerschappen dat in Nederland jaarlijks op nationaal
overeengekomen indicaties wordt onderzocht neemt nog steeds toe.
Van de vrouwen die vanwege de moederlijke leeftijd een verhoogd risico
op een kind met mongolisme of een andere chromosoomafwijking heb-
ben, maakt inmiddels meer dan 60% gebruik van de hen geboden moge-
lijkheden.

Voor veel ernstige aandoeningen is nog geen prenataal onderzoek
mogelijk, al bieden de vorderingen op het gebied van DNA-onderzoek de
nodige perspectieven. Het accepteren van het risico danwel het afzien van
zwangerschap zijn dan de enige alternatieven. Zowel de keuze tussen
deze alternatieven indien geen prenatale diagnostiek mogelijk is, als de
beslissing een zwangerschap af te breken indien prenataal een afwijking
bij de ongeborene is vastgesteld, plaatst echtparen voor moeilijke dilem-
ma's. Daarom blijft het van groot belang ernaar te streven het optreden
van aangeboren afwijkingen te voorkomen. Primaire preventie vereist
echter kennis van de oorzaak van aangeboren afwijkingen.

Helaas is onze kennis op het gebied van de normale en de abnormale
ontwikkeling van de menselijke vrucht nog steeds zeer beperkt.
In Nederland komen er jaarlijks 6.000 tot 10.000 kinderen met een min of
meer ernstige aangeboren afwijking of handicap ter wereld. Dit is onge-
veer 3-5% van alle geboortes. Wanneer ook later in het leven optredende
ziektebeelden worden meegerekend ligt dit aantal boven de 10%. Aange-
boren afwijkingen vormen 30% van de oorzaken van kindersterfte in de
geïndustrialiseerde landen. Gerekend naar het aantal gemiste levensjaren
door sterfte staan aangeboren afwijkingen in de Verenigde Staten op de
vijfde plaats, achter bijvoorbeeld ongevallen(1), kanker(2), verworven
ziekten van het hart(3), (zelf)moord(4), maar vóór AIDS(6), vroeg-

geboorte(7), wiegedood(8), cerebrovasculaire aandoeningen(9), chronische leverziekten(10), longontsteking(11), en suikerziekte(12) (Tabel I).

Bekende oorzaken zijn afwijkingen in het aantal of de structuur der chromosomen, voorkomend bij ongeveer 0,5% van de bevolking, en Mendeliaans overervende afwijkingen van één gen. Van de laatstgenoemde zijn er inmiddels vele duizenden verschillende beschreven, maar door de betrekkelijke zeldzaamheid der afzonderlijke ziektebeelden komen zij tezamen toch bij slechts 1% van de levend geborenen voor.

Een derde, veel grotere groep vormen aandoeningen die het gevolg zijn van een combinatie van verschillende genen, of van een wisselwerking tussen erfelijke aanleg en omgevingsfactoren. Zij worden weliswaar op grond van genetisch-epidemiologisch onderzoek aangeduid als polygene respectievelijk multifactoriële aandoeningen, maar de werkelijke oorzaken zijn meestal onbekend.

Pas na de ontdekking van de Softenon-embryopathie in 1961 is toenevend belangstelling gerezen voor het milieu van de vrucht en zijn aanstaande ouders als mogelijke bron van oorzaken. Dit heeft geleid tot de ontdekking van een grote verscheidenheid van oorzaken waartegen gerichte preventieve maatregelen genomen konden worden. Zo is de prevalentie van de rode hondembryopathie drastisch gedaald sinds de invoering van de rode hondvaccinatie op de kindertleeftijd. Researchinstituten werden overal ter wereld opgericht om meer inzicht te verkrijgen in welke chemische verbindingen bij welke proefdieren welke afwijkingen konden veroorzaken. Farmaceutische industrieën werden verplicht volgens wettelijk bepaalde richtlijnen nieuwe geneesmiddelen niet alleen te onderzoeken op toxische bijwerkingen maar ook op hun vermogen aangeboren afwijkingen en ontwikkelingsstoornissen bij proefdieren te weeg te brengen, in de hoop dat deze werkwijze middelen zou opleveren die ook voor de menselijke vrucht veilig zouden zijn.

Al deze ontwikkelingen hebben niet kunnen voorkomen dat er nog steeds kinderen geboren worden met afwijkingen die het gevolg zijn van invloeden van buitenaf en die maar deels te vermijden waren geweest. Toch geven de huidige ontwikkelingen op het gebied van de klinische genetica, de moleculaire biologie, de toxicologie, de epidemiologie, maar vooral ook het onderwijs en de voorlichting ons goede kansen op vooruitgang, mits de wil aanwezig is daarvoor de nodige inspanningen te leveren.

Aan de hand van enkele concrete voorbeelden zal ik de bijdrage van elk vakgebied verder toelichten.

De klinische genetica

In 1981 rapporteerde Gomez over een kind met een open rug in combinatie met andere aangeboren afwijkingen waarbij de moeder epilepsie had en gedurende de zwangerschap het anti-epilepticum valproaat had gebruikt. Het middel was inmiddels 10 jaar op de markt en zou in proefdierexperimenten veilig zijn gebleken te zijn. Als dit echtpaar destijds verwezen zou zijn voor erfelijkheidsvoorlichting, dan had de klinisch geneticus ongeveer het volgende gedaan: nagaan of er meer gevallen van open neuraalbuisdefecten, andere aangeboren afwijkingen of epilepsie in de familie voorkwamen, of er bloedverwantschap tussen de ouders was; lichamelijk onderzoek van het afwijkende kind op andere afwijkingen of uiterlijke kenmerken van een der verschillende syndromen waarbij spina bifida kan voorkomen, chromosomenonderzoek bij het kind; lichamelijk onderzoek van de ouders op minder duidelijke vormen van open rug, nagaan of de moeder tijdens de zwangerschap een ziekte heeft gehad zoals bijvoorbeeld diabetes mellitus, waarvan bekend is dat deze een verhoogde kans op spina bifida geven; en als het kind al overleden is de gegevens van het pathologisch anatomisch onderzoek opvragen. Als met dit alles geen oorzaak voor de afwijking zou zijn gevonden, zou de vraag blijven of er een verband is tussen het valproaat-gebruik van de moeder en de open rug bij het kind. Op grond van een enkel geval kan immers geen conclusie worden getrokken. De betrokken medicus dient dan het geval aan te melden bij het Bureau Bijwerkingen Geneesmiddelen, en bij de registratie van aangeboren afwijkingen in de regio. Dit is dan een signaal en niet meer dan dat.

