

Onderwerp:	Preïmplantatie genetische diagnostiek (PGD) bij erfelijke borst/ovariumkanker is een te verzekeren prestatie.
Samenvatting:	Het CVZ heeft onderzoek gedaan naar de stand van de wetenschap en praktijk van PGD in geval van predispositie van erfelijke borst/ovariumkanker (hereditary breast and ovary carcinoma, HBOC). Uit dit onderzoek komt naar voren dat de behandeling voldoet aan het criterium van de stand van de wetenschap en praktijk. Deze behandeling valt aan te merken als een te verzekeren prestatie op grond van de Zorgverzekeringswet en aanverwante regelgeving.
Soort uitspraak:	SpZ = standpunt Zvw
Datum:	30 juni 2008

Onderstaand de volledige uitspraak.

Preïmplantatie genetische diagnostiek bij erfelijke borst/eierstokkanker (hereditary breast and ovary carcinoma, HBOC)

1. Aanleiding en vraagstelling.

In Nederland zijn voorbereidingen getroffen voor mogelijke toepassing van preïmplantatie genetische diagnostiek (PGD) in geval van risico op erfelijke borst/eierstokkanker (hereditary breast and ovary carcinoma HBOC). Nu doet de vraag zich voor of PGD bij deze indicatie medische zorg is volgens de stand van wetenschap en praktijk. PGD is één van de methoden om aan dragers van een genmutatie die predisponeert tot een ernstige erfelijke ziekte de mogelijkheid te bieden om kinderen te krijgen die deze predispositie niet hebben en niet kunnen overdragen. HBOC is een erfelijke ziekte die berust op een mutatie in het BRCA1 of BRCA2 gen.

In dit advies gaat het om de vraag: is met PGD de predispositie tot HBOC betrouwbaar vast te stellen? Is het een bewezen effectieve strategie om overerving van HBOC te vermijden?

2. Toepasselijke wet- en regelgeving

Voor vaststelling van dit standpunt zijn de volgende bepalingen van belang.

Artikel 10, onder a Zorgverzekeringswet. Hierin is omschreven dat het krachtens de zorgverzekering te verzekeren risico inhoudt de behoefte aan geneeskundige zorg, waaronder de integrale eerstelijnszorg zoals die door huisartsen en verloskundigen pleegt te geschieden.

Artikel 11, derde lid Zorgverzekeringswet bepaalt dat bij algemene maatregel van bestuur de inhoud en omvang van de te verzekeren risico's nader kan worden geregeld. Deze algemene maatregel van bestuur vindt zijn uitwerking in het Besluit zorgverzekering.

Artikel 2.4, eerste lid van het Besluit zorgverzekering omschrijft dat de zorg zoals onder meer medisch-specialisten deze plegen te bieden onder geneeskundige zorg valt.

Artikel 2.1, tweede lid van het Besluit zorgverzekering bepaalt dat de inhoud en omvang van zorg of diensten mede wordt bepaald door de stand van de wetenschap en praktijk en, bij ontbreken van een zodanige maatstaf, door hetgeen in het betrokken vakgebied geldt als verantwoorde en adequate zorg en diensten.

3. Te verzekeren prestatie krachtens de Zorgverzekeringswet

Toepassing van PGD in geval van predispositie tot HBOC kan worden aangemerkt als een te verzekeren prestatie als het een behandeling is die medisch-specialisten plegen te bieden én de behandeling tevens voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk.

Stand van de wetenschap en praktijk

Om vast te stellen of zorg voldoet aan het criterium stand van de wetenschap en praktijk volgt het College de principes van evidence based medicine (EBM). Bepalend voor deze keuze is dat EBM de beide elementen die in het criterium zijn opgenomen, wetenschap én praktijk, die samen één geïntegreerde wettelijke maatstaf vormen, combineert. Verder is van belang dat EBM naast internationale literatuur rekening houdt met de gepubliceerde expert-opinie.

EBM-methode

De EBM-methode richt zich op "het zorgvuldig, expliciet en oordeelkundig gebruik van het huidige beste bewijsmateriaal". Evidence-based wil niet zeggen dat er voor alle geneeskundige interventies sprake moet zijn van harde bewijzen of harde eindpunten, maar wel dat de beschikbare evidence systematisch is geselecteerd en op gestructureerde wijze is gewogen en gebruikt. Kern van de methode is dat aan de medisch-wetenschappelijke informatie die is geselecteerd een niveau van bewijskracht wordt toegekend (het toekennen van "levels of evidence"), waardoor een hiërarchie in evidence ontstaat. Kardinaal uitgangspunt bij EBM is verder dat sterke evidence in principe zwakkere evidence verdringt.

