

### Innledning

Inngifte, definert som nært slektskap mellom foreldre (tremenninger eller nærmere), er utbredt på verdensbasis, og vanlig i mange land i Nord-Afrika, Midtøsten og Vest-Asia (1). I Norge var slike ekteskap relativt vanlig for inntil 150 år siden, mens de i dag først og fremst forekommer i grupper som har innvandret fra land der inngifte fremdeles ofte praktiseres (2,3).

Det har lenge vært kjent at slektskap mellom foreldre øker sannsynligheten for sykdom hos barna, primært fordi foreldrene da er genetisk likere hverandre enn tilfeldige par, slik at risikoen for arvelige tilstander øker. Dette gjelder spesielt autosomt recessive tilstander, der sykdom først oppstår når begge foreldre er bærere av den samme sykdomsfremkallende genvarianten. Slike tilstander er i utgangspunktet sjeldne, men ofte alvorlige. Også risikoen for tilstander med mer komplekse årsaker (multifaktorielle tilstander) kan være økt, men dette er i mindre grad studert (1,4). Samtidig som de medisinske konsekvensene av slektskap mellom foreldre kan være uheldige, er ekteskap mellom personer som er i slekt i noen kulturer foretrukket fordi det gir en større sosial og økonomisk trygghet, for familien generelt og for kvinnen spesielt (1).

I vårt prosjekt studerer vi de helsemessige konsekvensene av at foreldre er i nær slekt. I de to tidligere rapportene har vi brukt begrepet "inngifte" til dels synonymt med "slektskap mellom foreldre", fordi inngifte historisk har vært et kjent og mye brukt begrep. Men begrepet kan i vår sammenheng være misvisende. Vi tar, som tidligere, utgangspunkt i barn som er født i studieperioden (i det aktuelle prosjektet 1967-2017) og grad av slektskap hos deres foreldre. Vi har ikke opplysninger om sivilstatus hos foreldrene, og heller ikke informasjon om par som ikke har fått barn. Vi kan derfor ikke si noe eksakt om antall ekteskap i Norge der foreldrene er i nær slekt. Det er imidlertid grunn til å anta en sterk sammenheng mellom andelen barn som fødes av foreldre som er i nær slekt og andelen ekteskap som inngås der foreldrene er i nær slekt. Men dette er altså ikke det samme. Sammenhengen vil avhenge både av hvorvidt det er like vanlig å få barn utenfor ekteskap i grupper der slektskap mellom foreldre er vanlig som i grupper der dette ikke er vanlig, hvorvidt barnløshet er like vanlig i de to gruppene, og om de to gruppene i gjennomsnitt får det samme antallet barn.

### Datakilder og definisjoner

#### Datakilder

Datasettet omfatter alle levende- og dødfødte registrert i Medisinsk fødselsregister i perioden 1967-2017, totalt 3 007 552 individer. Opplysninger om svangerskap, fødsler, foreldres slektskapsforhold, mødres alder og barnets helse (inklusive fosterdød/dødfødsel og medfødte misdannelser og sykdommer oppdaget rundt fødselen) er hentet fra dette registeret. Opplysninger om foreldres landbakgrunn, innvandringsstatus og utdanningsnivå er hentet fra Statistisk sentralbyrå. Opplysninger om dødsår, levetid og dødsårsaker er hentet fra Dødsårsaksregisteret, mens opplysninger om diagnoser stilt i spesialisthelsetjenesten er hentet fra Norsk pasientregister. Når det gjelder resultater basert på de to sistnevnte registrene har vi

foreløpig kun preliminnære analyser. Det betyr for eksempel at medfødte tilstander som først oppdages og diagnostiseres etter at den nyfødte er skrevet ut av sykehuset, ikke er med i våre beregninger.