Epidemiologie

Nog geen twee jaar later overkwam het de klinisch geneticus van het spina bifida team in Lyon in Frankrijk, Elisabeth Robert, dat zij kort achter elkaar enkele echtparen zag met een kind met open rug waarbij de moeder eveneens epilepsie had en daarvoor het anti-epilepticum valproaat had gebruikt. Zij verkeerde in de gelukkige omstandigheid dat zij tevens een registratie van aangeboren afwijkingen tot haar beschikking had waarin de gegevens van op dat moment ongeveer 10.000 kinderen met aangeboren afwijkingen werden bewaard en waarbij tevens was vastgelegd aan welke omgevingsfactoren de vrucht direct of via de moeder was blootgesteld (Tabel II). In deze registratie hadden 190 kinderen een

spina bifida en bij 12 van hen (ofwel 6,3%) was er valproaat gedurende de zwangerschap gebruikt. Onder het veel grotere aantal van 1.541 kinderen met een hartafwijking en 565 kinderen met gespleten lip was dit slechts 11 en 5 keer het geval (ofwel tesamen 0,8%). Van de 7.867 kinderen met andere afwijkingen hadden er slechts 13 (ofwel 0,2%) aan valproaat blootgestaan. De veel hogere frequentie van valproaatgebruik onder moeders van kinderen met spina bifida in vergelijking met moeders van kinderen met andere aangeboren afwijkingen deed vermoeden dat er een specifieke samenhang tussen valproaat en spina bifida was. Op basis hiervan werd geschat dat valproaat gebruik tijdens de zwangerschap een kans van 1-2% op open rug bij de vrucht geeft. Dit ligt in de zelfde orde van grootte als het herhalingsrisico na een voorgaand kind met een open rug of open schedel.

Om het werkelijke risico te bepalen is het echter noodzakelijk te weten hoeveel zwangeren in de bevolking dit middel ook hebben gebruikt, maar een gezond kind hebben gekregen. In Nederland was valproaat inmiddels tien jaar op de markt en er waren naar schatting tenminste 2.000 zwangere epilepsiepatiënten met dit middel behandeld. Als van al deze zwangeren prospectief was bijgehouden welke medicatie er was gebruikt en of er afwijkingen bij de pasgeborene waren, had het antwoord op deze vraag onmiddellijk gegeven kunnen worden. Het antwoord kon echter niet gegeven worden door het ontbreken van effectieve wetgeving en financiële voorzieningen voor adequaat vervolgonderzoek na het op de markt brengen van een nieuw geneesmiddel, ook wel postmarketing surveillance genoemd. Dit staat in schril contrast met de regelgeving en de grote sommen geld die zijn gemoeid met onderzoek naar de veiligheid van geneesmiddelen voor proefdieren, waarvan ik het nut bij de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen overigens niet betwist.

Roeiend met de voorhanden zijnde riemen vonden wij met enig speurwerk in onder andere de Eurocat-registratie van aangeboren afwijkingen in Groningen, en via enkele van de aangeschreven spina bifida teams reeds 10 gevallen van spina bifida na valproaatgebruik door de moeder. Dit was al veel meer dan we voor heel Nederland mochten verwachten, terwijl het onderzoek naar schatting slechts één-derde van de Nederlandse bevolking dekte. Na onderling overleg werd in 1984 dan ook door alle klinisch genetische centra in Nederland besloten het gebruik van valproaat gedurende de zwangerschap te accepteren als een indicatie voor het aanbieden van prenataal onderzoek door middel van bepaling van het alfa-foetoprotéïne (AFP)gehalte in vruchtwater en structureel echo-onder-

zoek van de vrucht. Deze beslissing bleek achteraf terecht te zijn geweest. Kort erna rapporteerden Wolf en Leschot uit Amsterdam over een vrouw die op deze indicatie prenataal onderzoek onderging en bij wie de vrucht een spina bifida-aperta bleek te hebben.

Om toch nog door middel van prospectief onderzoek het werkelijke risico te bepalen werd in samenwerking met de categorale instellingen voor epilepsiebestrijding in Nederland, in het bijzonder de neurologen van de gespecialiseerde epilepsiepoliklinieken van het Instituut voor Epilepsiebestrijding "Meer en Bosch"- "De Cruquiushoeve" en van de Dr. Hans Bergerkliniek, alsmede 12 andere neurologische en obstetrische centra verspreid over de wereld een prospectief onderzoek verricht (Tabel III). Van de 393 vrouwen die valproaat hadden gebruikt hadden er vijf een kind met spina bifida en één een kind met anencephalie gekregen, tesamen 1,5%. Van de ruim 1700 vrouwen die met andere anti-epileptica waren behandeld, hadden er zes een kind met spina bifida gekregen, ofwel 0,35%.

De voorlichting over deze teratogene risico's van valproaat en de indicatie voor het aanbieden van prenataal onderzoek is effectief geweest. In de afgelopen vijf jaar hebben in de regio Rotterdam ongeveer 60% van de vrouwen die vanwege valproaatgebruik in aanmerking kwamen voor prenataal onderzoek, dit ook daadwerkelijk laten doen. Dit percentage is vergelijkbaar met het huidige verwijzingspercentage voor prenataal chromosoomonderzoek vanwege verhoogde maternale leeftijd dat echter pas na voorlichting gedurende een periode van 20 jaar is bereikt. In Rotterdam is inmiddels in totaal reeds zeven keer een spina bifida na valproaatgebruik vastgesteld. In alle zeven gevallen besloten de ouders de zwangerschap af te laten breken en werd de diagnose bevestigd. Vóór een zwangerschap stoppen met de behandeling zou te verkiezen zijn ware het niet dat bij veel epilepsiepatiënten valproaat het meest effectieve middel is tegen epileptische aanvallen die op zich ook schadelijk voor moeder en kind kunnen zijn.

Vervanging van valproaat door een ander anti-epilepticum gaat weer gepaard met een verhoogd risico op andere aangeboren afwijkingen die vaak niet of niet betrouwbaar prenataal zijn vast te stellen. In elk geval doet de behandelende neuroloog er goed aan bij het begin van de behandeling of bij (mogelijke) kinderwens, al deze aspecten met de patiënte te bespreken, omdat haar houding ten aanzien van prenataal onderzoek en afbreking van zwangerschap medebepalend is voor de aard van de behandeling en de daaraan verbonden teratogene risico's.

