

Reproductieve aspecten

Uitgangsvraag

Welke counseling en advisering is wenselijk ten aanzien van kinderwens, zwangerschap en preventie van overdragen van de mutatie?

Aanbevelingen:

De werkgroep is van mening dat dragers van een mutatie die predisponeert voor een late onset maligniteit door de klinisch geneticus gewezen dienen te worden op de mogelijkheid van preconceptionele counseling in een gespecialiseerd centrum.

De werkgroep is van mening dat aanstaande ouders met een mutatie die predisponeert voor een late onset maligniteit in aanmerking komen voor counseling over (preventie van) de kans op overdraagbaarheid van de erfelijke aanleg op hun toekomstige kinderen en mogelijke opties (PND, PGD, donorgameten, adoptie).

De werkgroep is van mening dat toekomstige ouders non-directief gecounseld en begeleid dienen te worden bij het maken van hun keuze.

Literatuurbespreking:

Uitgangsvraag (consensus based/gereviseerd)

Welke counseling en advisering is wenselijk ten aanzien van kinderwens, zwangerschap en preventie van overdragen van de mutatie?

Preconceptionele erfelijkheidsadviesing

Preconceptionele erfelijkheidsadviesing (voorafgaande aan een zwangerschap) is bedoeld om toekomstige ouders te informeren over overdraagbaarheid van de erfelijke afwijking en de reproductieve

opties gericht op het vermijden van het risico dat de mutatie aan nakomelingen wordt doorgegeven, de mogelijkheid en de procedure van pre-implantatie genetische diagnostiek (PGD) en prenatale diagnostiek (PND). Kinderen van patiënten met Familiaire Adenomateuze Polyposis (FAP) hebben 50% kans om deze aanleg te erven. Bij klassieke FAP ontstaan de poliepen op een leeftijd tussen de 10 en 30 jaar en ontstaat in bijna 100% van de gevallen CRC (meestal tussen de 35 en 45 jaar) indien geen profylactische operatie wordt verricht. Lynch syndroom gerelateerde tumoren zijn 'late onset' tumoren. Kinderen van mutatiedragers hebben 50% kans op dragerschap en de ziekte treedt pas op volwassen leeftijd op. Een groot deel van de vrouwen en mannen met een erfelijke aanleg voor borst- en eierstokkanker (op basis van een BRCA-mutatie) maakt zich zorgen over het mogelijk doorgeven van de mutatie aan nakomelingen [Staton 2008, Quinn 2010a]. Op basis van klinische ervaring kan worden aangenomen dat dit eveneens geldt voor mannen en vrouwen met een mutatie geassocieerd met Lynch syndroom. De perceptie van de ernst van een aandoening wordt in belangrijke mate bepaald door persoonlijke ervaringen met deze aandoening [Clancy 2010³⁷⁷, Ormondroyd 2011³⁸⁶]. Dragerschap van een genmutatie, geassocieerd met het krijgen van kanker, kan invloed hebben op de kinderwens. Paren van wie één van beide partners een dergelijke genmutatie heeft, worden geconfronteerd met het feit dat er 50% risico is dat de genmutatie wordt doorgegeven aan het kind.

Er zijn verschillende mogelijkheden om dit risico te vermijden. Naast de mogelijkheid om af te zien van het krijgen van genetisch eigen kinderen (adoptie, eiceldonatie c.q. zaadeldonatie), kunnen paren ook opteren voor pre-implantatie genetische diagnostiek (PGD) en prenatale diagnostiek (PND). Paren die gebruik (willen) maken van reproductieve opties als PND en PGD beogen hiermee toekomstig lijden bij hun nakomelingen te voorkomen [Clancy 2010³⁷⁷]. Late onset aandoeningen zoals erfelijke vormen van kanker worden niet noodzakelijkerwijs als minder ernstig beschouwd dan aandoeningen die zich vanaf de geboorte of op kinderleeftijd openbaren [Clancy 2010³⁷⁷]. De mate waarin verschillende reproductieve opties door paren als acceptabel worden beschouwd om het doorgeven van de aanleg voor kanker te vermijden, hangt onder meer af van hun persoonlijke overtuigingen en hun persoonlijke ervaringen met kanker [Ormondroyd 2011³⁸⁶].

