



Keuzes bij kinderwens onder andere PGD (Preimplantatie Genetische Diagnostiek)

**Dr. Christine de Die-Smulders
afdeling Klinische Genetica MUMC+**

**Namens de werkgroep PGD azM
Congres BVN 18 april 2009**

Zomer 2008

28 Mei 2008 **Volkskrant** woensdag Coalitie sterk verdeeld over selectie embryo's; Embryo-selectie **Heikel onderwerp in de politiek: de ChristenUnie is tegen, het CDA weifelt en de PvdA is voor**

Trouw

Selectie van embryo's:
hellend vlak of humaan?

de Volkskrant

Bijzondere techniek met
veel ethische dilemma's

Trouw

Onenigheid over voorstel
ruimere embryoselectie;
Besluit Bussemaker ontmoet
weerstand en lof in Den
Haag;

Politieke discussie PGD borstkanker

- **“Maar” 80%** van de vrouwen met BRCA mutatie krijgt borstkanker
- **“Goede” preventieve** opties zoals borstamputatie, verwijdering ovariaae
- Controles en **vroege detectie** kunnen prognose verbeteren

Risico's van borstkankergenen

	BRCA1	BRCA2
Borstkanker	80%	60%
Ovariumkanker	50%	15%
Andere vormen van kanker	prostaat	pancreas

PGD BRCA patienten -verwijzingen

Totaal t/m 2008:	31
	6 voor Juni 2008, 25 na Juni 2008
BRCA1:	16
BRCA2:	14
familiaire borstkanker,	1 onbekende variant BRCA1
Man drager:	11
Vrouw drager:	20 (4 borstkanker gehad, 5 preventieve amputatie)



Het verhaal van mevrouw B

- Geboren 1979, 1 dochter van 2 jaar, nu weer kinderwens
- Familie: zus recent borstkanker 34 jaar
- DNA onderzoek zus en mevrouw B: draagster van mutatie in BRCA2 (Breastcancer 2) gen
- 50% risico voor nakomelingen
- Wil BRCA2 gen bij kinderen liefst voorkomen



Kinderwens: de keuzes

- Aanvaarden risico
- Prenatale diagnostiek (vlokkentest) en afbreken van zwangerschap bij ongunstige uitslag (meisje met BRCA gen)
- Preimplantatie Genetische Diagnostiek
- Afzien van kinderen
- Adoptie
- Donoreicel