Van verschillende kanten werd geopperd dat het vrij nieuwe anti-epilepticum carbamazepine het veiligste middel zou zijn, en dat overwogen moest worden om bij kindervens valproaat te vervangen door carbamazepine. Hier begint de geschiedenis zich te herhalen.

Reeds in 1984 vermoedden wij op grond van vier gevallen van spina bifida na carbamazepine-gebruik tijdens de zwangerschap dat ook dit middel een verhoogd risico op spina bifida geeft van ongeveer 0,5 à 1,0. De getallen waren te klein en de noemer te onduidelijk om statistisch betrouwbare uitspraken te kunnen doen. Hier ontbrak pijnlijk genoeg wederom een goede postmarketing surveillance van alle zwangerschappen met anti-epileptica gebruik. Toen vervolgens in een tijdsbestek van één jaar de neuroloog van één der epilepsiepoliklinieken mij berichtte van de geboorte van nog twee kinderen met spina bifida na carbamazepine, werd op het Landelijk Overleg voor Genetic Counselors (LOG) besloten ook het gebruik van carbamazepine te accepteren als indicatie voor vruchtwateronderzoek.

Op dit punt wil ik waardering uitspreken voor alle neurologen en medewerkers van de epilepsiepoliklinieken van Meer en Bosch en de Dr. Hans Bergerkliniek die al sinds 1972 de extra moeite nemen om van elke zwangerschap enkele standaardgegevens vast te leggen. Op deze manier brachten zij toch nog de gegevens van ongeveer 7% van de zwangerschappen met anti-epilepticagebruik in Nederland in kaart, en dit zijn er inmiddels meer dan 700 met in totaal inmiddels meer dan 300 zwangerschappen met carbamazepinegebruik. In 98 van deze zwangerschappen was carbamazepine het enige middel en hiertoe behoren ook de twee zwangerschappen met de hiervoor genoemde kinderen met spina bifida. Vanwege de noodzaak grotere aantallen te verkrijgen om het statistisch bewijs al dan niet te kunnen leveren werden ditmaal de gegevens, uiteraard geanonimiseerd, doorgegeven naar de Food and Drug Administration van de Verenigde Staten, alwaar Rosa de gegevens combineerde met die van 20 andere studies. De resultaten van zijn onderzoek zijn gepubliceerd in de New England Journal of Medicine van 7 maart jongstleden en bevestigen het risico van ongeveer 1% (tabel IV). Achteraf blijkt dus dat ons in 1985 genomen besluit om ook bij carbamazepine gebruik prenataal onderzoek aan te bieden juist is geweest. Was er bij de introductie van carbamazepine van meet af aan vervolgonderzoek geweest van alle zwangerschappen waarin carbamazepine was gebruikt, dan was dit tien jaar eerder opgemerkt geweest, en had onnodig leed voorkomen kunnen worden. Het wordt tijd dat er van overheidswege nu eindelijk eens iets

gedaan gaat worden aan deze ernstige leemte in de regelgeving met betrekking tot reeds geregistreerde geneesmiddelen. Waarom niet een vijf- of tienjaarlijkse herregistratie van geneesmiddelen invoeren, waarbij resultaten van goed opgezet en uitgevoerd vervolgonderzoek moeten worden overhandigd?

Registratie van aangeboren afwijkingen Rotterdam/Zuid-West-Nederland.

Het is verheugend dat de overheid besloten heeft om, naast de reeds acht jaar functionerende Eurocat-registratie van aangeboren afwijkingen in de drie noordelijke provincies Groningen, Friesland en Drenthe, een tweede registratiesysteem in de regio Rotterdam/Zuid-West-Nederland op te zetten. Uitbreiding van het registratiegebied was om meerdere redenen noodzakelijk, waaronder allereerst het relatief kleine aantal kinderen dat in de noordelijke regio geboren wordt, en het ontbreken van de hoge graad van urbanisatie en industrialisatie zoals die zich in Rotterdam en omgeving voordoet. Bij de opzet in Rotterdam waren in eerste instantie de GGD-Rotterdam samen met de overige Basisgezondheidsdiensten in Zuid-West Nederland, het Instituut voor Epidemiologie en Biostatistiek van de Erasmus Universiteit en de Stichting Klinische Genetica regio Rotterdam betrokken, terwijl inmiddels een nauwe samenwerking is ontstaan met het Sophia Kinderziekenhuis en het Dijkzigt Ziekenhuis. De start van het project was op 1 januari 1990, en per 1 september van dat jaar werd met de uitvoering begonnen. De aanmelding vindt plaats op basis van vrijwilligheid en alleen met toestemming van de ouders. Gekozen is voor een grote mate van betrokkenheid van de ouders bij de registratie.

De arts of verloskundige zal de ouders eerst toestemming vragen en hen de nodige informatie overhandigen over het doel en de werkwijze van de registratie. In deze informatie wordt ook verwezen naar het privacy reglement waarop toezicht wordt gehouden door een begeleidingscommissie waarin de diverse medische beroepsgroepen en ouder- en patiëntenorganisaties zijn vertegenwoordigd. Na aanmelding krijgen de ouders een bevestiging hiervan en wordt hen in overleg met de meldend arts ook een lijst toegezonden met vragen over mogelijke oorzaken van aangeboren aandoeningen zoals ziekten van de moeder, medicament gebruik van beide ouders, blootstelling aan straling of lichaamsvreemde stoffen in

beroep, door medisch onderzoek, of door medische behandeling, en over aandoeningen in de familie. Geregistreerd worden afwijkingen die gedurende het eerste levensjaar van het kind zijn vastgesteld. De ouders wordt tevens gevraagd toestemming te geven aan hun artsen aanvullende medische gegevens ter beschikking te stellen voor zover die betrekking hebben op de zwangerschap of het eerste levensjaar. De persoonsgegevens worden gescheiden van de medische gegevens, en in een aparte ruimte in een kluis bewaard. De medische gegevens kunnen op deze wijze anoniem bewerkt worden voor epidemiologisch onderzoek naar ondermeer de oorzaken van aangeboren afwijkingen. Ook de toegang tot al deze gegevens en de werkwijze van de gehele registratie zijn geregeld volgens het eerder genoemde privacy reglement.