## Slektskapsforhold

Opplysninger om foreldrenes slektskapsforhold registreres i Medisinsk fødselsregister for alle svangerskap som avsluttes etter 12. svangerskapsuke. Følgende kategorier brukes:

- Ikke slektskap
- Nærmere beslektet enn søskenbarn
- Søskenbarn
- Tremenninger
- Annet slektskap
- Ikke kjent

Opplysninger om slektskap mangler for 54 269 fødte barn (1,8 %) av individene i datasettet. Vi har brukt opplysninger om søsken til å kompensere for manglende informasjon. Hvis det finnes søsken som er registrert med opplysninger om foreldres slektskap, og hvis denne broren/søsteren også har samme mor og far, har vi overført opplysningene til barnet som mangler informasjon. Hvis det ikke er slik informasjon tilgjengelig, har vi plassert barnet i kategorien med ubeslektede foreldre. Vi har også slått kategorien «nærmere beslektet enn søskenbarn» sammen med søskenbarn. For de som er registrert med kategorien «annet slektskap», er graden av slektskap ikke oppgitt. Det er derfor en mulighet for at de ikke passer med definisjonen av «nært slektskap mellom foreldrene». Vi har likevel valgt å inkludere dem i noen av analysene beskrevet i dette notatet.

## Landbakgrunn og landgrupper

Vi har tatt utgangspunkt i mors landbakgrunn, slik Statistisk sentralbyrå definerer den: «For personer født i utlandet, er dette (med noen få unntak) eget fødeland. For personer født i Norge er det foreldrenes fødeland. I de tilfeller der foreldrene har ulikt fødeland, er det morens fødeland som blir valgt. Hvis ikke personen selv eller noen av foreldrene er utenlandskfødt, hentes landbakgrunn fra de første utenlandskfødte en treffer på i rekkefølgen mormor, morfar, farmor eller farfar.»

## Innvandrere

For landgrupper med over 2 % beslektede foreldrepar har vi skilt mellom mødre som er innvandrere og mødre som er norskfødte med innvandrerforeldre. Statistisk sentralbyrå definerer innvandrere som personer som har innvandret til Norge og som er født i utlandet med to utenlandskfødte foreldre. Norskfødte med innvandrerforeldre er født i Norge, men har to foreldre som er innvandrere.

## Foreldrenes utdanningsnivå

Foreldrenes utdanning er inndelt i 4 kategorier: Uoppgitt, obligatorisk, mellomutdanning og universitets- og høyskoleutdanning. Kvaliteten på utdanningsopplysningene varierer sterkt over tid og mellom ulike landgrupper. Det er store mangler i opplysningene om utdanning hos innvandrere, i og med at det ikke finnes systematiske registreringsrutiner for deres utdanningsnivå før innvandring til Norge. Hos norskfødte av innvandrerforeldre er det bedre registrering, siden de fleste av dem gjennomfører all sin skolegang og utdanning i Norge.

## Helseutfall i forbindelse med svangerskap, fødsel og spedbarnsperioden

*Dødfødsel/fosterdød (heretter betegnet dødfødsel):* I Medisinsk fødselsregister er barnet registrert som dødfødt dersom fosterdød har inntruffet etter 12. svangerskapsuke (etter 16. uke

før 2001). Aborter er ekskludert. Denne definisjonen er noe videre enn den som er benyttet i tidligere rapporter.

*Spedbarnsdød:* Denne variabelen inkluderer levende fødte som dør i løpet av første leveår.

*Medfødte misdannelser og sykdommer oppdaget rundt fødsel:* Dette er diagnoser oppført i Medisinsk fødselsregister, det vil si oppdaget og registrert før barnet eventuelt skrives ut fra sykehuset etter fødselen. Dataene inkluderer avbrutte og fullførte svangerskap som er gått lengre enn 12 uker, men kun for perioden 1999-2017.

## Resultater

### Forekomst av slektskap mellom foreldre

Forekomst av slektskap mellom foreldre er detaljert beskrevet i et tidligere notat (vedlegg 1). Der beskrev vi at dersom man ser samlet på alle barn født i Norge i perioden 1967-2017, hadde 2% av barna foreldre som fordelte seg i én av følgende tre slektskapskategorier:

- Søskenbarn: 18 213 (0,6 %)
- Tremenninger: 11 365 (0,4 %)
- Annet slektskap (beslektet, men ikke angitt hvordan): 29 070 (1,0 %)

Kun 131 barn var registrert med foreldre som var i nærmere slekt enn søskenbarn.