Werkwijze College

Het College volgt bij zijn beoordeling de stappen die de EBM-methode kent. Belangrijke stappen zijn het gestructureerd zoeken naar, en het beoordelen en classificeren van medisch-wetenschappelijke literatuur. Hierbij geldt als uitgangspunt dat er voor een positieve beslissing medisch-wetenschappelijke gegevens met een zo hoog mogelijke bewijskracht voorhanden moeten zijn. Van dit vereiste kan beargumenteerd worden afgeweken.

De benaderingswijze van het College is verder als volgt:

- Indien één studie van A1-niveau of tenminste twee studies op A2-niveau met concordante uitkomsten beschikbaar is/zijn, is dit in principe voldoende voor een ondubbelzinnige beslissing (wel/niet zorg conform stand van de wetenschap en praktijk). Er dient wel altijd nagegaan te worden of er conflicterende evidence van lagere orde is en wat hiervan de reden zou kunnen zijn. Dit is met name relevant voor eventuele ernstige bijwerkingen.

- Indien meerdere systematische reviews of RCT's van gelijke kwaliteit beschikbaar zijn met discordante uitkomsten, kan geen ondubbelzinnige beslissing worden genomen. In dat geval kan eventueel aanwezige evidence van een lagere orde die de uitkomsten van één/meerdere van de discordante reviews/RCT's ondersteunt, de doorslag geven.
- In situaties waarin er geen studie van niveau A1 of (afgeronde) studies op A2-niveau gepubliceerd zijn, betreft het CVZ in zijn beoordeling evidence van lagere orde (onderzoeken van niveau B, C en D). EBM is, zoals eerder gezegd, niet beperkt tot gerandomiseerde trials, meta-analyses of systematische reviews; een positieve beslissing kan ook op basis van lagere evidence worden genomen.

Er gelden in dat geval wel een aantal voorwaarden/kanttekeningen:

- de betreffende studies en bronnen moeten qua uitkomst consistent en actueel zijn;
- nagegaan moet worden waarom er geen evidence van hoger niveau beschikbaar is;
- er dienen plausibele, zwaarwegende argumenten te zijn waarom geen bewijskracht van het hoogste niveau bestaat.

Alleen dan kan op basis van lagere evidence de conclusie worden getrokken dat er sprake is van zorg conform stand van de wetenschap en praktijk.

Voor verdere informatie zie: http://www.cvz.nl/resources/rpt0711_stand-wetenschap-en-praktijk_tcm28-25006.pdf

4. Beschrijving van de aard en de ernst van het risico op het krijgen van een kind met HBOC.

Predispositie tot HBOC berust op mutaties van het BRCA1- of BRCA2-gen. Elk kind dat door een drager verwekt is, heeft een risico van 50% om de mutatie over te erven. De grootte van het risico dat bij dit kind daadwerkelijk vroeger of later borst- of eierstokkanker ontstaat (de penetrantie), verschilt per familie, afhankelijk van de precieze aard van de genmutatie en andere veelal onbekende al dan niet erfelijke factoren. Dit geldt eveneens voor de mate waarin de ziekte uiteindelijk optreedt (de expressie). HBOC is een monogenetisch overervende aandoening met onvolledige penetrantie en variabele expressie. Het advies van de Gezondheidsraad uit 2006 rapporteert: bij vrouwelijke dragers van het gen bestaat er een risico van 60 tot 85 % dat er borstkanker ontstaat, bij de helft al voor het vijftigste levensjaar. Het risico op ovariumkanker is eveneens sterk verhoogd (3). Een recente meta-analyse door Chen et al (2007) geeft de volgende risico-percentages: voor BRCA1-mutaties is het risico op borstkanker 57% en daarbovenop voor eierstokkanker 40%, bij BRCA2-mutaties zijn die getallen resp. 49% en 18% (2).

Het risico dat adviesvragers met PGD willen vermijden, is het krijgen van een kind, waarvan bekend is dat het een zeer hoog risico loopt op een kanker die zich al op jonge leeftijd kan openbaren. In dat geval is er zelfs bij optimale behandeling een grote morbiditeit en mortaliteit. Eventuele maatregelen om bij dragers het ontstaan van kanker vóór te zijn, zijn mutilerend: vroegtijdige dubbelzijdige borstamputatie en verwijdering van de eierstokken. Bij mannelijke dragers bestaat er een geringer maar wel verhoogd risico op borstkanker en tevens op prostaatkanker.