Vanzelfsprekend wordt ook aan ouderparen die vanwege een prenataal vastgestelde afwijking de zwangerschap laten afbreken, gevraagd of zij aan de registratie willen meewerken. Zou men dit niet doen, dan zouden bijvoorbeeld de gegevens van de zeven zwangerschappen waarin de moeder valproaat had gebruikt en die werden afgebroken nadat bij de vrucht een spina bifida was vastgesteld uit de statistieken zijn verdwenen, en met een dergelijke situatie is niemand gebaat. Voor ouders die kort tevoren een zwangerschap lieten afbreken vanwege afwijkingen bij de vrucht, of wier kind is overleden, kan het echter moeilijk zijn met de oudervragenlijst geconfronteerd te worden. Daarom wordt dit ook in overleg met de meldend arts of verloskundige gedaan, ook wat het tijdstip betreft.

In het eerste jaar van de registratie wordt met alle ouders ongeveer twee tot vier weken nadat het vragenformulier is toegezonden, telefonisch contact opgenomen om te vragen naar hun reacties en te helpen bij eventuele problemen bij het invullen van de vragenlijst. Ouders blijken inmiddels hun grote mate van betrokkenheid bij de registratie te waarderen en staan positief tegenover de belangstelling voor het zoeken naar de oorzaken van aangeboren afwijkingen.

Speciale aandacht wordt gegeven aan de vrij grote groep van kinderen geboren onder migranten. Informatie over de registratie, toestemmingsformulieren en vragenlijsten worden hen in tweevoud, in de Nederlandse versie en die van hun eigen taal, ter hand gesteld. De GGD heeft de diensten aangeboden van een aantal van haar werknemers die uit deze verschillende bevolkingsgroepen afkomstig zijn. Hierdoor vormen taal en cultuur een minder groot probleem.

Waardering wil ik hier uitspreken voor de grote inzet van het registratie team bij de GGD dat veel van de dagelijkse coördinatie voor haar

rekening heeft genomen. Van essentieel belang voor het welslagen van het begin van dit project is de medewerking van het team van de Eurocat-registratie te Groningen onder leiding van collega Ten Kate geweest. Zij hebben mede de weg voor een tweede registratie bereid door zelf een kwalitatief goede registratie op te zetten en met een rapport de noodzaak van een tweede registratie bij het ministerie voor WVC onder de aandacht te brengen. Veel waardering is er ook voor de inzet van de potentiële melders die ondanks de huidige werkdruk in de gezondheidszorg toch nog de tijd en de moeite nemen zo goed mogelijk aan de registratie mee te werken. Dit geldt in het bijzonder voor collega's in perifere praktijken en voor ziekenhuisafdelingen waar relatief veel kinderen met aangeboren en erfelijke aandoeningen worden opgenomen.

De toxicologie en de farmacogenetica

Men kan de vraag stellen waarom teratogene bijwerkingen niet al tijdens de ontwikkeling van de eerder besproken middelen, bij het reproductie-toxicologisch onderzoek, aan het licht waren gekomen. Voor wat valproaat betreft kon Professor Nau van het Instituut voor Toxicologie en Embryofarmacologie in Berlijn deze discrepantie verklaren door de verschillen in farmakokinetiek tussen proefdieren en de mens. Valproaat bleek bij de muis pas bij veel hogere doses sluitingsdefecten van de neuraalbuis te geven. De halfwaarde tijd van de valproaat concentratie in serum bleek bij de muis slechts een 1/2 uur te zijn, terwijl deze bij de mens ongeveer 14 uur is. Er moest dus aan de muis een relatief veel hogere dosis gegeven worden om dezelfde effecten te bereiken. Ook de toedieningswijze bleek achteraf van belang te zijn. Met een continue infusie van valproaat bleek de kans op afwijkingen veel minder te zijn dan wanneer men dezelfde dagdosis in de vorm van enkele injecties per dag gaf. De veel hogere piekspiegels die hierbij optreden worden hiervoor verantwoordelijk gehouden. Door dit soort verschillen tussen proefdieren en de mens kan men nooit van te voren weten of een nieuw geneesmiddel ook veilig is bij gebruik tijdens de zwangerschap. Alleen door zoveel mogelijk zwangerschappen te volgen kan blijken of er inderdaad geen teratogene bijwerkingen zijn. Alweer een pleidooi voor postmarketing surveillance. Overigens wordt wel geadviseerd om nieuwe geneesmiddelen niet tijdens een zwangerschap te gebruiken als er andere even goed werkzame middelen zijn waarvan uit ervaring reeds gebleken is dat deze veilig zijn bij gebruik in de zwangerschap.

Bij de meeste teratogene stoffen is het risico op aangeboren afwijkingen in de orde van grootte van enkele tot tientallen procenten. Zelfs voor Softenon gold dat de kans op afwijkingen bij de mens niet boven de vijftig procent uitkwam. Erfelijke verschillen in gevoeligheid spelen dus zeker een rol.

Allereerst kan het gaan om een familiair erfelijke aanleg voor een bepaalde aangeboren afwijking die normaliter niet tot uiting zou zijn gekomen maar door de teratogene stof "net over de rand wordt geduwd". Klepel vond bij 30 % van patiënten met een primaire vorm van gegeneraliseerde epilepsie één of meer open bogen van de lumbosacrale wervelkolom in tegenstelling tot slechts 10% bij gezonde controle-personen. Mogelijk veroorzaakt valproaat spina bifida bij juist dié kinderen van wie één der ouders een spina bifida occulta heeft. Het antwoord op deze vraag hoop ik u over enige tijd te kunnen geven. Als dit juist blijkt te zijn, kan de aanwezigheid van deze op zich lichte afwijking bij één van beide ouders reden zijn de behandeling met valproaat te heroverwegen.

Ten tweede beïnvloeden erfelijke variaties in de farmacokinetiek en farmacodynamiek de kans op teratogene bijwerkingen: het gaat daarbij om erfelijke factoren die van invloed zijn op opname, transport, receptorbinding, metabolisme, en uitscheiding van de teratogene stof. Bij bijvoorbeeld het metabolisme is de verhouding tussen de productie en de afbraak van toxische tussenproducten bepalend voor de mate van schadelijkheid van de toegediende stof. Een versterkte productie van een toxische metaboliet, een stoornis in de ontgiftiging ervan, of een combinatie van beide zal het organisme gevoeliger maken voor bijwerkingen en vice versa. Deze farmacogenetische verschillen stellen ons weliswaar voor problemen bij het extrapoleren van de uitkomsten van proefdierexperimenten naar de mens, maar zij geven ons ook de mogelijkheid te onderzoeken of hierin de verklaring ligt waarom de ene mens wel en de andere niet gevoelig is.

