

# EEN GEZIN STICHTEN

*Over vruchtbaarheidstechnologie*

*bij de ziekte van Huntington*

Dit is een uitgave van de  
Vereniging van Huntington

September 2015

Wilt u meer weten over de ziekte van Huntington?  
Kijk op [www.huntington.nl](http://www.huntington.nl)

*Voor Huntington risicodragers is het uiterst moeilijk beslissingen te nemen rond het al of niet krijgen van kinderen want deze kunnen immers op hun beurt ook het afwijkende gen meekrijgen. Daarom deze folder over de ziekte van Huntington (ZvH) en vruchtbaarheid.*

*Het beschrijft de beschikbare opties en hoe de moderne reproductieve wetenschap tegenwoordig voor Huntington families het verschil kan maken. Indien je zou overwegen er beroep op te doen raden wij aan contact op te nemen met een gespecialiseerd genetisch centrum in jouw buurt. Het kan je aangepast advies geven. Hoe eerder je het doet, hoe meer opties je hebt. Wij hopen dat deze informatie je zal helpen bij het maken van een keuze.*

***Zoals met zovele dingen in het leven is vooruit plannen en begrijpen de sleutel***

## **Inleiding**

Personen die lijden aan de ZvH of die risicodragers zijn, stellen zich dikwijls de vraag of het mogelijk is kinderen te krijgen zonder het risico te lopen de ziekte door te geven aan de volgende generatie. Het antwoord is kort en krachtig: ja!

“Begeleide vruchtbaarheidstechnieken” vormen een domein waar de wetenschappelijke vooruitgang nu al het verschil kan maken. Meerdere keuzemogelijkheden staan ter beschikking van risicodragers en personen die positief getest werden. Het kan als een verrassing overkomen\* maar aanstaande ouders hoeven niet zelf een voorspellende genetische test te ondergaan\* om gebruik te kunnen maken van deze technieken en om te vermijden dat zij zelf de ziekte zouden doorgeven.

### **De klassieke manier**

Beslissen al of niet kinderen te krijgen die het risico lopen later de ZvH te ontwikkelen is een dilemma waar aanstaande ouders nog steeds mee geconfronteerd worden. De dingen doen op de klassieke manier blijft een optie en brengt bovendien geen extra kosten met zich mee.

Het is ook duidelijk dat wetenschappers vorderingen maken in hun zoektocht naar een behandeling voor de ZvH. Garanties zijn er echter niet, en het is onmogelijk te voorspellen wanneer ziektevertragende behandelingen beschikbaar zullen zijn.

Sommige mensen zijn van oordeel dat zij geen enkel risico willen nemen en wensen onder geen enkele omstandigheid Huntington door te geven aan hun kinderen. Het is in deze situatie dat “begeleide vruchtbaarheidstechnieken” aan de orde komen.

### **Testen tijdens de zwangerschap**

Het is mogelijk een genetische test uit te voeren tijdens de zwangerschap waarmee kan vastgesteld worden of de zich ontwikkelende baby al of niet

drager is van het afwijkende Huntington gen. Dit wordt prenataal testen genoemd.

Beslissen om de test uit te voeren bij een ongebooren kind is een moeilijke beslissing. Men dient zeer goed te beseffen dat prenataal testen enkel wordt uitgevoerd indien men bereid is de zwangerschap te onderbreken als de baby drager is van het afwijkende gen. Dat is een enorm moeilijke persoonlijke keuze.

Noodzakelijkerwijs dient men deze beslissing op voorhand te nemen. Dit is omdat het testen tijdens de zwangerschap, maar het niet beëindigen ervan bij een positief resultaat, de keuzemogelijkheid van het kind - het al of niet weten en het zelf beslissen de test te ondergaan - zou wegnemen later in het leven. Het is immers zo dat de meeste risicodragers er voor kiezen de test niet te ondergaan voordat de eerste symptomen zichtbaar worden. Het is dus belangrijk voorafgaand aan de zwangerschap goed na te denken over prenataal testen en hoe je je voelt bij het voortijdig afbreken van een zwangerschap.

