

# Behandling med ægsortering

Hvis man har en alvorlig arvelig sygdom i familien og planlægger at få et barn, er der i dag en række valgmuligheder. Man kan vælge:

- ikke at få børn
- at løbe risikoen for at få et sygt barn ved at gennemgå en graviditet uden at få foretaget undersøgelser i graviditeten
- at få foretaget undersøgelser i graviditeten med moderkageprøve/fostervandsprøve og så vælge abort, hvis prøven viser, at der tale om et sygt foster
- at få foretaget ægsortering/præimplantationsdiagnostik, det vil sige at gennemgå reagensglasbefrugtning/ægtransplantation/IVF med undersøgelse for den arvelige sygdom, som er familiens problem
- at adoptere
- at anvende donorsæd, hvis det er manden, der bærer sygdomsgenet, eller ægdonation, hvis det er kvinden

I de fleste tilfælde står valget mellem mulighed 3 og 4. Det er et valg mellem en metode (moderkageprøve/fostervandsprøve), som indebærer abort som mulig konsekvens, og en metode (ægsortering/præimplantationsdiagnostik), hvor man undgår abort, men skal gennemgå behandling med ægtransplantationsbehandling/IVF, som kan være besværlig.

Vi skal gøre opmærksom på, at der ved præimplantationsdiagnostik sorteres på *befrugtede* æg

Da I har en alvorlig, arvelig sygdom i familien, har I mulighed for at få foretaget en ægsortering, hvor vi i forbindelse med reagensglasbehandling (IVF) udvælger æg, der ikke har familiens sygdom.

Denne pjece handler om selve ægsorteringen. Reagensglasbehandlingen er beskrevet i en anden pjece.

## FORMÅLET MED ÆGSORTERING

Ægsortering, også kaldet præimplantationsdiagnostik, er en metode til at sikre raske børn til par, som ellers har høj risiko for at få børn med visse alvorlige, arvelige sygdomme. Ægsortering er en ny teknik, som har været kendt i cirka 25 år på verdensplan.

Ved ægsortering kan man forhindre graviditet med et foster med familiens sygdom ved at identificere og frasortere befrugtede æg, som har den genetiske fejl. Ægget undersøges ikke for andre fejl. Vi lægger kun æg op i kvindens livmoder, som er raske med hensyn til den pågældende sygdom. Syge æg bliver destrueret eller brugt til kvalitetssikring.

Metoden kan tilbydes ved en meget lang række arvelige sygdomme, hvor der er tale om fejl i et enkelt gen, men også ved kromosomfejl. Det er dog en forudsætning, at den genetiske fejl er identificeret.

### Metoden i korte træk

Ved ægsortering undersøger vi det befrugtede æg, inden det skal sætte sig fast i livmoderen. For at undersøge ægget skal det tages ud af kvindens æggestok. Befrugtning af ægget sker dermed uden for kroppen ved reagensglasbehandling. Det er nødvendigt med forholdsvis mange befrugtede æg – helst flere end 10 – for at vi kan udvælge ét godt befrugtet æg, som ikke bærer den arvelige sygdom. Derfor vil kvinder, der ikke kan producere mange æg, ikke kunne behandles.

Ved nogle få sygdomme er det ikke muligt at foretage ægsortering.

For at kunne undersøge arvemassen i det befrugtede æg fjerner vi ca. 5 celler, når ægget har nået blastocyststadiet 5 døgn efter befrugtningen. Umiddelbart herefter fryses blastocysterne ned. Når de udtagne celler er undersøgt, bliver de æg, der ikke har den arvelige fejl, tøet op (ét ad gangen) og lagt op i livmoderen.

Metoden er ikke 100 % sikker. I nogle få procent af tilfældene vil analysen fejlagtigt vise, at ægget ikke

har den genetiske fejl. Risikoen for fejldiagnose er normalt ca. 1-2 %. Ægsortering reducerer således risikoen for graviditet med et sygt foster fra 25 % eller 50 % til 1-2 %. I nogle få tilfælde vil der være tekniske årsager til, at risikoen for fejldiagnose er lidt højere, men i så fald vil I blive informeret. Metoden er dermed en risikoreduktion og ikke en eliminering af risiko. Derfor anbefaler vi altid en moderkageprøve som kontrol, når graviditeten er i gang.

### Risiko for at bringe sygdomsrisikoen videre

Ved nogle sygdomme, som kaldes dominant arvelige, vil alle, der har en genfejl, blive syge. Risikoen er her 50%. I andre tilfælde, ved de såkaldt vigende (recessivt) arvelige sygdomme, skal der nedarves et sygdoms-gen fra både far og mor, for at barnet bliver sygt. Risikoen for sygdom er her 25%. I disse tilfælde vil vi ofte kunne lægge et såkaldt raskt bæreræg tilbage i livmoderen (det vil sige et æg, der bærer et raskt og et sygt gen). Er der to lige gode befrugtede æg, hvor det ene er bærer, og det andet er uden sygdoms-gen, vil vi altid vælge ægget uden sygdoms-gen til oplægning.

