

# Reproductive options for couples at risk of Huntingdon's disease

## Citation for published version (APA):

van Rij, M. C. (2013). *Reproductive options for couples at risk of Huntingdon's disease*. Maastricht University.

## Document status and date:

Published: 01/01/2013

## Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

## Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

## General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

[www.umlib.nl/taverne-license](http://www.umlib.nl/taverne-license)

## Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

[repository@maastrichtuniversity.nl](mailto:repository@maastrichtuniversity.nl)

providing details and we will investigate your claim.

## Summary

## SUMMARY

This thesis describes the reproductive options for couples at risk of transmitting Huntington's disease (HD) to their offspring. Carriers of a CAG expansion in the *HTT* gene, who want to prevent transmission of HD to their biological child, may opt for prenatal diagnosis (PND) or preimplantation genetic diagnosis (PGD). Individuals at 50% risk of HD, who prefer not to know their HD carrier status, may opt for exclusion prenatal diagnosis (ePND) or exclusion preimplantation genetic diagnosis (ePGD). Exclusion PGD, however, is not allowed in the Netherlands. Dutch couples requesting ePGD may be referred to the PGD centre in Brussels. The focus of this thesis was to evaluate the use of prenatal diagnosis (PND) and preimplantation genetic diagnosis (PGD) for HD in the Netherlands. Additionally, factors contributing to couples reproductive choices, as well as specific motives for couples opting for exclusion testing were studied.

In *chapter 2*, an overview is given of prenatal diagnostic testing for HD in the Netherlands between 1998 and 2008 and compared with available data from the period 1987-1997. The use of PND in the Netherlands has remained rather stable since 1996 at about 20 PND tests for HD a year. In the majority of PND tests, the CAG repeat length in the foetal DNA was detected directly, whereas in about 15% exclusion testing was applied. The estimated uptake of PND was 22% of CAG expansion carriers ( $\geq 36$  repeats) at reproductive age. In 9% of direct tests, the prior HD risk for the foetus was 25%. In a small subgroup of 4% of couples requesting PND, the at-risk parent carried an intermediate allele. A remarkable number (13%) of HD expansion or 50% risk pregnancies were continued to term. These pregnancies are generally expected to be terminated, as this is the main reason to perform PND. Moreover, continuation of such a pregnancy may be considered a violation of the future child's right not to know. Speculations were made on possible factors contributing to these continuations: a CAG repeat expansion in the reduced penetrance allele, or the female gender of the at-risk parent.

In *chapter 3* an overview is provided of 13 years of experience of PGD for HD at three European PGD centres in Maastricht, Brussels and Strasbourg, between 1995 and 2008. About two-thirds of the 331 couples for intake, requested direct testing and one-third requested exclusion testing (with a preponderance of French couples). At the time of PGD intake, 39% of women had experienced one or more pregnancies. A history of pregnancy termination after PND was

observed more frequently in the direct testing group than in the exclusion group. Of the couples who started PGD, 70% used direct testing, while 30% used exclusion testing. The delivery rates per oocyte retrieval and per embryo transfer (20% and 25%, respectively) were comparable to international data. We concluded that PGD is a valuable and safe reproductive option for HD carriers and couples at risk of transmitting HD.

Reproductive behaviour of a cohort of couples opting for PND and PGD for HD between 1998 and 2008 is described in *chapter 4*. Considerably more females than males had their HD expansion confirmed by PT prior to procreation. The majority of couples underwent PND, one-third started PGD, whereas a smaller subgroup used both. Gender differences were observed between some subgroups: for example, significantly more at-risk individuals or CAG expansion carriers were female in the group of couples using PGD primarily (without any previous pregnancy), whereas in couples who used PGD after having experienced a previous pregnancy (irrespective of the outcome), the male partner was most frequently at 50% HD risk or CAG expansion carrier.

ePND was used by 16% of PND-couples, whereas a much smaller proportion of PGD-couples used ePGD (mainly in Belgium). The limited use of ePGD may be attributed to the current legislation in the Netherlands, where ePGD is not allowed. Couples opting for PGD after a previous pregnancy, more frequently had a history of a pregnancy termination, compared with couples opting for PND after a previous pregnancy. We concluded that couples reconsider their choices in every subsequent pregnancy, based on their previous experience, personal beliefs, and the gender of the at-risk partner. Overall, the chances of favourable outcome were in favour of PND. However, one should not underestimate the disadvantages of PND: the stressful period until the results are available and the impact of termination of an affected pregnancy. Continued affected or 50% risk pregnancies may be considered another drawback of PND. More study is needed to identify possible motives for continuing these pregnancies and to elucidate the long-term impact on the child and the parents involved.

Couples' motives and profiles for choosing PGD were subject of the study described in *chapter 5*. A large prospective cohort of 264 couples referred for PGD (for various indications, not only HD) was interviewed semi-structurally after intake, and follow-up data were collected after 6–8 years. Personal experiences and reproductive history were more important determinants of

eventual PGD use than the mode of inheritance or the expected clinical impact of the disorder.

