

# De PGD

## Pre-implantatie Genetische Diagnostiek

(bijlage bij de brochure IVF)



## Inhoud

Voor wie is de PGD?	3
Hoe verloopt een PGD behandeling?	4
Wat zijn de kansen?	6
Wat kan er onderzocht worden?	6
Hoe betrouwbaar is PGD?	8
Zijn er risico's verbonden aan PGD?	9
Wat is het verschil tussen prenatale diagnostiek en pre-implantatie genetische diagnostiek?	9
Waar vindt PGD plaats en hoe kunt u zich aanmelden?	10

PGD staat voor pre-implantatie genetische diagnostiek: het doen van onderzoek naar erfelijke aandoeningen bij een embryo vóór de innesteling (implantatie) in de baarmoeder. PGD wordt sinds 1995 in het academisch ziekenhuis Maastricht (azM) toegepast. Voor PGD is IVF (=in vitro fertilisatie, reageerbuisbevruchting) nodig. Het PGD onderzoek zelf gebeurt altijd in Maastricht. De voor de PGD behandeling noodzakelijke IVF behandeling kan plaatsvinden in het IVF centrum van het academisch ziekenhuis Maastricht, of in het UMC Utrecht of in het UMC Groningen.

## **Voor wie is PGD?**

Het is al bijna 40 jaar mogelijk om erfelijke aandoeningen te onderzoeken tijdens de zwangerschap. De vruchtwaterpunctie en de vlokcentest zijn de meest gangbare vormen van prenatale (letterlijk: voor de geboorte) diagnostiek. De pre-implantatie (letterlijk: voor de innesteling) genetische diagnostiek is een vrij nieuwe methode. Terwijl bij prenatale diagnostiek wordt gekeken naar erfelijke aandoeningen in een reeds bestaande zwangerschap, vindt bij pre-implantatie onderzoek de diagnostiek plaats voordat er sprake is van een zwangerschap. De PGD-methode werd in 1989 in Engeland voor het eerst gebruikt. Sindsdien zijn wereldwijd meer dan 6000 behandelingen gestart en meer dan 1000 zwangerschappen ontstaan. PGD kan alleen in combinatie met IVF (in vitro fertilisatie) of ICSI (intracytoplasmatische sperma injectie) worden uitgevoerd.

PGD wordt alleen toegepast bij paren bij wie er sprake is van een hoog risico op een kind met een ernstige aandoening of een hoog risico op herhaald verlies van de zwangerschap wegens een chromosoomafwijking. Uiteraard moet het technisch mogelijk zijn om de betreffende aandoening in hele jonge embryo's te onderzoeken. Paren die in aanmerking willen komen voor IVF met PGD dienen niet alleen geschikte kandidaten voor PGD

te zijn, maar moeten ook aan de in Nederland gehanteerde voorwaarden voor IVF voldoen. Voorafgaand aan een eventuele behandeling worden daarom door de afdeling Klinische Genetica de erfelijkheidsaspecten beoordeeld, en door de gynaecologen of artsen van het IVF-team wordt onderzocht of het paar geschikt is voor IVF. Dit laatste wordt onder andere beoordeeld aan de hand van hormoononderzoek bij de vrouw en zaadonderzoek bij de man.

## **Hoe verloopt een PGD behandeling?**

Het principe van PGD is embryo's met en zonder de aandoening van elkaar te onderscheiden en alleen "gezonde" embryo's (zonder de aandoening) vervolgens in de baarmoeder te plaatsen.

PGD onderzoek wordt uitgevoerd op cellen van embryo's. Om deze embryo's te verkrijgen is een IVF of ICSI behandeling noodzakelijk. Deze behandelingen verlopen in grote lijnen zoals in de IVF-brochure is beschreven. De behandeling bestaat uit stimulatie van de eierstokken met hormonen, punctie van de eicellen uit de eierstokken, bevruchting van de eicellen in het laboratorium, het enkele dagen laten groeien van de embryo's in het laboratorium en terugplaatsing van de embryo's in de baarmoeder. Bij PGD worden enkele dagen na de bevruchting, één of twee cellen uit de embryo's verwijderd en onderzocht in het laboratorium van de afdeling Klinische Genetica van het azM. Embryo's met de ziekte waarop een verhoogde kans bestaat worden niet in de baarmoeder geplaatst. Eén of twee van de embryo's zonder de ziekte worden wel teruggeplaatst. Het aantal is afhankelijk van een aantal factoren en dit wordt met u besproken vóór de behandeling. Om de PGD behandeling een redelijke kans van slagen te geven, is het noodzakelijk dat er, afhankelijk van de indicatie, tenminste vier of tenminste acht eicellen uit de eierstokken gepuncteerd kunnen worden. Bij de meeste aandoeningen waarvoor PGD mogelijk is, zal de

bevruchting tot stand gebracht worden door middel van de ICSI methode. Hierbij wordt de eicel in het laboratorium geïnjecteerd met één zaadcel. ICSI is voor deze aandoeningen noodzakelijk, omdat het PGD-onderzoek bemoeilijkt kan worden als er behalve de zaadcel die bij de bevruchting betrokken is, nog andere zaadcellen blijven “kleven” aan de bevruchte eicel. Meer over de ICSI methode vindt u in de brochure.