I gruppen af vigende arvelige sygdomme vil selv bærere af ét sygdoms-gen i nogle tilfælde få en mild form af den arvelige sygdom. I disse tilfælde kan vi afstå fra at lægge æg op, der bærer et raskt gen og et sygdoms-gen, altså en oftest rask bærertilstand.

### Målgruppe for behandlingen

Vi kan behandle par:

- **hvor der findes en lægelig grund.** For at komme i betragtning til ægsortering skal manden og/eller kvinden være bærer af en alvorlig, arvelig sygdom med stor risiko for, at sygdommen føres videre til deres børn. Sygdommen skal være alvorlig, det vil sige medføre forringet livskvalitet eller risiko for afkortet levetid. Parret skal have modtaget information og rådgivning af en specialist i arvelige sygdomme – en klinisk genetiker. Den genetiske årsag til den arvelige sygdom skal være klarlagt, og der skal være teknisk mulighed for at foretage ægsortering. Metoden kan tilbydes ved en meget lang række arvelige sygdomme, hvor der er tale om en fejl i et enkelt gen. En anden gruppe, der kan tilbydes ægsortering er par, hvor den ene har en såkaldt translokation. Det er en fejl i kromosomerne (som bærer generne), hvor der er

byttet om på materiale fra ét kromosom til et andet.

- **hvor kvinden har mange æg i æggestokkene**
- **hvor kvinden ikke er fyldt 40 år**
- **som kan tage vare på et barn.** Vi må normalt ikke behandle, hvis der er tvivl om, hvorvidt parret er egnet som forældre.
- **som ikke i forvejen har to raske, fælles børn.**

## FORUD FOR BEHANDLINGEN

Sammen med denne pjece har I fået en tid til samtale med en læge på Fertilitetsenheden og en klinisk genetiker. Ved samtalen taler vi om meget af den information, som I også kan læse her. Vi skal undersøge sædkvaliteten, og I får taget blodprøver. Specialisten i klinisk genetik vil sikre, at I har den nødvendige viden om den arvelige sygdom og i nogle tilfælde aftale blodprøver fra jeres familiemedlemmer.

Ved samtalen giver vi et bud på, hvor lang tid vi skal bruge på at designe den test, som vi skal bruge i lige præcis jeres tilfælde.

Vi har ofte behov for 6 måneder til at sætte testen op, da det er en vanskelig procedure, som udarbejdes for hver enkelt familie. Når testen er klar – og det er jeres tur på ventelisten, giver vi jer besked om, hvornår og hvordan I kan melde jer til behandling.

### Forudsætning for ægsortering

For at lave ægsortering er det nødvendigt, at kvinden kan hormonstimuleres til at danne flere æg end ved en almindelig reagensglasbehandling. Erfaringen er, at hvis vi udtager 10-11 æg, vil vi i gennemsnit hos vore patienter ende med, at der er 1 raskt æg til at gøre kvinden gravid med. Nogle vil ikke have et raskt æg, andre vil måske have flere. Det afhænger af ægkvalitet og den sygdom, som vi undersøger for. Kan kvinden kun danne få æg, er der derfor ikke mulighed for at foretage ægsortering.

### Hav ikke ubeskyttet samleje i forbindelse med ægudtagningen

Det er vigtigt, at I ikke har ubeskyttet samleje i op til 4 dage før ægudtagningen og i 2 dage efter. Det skyldes, at der kan løsnes æg, som kan blive

befrugtet og sætte sig fast. Da disse æg ikke er testet, kan det medføre, at barnet får den arvelige sygdom.

## SÅDAN FOREGÅR BEHANDLINGEN

Ægsortering sker som led i en reagensglasbehandling.

Reagensglasbehandlingen er beskrevet i en selvstændig pjece. Overordnet består hele forløbet af følgende trin:

- Hormonbehandling
- Ægudtagning
- Befrugtning
- Undersøgelse af de befrugtede æg for at identificere syge og raske æg
- Oplægning af befrugtede æg.

### Sådan foregår befrugtningen

Ved almindelig reagensglasbehandling finder en enkelt sædcelle ud af 150.000 sædceller selv ind i ægget, mens de andre sædceller blot klister til "æggeskallen".

Ved ægsortering bruger vi kun en enkelt sædcelle per æg for at øge sikkerheden. For at sikre, at denne sædcelle kan befrugte ægget, placerer vi sædcellen inde i ægget med en meget lille, tynd glaskanyle.

Denne særlige metode kaldes mikroinjektionsteknik eller ICSI (intracytoplasmatiske sædcelleinjektion).

Resultaterne ved mikroinjektionsteknik er de samme som ved almindelig reagensglasbehandling.

### Sådan foregår ægsorteringen

De befrugtede æg deler sig til 6-8 celler i løbet af 3 dage efter ægudtagningen, og efter 5 dage har de delt sig til 100 celler (blastocyststadiet).

Under mikroskop udtager vi på 5. eller 6. dagen 5-10 celler fra den tidlige moderkage.

Vi analyserer de fjernede celler for den genetiske fejl, der er årsag til den arvelige sygdom.