The study described in *chapter 6* aimed to provide a better understanding of couples' motives for choosing ePND or ePGD. This qualitative retrospective interview study showed that couples' moral reservations regarding termination of pregnancy or discarding healthy embryos were counterbalanced by the wish to protect their future child against HD. Of the couples who had terminated pregnancies with a 50% HD risk, none showed regret. The wish to avoid (another) TOP was the main reason to start ePGD in the first place, or to shift from ePND to an alternative like ePGD. We conclude that ePND and ePGD are acceptable reproductive options for a specific group of counselees. To guarantee sound standards of care, it is imperative that candidate couples be given in-depth non-directive counselling about all possible scenarios, and adequate professional and psychological support prior to, during and after ePND/ePGD.

## **Conclusions**

The couples involved in our studies were very well capable of making their individual reproductive choices and deciding between either PND or PGD or exclusion testing and of dealing with the consequences. Their decision making was shaped by their moral considerations, expectations and experiences, the strength of the wish to have a child, and the information on, or availability of options. Altogether, the benefits and disadvantages, and moral considerations concerning reproductive decisions should be weighed by the future parents themselves, without the limitations of legislation.

## SAMENVATTING

In dit proefschrift worden de reproductieve mogelijkheden beschreven voor paren die een hoog risico hebben op het krijgen van de ziekte van Huntington (HD) en die deze aandoening bij hun nakomelingen willen voorkomen. Draggers van een CAG-expansie in het *HTT*-gen die het doorgeven van HD aan een biologisch eigen kind willen voorkomen, kunnen kiezen voor prenatale diagnostiek (PND) of preïmplantatie genetische diagnostiek (PGD). Voor individuen met 50% risico op HD die niet geïnformeerd willen worden over hun HD dragerschap status, behoort exclusie prenatale diagnostiek (ePND) of exclusie preïmplantatie genetische diagnostiek (ePGD) tot de mogelijkheden. Exclusie PGD is echter (nog) niet toegestaan in Nederland. Nederlandse paren die ePGD overwegen, worden verwezen naar het PGD-centrum in Brussel. Het doel van het onderzoek, waarvan de resultaten in dit proefschrift worden weergegeven, was het inventariseren van het gebruik van PND en PGD in Nederland. Daarnaast was de vraag welke factoren van invloed zijn op reproductieve keuzes en welke motieven bijdragen aan de keuze voor een exclusietest.

In *hoofdstuk 2* wordt een overzicht gegeven van het gebruik van PND voor HD in de periode 1998-2008. Deze gegevens worden vergeleken met beschikbare informatie over de periode 1987-1997. Het gebruik van PND in Nederland is redelijk stabiel sinds 1996 met ongeveer twintig PND-testen per jaar. In de meeste gevallen wordt de CAG repeat-lengte direct bepaald in foetaal DNA. In ongeveer 15% van de gevallen wordt gebruik gemaakt van ePND. De geschatte uptake van PND bedraagt 22% van de CAG-expansie-dragers ( $\geq 36$  repeats) in de reproductieve leeftijd.

Bij 9% van de directe prenatale testen was het a priori risico op HD voor de foetus 25%. In een klein deel (4%) van de paren met een PND-verzoek, was de risico-ouder drager van een intermediate allel. Een opvallend aantal zwangerschappen (13%) met een aangetoonde HD-expansie of een 50%-HD-risico-allel bij de foetus werd gecontinueerd. Er werd gespeculeerd over factoren die mogelijk hebben bijgedragen aan het continueren van deze zwangerschappen: een CAG-expansie met een verminderde penetrantie, of het vrouwelijk geslacht van de risico dragende ouder.

*Hoofdstuk 3* biedt een overzicht van 13 jaar ervaring met PGD voor HD in drie Europese PGD-centra in Maastricht, Brussel en Straatburg tussen 1995 en 2008. Ongeveer tweederde van de 331 paren voor intake in verband met PGD

voor HD, vroeg een directe test en een derde verzocht om een exclusietest (met een oververtegenwoordiging van Franse paren). Op het moment van de PGD intake was 39% van de vrouwen al een of meerdere malen zwanger geweest. In de direct test-groep hadden meer paren een eerdere zwangerschapsafbreking ondergaan dan in de exclusie PGD groep. Van de paren die startten met PGD, maakte 70% gebruik van een direct test en 30% van ePGD. Het percentage geboren kinderen per eicelpunctie en per embryo terugplaatsing (respectievelijk 20% en 25%) was vergelijkbaar met internationale gegevens. Wij concludeerden dat PGD een waardevolle en veilige optie is voor paren met een hoog risico op transmissie van HD naar hun kinderen.

De reproductieve keuzes van een cohort van paren die gebruik maakten van PND en/of PGD voor HD tussen 1998 en 2008 werden beschreven in *hoofdstuk 4*. Aanzienlijk meer vrouwen dan mannen (85,4% versus 69,9%) hadden een presymptomatische test (PT) ondergaan voor de eerste zwangerschap of voor de start van de PGD-behandeling. Het merendeel van de paren (81,5%) onderging PND, een derde startte met PGD. Van deze laatste groep maakte de helft gebruik van beide opties. We vonden diverse verschillen tussen mannen en vrouwen in de verschillende subgroepen: in de groep met een blanco reproductieve voorgeschiedenis die primair koos voor PGD, was de at-risk- of CAG-expansiedragende partner significant vaker vrouw, terwijl mannelijke CAG-expansiedragers en at-risk-mannen oververtegenwoordigd waren in de groep die 'secundair' PGD startte, dat wil zeggen na een eerdere zwangerschap (onafhankelijk van de uitkomst).