Strickler en medewerkers en Buehler en medewerkers onderzochten kinderen van wie de moeder tijdens de zwangerschap fenytoïne had gebruikt en vergeleken de kinderen die een afwijking hadden met die zonder een afwijking. De cellen van kinderen met een aangeboren afwijking bleken gevoeliger te zijn voor metaboliëten van fenytoïne en een lagere epoxide hydratase activiteit te hebben dan de cellen van de kinderen die ondanks de fenytoïne gezond geboren waren. Dit epoxide hydratase is een van de enzymen betrokken bij de ontgiftiging van toxische lichaamsvreemde stoffen. De verschillen zijn echter dermate klein en de

overlap tussen normaal en afwijkend dermate groot dat op basis van deze bepalingen geen betrouwbare uitspraken voor de individuele patiënt gedaan kunnen worden.

Zelf kozen wij ervoor de weg te bewandelen zoals die bij de opheldering van de meeste erfelijke stofwisselingsziekten is begaan: eerst metaboliet onderzoek, en op basis daarvan gericht enzymonderzoek en eventueel later DNA-analyse van het betrokken gen. Vrouwen die vanwege anti-epileptica voor prenataal onderzoek verwezen werden, werd gevraagd mee te doen aan een prospectief onderzoek waarbij het metaboliet patroon van deze middelen in serum en 24-uurs urine van de moeder en in het vruchtwater wordt bepaald. Dankzij de inzet van de betrokken epilepsie patiënten, de voortreffelijke organisatie van de afdeling prenatale diagnostiek en de bereidheid van velen op deze afdeling het onderzoek te doen slagen, kan nu in een onderling vergelijkbaar en vroeg stadium van bijna 300 zwangerschappen het metabolietpatroon van de gebruikte anti-epileptica worden bepaald. Aan de hand van verschillen tussen kinderen met en zonder een afwijking na blootstelling aan dezelfde anti-epileptica kan dan de aard van een eventueel bestaand farmacogenetisch defect worden bepaald. Is een dergelijke farmacogenetische predispositie eenmaal gekarakteriseerd, dan biedt dat in principe twee perspectieven:

1. de patiënt kan van te voren worden onderzocht en het veiligste geneesmiddel kan worden voorgeschreven.
2. de industrie kan gaan proberen een geneesmiddel te ontwikkelen dat ook voor patiënten met een genetische predispositie veilig is.

Deze materie heeft onvermoede ethische en juridische aspecten die vergelijkbaar zijn met de problematiek rondom genetische predispositie voor neveneffecten van beroepsmatige blootstellingen aan bijvoorbeeld chemicaliën. Wie draagt de verantwoordelijkheid als een patiënt een ernstige bijwerking vertoont die blijkt te berusten op een zeldzame erfelijke stoornis in één of ander ontgiftingsweg voor het gegeven medicament. De oplossing is hier niet elkaar de zwarte piet toe te spelen, maar in samenwerking tussen klinici, wetenschappelijk onderzoekers en industrie naar een oplossing te zoeken

De moleculaire biologie

Een samenspel van vele verschillende genen is verantwoordelijk voor de embryonale en foetale ontwikkeling. Langzamerhand begint er enig inzicht te komen in welke genen voor welke onderdelen van de embryo-

nale differentiatie van belang zijn, en hoe het aan- en uitschakelen van deze genen wordt gereguleerd. Veel van deze genen blijken later in het leven betrokken te zijn bij het ontstaan-, de groei-, of de uitzaaiingsprocessen van kanker. Onderzoek naar de moleculaire achtergrond van de embryonale ontwikkeling en die van kanker kan elkaar dan ook wederzijds stimuleren. Dit zou een goed aanknopingspunt kunnen vormen voor hen die gewend zijn besluiten te nemen over wetenschapsbeleid en financiering van wetenschappelijk onderzoek. Per slot van rekening behoren kanker en aangeboren afwijkingen samen tot de eerste vijf categorieën van aandoeningen waarmee het grootste aantal levensjaren verloren gaat. Een belangrijke stap vooruit werd enkele jaren geleden gemaakt toen enkele onderzoeksgroepen zoals ook die in het Nederlands Kanker Instituut te Amsterdam een homologie vonden tussen bepaalde oncogenen bij zoogdieren waaronder de mens en genen die bij *Drosophila*, het bananenvliegje, specifieke stappen in de embryonale ontwikkeling reguleren.

Een ander voorbeeld om de mogelijkheden van de moleculaire biologie te illustreren is vitamine A. Deze stof is onontbeerlijk voor een goede ontwikkeling van huid, centraal zenuwstelsel en ogen. Teveel of te weinig vitamine A bij de mens kan leiden tot aangeboren afwijkingen. Vitamine A heeft een gunstige werking op huidziekten als acne en psoriasis. Er zijn derivaten van vitamine A ontwikkeld met een langer aanhoudende en krachtiger werking in de hoop hiermede ook de patiënten met ernstiger aandoeningen afdoende te kunnen behandelen. Helaas ging dit gepaard met ernstige teratogene bijwerkingen. Lammer beschreef onlangs de retinoïnezuur embryopathie bij kinderen van wie de moeder gedurende de eerst zwangerschapsmaanden het retinoïnezuur isotretinoïne had gebruikt. De belangrijkste afwijkingen zijn asymmetrie van het gelaat, hydrocephalie, andere afwijkingen van de hersenen, misvormingen of ontbreken van oorschelpen, gehoorstoornissen, oogafwijkingen, ontbreken van de thymus met daardoor stoornissen in de cellulaire immuniteit, en hartafwijkingen. Op latere leeftijd blijken vaker dan verwacht ontwikkelings- en gedragsstoornissen voor te komen.

Ook hier doet zich weer de vraag voor waarom veroorzaakt retinoïnezuur juist deze afwijkingen, en waarom hebben sommige kinderen wel en andere geen afwijkingen. Marie-Josée Vaessen van de afdeling celbiologie en genetica bestudeerde de expressie van het gen voor het cellulair-retinoïnezuur-bindend-eiwit (afgekort CRABP) tijdens de ontwikkeling van het muize- en kippe-embryo. Zij deed dit door middel van in situ-hybridisatie waarbij met DNA-probes voor dit gen gekeken wordt in

welke mate het gen actief is, dus tot expressie komt. Zij toonde aan dat het CRABP-gen juist in die weefsels en in die fasen van de embryonale ontwikkeling sterk tot expressie komt, die betrokken zijn bij het ontstaan van de retinoïnezuur-embryopathie. Welke rol het CRABP-gen precies speelt bij het ontstaan van de retinoïnezuur-embryopathie is nog niet duidelijk. In ieder geval behoort het CRABP-gen, tezamen met de genen die de expressie ervan reguleren en de genen die op hun beurt door CRABP worden gereguleerd, tot de kandidaatgenen die een rol spelen bij de aangeboren afwijkingen die lijken op de retinoïnezuur-embryopathie (zoals het DiGeorge syndroom en andere neurocrestopathieën).