Er zijn veel ethische aspecten verbonden aan reproductieve technologieën, op basis waarvan betrokkenen een persoonlijke afweging zullen moeten maken. PGD en PND zijn beide voor de vrouw lichamelijk en psychisch belastend en ingrijpend [Lavery 2002]. In Nederland zijn PGD en PND sinds 2010 toegestaan bij erfelijke kankersyndromen, zoals erfelijke borst-, eierstok- en darmkanker. In Engeland is Lynch syndroom al in september 2006 als reden voor PGD erkend en ook in andere omliggende landen (Frankrijk, Italië) vindt deze procedure plaats bij late onset familiale kanker [Simpson 2005³⁸⁹, Moutou 2006²²⁶]. Op de website www.pgdnederland.nl is over deze methoden meer informatie te vinden. Beide methoden worden hieronder toegelicht.

Reproductieve opties

Prenatale diagnostiek (PND)

Bij Prenatale Diagnostiek (PND) komt de zwangerschap op natuurlijke wijze tot stand. PND is een techniek die plaatsvindt in de vroege zwangerschap. Doel van dit onderzoek is om de zwangerschap te beëindigen in geval de foetus de genmutatie heeft. Immers, als het paar alsnog zou besluiten een zwangerschap van een foetus die de mutatie draagt toch door te laten gaan, is het toekomstige kind van het paar als 'minderjarige' getest en is zijn/haar recht op een autonome keuze om wel of niet DNA onderzoek te doen naar de genmutatie ('recht om niet te weten') geschonden [Borry 2009].

De diagnostiek betreft een vlokcentest of vruchtwaterpunctie die plaatsvindt tussen 11 en 13 weken zwangerschapsduur en hierbij wordt onderzocht of de foetus drager is van de bekende genmutatie.

Pre-implantatie genetische diagnostiek (PGD)

In het kader van artikel 2 van de [Wet op de Bijzondere Medische Verrichtingen](#) heeft het Maastricht Universitair Medisch Centrum (MUMC) vergunningen van het Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport voor de bijzondere functies IVF en PGD. Sinds voorjaar 2009 is in het [Planningsbesluit klinisch genetisch onderzoek en erfelijkheidsadvisering](#) de indicatie 'late onset kanker' toegestaan. Naast het MUMC zijn drie centra toegevoegd waar de IVF procedure kan worden verricht, waarna de voor analyse afgenomen cellen op transport kunnen worden gesteld naar Maastricht voor de daadwerkelijke diagnostiek. Deze transport-PGD wordt uitgevoerd in de IVF-centra van het UMC Utrecht en het UMC Groningen en het AMC Amsterdam. PGD is een techniek die altijd samengaat met geassisteerde voortplanting. Bij PGD, in de volksmond ook wel 'embryoselectie' genoemd, worden door middel van een IVF-procedure embryo's tot stand gebracht. Voordat deze embryo's teruggeplaatst worden in de baarmoeder, worden in het

laboratorium één cel van deze pre-embryo's afgenomen. Deze cellen worden onderzocht op de aanwezigheid van de bij de ouder bekende genmutatie. Alleen embryo's zonder genmutatie komen in aanmerking voor terugplaatsing in de baarmoeder (embryoselectie). Op deze manier wordt de geboorte van een kind met de genmutatie voorkomen. Er wordt daarbij geen onderscheid gemaakt tussen mannelijke en vrouwelijke embryo's. De kans op een voldragen zwangerschap per PGD procedure is, na terugplaatsing van één of twee niet-aangedane embryo's, ongeveer 20-25%. Bij de afweging om wel of geen PGD te doen, zal ook de actuele gezondheidstoestand en de prognose van de wensouder met (de genmutatie voor) erfelijke darmkanker worden meegenomen.

Zwangerschap met donorgameten (eicel- of zaadceldonatie)

Wanneer een toekomstige ouder besluit om het doorgeven van de mutatie te voorkomen, kan ook gekozen worden voor een zwangerschap met donorgameten. Wanneer de toekomstige moeder de mutatiedraagster is, kan een zwangerschap alleen tot stand gebracht worden via een IVF-procedure met donoreicellen. Wanneer de toekomstige vader de mutatiedrager is, kan via donor semen een zwangerschap tot stand worden gebracht. Het is niet bekend hoe vaak in Nederland dit verzoek gedaan wordt [Cameron 1989].

Adoptie

Sommige paren waarvan één drager is van een mutatie voor late onset kanker, zullen besluiten af te zien van het krijgen van genetisch eigen kinderen [Quinn 2010a]. Hoe vaak mutatiedraagsters, vanwege het feit dat ze drager zijn, afzien van eigen kinderen en om die reden kiezen voor adoptie, is niet bekend. Er is geen systematisch onderzoek gedaan naar de incidentie en de ervaring van patiënten met deze keuze-optie.