Prenatale diagnostiek

**Zwangerschaps-
duur**

11-16 weken

Materiaal

> 100.000 cellen

Uitslag

binnen 2 weken



Preimplantatie diagnostiek

3 dagen

1 of 2 cellen

binnen 24 uur

Prenatale diagnostiek

Bepaling geslacht van de foetus in
moederlijk bloed 8 weken zwangerschap

Meisje

Vlokkentest

DNA onderzoek

Jongen

Geen verder onderzoek

Prenatale diagnostiek

Vlokkentest schede

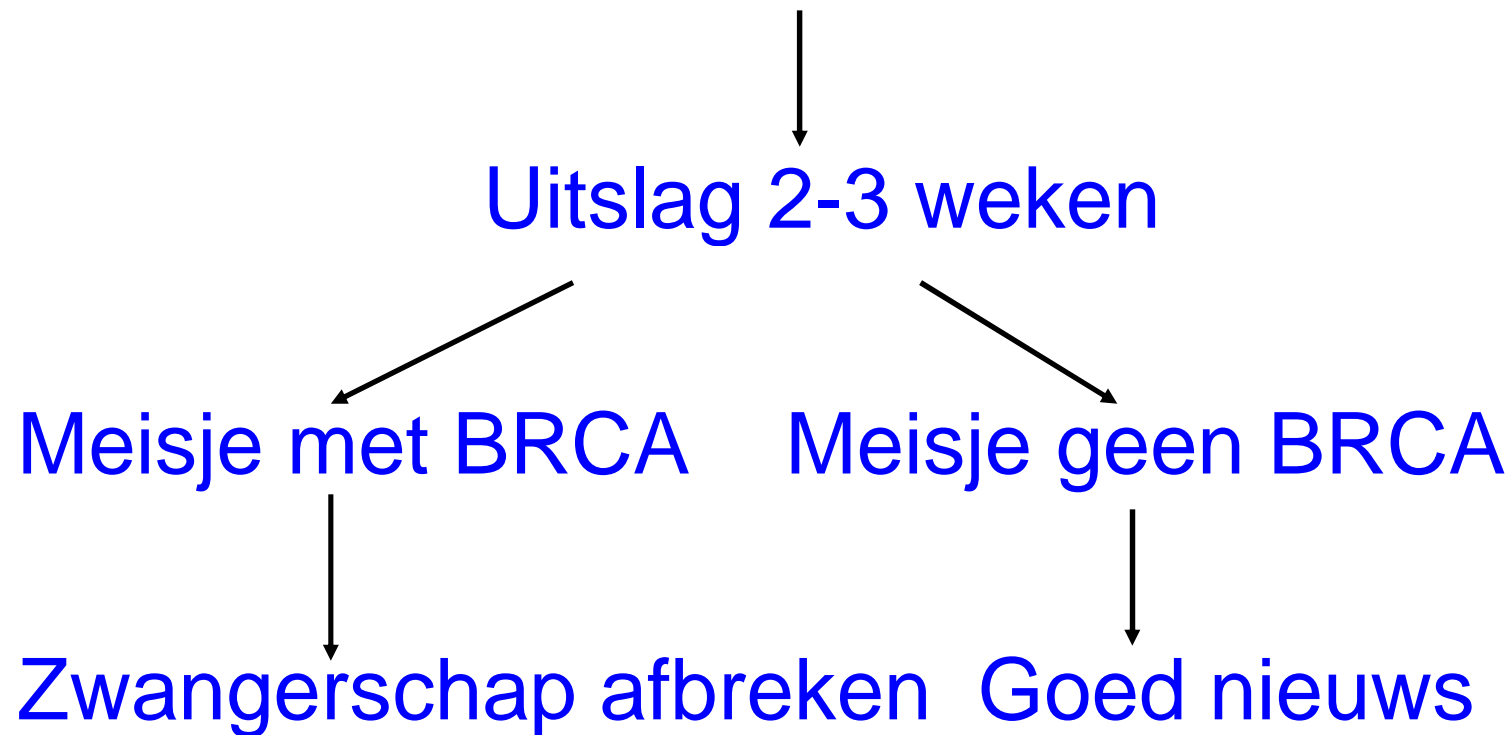


Vlokkentest buik



Vlokkentest=chorionvillusbiopsie

DNA onderzoek in vlokken 11-13 weken



Is er een alternatief?