Dat het kind van een drager op zijn beurt wederom het risico heeft om kinderen te verwekken die drager zijn, maakt onderdeel uit van de ziektelast.

5. Andere opties, naast PGD, om het risico op overerving van HBOC te vermijden.

Een mogelijkheid om te kiezen voor het verwekken van een kind maar toch het risico op overerving van HBOC te vermijden, is prenatale diagnostiek. In dat geval wordt bij een (op natuurlijk wijze ontstane) zwangerschap foetaal materiaal onderzocht. Foetaal materiaal kan worden verkregen door vruchtwaterpunctie of afname van chorionvlokken. Afname van foetaal materiaal voor testen op een ernstige monogenetische overervende aandoening (zoals predispositie tot HBOC) valt onder de indicaties die in 1995 tussen zorgverzekeraars en klinisch genetische centra zijn overeengekomen. (3). Sommige hulpvragers hebben zodanige bezwaren tegen abortus bij een normaal verlopende zwangerschap, dat zij PGD prefereren omdat ze op de voorhand niet voor abortus wensen te kiezen.

6. De procedure die leidt tot PGD en embryoselectie in geval van HBOC.

De PGD-procedure in engere zin begint pas na een aantal fasen van klinisch genetische advisering en klinisch genetisch onderzoek. Eerst stelt de klinisch geneticus op grond van de familie-anamnese en eventueel stamboomonderzoek vast, of er mogelijk sprake is van HBOC in de familie. Zo ja, dan wordt onderzocht of één van de adviesvragers drager is van een BRCA1- of BRCA2-mutatie. Dan maken zij, bijgestaan door het klinisch genetisch team, de afweging of ze zullen kiezen voor PGD.

Als de adviesvragers kiezen voor PGD, dan zullen zij de weg moeten volgen van IVF. Van elk levensvatbaar embryo dat bij de IVF-procedure ontstaat, wordt één cel verwijderd om die te onderzoeken op de aan- of afwezigheid van de specifieke BRCA1 of -2 mutatie uit de betreffende familie. Uit de embryo's die het afwijkende gen niet hebben, worden er één of twee gekozen om in de baarmoeder te plaatsen.

7. Is aangetoond dat PGD bij HBOC een effectieve strategie is?

Wij raadpleegden de volgende bronnen: de Gezondheidsraadadviezen, de toepasselijke publicaties die gevonden werden in Medline met een zoekalgoritme gericht op de uitkomst van PGD bij erfelijk borstkanker, en vrij zoeken in andere bronnen. Vergelijkende studies hiernaar zijn niet haalbaar bij dit type medische problemen. Hogere levels of evidence dan klinische series (EBRO-level C) van voldoende omvang met als uitkomstmaat de geboorte van gezonde kinderen, kunnen niet geleverd worden.

Preïmplantatie genetische diagnostiek (PGD) is: zoeken naar een erfelijke ziekte door genetisch onderzoek aan cellen van embryo's, voorafgaand aan eventueel plaatsen in de baarmoeder. IVF is hiervoor dus nodig. De bedoeling is, om zo embryo's te selecteren, die de gezochte afwijking niet hebben. De geselecteerde embryo's komen vervolgens in aanmerking voor implantatie of cryopreservatie. Voor PGD is het nodig om goed te weten welke afwijking opgespoord of uitgesloten moet worden. PGD is als techniek bewezen effectief. De aanspraak er op wordt bepaald door de indicatie. De aanvaarde indicaties zijn van klinisch genetische aard, namelijk: onaanvaardbaar risico op een ernstige erfelijke ziekte, mits PGD die ziekte betrouwbaar kan voorspellen. Sinds begin jaren negentig van de vorige eeuw wordt PGD toegepast bij risico op een scala aan aangeboren aandoeningen (4).

Er zijn technieken ontwikkeld om de precieze mutatie in het BRCA1 of -2 gen op te sporen (GR 1998) (1). De hierbeneden aangehaalde publicaties doen ook verslag van de mogelijkheid om betrouwbaar de aan-of afwezigheid van BRCA-mutaties in één cel vast te stellen, in het bijzonder Spits (8) en Jasper (9).