I de siste fem årene som vi har data for (2013-2017) var antall barn født av søskenbarnpar mellom 340 og 380 per år. Antall barn født av tremenningpar var mellom 80 og 110 per år, mens antall barn født av foreldre med «annet slektskap» (beslektet, men ikke angitt hvordan) har variert mellom 360 og 720 per år. Hvis vi regner med at forekomsten av slektskap mellom foreldre er den samme i dag som for seks år siden, antar vi at det fødes omkring 1000 barn i året med beslektede foreldre, hvorav i overkant av 350 har foreldre som er søskenbarn.

Resultatene viser videre at når man ser hele perioden under ett, var slektskap mellom foreldre mest vanlig der mødre hadde landbakgrunn fra Pakistan (49%), Tyrkia (21%) eller Marokko (18%) (vedlegg 1, tabell 1). Forekomsten av slektskap mellom foreldre sank gjennom studieperioden. Ser man på de tre gruppene der forekomsten totalt sett var høyest, var utviklingen for søskenbarnpar slik:

- **Foreldrepar hvor mødre har pakistansk landbakgrunn:** For hele perioden inkluderte denne gruppen 21 058 barn av mødre innvandret fra Pakistan. Blant foreldrepar i denne gruppa lå andelen søskenbarnpar mellom 40 % og 50 % frem til årtusenskiftet. Deretter sank den, og i perioden 2010-2017 var den på 24 % (figur 2a, vedlegg 1).
- **Foreldrepar hvor mødre har tyrkisk landbakgrunn:** Gruppen inkluderte 8600 barn født av mødre som er innvandrere fra Tyrkia (figur 5a, vedlegg 1). Det var en stigning i andelen søskenbarnpar blant foreldrene i denne gruppen de første tiårene, til et maksimum på 18 % på 1990-tallet. Andelen ble så redusert til 8 % i perioden 2010-2017.
- **Foreldrepar hvor mødre har marokkansk landbakgrunn:** Gruppen inkluderte 5113 barn født av mødre som var innvandrere fra Marokko (figur 7, vedlegg 1). Andelen søskenbarnpar blant foreldrene var 29% i årene 1967-1979, men gikk gradvis ned til 4% i perioden 2010-2019.

Slektskap mellom foreldre har altså blitt mindre vanlig gjennom observasjonsperioden, og var, for den siste perioden vi har data fra, under 10% i alle landgrupper utenom Pakistan. Hos norskfødte av innvandrerforeldre har vi færre data fordi gruppene i de fleste tilfeller er små (vedlegg 1). Blant foreldrepar med norskfødte mødre med pakistansk landbakgrunn lå andelen søskenbarnpar på 1990-tallet omtrent på samme nivå som foreldrepar der mødre var

innvandrere. I løpet av observasjonsperioden gikk andelen ned til 17% (2010-2017), altså noe lavere enn andelen blant foreldrepar der mødrene var innvandrere.

## Helsemessige konsekvenser av slektskap mellom foreldrene

### Helsemessige konsekvenser forbundet med fødsel og spedbarnsperioden

Som i tidligere studier fant vi også i de oppdaterte analysene at forekomsten av dødfødsel, spedbarnsdød og medfødte misdannelser eller sykdommer diagnostisert rundt fødselen var høyere hos barn som har foreldre som er i nær slekt sammenliknet med andre barn (tabell 1). I tabellen er risiko angitt som oddsratio, som i dette tilfellet kan betraktes synonymt med relativ risiko (fordi utfallene forekommer sjelden). Tabellen viser ujusterte oddsratio og oddsratioer justert for faktorer som antas å påvirke både slektskap mellom foreldre (altså sannsynligheten for å få barn med en i nær slekt) og utfallet. Resultatene viser at slike justeringer stort sett medfører marginale reduksjoner i risiko. Samtidig vet vi at kvaliteten på dataene gjør det vanskelig å justere fullt ut for alle slike mulig konfunderende faktorer..

Tabell 1 viser oddsratioer for medisinske konsekvenser av slektskap mellom foreldre, med konfidensintervaller. I forhold til ubeslektede par er det signifikant økt risiko for *dødfødsel* hos barn av søskenbarnpar og par som er nærmere beslektet, men ikke angitt hvordan. For barn der foreldrene er tremenninger finner vi ingen sikker sammenheng.