Iedere volwassene in Nederland mag een adoptieprocedure starten. Het samen adopteren van een kind is alleen mogelijk voor gehuwden. In alle andere gevallen is sprake van een één-ouderadoptie. De partner kan in een later stadium partneradoptie aanvragen. Verder mogen de aanvragers op het moment van aanmelding niet ouder zijn dan 45 jaar. Onder bepaalde omstandigheden kan een uitzondering verleend worden. Het leeftijdsverschil tussen de oudste ouder en het kind mag niet meer dan 40 jaar bedragen. Een aanvrager van 42 jaar bijvoorbeeld komt alleen in aanmerking voor adoptie van kinderen die op het moment van voorstel twee jaar of ouder zijn. Er wordt een medische verklaring gevraagd. Voor voorwaarden en de procedure zie: www.adoptie.nl.

Afzien van nageslacht

Hoe vaak mutatiedragers, vanwege het feit dat ze drager zijn, afzien van nageslacht en om die reden kiezen voor kinderloosheid, is niet bekend. Er is geen systematisch onderzoek gedaan naar de incidentie en ervaring van patiënten met deze keuze-optie.

Counseling

Counseling van paren met een kinderwens wordt bij voorkeur gedaan in een centrum door deskundigen (gynaecologen en klinisch genetici) met kennis van de verschillende mogelijkheden, technieken en verwijscriteria. Er zijn enkele beschrijvende artikelen waarin reproductieve genetische counseling ter sprake komt bij het Lynch syndroom [Simpson 2005³⁰², Moutou 2006²²⁶, Fiorentino 2006¹⁰⁸, Petersen 1996²⁵⁵] en in een review over PGD [Lynch 1996²⁰⁵]. In enkele publicaties komen specifiek de ethische aspecten van prenatale of pre-implantatie genetische diagnostiek in deze patiëntencategorie aan de orde [Clancy 2009, Orthomel 2010³⁸⁷].

Tijdens counseling over reproductieve opties dient feitelijke informatie te worden gegeven met aandacht voor emoties en ethiek, zodat paren een gefundeerde en weloverwogen beslissing kunnen nemen [Hershberger 2010³⁸¹, Clancy 2010³⁷⁷]. Het principe van non-directiviteit dan wel shared decision making dient hierbij zoveel mogelijk te worden gehanteerd.

Psychosociale begeleiding en ondersteuning bij de besluitvorming aangaande reproductieve opties en dilemma's wordt geboden op alle afdelingen Klinische Genetica en Voortplantingsgeneeskunde van de Universitair Medische Centra.

Conclusies:

Er is voor (aanstaande) ouders met dragerschap van late onset kankersyndromen zoals onder andere Lynch syndroom en FAP een aantal reproductieve opties mogelijk. Deze opties dienen in de counseling bij echtparen met kinderwens ter sprake te komen.

Tijdens counseling over reproductieve opties wordt geadviseerd voldoende feitelijke informatie te geven,

emotionele reacties te worden geëxploreerd en ethische aspecten aan bod te laten komen, zodat paren een gefundeerde en weloverwogen beslissing kunnen nemen over de voor hen meest passende reproductieve optie.

Overwegingen:

PGD wordt in Nederland uitsluitend verricht in het Maastricht Universitair Medisch Centrum, met satellietcentra in het Universitair Medisch Centrum Groningen, het Universitair Medisch Centrum Utrecht en het Academisch Medisch Centrum in Amsterdam. De wensmoeder mag daarvoor niet ouder zijn dan 40 jaar. PGD wordt alleen verricht als de ouders akkoord gaan met embryoselectie en terugplaatsing van een niet-aangedaan embryo.

PND kan met elke gynaecoloog in een Universitair Medisch Centrum waar PND faciliteiten aanwezig zijn, besproken worden. PND wordt alleen verricht als de ouders bereid zijn tot abortus provocatus in het geval van een aangedane foetus.

Zwangerschapswens met donorgameten kan in principe in elk centrum voor voortplantingsgeneeskunde besproken worden, maar er is een beperkt aanbod en derhalve lange wachtlijsten voor donorgameten.

Counseling en voorlichting over mogelijkheden en voorwaarden voor adoptie gebeurt in centra voor voortplantingsgeneeskunde. Adoptie is alleen mogelijk indien de wensouders jonger zijn dan 45 jaar.