Voor elk individueel geval moeten genotyperings-markers ontwikkeld worden die gericht zijn op die specifieke mutatie in de betreffende familie. De betrouwbaarheid en effectiviteit van de genotyperings-probe wordt eerst getest op witte bloedcellen van de drager alvorens toe te passen op de IVF-embryo's. Pas als bij minstens 98 van de 100 cellen het resultaat klopt, is de probe voldoende betrouwbaar. Een potentiële ernstige mislukking van de PGD kan zijn: het plaatsen van een embryo dat achteraf toch drager van de mutatie blijkt te zijn. In de serie van Grifo (2007) van 300 cycli blijkt dit twee keer voorgekomen te zijn (4). Of het hier ging om het falen van de genotypering, een laboratoriumfout of het ontstaan van een spontane zwangerschap is uit het artikel niet af te leiden (7).

Simpson et al (2005) geven een overzicht van ongeveer 6000 PGD-cycli wereldwijd, waarvan 1500 voor monogenetisch overervende aandoeningen. Dit resulteerde in ongeveer 25% van de gevallen in een geboorte (5). Offit et al (2006) presenteren een review van PGD van de resultaten van PGD bij een aantal familiäre kankersyndromen, waaronder borstkanker (6). Grifo et al (2007) rapporteren een serie van 300 PGD-cycli, in 35 tot 67% van de gevallen leidend tot een zwangerschap (7). Spits et al (2007) presenteren de ontwikkeling en klinische toepassing van PGD voor drie kanker-predispositiesyndromen (8). Jasper et al (2008) beschrijven de succesvolle toepassing van deze techniek in een geval van een BRCA1 mutatie (7). Uit deze 4 series (allen evidence level C) en de casusbeschrijving is gebleken dat na afname van één cel voldoende embryo's hun vitaliteit behouden en na plaatsing in de baarmoeder uitgroeien tot een gezond voldragen kind. Embryo's met predispositie tot HBOC maakten deel uit van deze series.

8. Geraadpleegde deskundige.

De tekst van de achtergrondrapportage is in concept voorgelegd aan een gezaghebbende PGD-deskundige. Deze onderschrijft de conclusie van het College.

9. Conclusie.

Uit de literatuur blijkt dat in families met HBOC de verantwoordelijke genmutatie betrouwbaar vastgesteld kan worden, dat de aan- of afwezigheid daarvan tevens betrouwbaar vastgesteld kan worden in één embryocel en dat een gebiopteerd embryo succesvol kan uitgroeien tot een gezond voldragen kind.

Daarmee is aangetoond dat PGD een effectieve manier is om het risico op overerving van HBOC te vermijden. Toepassing is conform de stand van wetenschap en praktijk. Toepassing van PGD in geval van predispositie tot HBOC kan worden aangemerkt als een te verzekeren prestatie krachtens de Zorgverzekeringswet.

10. Literatuurverwijzingen.

1. Gezondheidsraad. DNA-diagnostiek. Den Haag: Gezondheidsraad, 2006. publicatie nr 1998/11.
2. Chen S, Parmigiani G. Meta-analysis of BRCA1 and BRCA2 penetrance. J Clin Oncol 2007;25:1329-33.

3. Zorgverzekeraars Nederland/Vereniging Stichtingen Klinische Genetica. Klinische Genetica in Nederland anno 1996, indicaties en machtigingen. Houten, november 1995.
4. Gezondheidsraad. Preimplantatie genetische diagnostiek en screening. Den Haag: Gezondheidsraad, 2006. publicatie nr 2006/01.
5. Simpson JL, Carson SA, Cisneros P. Preimplantation genetic diagnosis (PGD) for heritable neoplasia. J Natl Cancer Inst Monogr 2005; (34):87-90.
6. Offit K, Kohut K, Clagett B, et al. Cancer genetic testing and assisted reproduction. J Clin Oncol 2006;24:4775-82.
7. Grifo J, Talebian S, Keegan D, et al. Ten-year experience with preimplantation genetic diagnosis (PGD) at the New York University School of Medicine Fertility Center. Fertil Steril 2007;88:978-81.
8. Spits C, De Rycke M, Van Ranst N, et al. Preimplantation genetic diagnosis for cancer predisposition syndromes. Prenat Diagn 2007;27:447-56.
9. Jasper MJ, Liebelt J, Hussey ND. Preimplantation genetic diagnosis for BRCA1 Chen S, Parmigiani G. Meta-analysis of BRCA1 and BRCA2 penetrance. J Clin Oncol 2007;25:1329-33.