Når det gjelder *spedbarnsdød* finner vi en signifikant økt risiko i alle slektskapsgruppene, mens vi for *misdannelser og sykdommer oppdaget rundt fødselen* kun finner en signifikant økt risiko hos barn av foreldre som er søskenbarn.

**Tabell 1:** Oddsratioer (95% konfidensintervall) for medisinske konsekvenser av slektskap mellom foreldre. Resultatene er statistisk signifikante der konfidensintervallene ikke inkluderer 1,0

	Ujustert	Justert*
<i>Dødfødsel</i>		
Søskenbarn eller nærmere	1,6 (1,4-1,9)	1,3 (1,2-1,5)
Tremenninger	1,2 (1,0-1,4)	1,0 (0,8-1,1)
Beslektet, men ikke angitt hvordan	1,7 (1,5-1,8)	1,5 (1,4-1,7)
<i>Spedbarnsdød</i>		
Søskenbarn eller nærmere	2,5 (2,2-2,8)	2,2 (1,9-2,5)
Tremenninger	1,9 (1,6-2,2)	1,4 (1,2-1,7)
Beslektet, men ikke angitt hvordan	1,4 (1,2-1,5)	1,2 (1,1-1,4)
<i>Medfødte misdannelser og sykdommer oppdaget rundt fødselen**</i>		
Søskenbarn eller nærmere	1,7 (1,6-1,9)	1,7 (1,6-1,9)
Tremenninger	1,1 (0,9-1,3)	1,1 (0,9-1,3)
Beslektet, men ikke angitt hvordan	1,0 (0,9-1,1)	1,0 (0,9-1,1)

\* Justert for fødselsår, foreldrenes utdanningsnivå, mors innvandrersstatus og paritet (antall tidligere fødsler)

\*\* Data fra 1999-2017

Resultatene viser altså at dersom foreldrene er i nær slekt, er det en økt risiko for flere typer uheldige helseutfall omkring svangerskap, fødsel og i nyfødtp perioden, sammenliknet med barn av foreldre som ikke er slekt. Avhengig av slektskapsgruppe og utfall, ser vi inntil en dobling av risiko.

Imidlertid er alle disse utfallene sjeldne, slik at den absolutte risikoen blir lav. I tabell 2 utdyper vi dette ved å vise absolutt risiko og risikoforskjell for de tre helseutfallene når foreldrene er søskenbarn, sammenliknet med når foreldrene er ubeslektet.

**Tabell 2:** Forekomst i % og risikoforskjell (95% konfidensintervall) for *dødfødsel, spedbarnsdød og medfødte misdannelser og sykdommer oppdaget rundt fødselen* hos barn av ubeslektede versus barn av foreldre som er søskenbarn.

	Foreldre ubeslektede	Foreldre søskenbarn	Forskjell i risiko	Justert forskjell i risiko*
<i>Dødfødsel</i>	1,0%	1,6%	0,6% (0,5%-0,7%)	0,3% (0,1-0,4%)
<i>Spedbarnsdød</i>	0,7%	1,7%	1,0% (0,9%-1,1%)	0,8% (0,6-1,0%)
<i>Medfødte misdannelser og sykdommer registrert ved fødselen**</i>	3,5%	5,8%	2,3% (2,1%-2,6%)	2,4% (1,9-2,9%)

\* Justert for fødselsår, foreldrenes utdanningsnivå, mors innvandrersstatus og paritet (antall tidligere fødsler)

\*\* Data fra 1999-2017

Tabell 2 viser at selv når foreldrene var søskenbarn, var forekomsten av de ulike helseutfallene lav, og forskjellen i risiko målt som prosentpoeng mellom 0,6 og 2,3 før justeringer. Det betyr at selv om det er mer enn dobbelt så høy sannsynlighet for spedbarnsdødelighet når foreldrene er søskenbarn sammenliknet med når foreldrene ikke er i slekt, er sannsynligheten for at dette skal skje likevel lav og den absolutte forskjellen mellom de to gruppene liten.