PGD

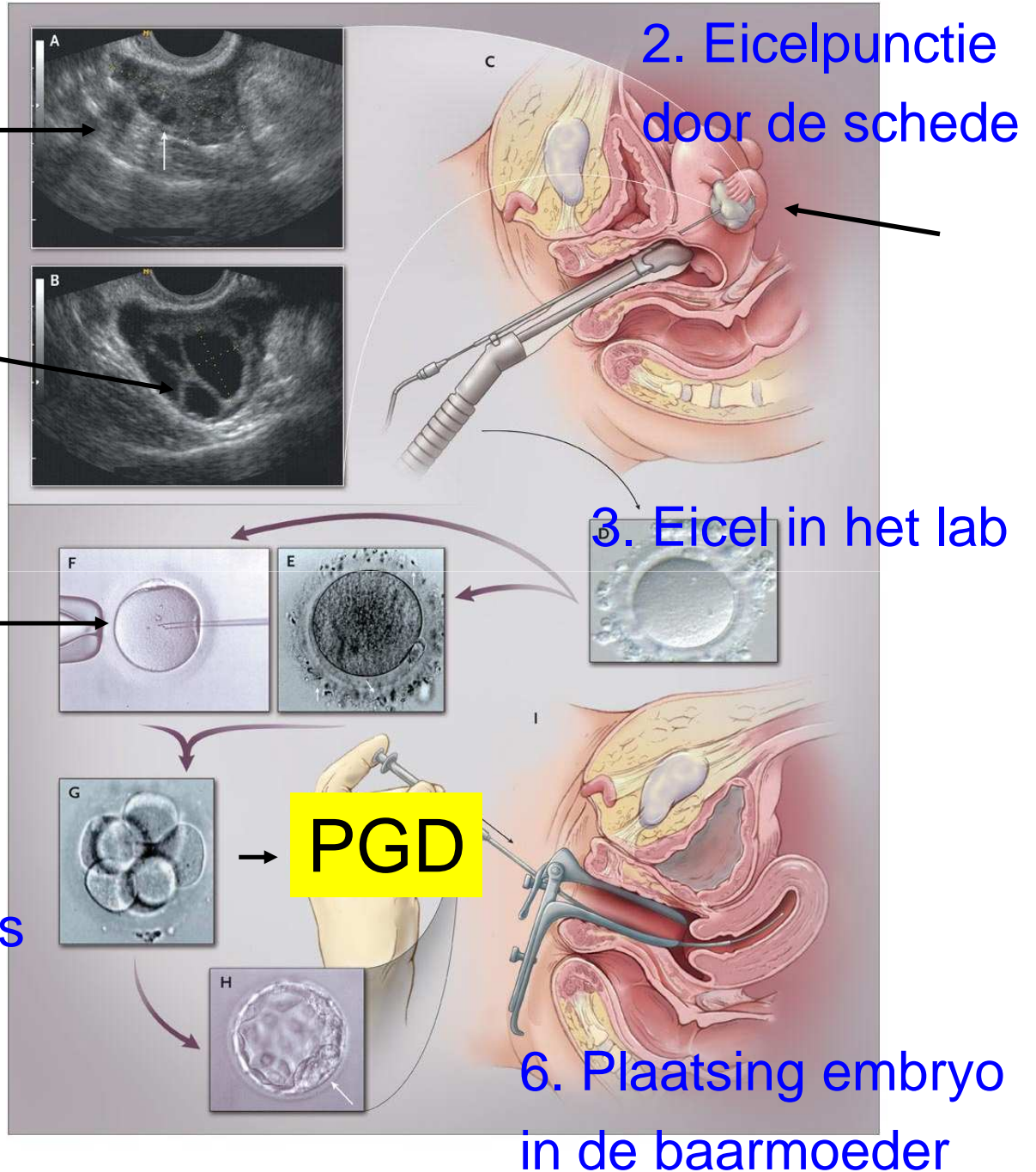
**PGD = IVF met vervolgens selectie van
embryoos zonder BRCA mutatie**