Zodra een vrouw in verwachting is, is er zeer weinig tijd om zich te informeren over prenataal testen en om beslissing te nemen. De test moet immers vroeg tijdens de zwangerschap uitgevoerd worden. Bovendien kunnen de meeste testen tijdens de zwangerschap enkel uitgevoerd worden als het koppel (of andere familieleden) voorafgaand reeds getest werd. Vaak is er niet genoeg tijd om dit werk na aanvang van de zwangerschap nog uit te voeren.

### **Prenataal testen in de praktijk**

#### **Vlokkentest**

Om de zich ontwikkelende foetus te testen wordt een vlokkentest uitgevoerd tijdens de vroege zwangerschap. Een klein staal van de placenta (de “nageboorte”) wordt afgenomen. Dit weefsel bezit hetzelfde erfelijk materiaal als de foetus.

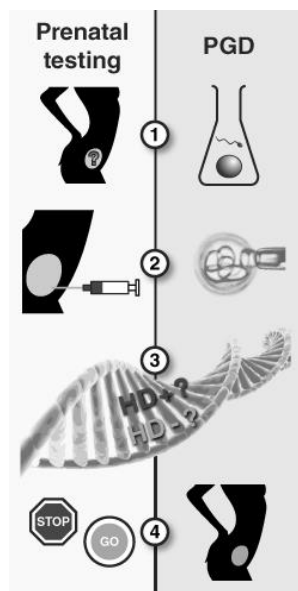
De vlokcentest is een kleine ingreep die wordt uitgevoerd onder plaatselijke verdoving in een dagkliniek. Afhankelijk van waar de placenta aan de baarmoederwand is gehecht, wordt een zeer fijne naald met behulp van een echografische scanner ingebracht via ofwel de baarmoederhals ofwel de buikwand. Vervolgens wordt een kleine hoeveelheid weefsel van de placenta afgenomen. Dit weefsel kan gebruikt worden om een eventuele genetische afwijking in het Huntington gen vast te stellen.

De belangrijkste complicatie na een vlokcentest is een verhoogd risico op een miskraam, de kans hiertoe bedraagt ongeveer 1 op 50.

De vlokcentest wordt meestal uitgevoerd tussen de 10e en 12e week van de zwangerschap. In dit stadium hoeft een zwangerschap nog niet algemeen bekend te zijn. Als het een slecht resultaat geeft kan de zwangerschap beëindigd worden onder algehele verdoving in de 12e of 13e week.

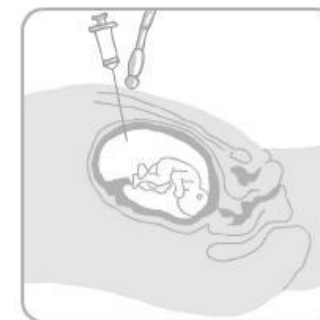
### Vruchtwaterpunctie

Met de vruchtwaterpunctie kan onderzocht worden of het ongeboren kind een chromosoomafwijking, een DNA afwijking of een stofwisselingsstoornis heeft. Voor chromosoom- en DNA onderzoek worden cellen in het vruchtwater onderzocht.



**Figuur 1**  
Prenataal testen  
en Pre- Implantatie  
Genetische Diagnostiek

Het vruchtwater wordt weggenomen via de buikwand. Dit gebeurt met een naald. Met een echo-apparaat wordt de juiste plaats bepaald voor het inbrengen van de naald via de onderbuik. Met de naald wordt ongeveer 15-20 milliliter vruchtwater opgezogen. In het vruchtwater zitten lichaamscellen en eiwitten van het ongeboren kind. Deze komen onder andere van de huid. Door onderzoek van de cellen en eiwitten kan vastgesteld worden of het ongeboren kind bepaalde afwijkingen heeft.