De befrugtede æg bliver nedfrosset på 5.- eller 6.-dagen, når de er på det såkaldte blastocyststadiet.

Når de fjernede celler er analyseret, tør vi de raske æg op ét ad gangen og lægger dem op i livmoderen i

en naturlig cyklus. Vi lægger kun 1 æg op i hver cyklus. Hormonbehandling er normalt ikke nødvendig. Graviditetschancen er den samme for frosne som for friske æg.

### Sådan finder vi de raske æg

Vi anvender en metode, der hedder Next Generation Sequencing (NGS) til at undersøge for såkaldte strukturelle fejl i kromosomerne (translokationer, duplikationer m.v.). Er der tale om en genfejl (mutation) anvendes såkaldt Polymerase Chain Reaction (PCR) teknik.

I en enkelt celle, som undersøges ved ægsortering, har man kun 2 kopier af hvert kromosom og dermed kun 2 kopier af hvert gen. For at analysere det befrugtede æg for eventuelle sygdomsfremkaldende genfejl er det nødvendigt med langt mere end de 2 kopier. Med PCR-teknikken kan vi kopiere et ønsket område af arveanlæggene i millionfold. I den proces kan forurening og tekniske fejl give risiko for forkerte konklusioner. Derfor er der et betydeligt antal sikkerhedsforanstaltninger.

### Antal behandlinger

Der tilbydes kun behandling til maksimalt to raske børn.

Ved ægsorteringsbehandling skal der være en rimelig chance for at opnå fødsel af et raskt barn, det vil sige at behandlingen ikke må være udsigtsløs. Her kunne man evt. skrive som minimum 5-10% chance for graviditet pr. startet behandling. Chancen for at få et raskt barn med ægsorteringsbehandling afhænger meget af kvindens alder og hendes såkaldte ægreserve, det vil sige hvor mange æg, hun vil kunne danne efter en hormonstimulation. De to ting hænger ganske meget sammen. I gennemsnit udtager vi 12 æg efter en hormonstimulation, og af dem vil kun 3 udvikle sig til blastocyst-stadiet, hvor vi kan tage en celleprøve (biopsi). Blandt de 3 blastocyster er gennemsnitligt 1-1,5 af dem raske. Chancen for at få et barn på en oplagt blastocyst er meget aldersafhængig, i gennemsnit mellem 20 og 40%. Det er derfor logisk, at hvis kvinden danner få æg, vil det kræve et meget stort antal behandlinger at opnå et raskt æg og et barn. I forhold til behandlingens belastning af kvinden og en fornuftig anvendelse af ressourcerne må vi derfor lade behandlingstilbuddet



(antal behandlinger) være afhængig af sandsynligheden for, at I kan nå frem til at få et raskt barn.

Vi har derfor på de to danske centre, der tilbyder ægsorteringsbehandling, i fællesskab besluttet, at hvis ægreserverne er meget små, og vi kan vurdere, at der kun kan dannes nogle få æg efter stimulation, vil vi ikke tilbyde behandling. Hvis kvinden i flere forsøg ikke udvikler en blastocyst eller kun en enkelt, anser vi chancen for at nå i mål til at være så lille, at vi kan vælge at stoppe videre behandling efter 2-3 behandlinger. Dannes der mange æg og stabilt 2-3 blastocyster eller flere pr. behandling, vil 5 hormonstimulationer og ægudtagninger være det normale tilbud. Det er således vigtigt at forstå, at antallet af behandlinger hviler på lægefaglige skøn, og at man ikke har "ret" til et bestemt antal.

#### Sådan er sandsynligheden for graviditet

I gennemsnit er chancen for at blive gravid 30-40 % ved hver påbegyndt behandling. Chancen afhænger dog i høj grad af kvindens alder og i nogen grad af den arvelige sygdom.

#### RISICI VED BEHANDLINGEN

Ægsortering er en forholdsvis ny teknik, som indtil videre kun udføres i få centre verden over og på et forholdsvis begrænset antal sygdomme. I alt er der født nogle få hundrede børn efter ægsortering i Danmark. Undersøgelser af børnene tyder ikke på, at der er nogen risiko ved ægsortering. Der ses ikke flere misdannelser end blandt andre børn. Da metoden er så ny, kan man i øjeblikket ikke udtale sig med sikkerhed om eventuelle problemer på lang sigt.

Vi undersøger som loven foreskriver kun for de(n) fejl i arvematerialet, som er årsagen til behandlingen. Det betyder, at der ikke screenes for andre arvelige sygdomme. En sjælden gang kan undersøgelsen af de befrugtede æg utilsigtet afsløre forandringer i arvematerialet, vi ikke kendte til på forhånd.

#### KONTAKT OG MERE VIDEN

Har I spørgsmål til forløbet eller behandlingen, er I velkomne til at kontakte os.



##### Kontakt

##### Fertilitetsenheden

##### Sekretær

Tlf. 97 66 32 03

Vi træffes bedst:

Mandag – fredag

Kl. 08:00–10:00 og 13:00-14:00