IVF

1. Echo eierstokken:
rijping eiblaasjes
onder invloed van
hormonen

4. ICSI: 1 zaadcel
wordt in de eicel
geinjecteerd

5. Na de bevruchting
ontwikkelen de embryoos
zich in het laboratorium



Biopsie

bevruchte eicel
2 pronuclei

8 - cellig embryo

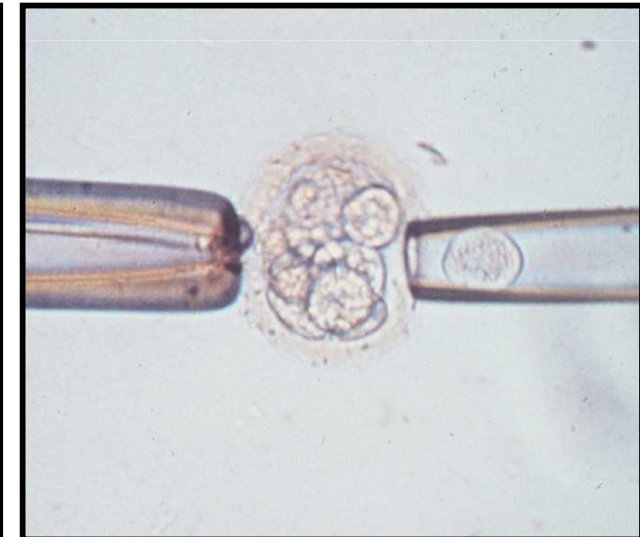
biopsie



Dag 1

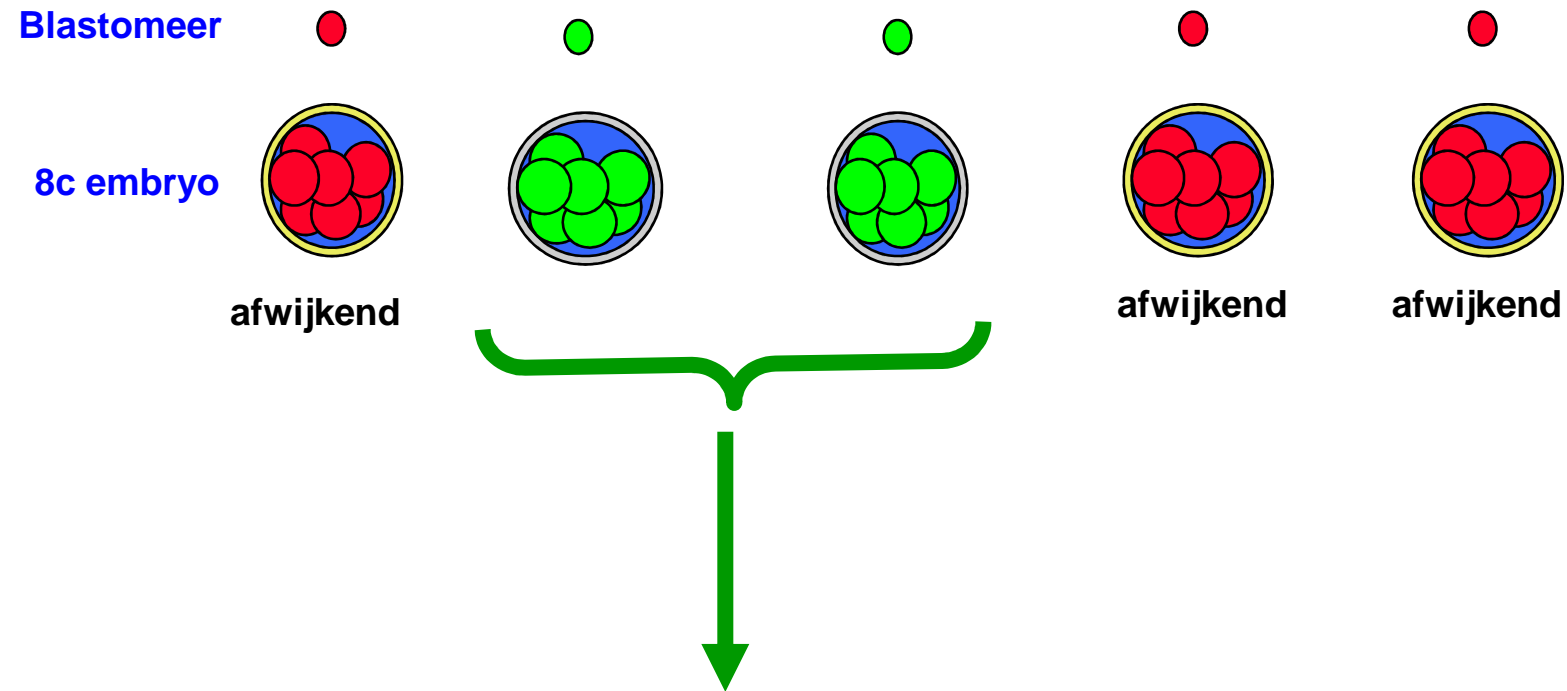


Dag 3



Dag 3

Het PGD onderzoek



Niet aangedane embryo's



Medisch technisch IVF met PGD

Dag 0	start stimulatie IVF
Dag 14	eicel-punctie; bevruchting
Dag 17	biopsie embryo, genetisch onderzoek
Dag 18	plaatsing embryo(s)
Dag 28	(uitblijven) menstruatie
Dag 33	zwangerschapstest



Het verhaal van mevrouw B

- Geboren 1979, al 1 gezonde dochter van 2 jaar, nu weer kinderwens
- Familie: zus recent borstkanker 38 jaar
- DNA onderzoek zus en mevrouw B: draagster van mutatie in BRCA2 (Breastcancer 2) gen
- 50% risico voor nakomelingen
- Wil BRCA2 gen bij kinderen liefst voorkomen
- Na uitgebreide voorlichting en bedenktijd besluit mevrouw tot een spontane zwangerschap zonder verder onderzoek

PGD bij borstkanker

1. Mag het?
2. Hoe gaat dat?
3. Hoe lang duurt dat?
4. Kans van slagen?
5. Is het veilig voor moeder en kind?

Etc. etc.