Wanneer een eicel in het laboratorium bevrucht is, begint de eicel te delen. De eerste deling vindt ongeveer 30 uur na de IVF-punctie plaats. Wanneer de eicel gedeeld is, spreken we over een embryo. Bij de eerste deling ontstaan twee dochtercellen, die na enkele uren allebei opnieuw delen. Ongeveer drie dagen na de punctie bestaat het embryo meestal uit acht dochtercellen. Dit stadium is de ideale situatie voor de afname van de cellen die nodig zijn voor de PGD. Er worden dan één of twee cellen van het acht-cellen grote embryo weggenomen (de biopsie). Met een hele dunne naald wordt een kleine opening gemaakt in de schil die de eicel omhult. Met behulp van een iets grotere naald worden daarna één of twee cellen weggezogen uit het acht-cellige embryo. De afgenomen cellen worden zodanig behandeld dat er een genetisch onderzoek verricht kan worden. Als de IVF behandeling en de embryobiopsie in het UMC Utrecht of in het UMC Groningen plaatsvinden, worden de te onderzoeken cellen per koerier naar Maastricht gebracht. Als de gebiopteerde cel(len) een normale uitslag laten zien voor de aandoening waarop het onderzoek was gericht, mag worden aangenomen dat het embryo, waarvan deze cel afkomstig was, vrij van de ziekte is. Het genetisch onderzoek voltrekt zich binnen één dag zodat de plaatsing van “gezonde” embryo’s in de baarmoeder, meestal op de vierde of op de vijfde dag na de eicelpunctie kan plaatsvinden. Bij een PGD behandeling worden er één of twee embryo’s teruggeplaatst. Als er meer dan één of twee voor plaatsing geschikte embryo’s zijn, kan in overleg met u besloten worden om deze embryo’s in te vriezen voor plaatsing op een later tijdstip, mits de embryo’s aan bepaalde kwaliteitseisen voldoen.

## **Wat zijn de kansen?**

De kans op zwangerschap wordt voornamelijk bepaald door de slagingskans van de IVF-behandeling. De slagingskans van IVF bedraagt bij paren die wegens verminderde vruchtbaarheid behandeld worden ongeveer 20-25% per gestarte cyclus. Bij PGD is de slagingskans 15-20% per gestarte cyclus. De kans wordt beïnvloed door factoren van buitenaf, waarbij gebleken is dat bijvoorbeeld roken en (ernstig) overgewicht de kans op zwangerschap sterk verminderen. De ziektekostenverzekering vergoedt drie behandelingen.

## **Welke aandoeningen kunnen onderzocht worden?**

Op dit moment is in Maastricht onderzoek routinematig mogelijk bij geslachtgebonden aandoeningen, het fragiele X syndroom, cystische fibrose (CF, taaislijmziekte), spinale spieratrofie (de ziekte van Werdnig-Hofman, SMA type 1, SMA type 2), de ziekte van Huntington, bepaalde vormen van erfelijke ataxie (SCA 3), de ziekte van Steinert (myotone dystrofie, alleen als de man de ziekte heeft), en een aantal meer zeldzame erfelijke aandoeningen. Ook voor chromosomale afwijkingen, waarbij het risico op een miskraam of een kind met een chromosomale afwijking hoog is, is PGD mogelijk. Bij PGD richt het onderzoek van de embryo's zich alléén op die aandoening waarvan van tevoren bekend was dat er een verhoogd risico op bestaat. Bij de meeste aandoeningen is voorbereidend bloedonderzoek van beide partners en/of de aangedane persoon en/of andere familieleden nodig om na te gaan of PGD daadwerkelijk mogelijk is.

Voorbeelden van geslachtsgebonden aandoeningen zijn de spierdystrofie van Duchenne/Becker en hemofilie A/B. In het geval van geslachtsgebonden aandoeningen kan er onderscheid

gemaakt worden tussen mannelijke en vrouwelijk embryo's. Omdat in den regel alleen jongens deze aandoeningen krijgen worden, na bepaling van het geslacht, alleen de vrouwelijke embryo's in de baarmoeder geplaatst.