Zestien procent van de paren in de PND-groep maakte gebruik van exclusie-PND, terwijl een veel kleiner deel van de paren in de PGD groep gebruik maakte van exclusie-PGD (voornamelijk in België). Het beperkte gebruik van ePGD door Nederlandse paren is waarschijnlijk (mede) veroorzaakt door de huidige regelgeving in Nederland, waar ePGD niet is toegestaan. Paren die in tweede instantie startten met PGD (na een eerdere zwangerschap), hadden vaker een zwangerschapsafbreking in de voorgeschiedenis vergeleken met paren die in tweede instantie voor PND kozen.

We concludeerden dat paren hun keuze heroverwogen na elke achtereenvolgende zwangerschap op basis van hun voorgaande ervaringen en persoonlijke overtuiging. Ook het geslacht van de HD(risico)-dragende partner speelde een rol bij de keuzes. Over het algemeen was de kans op een goede uitkomst (dat wil zeggen een levend geboren kind zonder de aanleg voor HD)

hoger bij PND. Echter, de nadelen van PND: de stress tot de testuitslag bekend is en de impact van het afbreken van een zwangerschap bij een ongunstige uitslag van PND voor HD, moeten niet worden onderschat. Ook het continueren van zwangerschappen van een foetus met een CAG-expansie of een 50%-risico-allel kan gezien worden als een relatief nadeel van PND, omdat het recht op niet weten (van in dit geval de belastende informatie over dragerschap van een ongeneeslijke ziekte) al voor de geboorte van het kind wordt geschonden. Een presymptomatische test voor HD wordt in de regel alleen uitgevoerd bij volwassenen die zelf een weloverwogen keuze maken om deze test te ondergaan, onafhankelijk van anderen. Meer onderzoek is nodig om de motieven voor het continueren van deze zwangerschappen in kaart te brengen en om een beeld te krijgen van de langetermijnconsequenties voor het kind en de betrokken ouders.

De motieven en profielen van paren die kiezen voor PGD waren het onderwerp van studie in *hoofdstuk 5*. Bij een cohort van 264 paren, allen verwezen voor PGD (voor verschillende indicaties, niet alleen HD), werd direct na de intake een semigestructureerd interview afgenomen. Zes tot acht jaar later werd vervolginformatie verzameld. Persoonlijke ervaringen en de reproductieve voorgeschiedenis van de paren waren belangrijkere determinanten voor het eventuele PGD gebruik dan de manier van overerving en de verwachte ernst van het ziektebeeld.

Het onderzoek beschreven in *hoofdstuk 6* had als doel de motieven voor exclusie-PND en exclusie-PGD beter te leren begrijpen. Dit kwalitatieve retrospectieve onderzoek liet zien, dat morele bezwaren tegen een zwangerschapsafbreking (van een mogelijk gezond kind) of het afkeuren van (mogelijk) gezonde embryo's in het kader van ePGD, voor de geïnterviewde paren ondergeschikt waren aan de wens om een toekomstig kind te beschermen tegen HD. Geen van de paren die een zwangerschap hadden afgebroken omdat de foetus een 50%-risico-allel had, betuigde spijt achteraf. De wens om (nog) een zwangerschapsafbreking te voorkomen vormde de voornaamste reden om primair te kiezen voor ePGD of om na ePND te kiezen voor ePGD. We concluderen dat zowel ePND als ePGD aanvaardbare reproductieve opties zijn voor een specifieke groep van paren die de geboorte van een kind met HD willen voorkomen, maar tegelijkertijd niet geïnformeerd willen worden over hun eigen CAG-repeat-status. Om hoogwaardige zorg te garanderen, is uitgebreide non-directieve counseling van kandidaat-koppels over alle mogelijke scenario's onontbeerlijk. Daarnaast moet adequate



professionele en psychologische begeleiding beschikbaar zijn vóór, tijdens en na ePND/ePGD.

### **Conclusies**

De paren die deelnamen aan de verschillende studies waren zeer goed in staat om zelf weloverwogen reproductieve beslissingen te nemen bij hun keuze tussen PND of PGD of een eventuele exclusie-test, en om de gevolgen te dragen van de gemaakte keuzes. Morele overwegingen, verwachtingen en ervaringen, en de sterkte van de kinderwens waren van invloed op de gemaakte keuzes. Daarnaast speelde de informatie over en beschikbaarheid van de reproductieve opties een belangrijke rol bij het gebruik van de verschillende opties. Al met al moeten de voor- en nadelen en de morele aspecten van de reproductieve keuzes tegen elkaar worden afgewogen door de toekomstige ouders zelf, zonder beperkende regelgeving.