2. Wat gaat er vooraf?

- Bespreking met eigen huisarts/specialist
- Schriftelijke verwijzing naar azM/UMCU
- Gesprek klinisch geneticus/gynaecoloog
- Bedenktijd: wel of niet doorgaan?
- Wachten op testontwikkeling
- Onderzoek bij de gynaecoloog/internist/oncoloog
- Gesprek met psycholoog/maatschappelijk werk
- Behandeling gaat starten



3. Hoe lang duurt dat?

- Schriftelijke verwijzing
- Eerste gesprek 2-4 weken
- Bedenktijd: wel of niet door? variabel
- Wachten op testontwikkeling 9 maanden
- Onderzoek specialisten ondertussen
- Gesprek met psycholoog/maatschappelijk werk ondertussen
- Behandeling gaat starten 9-12 mnd na aanmelding



4. Kans van slagen

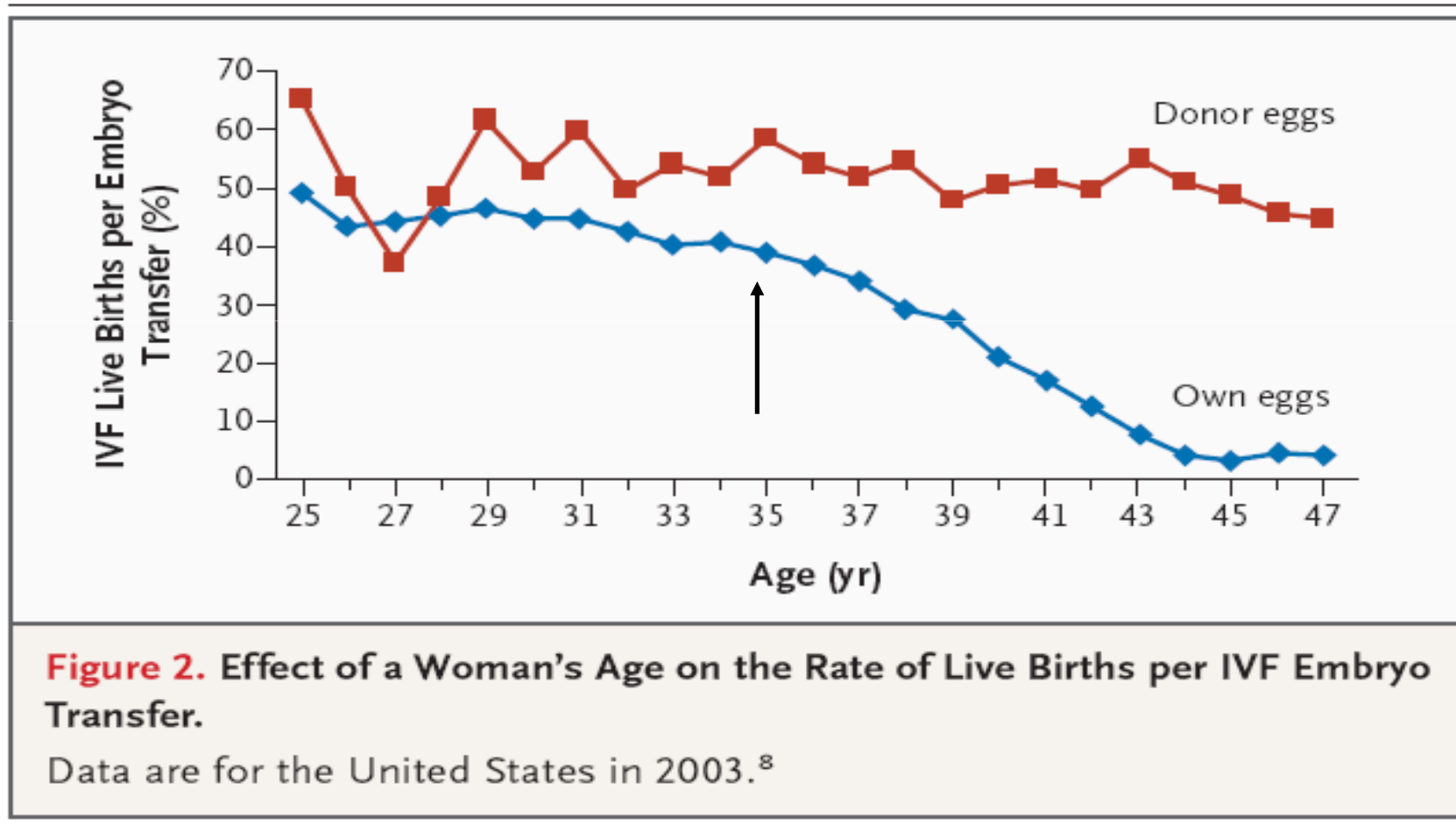
5. Is het veilig voor moeder en kind?