Al geruime tijd wordt door de medewerkers van de afdeling celbiologie en die van de afdeling kinderchirurgie van het Sophia Kinderziekenhuis onderzoek gedaan naar de cellulaire en moleculair-biologische achtergronden van verschillende aangeboren afwijkingen met als uiteindelijk doel het vinden van oorzaken en van mogelijkheden voor preventie. De oprichting van het Medisch Genetisch Centrum Zuid-West Nederland (afgekort het MGC) heeft de mogelijkheden tot samenwerking verder vergroot. Het is in dit verband dan ook verheugend dat het Ministerie van Onderwijs en Wetenschappen extra fondsen ter beschikking heeft gesteld voor samenwerkingsprojecten tussen de bij het MGC betrokken afdelingen. Het zojuist genoemde onderzoek naar de cellulaire en moleculaire achtergrond van bepaalde embryopathieën is als één der te steunen projecten geselecteerd, zodat de in Leiden aanwezige expertise onder andere in de afdeling Stralengenetica en Chemische Mutagenese en de afdeling Embryologie verder kan worden ingeschakeld.

Onderwijs en voorlichting

Van de VSOP heb ik geleerd dat je niet vroeg genoeg kunt beginnen met het geven van onderwijs en voorlichting over oorzaken van aangeboren afwijkingen en erfelijke ziekten. Mijn dochters die zich in verschillende stadia van voortgezet onderwijs bevinden, hebben nu reeds meer kennis van deze materie dan ik destijds via het eerste jaars college plantkunde van Kuilman heb opgedaan (en dat was al). Dit is vooral te danken aan de activiteiten die de VSOP voor het schoolonderwijs heeft ondernomen.

Verheugend is de grote spontane belangstelling van medische studenten om hun keuzeonderzoek te wijden aan een onderwerp op het gebied van de klinische genetica en de klinische teratologie, en met plezier bege-

leid ik deze toekomstige artsen en arts-onderzoekers. Ik hoop hiermede en met een klinisch teratologische bijdrage aan het curriculum de deskundigheid van artsen op het gebied van de humane reproductietoxicologie te bevorderen.

De afdeling klinische genetica wordt dagelijks vele malen geconsulteerd door patiënten, verloskundigen, huisartsen, obstetrici en andere specialisten met vragen over risico's verbonden aan mogelijk teratogene invloeden tijdens de zwangerschap. Veelal gaat het om vrouwen die pas bij het optreden van de eerste zwangerschapsverschijnselen bedenken dat het een of het ander wellicht risico's oplevert voor de vrucht. Vaak blijkt het betrokken paar een geheel verkeerde inschatting van het risico te maken, en een verkeerd beeld te hebben van de mogelijkheden en de beperkingen van prenataal onderzoek. Door de reeds vele jaren opgebouwde samenwerking in de begeleiding van zwangeren komen veel van de vragen bij een klinisch genetisch centrum terecht. Steeds wordt getracht aan de hand van eigen ervaring, en gegevens uit epidemiologisch, toxicologisch en ander onderzoek een juiste risicoschatting te maken. Wanneer onvoldoende bekend is van een bepaalde stof, wordt contact opgenomen met het Teratologie Informatie Centrum van het Rijksinstituut voor de Volksgezondheid en Milieuhygiëne te Bilthoven, waar gemotiveerde medewerkers een zeer uitgebreid bestand met documentatie tot hun beschikking hebben.

Vervolgens worden de uitkomsten van de risicoschatting besproken, alsmede de mogelijkheden en indicaties voor prenataal onderzoek. Deze werkwijze heeft in veel gevallen bezorgdheid kunnen wegnemen en daarmee onnodig prenataal onderzoek of zelfs abortus provocatus kunnen voorkomen. Daar waar er wel een verhoogd risico was, werden de ouders zo goed mogelijk begeleid in de te nemen beslissingen.

Deze zorgverlening die ons in toenemende mate spontaan gevraagd wordt en die wij graag willen en kunnen verlenen, mist echter de structurele financiële ondersteuning die daarvoor noodzakelijk is. Juist in een periode waarin ook de politiek zoveel aandacht vraagt voor schadelijke milieufactoren zou het gewenst zijn, als hiervoor in overleg tussen klinisch genetici en ziektekostenverzekeraars een oplossing gevonden zou kunnen worden. Daarnaast is verdere verbetering van de voorlichting, te beginnen op de middelbare schoolleeftijd, van groot belang, zodat ongeplande teratogene risico's zoveel mogelijk worden voorkomen. Een bijzonder probleem vormt het grote aantal aan drugs en alcohol verslaafden voor wie het al moeilijk is deze middelen uit het eigen moederlichaam te

weren. Op initiatief van het Nederlands Instituut voor Alcohol en Drugsbestrijding (N.I.A.D.) vindt sinds kort regelmatig overleg plaats tussen de verschillende instanties die zich met de praktische hulpverlening bezighouden.

Aan het einde gekomen van deze rede wil ik besluiten met een enkel persoonlijk woord.

De VSOP, de Vereniging Samenwerkende Ouder- en Patiëntenorganisaties, ben ik bijzonder dankbaar voor het instellen van de leerstoel en mijn benoeming tot bijzonder hoogleraar in de klinische genetica in het bijzonder de teratologie. De leden van het College van Bestuur, de Rector Magnificus en de Medische Faculteit wil ik danken voor de goedkeuring die zij aan deze benoeming hebben verleend. Weten dat je werk gesteund wordt door ouders en patiënten die dagelijks te maken hebben met de gevolgen van aangeboren of erfelijke aandoeningen betekent een grote stimulans om er mee door te gaan.

Hooggeleerde Galjaard, beste Hans, ongeveer zeven jaar geleden sprak ik de wens uit ooit op je afdeling te mogen komen werken. Een jaar later had je alles geregeld, en van mijn beslissing heb ik geen moment spijt gehad.

