

Preïmplantatie genetische diagnostiek

*Bijdrage aan NCFs-symposium 'Van hielprik tot donorlong 2006'
Auteur: Joep Geraedts, Hoofd Klinische Genetica, AZM, Maastricht
dit artikel is ook verschenen in: CF-nieuws, maart 2006*

Mensen met een sterk verhoogde kans op genetische aandoeningen kunnen de geboorte van een kind met een aangeboren aandoening voorkomen door bij eenzwangerschapsduur van 12 tot 16 weken prenatale diagnostiek te verrichten. Heeft het kind de aandoening, dan kan abortus worden verricht. Er zijn echter stellen die dit al meerdere malen hebben meegemaakt en er psychisch niet meer tegen kunnen. Daarnaast hebben sommige mensen er principiële bezwaren tegen. Voor hen is er een alternatief in de vorm van genetische preïmplantatiediagnostiek. Prof. dr. Joep Geraedts, hoofd van de afdeling klinische genetica van het Academisch ziekenhuis. Maastricht, gaf uitleg over werking en resultaten.

De behandeling is op zich geen kleinigheid: er wordt een in vitro fertilisatie (IVF) behandeling toegepast, waarbij het te implanteren embryo van tevoren genetisch wordt onderzocht. Dit betekent onder meer dat de rijping van eicellen wordt gestimuleerd met follikelstimulerend hormoon (FSH) en de spontane eisprong wordt geremd met Gonadotrofine Releasing Hormoon analogen. Op de 14de dag worden eicellen gepuncteerd en bevrucht. Hierna komt de ontwikkeling van het embryo op gang. Op de 17de dag bestaat het embryo in principe uit acht cellen. Hiervan wordt er één (soms twee) verwijderd en genetisch onderzocht. De bevruchting wordt niet gedaan via de normale IVF - waarbij de eicel wordt blootgesteld aan zaadcellen - maar met intracytoplasmatische zaadcel injectie (ICSI). Deze techniek waarbij één zaadcel in een eicel wordt geïnjecteerd wordt bij vruchtbaarheidsbehandelingen toegepast wanneer het probleem ligt bij de kwaliteit van het sperma. Bij preïmplantatiediagnostiek wordt dit gedaan om te voorkomen dat het te onderzoeken embryo omgeven is met de zaadcellen die het niet zijn geworden maar waarvan het DNA wel kan worden meegenomen met de gebiopteerde embryocel. Het gevonden DNA wordt vervolgens voor onderzoek vermenigvuldigd met de polymerasekettingreactie. Het aanpakken, de polymerasekettingreactie, het onderzoek van het DNA en het terugplaatsen van het embryo moeten bij voorkeur binnen 24 uur plaatsvinden.

Met de gehanteerde techniek worden doorgaans meerdere embryo's geproduceerd waar meestal wel enkele 'gezonde' tussen zitten. De techniek levert een probleem op bij mozaïcisme: het naast elkaar voorkomen van genetisch verschillende cellen. Dit komt voor bij sommige chromosomale afwijkingen, maar speelt bij CF geen rol van betekenis. Mutaties zoals de Delta 508 zijn in principe vrij gemakkelijk te herkennen, maar om meerdere mutaties tegelijk te kunnen opsporen is gekozen voor het controleren op markers aan weerszijden van het gen, waarmee het wildtype kan worden herkend, zodat duidelijk wordt of het embryo één, twee, of nul keer het wildtype heeft. Voordeel van deze methode is bovendien dat de homogeniteit van het DNA kan worden gecontroleerd.

Verbeterde techniek

Van 1995 tot 2005 zijn in het Academisch Ziekenhuis Maastricht 911 paren verwezen met 916 indicaties. Negentien procent had te maken autosomaal recessief overervende aandoeningen en daarbij ging het in ruim een derde van de gevallen om CF. Van deze patiënten zijn er slechts 158

behandeld. In het verleden waren de mogelijkheden beperkter, maar tegenwoordig wordt ongeveer de helft van de verwezen paren behandeld. In totaal zijn 343 cycli behandeld: gemiddeld twee per stel. Bij deze 343 cycli is in een kwart van de gevallen géén punctie verricht, in 19 procent was er geen goed embryo en weden veel patiënten niet zwanger. Uiteindelijk is in totaal 28 procent van de patiënten zwanger geworden en de kans per cyclus was 17 procent. Hoewel het uiteindelijke percentage zwangerschappen dus niet hoog is, was de techniek op zich wel efficiënt. Uit de 249 cycli die eicellen opleverden ontstonden 238 embryo's; hierbij werd in 227 gevallen een diagnose gesteld. Voor zover bekend zijn geen onjuiste diagnoses gesteld. De patiënten zijn afkomstig uit het hele land, met een lichte voorkeur voor het zuiden. In totaal zijn 17 stellen met een verhoogd risico op het krijgen van CF behandeld met 50 behandelingscycli. Dit resulteerde in 37 eicelpuncties, 35 embryotransfers, vijf doorgaande zwangerschappen en uiteindelijk vijf kinderen.

Hoog opleidingsniveau

Onlangs is onder 190 stellen die een eerste bezoek brachten aan de afdeling klinische genetica van het AZM een onderzoek verricht naar de psychosociale aspecten van deze behandeling. Vraagstellingen waren wat mensen ertoe brengt te kiezen voor PGD, hoe de kwaliteit van de voorlichting is, en welke factoren van invloed zijn heeft op het maken van een afweging. Patiënten met een hoog opleidingsniveau bleken oververtegenwoordigd. Het hoofdmotief was om samen kinderen te krijgen (alternatieven zijn afzien van kinderen, adoptie, of gebruikmaken van de donorsperma of eiceldonatie, wat overigens steeds moeilijker wordt in ons land). Van een hoge tijdsdruk was sprake bij minder dan een kwart van de stellen, iets wat Geraedts in zekere zin verraste omdat vooral mensen met een hoog opleidingsniveau nogal eens de neiging hebben de kinderwens uit te stellen. Honderddertig van de 190 stellen had al eerder zwangerschappen doorgemaakt en in de meerderheid van de gevallen waren daar complicaties bij ontstaan zoals miskramen en zwangerschapsafbrekingen; 77 stellen hadden al kinderen en 47 hadden één of meer aangedane kinderen. De meeste hadden zelf gehoord over PGD, of waren via een genetisch centrum geïntroduceerd. Niemand was via de huisarts gekomen. Opvallend was dat vrouwen veel vaker over de behandeling praten met anderen dan mannen, waarmee volgens Geraedts het vooroordeel dat vrouwen meer kletsen dan mannen objectief was bevestigd.

Na een eerste oriënterend gesprek begon ongeveer de helft van de patiënten aan de behandeling. Bij meer dan één zwangerschapsonderbreking was men eerder geneigd te beginnen. Verder bleek dat als een vrouw er meer voor voelt dan de man dat het doorgaans wel gebeurt, terwijl het omgekeerde niet het geval is. Over het algemeen waren stellen zeer tevreden over de informatie en de aandacht die ze kregen.