I et folkehelseperspektiv er det også interessant å beregne hvor stor andel av ulike helseutfall som kan forklares ved risikofaktoren man studerer. Dette kalles tilskrivbar risiko. Man kan regne ut tilskrivbar risiko både for den eksponerte gruppen alene, (i dette tilfellet barn som har foreldre som er i slekt) (**TR<sub>e</sub><sup>1</sup>**), og for hele befolkningen (alle barn født i angitt periode), (**TR<sub>b</sub><sup>2</sup>**).

<sup>1</sup> Tilskrivbar risiko hos eksponerte (TR<sub>e</sub>) beregnes ved formelen  $TR_e = (RR - 1) / RR$ .

RR = relativ risiko forbundet med risikofaktoren (inngifte). I vårt tilfelle har vi brukt justert / multivariat oddsratio som mål på RR.

<sup>2</sup> Tilskrivbar risiko i hele befolkningen (TR<sub>b</sub>) beregnes ved formelen  $TR_b = [p * (RR - 1)] / [p * (RR - 1) + 1]$ .

p = andelen av befolkningen som er eksponert for risikofaktoren (foreldre som er søskenbarn).

RR = relativ risiko forbundet med risikofaktoren (foreldre som er søskenbarn). I vårt tilfelle har vi brukt justert / multivariat oddsratio som mål på RR

Nedenfor har vi regnet ut tilskrivbar risiko for de to gruppene, med foreldre som er søskenbarn og for de tre utfallsvariablene beskrevet tidligere.

**Tabell 3a:** Tilskrivbar risiko (TRe) hos barn der foreldrene er søskenbarn

<i>Dødfødsel</i>	23,1%
<i>Spedbarnsdød</i>	54,5%
<i>Medfødte misdannelser eller sykdom diagnostisert ved fødselen</i>	41,2%

**Tabell 3b:** Tilskrivbar risiko (TRb) for hele befolkningen

<i>Dødfødsel</i>	0,2%
<i>Spedbarnsdød</i>	0,7%
<i>Medfødte misdannelser eller sykdom diagnostisert ved fødselen</i>	0,4%

Tallene i tabell 3a og 3b anslår at eksponeringsfaktoren (foreldre som er søskenbarn) forklarer opp mot 55% av helseutfallene i den gruppen der alle er eksponert – altså i gruppen av barn der *alle* har foreldre med denne formen for slektskap. Det betyr at vi må anta at en vesentlig andel, men langt fra alle, av disse kunne vært unngått dersom denne formen for slektskap mellom foreldre ikke forekom. Men når man ser på hele befolkningen av barn, ser vi at kun en svært liten andel av hendelsene (under 1%) kan forklares ved at foreldre er søskenbarn. Sagt på en annen måte: Hadde ikke slikt slektskap mellom foreldre forekommet, ville forekomsten av dødfødsel, spedbarnsdød og medfødte misdannelser kun vært marginalt redusert. Dersom vi hadde beregnet tilskrivbar risiko i undergrupper av befolkningen med høyere forekomst av slektskap mellom foreldre, ville den vært høyere (3).

Merk at fordi tilskrivbar risiko er en funksjon av både forekomst og oddsratio, så vil forandringer i forekomst over tid av barnefødsler der foreldrene er i nær slekt medføre forandringer i tilskrivbar risiko over tid. Vi har foreløpig ikke analysert hvordan tilskrivbar risiko forandrer seg over tid.

#### Dødelighet og sykkelighet utover spedbarnsperioden

Vi har tidligere publisert resultater av analyser som beregner assosiasjonen mellom slektskap blant foreldre og dødelighet opp til voksen alder (inntil 44 år for de eldste) (3). De har vist en økt dødelighet gjennom hele livet for alle slektskapsgrupper, men høyest der foreldre er søskenbarn. Hasardratio (et annet mål for relativ risiko) for dødelighet blant barn av søskenbarn var i analysene presentert i rapporten fra 2014 på 1,84 (1,59-2,13), og 1,73 (1,49-2,00) etter justering for mulige konfunderende faktorer (3). Dette tilsvarer at et individ som har foreldre som er søskenbarn har i overkant av 70% økt sannsynlighet for å dø i forhold til en person på samme alder med ubeslektede foreldre. Foreløpig har vi ikke regnet ut det tilsvarende målet for det oppdaterte materialet, men det ser ut som om vi også her finner en økt dødelighet gjennom hele livsløpet frem til voksen alder.