Hooggeleerde Niermeijer, beste Martinus, als één van de eersten heb je het belang van de teratologie in de klinische genetica onderkend en mijn werk gestimuleerd. Je veelzijdige en menselijke persoonlijkheid hebben in belangrijke mate het gezicht van de klinische genetica in Nederland en mijn verdere ontwikkeling bepaald.

Medewerkers van de afdeling genetic counseling, beste Petra, Evelien, Jeannette, Hanne, Martijn, en Bert, en medewerkers van het secretariaat, Marlies, Monique, en Marina, veel dank voor jullie inzet bij de erfelijkheidsvoorlichting en in het bijzonder Marlies voor je tomeloze inzet bij de voorbereidingen voor deze dag en het vele extra werk dat het patiëntgebonden onderzoek met zich mee brengt.

Mei Lan, jouw steun en belangstelling is een stille kracht, en Ester en Petra, Beatrice en Robert Jan, bedankt voor jullie enthousiasme, en vooral jullie vriendschap.

Tot slot mijn vader en moeder, heel dankbaar ben ik voor de kansen die jullie mij volop geboden hebben en die destijds voor jullie zelf niet waren weggelegd.

Ik heb gezegd.

Literatuur

Bentur Y, Horlatsch N, Koren G (1991) Exposure to ionizing radiation during pregnancy: perception of teratogenic risk and outcome. *Teratology* 43:109-112.

CDC (1991) Update: Years of Potential Life Lost Before Age 65 -United States, 1988 and 1989. *MMWR* 40: 60-62.

Buehler BA, Delimont D, Van Waes M, Finnell RH (1990) Prenatal prediction of the fetal hydantoin syndrome. *N Engl J Med* 322:1567-72.

Garbis JM, Peters PWJ (1991) Informatieverstrekking over teratogene en voor de reproductie toxische stoffen. *Ned Tijdschr Geneeskunde* 135:384-7.

Gomez MR (1981) Possible teratogenicity of valproic acid. *J Pediatr* 98:508-9.

Lammer EJ en anderen (1985) Retinoic acid embryopathy. *N Engl J Med* 313:837-41.

Koren G, Pastuszak A (1990) Prevention of unnecessary pregnancy terminations by counselling women on drug, chemical and radiation exposure during the first trimester. *Teratology* 41:657-661.

Lindhout D, Meinardi H (1984) Valproaatgebruik gedurende de zwangerschap: Een indicatie voor prenataal onderzoek op neuraalbuis defecten. *Ned Tijdschr Geneesk* 128:2438-40.

Lindhout D, Meinardi H (1984) Spina bifida and in-utero exposure to valproate. *Lancet* 2:396.

Lindhout D, Schmidt D (1986) In-utero exposure to valproate and neural tube defects. *Lancet* 1:1392-3.

Lindhout D (1989) Genetic variability in fetal response to anticonvulsants. In Beck Mannagetta G et al., eds. *Genetics of the epilepsies*. Berlin Heidelberg, pp 175-183.

Pijlman BM, De Koning WB, Wladimiroff JW, Stewart PA (1989) Detection of fetal structural malformations by ultrasound in insulin-dependent pregnant women. *Ultrasound in Med Biol* 15:541-3.

Robert E, Rosa FW (1982) Maternal valproic acid and neural tube defects. *Lancet* 2:937.

Rosa FW, Robert E, Lindhout D (1983) Teratogenesis in epilepsy: Birth defects with maternal valproic acid exposures. XVth Epilepsy International Symposium, Washington DC, September.

Rosa FW (1991) Spina bifida in infants of women treated with carbamazepine during pregnancy. *N Engl J Med* 324:674-7.

Sachs ES (1990) Terugzien op een vooruitblik: Prenatale Diagnostiek in verleden en toekomst. Inaugurele rede, Erasmus Universiteit, Rotterdam, 10 januari.

Strickler SM, Dansky LV, Miller MA, Seni MH, Andermann E, Spielberg SP (1981) Genetic predisposition to phenytoin-induced birth defects. *Lancet* 2:746-9.

Vaessen M-J, Meijers JHC, Bootsma D, Geurts van Kessel A (1990) The cellular retinoic acid-binding protein is expressed in tissues associated with retinoic-acid-induced malformations. *Development* 110:371-8.

Vaessen M-J (1991) Cellular retinoic acid binding protein: Cloning and expression of the gene. *Academisch proefschrift*, Erasmus Universiteit, Rotterdam.

Tabel I

**CATEGORIEEN OORZAKEN MET DE MEESTE VERLOREN
GEGANE LEVENSJAREN (V.S.)**

ONGEVALLLEN (1)	AANGEBOREN AFWIJINGEN (5)
KANKER (2)	AIDS (6)
HARTZIEKTEN (3)	VROEGGEBORTE (7)
MOORD EN ZELFMOORD (4)	WIEGEDOOD (8) SUIKERZIEKTE (12)

CDC (1991)

Tabel II

**VALPROAAT IN DE ZWANGERSCHAP BIJ KINDEREN MET
AANGEBOREN AFWIJINGEN IN DE REGISTRATIE IN LYON**

	SPINA BIFIDA	HARTAFWIJING	LIPSPLEET	ANDERE
AANTAL KINDEREN	190	1541	565	7867
VALPROAAT in ZWANGERSCHAP	12	11	5	13
in PROCENTEN	6,3	0,7	0,9	0,2

(Robert, 1982)

Tabel III

VALPROAAT IN DE ZWANGERSCHAP EN NEURAALBUIS DEFECT BIJ HET KIND

AANTAL KINDEREN MET NEURAALBUIS DEFECT

	KINDEREN	AANTAL	%
VALPROAAT	393	6	1,5
ANDERE ANTI-EPILEPTICA	1718	6	0,35

(Lindhout en Schmidt, 1986)

Tabel IV

SPINA BIFIDA BIJ ANTI-EPILEPTICA GEBRUIK IN DE ZWANGERSCHAP

COHORT HERKOMST VALPROAAT CARBAMAZEPINE ANDERE

LINDHOUT NEDERLAND	3/298	2/290	1/140
ROSA MICHIGAN	1/48	3/107	1/1352
ANDEREN WERELDWIJD (n=19)	6/394	5/735	4/2997
TOTAAL	10/740	10/1132	6/4489
"UNCONFOUNDED"	9/612	9/984	6/4489
PERCENTAGE	1,5	0,9	0,1

(Rosa, 1991)