De vruchtwaterpunctie wordt gedaan na 15 weken zwangerschap. Na het kweken worden het aantal en de vorm van alle chromosomen onderzocht. Meestal is de uitslag na ongeveer drie weken beschikbaar. Met behulp van de vruchtwaterpunctie kan met vrijwel absolute zekerheid worden gezegd of de baby een chromosoomafwijking heeft of niet.

### Nadelen vruchtwaterpunctie:

- Een vruchtwaterpunctie brengt een kans op een miskraam met zich mee. Deze kans is drie tot vijf op de 1000 onderzoeken.
- Het onderzoek vindt tamelijk laat in de zwangerschap plaats. Dit betekent dat een eventuele zwangerschapsafbreking alleen nog kan plaatsvinden door het opwekken van een bevalling. Sommige vrouwen voelen in deze periode al leven.

## “Huntingtonvrij met PGD”

Pre-implantatie genetische diagnostiek is een andere aanpak. Het is een manier om Huntingtonvrije kinderen te krijgen zonder dat men een zwangerschaps-onderbreking dient te overwegen. Het is ingewikkelder en duurder dan prenataal testen, het kan meer tijd vragen en meer stresserend zijn.

Bij PGD worden eicellen en sperma gebruikt om embryo's te creëren in het laboratorium. De embryo's worden vervolgens aan voorspellende genetische tests onderworpen, en enkel embryo's zonder de Huntington afwijking worden daarna in de baarmoeder van de vrouw ingeplant.

### PDG, hoe het in zijn werk gaat

PGD wordt uitgevoerd als onderdeel van IVF (in vitro fertilisatie of reageerbuisbevruchting). IVF is een procedure waarbij door medicatie het lichaam gestimuleerd wordt om meer eicellen te produceren dan normaal.

De eicellen worden vervolgens verzameld en buiten het lichaam bevrucht met behulp van een spermastaal van de man. Daarna kunnen de bevruchte eicellen zich gedurende twee tot drie dagen verder ontwikkelen door celdeling totdat ze elk uit ongeveer 8 cellen bestaan. Dan neemt men van elk embryo één of twee cellen weg. Cellen wegnemen in deze fase van de zwangerschap heeft geen enkele invloed op de latere ontwikkeling van de foetus.

Vervolgens test men van elke embryo de weggenomen cellen op de aanwezigheid van het afwijkende Huntington gen. Tot slot worden één of twee niet afwijkende embryo's ingeplant in de baarmoeder om zich daar verder te ontwikkelen. Overblijvende niet afwijkende embryo's kunnen ingevroren worden voor later gebruik. Ongeveer twee weken na implantatie zal de vrouw een zwangerschapstest ondergaan. Als de inplanting succesvol is zal de zwangerschap verder verlopen als normaal.

## De nadelen van PGD

IVF - het proces waarbij eicelproductie wordt gestimuleerd, eicellen worden verzameld en bevrucht buiten het lichaam, en daarna terug in de baarmoeder geplaatst - is altijd een tijdrovend en uitputtend proces waarbij het risico bestaat dat de vrouw ziek wordt. Er kan van alles mis gaan, bijvoorbeeld onvoldoende eicellen of embryo's.

Er is een verhoogde kans op tweelingen wat meer inspanning vraagt van moeder en baby's. Bovenop het risico verbonden aan IVF kan er van alles mis gaan tijdens de genetische test. Embryo's kunnen beschadigd worden tijdens manipulatie van de cellen en soms lukt de Huntingtontest niet door gebrek aan DNA. Pech kan betekenen dat alle embryo's de Huntingtonafwijking dragen. Uiteindelijk is er soms maar één embryo beschikbaar voor inplanting - soms zelfs geen enkel. En finaal kan het ook nog mis gaan na de inplanting.