IVF/ PGD : kansen en risico's

- **Ongeveer 20 % kans** op zwangerschap per cyclus
- **Risico IVF:** bloeding, infectie, overstimulatie
- Roken, overgewicht en toegenomen **leeftijd** van de vrouw verminderen kansen sterk
- **Misdiagnoses 2 -5% >** prenatale diagnostiek
(slechts zelden gevraagd)

Invloed van leeftijd op succeskans IVF

Na 35 jaar duidelijke afname kans op zwangerschap





Als de vrouw draagster is van BRCA 1 / 2
en borstkanker heeft (gehad)??

Het verhaal van mevrouw J

2005:

- Geboren 1974, kinderwens over ½ jaar, stabiele relatie, carrière gaat voorspoedig
- Borstkanker!!!!!! Geen uitzaaingen
- Therapie: amputatie, adjuvante chemotherapie, bestraling

- Familie: zus van vader ook borstkanker 38 jaar

- 2006: Mevrouw J is draagster van mutatie in BRCA1 (Breastcancer 1) gen

2008:

- 3 jaar ziektevrij, kinderwens nu
- Wil BRCA1 gen bij kinderen voorkomen



Vruchtbaarheid na chemotherapie

- Chemotherapie kan leiden tot onvruchtbaarheid en een vervroegde overgang
- Bij de vrouw wordt nagegaan of er een (reguliere) cyclus is. Ter bepaling van de reserve van de eierstokken wordt het FSH gehalte bepaald

Zwangerschap nog mogelijk ?

		Stoppen van menstruatie door chemotherapie	
	< 30 jaar	30 - 40 jaar	≥ 40 jaar
CMF	-	35%	88%
FEC	-	23%	89%
AC	-	13%	60%



PGD bij vrouw met BRCA en borstkanker

- Geen IVF/PGD binnen 2 jaar na de chemotherapie
- De vrouw moet ziektevrij zijn op het moment dat de IVF start (onderzoek door oncoloog, gynaecoloog etc)
- Tijdens hormonale behandeling geen zwangerschap wegens mogelijk verhoogd risico op aangeboren afwijkingen

Zijn de kinderen gezond na eerdere chemotherapie bij moeder?

- Geen harde aanwijzingen dat chemotherapie bij vrouwen in het verleden een verhoogd risico geeft op aangeboren afwijkingen bij hun kinderen
- Mogelijk een licht verhoogd risico op miskraam, sterfte rond de geboorte, vroeggeboorte en een laag geboortegewicht

PGD bij borstkanker

**Hebben hormonen negatief effect op
het ontstaan van borstkanker?**



Voorafgaand aan de oncologische behandeling....

**Bespreken kans op vruchtbaarheids-
problemen is onderdeel van de
informatieverstrekking aan jonge
patiënten die nog kinderen willen
krijgen!**



**Embryo cryopreservatie: embryoos die met IVF zijn verkregen invriezen.
Later ontdooien en eventueel PGD doen**

Praktisch:

- aanwezigheid partner
- aantal weken delay
- oestrogeen afhankelijke tumoren
 - Afwijkend schema (Letrozole of Tamoxifen)





Experimentele technieken

- Ovariumsuppressie (LHRH agonist)
- Cryopreservatie oöcyten
- **Cryopreservatie ovarium weefsel**



Cryopreservatie ovarium - methoden

- Literatuur bij mensen:
 - 10 Casus
 - 4 Zwangerschappen, 2 levendgeborenen
 - Ovariumstrips (cortexstukjes)
 - ‘Langzaam vriezen-snel ontdooien’ protocol



Cryopreservatie ovarium – aanbieden?