I det oppdaterte materialet har vi også data på sykkelighet, basert på opplysninger fra Norsk pasientregister. Dette registeret inneholder personidentifiserbare opplysninger kun fra og med 2008, og kun diagnoser satt i spesialisthelsetjenesten. Foreløpig har vi sett på diagnoser hos de barna som ble født fra og med 2008, altså der dataene er komplette, og, som nevnt innledningsvis, har vi nylig oppdaget at det er behov for å gjøre nye analyser før vi kan presentere endelige data. I de foreløpige analysene finner vi en økt forekomst av diagnoser for

alle de store sykdomsgruppene: infeksjonssykdommer, ikke-infeksiøse tilstander og nevrologiske tilstander, i tillegg til medfødte misdannelser diagnostisert etter nyfødtp perioden hos barn som har foreldre som er søskenbarn sammenliknet med barn som har ubeslektede foreldre. Samlet tyder dataene på at barn født av foreldre som er søskenbarn har omkring 50% økt sannsynlighet for å få en medisinsk diagnose i spesialisthelsetjenesten i løpet av barneårene, sammenliknet med barn som har ubeslektede foreldre. Forskjellen ser ut til å være størst for metabolske sykdommer samt enkelte nevrologiske tilstander, som epilepsi. Dette er som forventet ut fra hva vi vet om risikoen for alvorlige arvelige tilstander, som ofte medfører sykdom i flere organer. Vi er usikre på hvorfor vi også finner en økt tendens til infeksjonssykdommer, men antar at dette skyldes andre, underliggende tilstander som i sin tur påvirker infeksjonstendensen.

Når man bruker diagnosekoder som mål for sykkelighet, vil dataene være påvirket av tilgjengelighet til og bruk av helsetjenester, i tillegg til andre konfunderende faktorer. Men som nevnt tidligere har vi god grunn til å anta at de observerte forskjellene skyldes reelle forskjeller i sykkelighet mellom barn som har foreldre som er i nær slekt og barn av ubeslektede individer.

## Oppsummering og konklusjon

Slektskap mellom foreldre er fremdeles nokså vanlig i enkelte grupper av innvandrere i Norge, men forekomsten går ned og var i de siste målingene våre under 10% i alle grupper unntatt blant foreldrepar der mor er innvandret fra Pakistan (24%). Nært slektskap mellom foreldre medfører en betydelig økt risiko for sykdom hos barnet. For alvorlige, men sjeldne utfall, som dødfødsel, spedbarnsdød og medfødte misdannelser, utgjør slektskap mellom foreldre en betydelig forklaringsfaktor hos dem som blir født av for eksempel foreldre som er søskenbarn. Men fordi nært slektskap mellom foreldre er sjelden totalt sett, og utfallene er sjeldne, har det liten betydning i et folkehelseperspektiv. Barn som har foreldre som er i nær slekt, og da særlig søskenbarn eller nærmere, har også økt dødelighet og sykkelighet senere i livet.

I våre analyser ser vi på statistiske sammenhenger. Imidlertid er det både biologisk plausibelt og vist i ulike studier internasjonalt at slektskap mellom foreldre fører til en opphopning av sjeldne, men alvorlige arvelige sykdommer, og sannsynligvis også øker risikoen for tilstander med mer komplekse årsaker. Derfor er det sannsynlig at våre funn i stor grad er årsakssammenhenger.

## Referanser

1. Hamamy H, Antonarakis SE, Cavalli-Sforza et al. Consanguineous marriages, pearls and perils: Geneva International Consanguinity Workshop Report. *Genet Med* 2011; 13:841–7.
2. Kinge JM, Surén P, Stoltenberg C. Inngifte i Norge. Omfang og medisinske konsekvenser. Folkehelseinstituttet; 2007. Report No.: 2007:2.
3. Kinge JM, Surén P, Stoltenberg C. Inngifte i Norge: Omfang og medisinske konsekvenser Oppfølging av rapport fra 2007. Folkehelseinstituttet; 2014.
4. Bittles A. Consanguineous marriage and childhood health. *Developmental Medicine & Child Neurology* 2003, 45: 571–576