Over het geheel genomen geeft elke poging tot PGD een 20-30% kans op een zwangerschap. Vrouwen onder de leeftijd van 35 jaar hebben de hoogste slaagkans - een andere reden om vooruit te denken over vruchtbaarheid. Helaas is de kans op succes boven de leeftijd van 40 bijna nul.

### Hoeveel kost PGD?

PGD is duur. De kosten bedragen ongeveer € 6.000,- tot € 7.000,- per poging. De kosten (intakegesprek, genetische en gynaecologische vooronderzoeken, IVF/ICSI-behandeling, genetisch onderzoek van de cellen van het embryo) worden door vrijwel alle ziektekostenverzekeraars vergoed. Wel geldt uiteraard het eigen risico alsmede het eventuele vrijwillige eigen risico.

Voor de kosten van de IVF/ICSI-behandeling die horen bij de PGD-behandeling, verwijzen wij u naar het IVF-centrum waar de behandeling gaat plaatsvinden; het MUMC+, UMCU, UMCG of AMC.

Belangrijk is dat een patiënt altijd zelf verantwoordelijk is voor de betaling van de kosten van een behandeling. Het is daarom verstandig om bij uw zorgverzekeraar te informeren.

### **Wat als ik mijn eigen status niet wens te kennen?**

Zoals reeds gezegd aan het begin van dit artikel kunnen personen met risico tot het ontwikkelen van de ZvH hun voordeel halen uit genetische technologie, en Huntingtonvrije kinderen verwekken zonder zelf de test te ondergaan. Dit maakt het proces wel ingewikkelder en vergroot nog het belang van planning op voorhand en van deskundig advies.

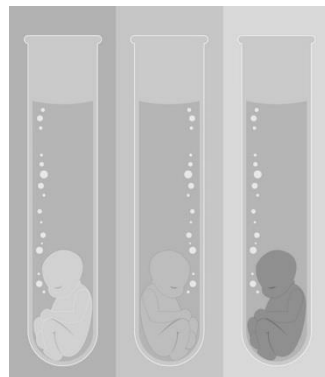
De twee technieken die wij hierboven hebben beschreven - prenataal testen (testen van de foetus na begin van de zwangerschap) en PGD (testen van embryo's in het laboratorium) kunnen aangepast worden zodat het testen van de wensouders zelf kan vermeden worden. De aanpassingen worden "exclusion testing" (exclusietest of uitsluitingstest) en "non-disclosure" (niet onthullen, niet bekendmaken) genoemd.

### **De prenatale exclusietest**

De prenatale exclusietest houdt in dat een DNA staal wordt genomen bij de wensouder die het risico loopt, bij minstens één van zijn/haar ouders, en ook bij zijn/haar partner.

Bovendien wordt door middel van een vlokcentest - zie hierboven - DNA genomen van het ongebooren kind.

Een DNA test uitvoeren enkel bij het kind is geen optie want indien de test positief zou zijn wil dit zeggen dat de risico ouder eveneens positief is, en



we willen juist vermijden de status van deze ouder te kennen. Dus, in plaats van de Huntingtontest direct bij het kind te doen, vergelijkt de exclusietest het DNA van het kind met dit van de ouders en grootouders.

Elke cel van het lichaam bevat lange tekenreeksen van genen die opgerold zijn in DNA pakketten en die men chromosomen noemt. Een chromosoom lijkt op een boek – een klein pakje dat veel informatie bevat. Cellen bevatten 46 chromosomen, de twee chromosomen die het Huntington gen bevatten worden allebei chromosoom 4 genoemd. Als een koppel een kind verwekt wordt van elke ouder slechts één van de chromosomen doorgegeven.

Exclusietesten worden uitgevoerd door gebruikmaking van de DNA vingerafdruktechniek. De DNA stalen van alle betrokkenen worden bekeken zonder speciaal naar het Huntington gen zelf te kijken, en men zoekt uit of de baby al dan niet chromosoom 4 van de grootouder met de ziekte van Huntington geërfd heeft. Op basis hiervan wordt beslist of de baby risicodragers is of niet, en of de zwangerschap voortgezet kan worden.