- Enkel in het kader van wetenschappelijk onderzoek
- Enkel wanneer geen goede alternatieven
- 1 ovarium op zijn plaats laten vanwege kans op spontaan herstel van de menstruatiecyclus

Transport PGD: IVF en biopsie in UMCU of UMCG, analyse in azM



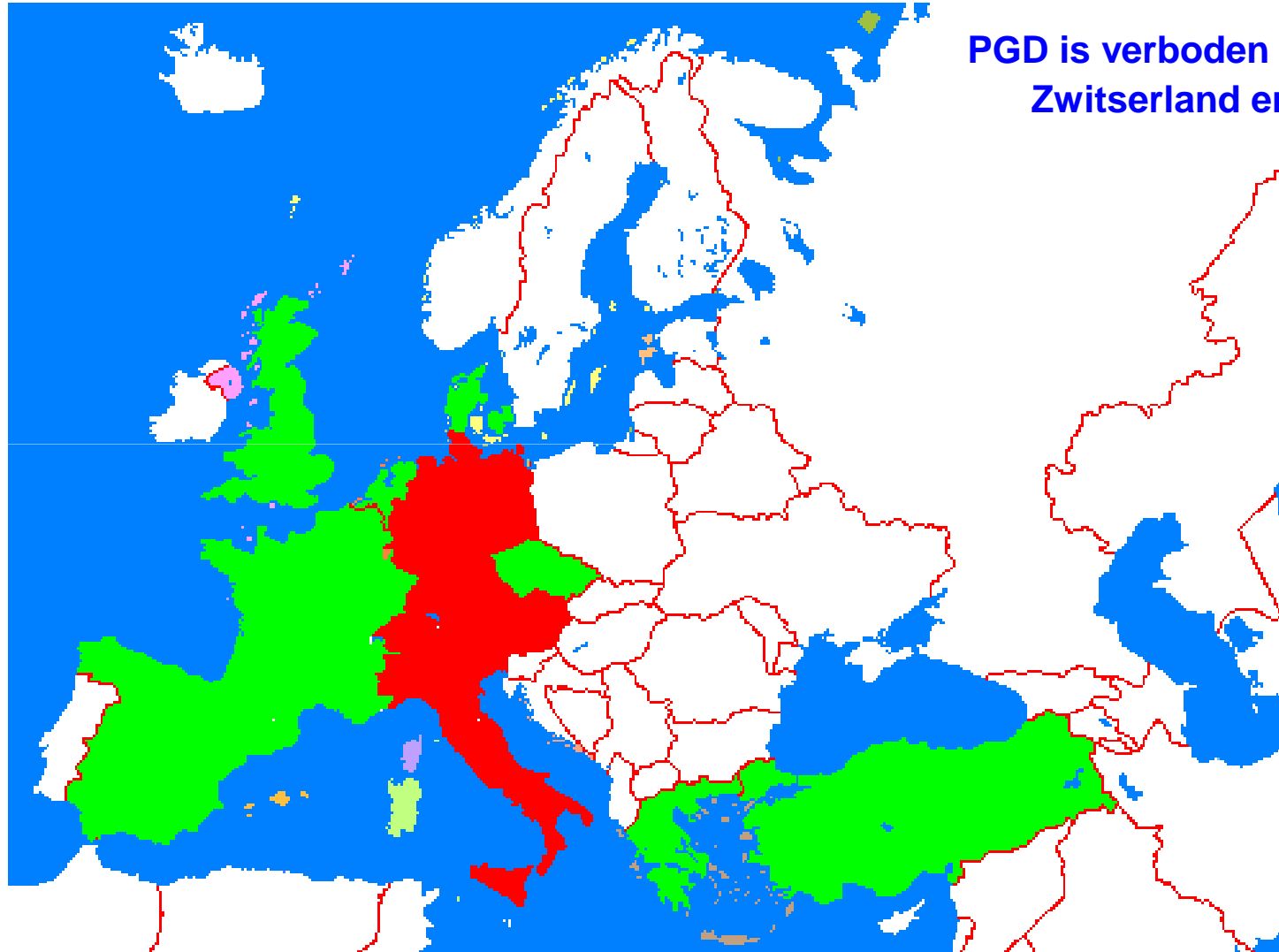
Blastomeer per koerier naar azM

Transport PGD

Voordelen:

- Paar hoeft minder ver te reizen
- Betere toegankelijkheid
- PGD analyse altijd in azM: concentratie van expertise
- Uitbreiding IVF capaciteit
- Zwangerschapspercentages gelijk aan die in azM

PGD in het buitenland



PGD is verboden in Oostenrijk,
Zwitserland en Italie

Samenvattend

- PGD voor borstkanker is mogelijk maar kent nog haken en ogen
- De ethische discussie rond PGD is heftig (geweest?) in Nederland
- Persoonlijke afweging
- U bent welkom voor meer informatie!!!



**Dank u voor de
aandacht!**