**AANGESLOTEN ORGANISATIES BIJ DE VERENIGING
SAMENWERKENDE OUDER- EN PATIENTEN-
ORGANISATIES (VSOP), betrokken bij erfelijke en/of
aangeboren afwijkingen:**

Stichting voor **AFWEERSTOORNISSEN** (SAS), Homberg 11-02,
6601 ZW WYCHEN, tel. 08894 - 1 44 82

Nederlandse Vereniging voor **AUTISME** en Verwante Contactstoornissen
(NVA), Postbus 1367, 1400 BJ BUSSUM, tel. 02159 - 3 15 57

Landelijke Oudervereniging **BALANS**, De Kwinkelier 40,
3722 AR BILTHOVEN, tel. 030 - 29 22 04

BOSK - Vereniging van Motorisch Gehandicapten en hun ouders,
Postbus 457, 2501 CL DEN HAAG, tel. 070 - 3 46 29 00

Nederlandse **COELIAKIE** Vereniging (NCV), Jonkerlaan 68,
2242 GG WASSENAAR, Antwoordnummer 4380, 3500 VE Utrecht,
tel. 01751 - 1 17 52

Nederlandse **CYSTIC FIBROSIS** Stichting (NCFS),
Lt. Gen. van Heutszlaan 6, 3743 JN BAARN, tel. 02154 - 1 84 08

Vereniging van **EHLERS-DANLOS** Patiënten (VED), Waalkant 21,
4051 EJ ÖCHTEN, tel. 03444 - 29 91

Vereniging van Patiënten met **ERYTHROPOETISCHE
PROTOPORPHYRIE**, van Tuyl van Serooskerkerweg 8 II,
1076 JK AMSTERDAM, tel. 071 - 14 98 87 / 020 - 6 73 96 23

FODOK - Nederlandse Federatie van Organisaties van Ouders van Dove
kinderen, Postbus 754, 3500 AT UTRECHT, tel. 030 - 32 11 92
(09.00 - 12.00 uur)

FOSS - Nederlandse Federatie van ouders van Slechthorende kinderen en
van kinderen met Spraak- en Taalmoeilijkheden, Postbus 480,
3500 AL UTRECHT, tel. 030 - 34 06 63

GAUCHER Vereniging Nederland, de Oude Bleyk 44,
2266 CK LEIDSCHENDAM, tel. 070- 327 15 45

'**HELPEDE HANDEN**' Vereniging Gehandicaptenzorg van de
Gereformeerde Gemeenten, Postbus 404, 3440 AK WOERDEN,
tel. 03480 - 2 03 90

Nederlandse Vereniging van **HEMOFILIE** Patiënten (NVHP),
Plesmanlaan 125 K E125, 1066 CX AMSTERDAM, tel. 020 - 6 17 58 91

Vereniging Ziekte van **HIRSCHSPRUNG**, Klaverweide 5,
9864 PN KORNHORN, tel. 05946-58011 ('s avonds)

Vereniging van **HUNTINGTON** (VvH), Postbus 30470,
2500 GL DEN HAAG, tel. 070 - 3 64 41 41

Belangenvereniging van **KLEINE MENSEN** (BvKM), Rosveld 14,
3085 PR ROTTERDAM, tel. 010 - 4 80 19 32 (na 18.00 uur)

Stichting **KLIPPEL-TRENAUNAY** Nederland (SKTN), Doktershof 3,
7468 DD ENTER, tel. 05478 - 34 66

Vereniging van Gereformeerde Gehandicapten, hun ouders en vrienden
'**DIT KONINGSKIND**' Postbus 85275, 3508 AG UTRECHT, 030 - 36 37 88

LAPOSA Landelijke Patiënten- en Oudervereniging voor Schedel- en
Aangezichtsafwijkingen, Hoog Geldrop 140, 5663 BJ GELDROP,
tel. 040 - 85 92 00 b.g.g. 040-85 81 22

Nationale Vereniging **L.E. PATIËNTEN**, Postbus 40,
1180 AA AMSTELVEEN, tel. 02974 - 8 41

Contactgroep **MARFAN**, Postbus 31029, 6503 CA NIJMEGEN,
tel. 080 - 23 57 87 / 03461 - 38 17

Vereniging **OSTEOGENESIS IMPERFECTA** (VOI), Postbus 389,
4330 AJ MIDDELBURG, tel. 01180-27117

Nederlandse Vereniging voor kinderen met **PHENYLKETONURIE**,
Krekelmeent 120, 1218 EG HILVERSUM, tel. 02159 - 1 45 74

'**PHILADELPHIA**', Protestant Christelijke Vereniging van Ouders, familie
en vrienden van mensen met een verstandelijke handicap, Postbus 85278,
3508 AG UTRECHT, tel. 030 - 36 37 38

PRADER WILLI Vereniging, Heidezoom 16, 5665 EB GELDROP,
tel. 040 - 86 32 95

Nederlandse Bond van **PSORIASIS** Patiëntenverenigingen (NBPV)
Bouriciusstraat 4, 6814 CW ARNHEM, 085 - 43 20 50 (08.30 - 16.30 uur)

Vereniging Ziekte van **VON RECKLINGHAUSEN** Nederland,
Biezenkamp 2, 3925 TL SCHERPENZEEL, tel. 03497 - 35 20

RETINITIS PIGMENTOSA Vereniging Nederland, Valreep 15,
1186 ZH AMSTELVEEN, tel. 020 - 6 41 72 59

Nederlandse **SARCOIDOSE** Vereniging, Scheldestraat 4,
1442 SE PURMEREND, tel. 02990 - 24810

Vereniging **SPIERZIEKTEN** Nederland (VSN), Lt. Gen. van Heutszlaan 6,
3743 JN BAARN, tel. 02154 - 1 84 00

Nederlandse **STURGE-WEBER** Vereniging, Jonker Fransstraat 107-B,
3031 AP ROTTERDAM, tel. 010 - 411 68 12

Stichting **TUBEREUZE SCLEROSIS** Nederland (STSN),
Pr. Bernhardlaan 36, 3722 AG BILTHOVEN, tel. 030 - 28 18 21

Federatie van Ouders van **VISUEEL** Gehandicapten, Postbus 2227,
3500 GE UTRECHT, tel. 030 - 93 07 42

VOGG - Vereniging van Ouders en Verwanten van mensen met een
verstandelijke handicap, Postbus 85274, 3508 AG UTRECHT, 030 - 36 37 44

FRIEDRICH WEGENER Stichting, Liesbethstraat 53,
4458 BV 's HEER ARENSKERKE, tel. 01106-31 52