Bekijken we dit met een voorbeeld. Marijke en Kees wensen samen kinderen te krijgen maar de vader van Marijke, Henk, heeft Huntington en Marijke wenst zich niet te laten testen.

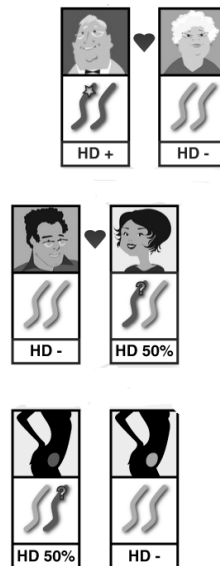
Marijke heeft twee kopieën van chromosoom 4: één van haar moeder Els, en één van haar vader Henk. De kans dat dit laatste chromosoom drager is van de Huntington afwijking bedraagt 50 %.

Marijke, Kees en Henk geven bloedstalen, en Marijke wordt zwanger op de klassieke manier. Er wordt met een vlokcentest DNA afgenomen van de baby.

Ook de foetus erft twee kopieën van chromosoom 4, één van Marijke en één van Kees. Kees' ouders hebben geen van beiden Huntington, daarom hoeven we geen verdere informatie te hebben van het chromosoom

afkomstig van Kees. Het chromosoom 4 echter dat de baby heeft van Marijke kan zowel van Henk als van Els komen.

Als het van Els komt zal het de Huntington afwijking niet hebben. Maar als het van Henk komt is er 50 % kans dat het de afwijking wel heeft. Dit wordt gecatalogeerd als “risico dragend” en de zwangerschap wordt beëindigd. Het probleem met de uitsluitingstest is dat er evenveel kans bestaat op het beëindigen van een “goede” als van een “verkeerde” zwangerschap. Om echte zekerheid te bekomen zou men Marijke moeten testen. Zoals je kan zien, is het echt heel belangrijk op voorhand grondig na te denken over de mogelijke gevolgen. Net als met de klassieke prenatale test kan het gevaarlijk zijn om met de procedure te starten als je niet zeker bent dat je de zwangerschap wil beëindigen indien de foetus risicodragend zou zijn.



Figuur 2 Hoe de exclusietest werkt

### Non-disclosure PGD

Non-disclosure PGD is een PGD variante die risicodragers in staat stelt “goede” kinderen te krijgen zonder zelf de eigen status te kennen. Stel dat Marijke en Kees besloten hebben non-disclosure PGD toe te passen. Vooraf wordt Marijke’s bloed getest op de aanwezigheid van het afwijkende gen zonder dat Marijke wordt ingelicht over het testresultaat. De artsen die Marijke behandelen worden evenmin ingelicht, enkel in het testlaboratorium is men op de hoogte. In een eerste fase worden eicellen afgenomen en in vitro bevrucht. Indien Marijke’s “geheime” test een slechte uitslag gaf, worden de embryo’s getest op Huntington, en enkel embryo’s zonder de afwijking worden in de baarmoeder ingeplant.

Aan Marijke en Kees wordt niet meegedeeld hoeveel eicellen verzameld werden, noch hoeveel er met succes bevrucht werden of hoeveel er werden ingeplant. Indien geen Huntingtonvrije embryo’s beschikbaar zijn eindigt de procedure hier, en aan Marijke en Kees wordt gezegd dat de bevruchting is mislukt zonder de echte oorzaak te vermelden. Reageerbuisbevruchting kan om vele redenen mislukken. Uit een mislukking om zwanger te worden kan men niet besluiten dat Marijke het afwijkende gen zou hebben.

### Andere opties

Een andere manier om Huntingtonvrije kinderen te krijgen is door gebruik te maken van **donoreicellen of –sperma**.

Bij deze methode worden eicellen of sperma van een donor in plaats van die van de aangedane ouder gebruikt - wat betekent dat het kind geen risico loopt de ZvH te krijgen.

Embryo donatie is ook een mogelijkheid. Dit proces wordt uitgevoerd door een daartoe gekwalificeerde kliniek. De kans op een succesvolle zwangerschap varieert tussen klinieken, maar kan wel tegen de 50% lopen.

De keerzijde van deze route is dat de aangedane ouder niet de genetische ouder van het kind zal zijn, wat een probleem voor jou en je partner kan zijn. Je hebt zo wel de gelegenheid de baby tijdens de zwangerschap te dragen en vanaf het allereerste begin invloed te hebben op zijn/haar biologie en omgeving, zonder de ZvH door te geven.

Bovendien zal je het kind ooit moeten vertellen dat de aangedane ouder niet zijn/haar genetische ouder is, en waarom dat zo is. Statistieken laten zien dat één op de drie kinderen die geboren zijn na eicel- of spermadonatie willen weten wie hun genetische ouder is als ze wat ouder zijn. Sommige donoren zijn wat men noemt ‘niet-anoniem’, wat betekent dat hun informatie beschikbaar is als het kind later in zijn of haar leven

contact wil opnemen. Andere donoren zijn anoniem en dan is het niet mogelijk in de toekomst contact te zoeken.

### **Wie komt in aanmerking voor de eicel/sperma/embryo donatie?**

De eicel of sperma donatie is in principe beschikbaar voor iedereen (of je nu risico loopt of getest bent), maar als je interesse hebt in deze optie, ga dan eerst praten met een genetisch consulent, zorgspecialist of donorbank over de mogelijkheden. De eicel/sperma donoren zijn zelf gescreend en getest op genetische afwijkingen, om zo te voorkomen dat ziektes overerven van de mogelijke donor. Dus het risico dat het kind de ZvH of enige andere erfelijke ziekte krijgt is extreem klein.

Nogmaals, dit kan een heel dure optie zijn als je het zelf moet betalen, maar is afhankelijk van de kliniek mogelijk wel goedkoper dan PGD. Kiezen om een kind te krijgen met de hulp van een donor is moeilijk, maar het vermijdt wel de noodzaak om een beslissing te nemen over het afbreken van een zwangerschap. Het is een optie voor personen met een slechte testuitslag en voor risicodragers die hun eigen status niet wensen te kennen..

**Adoptie** houdt in dat een stel de zorg krijgt voor een kind dat geboren is onder moeilijke omstandigheden en een familie nodig heeft die voor hem of haar zorgt. Adoptie is een veel overwogen mogelijkheid voor stellen die een kind zonder risico op de ZvH willen.

Maar de keerzijde is dat het voor stellen die risico lopen op de ZvH vaak moeilijk blijkt om te adopteren, omdat de ziekte wel in hun familie zit. In het begin van de adoptieprocedure wordt een screening gedaan bij elk stel/gezin dat een kind wil adopteren. Ieders situatie wordt zorgvuldig overwogen in het belang van het kind. Het adoptiebureau wil er zeker van zijn dat het kind een stabiel thuis krijgt en het risico dat één van de ouders mogelijk de ZvH zal krijgen, wordt soms als een te groot risico gezien.

Maar iedere situatie wordt apart afgewogen, dus je hoeft de mogelijkheid tot adoptie niet direct weg te strepen. Het is zeker de moeite waard om de mogelijkheid verder uit te zoeken en het te bespreken met het adoptiebureau, een genetisch consulent of maatschappelijk werker bij jou in de buurt.

Adoptie kan een langdurig proces zijn, omdat de screeningsprocedures, workshops en formaliteiten voorafgaand aan de eventuele toewijzing van een kind veel tijd vergen. De duur van de toewijzingsprocedure hangt af van jullie en hun wensen, hoeveel kinderen jullie willen adopteren, van welke leeftijd, enz.

**Pleegzorg** is ook een optie, zelfs als je afgewezen bent voor adoptie op basis van het toekomstige risico op de ZvH. Je kunt dan nog steeds in aanmerking komen als pleegouder, omdat dat een kortdurende mogelijkheid is waarbij je gedurende weken of maanden achtereen voor een kind zorgt. Nogmaals: bespreek dit met het adoptiebureau, een genetisch consulent of maatschappelijk werker in jouw omgeving om meer informatie te krijgen.

### **Samenvatting**

Er zijn tal van opties beschikbaar voor personen die risico lopen de ZvH te ontwikkelen en die wensen een gezin te stichten zonder het risico te lopen de ziekte door te geven.

De twee belangrijkste technieken zijn prenataal testen waarbij een foetus genetisch wordt getest op de ZvH met behulp van een vlokcentest, en pre-implantatie genetische diagnostiek waarbij embryo's geproduceerd via in-vitro fertilisatie worden getest en enkel Huntingtonvrije embryo's worden ingeplant in de baarmoeder.

Elk van deze technieken kan aangepast worden zodat risicodragers de eigen status niet hoeven te kennen. Laat je begeleiden door professionals.



Professioneel advies onder de vorm van genetisch psychologische begeleiding (counseling) helpt te begrijpen welke opties beschikbaar zijn. De Vereniging van Huntington in Nederland kan je helpen in contact te komen met organisaties die je kunnen begeleiden.

## **VERKLARENDE WOORDENLIJST**

### **Pre-implantatie genetische diagnostiek**

Techniek om te voorkomen dat de ZvH wordt doorgegeven aan kinderen. Eitjes en sperma worden samengevoegd in een laboratorium en de embryo's worden genetisch getest op de mutatie. Alleen embryo's zonder de mutatie worden in de baarmoeder van de moeder teruggeplaatst.

### **In vitro fertilisatie**

Een medische procedure waarbij eitjes en sperma worden gecombineerd in het laboratorium, en waarbij vervolgens de embryo's worden ingeplant in de baarmoeder van de moeder.

### **Non-disclosure**

Een optionele toevoeging bij PGD, waarbij een ZvH genetische test wordt uitgevoerd op een risicodragende ouder, maar waarvan het resultaat geheim wordt gehouden. Non-disclosure PGD maakt dat ZvH-vrije embryo's kunnen worden ingeplant zonder dat at-risk ouder de eigen ZvH-status hoeft te kennen.

### **Vlokkentest**

Een medische procedure waarbij men een DNA monster neemt van een zich ontwikkelende baby tijdens de zwangerschap. Een naald wordt door de huid van de buik of door de baarmoederhals ingebracht om weefsel van de placenta te verzamelen.

### **Vruchtwaterpunctie**

Een medische procedure waarbij er met een naald vruchtwater uit de baarmoeder wordt gehaald om cellen uit het vruchtwater te onderzoeken.

**Exclusietest**

Een optioneel prenataal onderzoek, waar DNA van ouders en grootouders wordt vergeleken met het DNA van het embryo of de foetus. Een exclusietest betekent dat de risicodragende ouder geen genetische test op de ZvH hoeft te ondergaan om kinderen zonder de ZvH te krijgen.

**Chromosomen**

Lange snoeren van genen die strak opgerold zijn in DNA pakketten in cellen. Het DNA van elke cel is opgeslagen in 46 chromosomen. Het Huntingtongen bevindt zich op chromosoom 4. Elk chromosoom heeft twee kopieën: één afkomstig van de vader en één afkomstig van de moeder.

**Placenta**

De 'nageboorte' die de foetus van zuurstof en voedingsstoffen voorziet via de navelstreng. Het DNA van de placenta is hetzelfde als dat van de foetus.

**Embryo**

Vroegste fase in de ontwikkeling van een baby, wanneer het slechts uit een paar cellen bestaat.

**Foetus**

Een zich ontwikkelende baby in de baarmoeder.