Bij PGD in verband met het fragiele X syndroom wordt onderzocht of het embryo al dan niet de fragiele X aanleg heeft. Er kan onderscheid gemaakt worden tussen embryo's die aangedaan zijn (de fragiele X aanleg hebben) en embryo's die niet aangedaan zijn. PGD bij het fragiele X syndroom is bij ongeveer de helft van de paren mogelijk.

PGD bij CF is mogelijk als beide ouders drager zijn van de deltaF508 mutatie. Als de ouders (een) andere mutatie(s) hebben is voorbereidend bloedonderzoek nodig om na te gaan of PGD mogelijk is. Bij PGD in verband met CF wordt onderzocht of de embryo's aangedaan zijn (de CF aanleg dubbel hebben) of niet aangedaan (dragers of embryo's die geen drager zijn). Bij de plaatsing wordt geen onderscheid gemaakt tussen embryo's die drager zijn en die geen drager zijn. U kunt zich laten informeren over eventueel dragerschap van de geplaatste embryo's.

PGD in verband met spinale spieratrofie is mogelijk als bij beide ouders is aangetoond dat op één van hun chromosomen vijf een deel van de erfelijke aanleg ontbreekt. Er kan met PGD onderscheid gemaakt worden tussen embryo's die aangedaan zijn en die niet aangedaan zijn. PGD onderzoek naar dragerschap van spinale spieratrofie is bij embryo's niet mogelijk.

Bij de ziekte van Huntington of SCA 3 is voorbereidend bloedonderzoek van beide partners nodig om na te gaan of PGD mogelijk is.

Bij PGD in verband met myotone dystrofie wordt onderscheid gemaakt tussen aangedane en niet aangedane embryo's. Met PGD kan niet onderzocht worden in welke mate de ziekte tot uiting zal komen bij het kind wat uit het embryo groeit. PGD in

verband met myotone dystrofie wordt in Maastricht vooralsnog alleen toegepast als de man myotone dystrofie heeft. Als de vrouw de ziekte heeft wordt PGD niet gedaan, omdat aangedane vrouwen mogelijk een verhoogd risico hebben op complicaties bij de IVF behandeling. Er zal dan met u gezocht worden naar andere mogelijkheden.

PGD kan worden toegepast bij paren waarvan man of vrouw drager is van een chromosomale verandering (bijvoorbeeld een translocatie), als er een hoog risico bestaat op een kind met een afwijkend chromosomenpatroon, of op herhaalde miskramen. Voor elk paar moet nagegaan worden of PGD technisch mogelijk is in de betreffende situatie. Deze voorbereiding duurt meestal drie tot zes maanden.

Voor meer zeldzame aandoeningen die niet in bovenstaande lijst voorkomen, kan PGD in een aantal gevallen voor u persoonlijk ontwikkeld worden. Een dergelijke voorbereiding duurt lang, meestal tenminste een jaar. Wat precies geldt voor uw situatie zal met u besproken worden.

Als de vrouw die IVF/PGD wil ondergaan zelf een aandoening heeft of drager is van een aandoening, kan uitgebreider onderzoek nodig zijn om na te gaan of zij een verhoogd risico op complicaties heeft bij de IVF behandeling of tijdens een zwangerschap. Pas als dit duidelijk is wordt besloten of de PGD doorgang kan vinden.

Voor alle bovengenoemde aandoeningen geldt dat alleen embryo's waarvan bekend is dat ze niet aangedaan zijn voor plaatsing in de baarmoeder in aanmerking komen. Embryo's die wel aangedaan zijn of waarvan de uitslag niet duidelijk is, worden niet teruggeplaatst. Wanneer er meer dan één of twee niet aangedane embryo's beschikbaar zijn voor terugplaatsing, is de vorm en delingssnelheid bepalend voor de keuze welke embryo's teruggeplaatst zullen worden.

## **Hoe betrouwbaar is PGD?**

Momenteel is er een betrouwbare geslachtsbepaling mogelijk. Wanneer de diagnostiek op twee cellen kan worden uitgevoerd wordt de betrouwbaarheid hiervan geschat op 98 %. Met andere woorden: de kans op vergissingen bij geslachtsbepaling met PGD bedraagt 2 %. De betrouwbaarheid van de diagnostiek bij de aandoeningen, waarvoor geen geslachtsbepaling gebruikt wordt, ligt meestal rond de 95%, maar kan voor individuele paren hoger of lager zijn. Daar de PGD nog maar vrij recent ontwikkeld is en elke nieuwe methode zijn beperkingen heeft, wordt een vlokcentest of vruchtwaterpunctie aangeboden als er een zwangerschap ontstaat na IVF/PGD.

## **Zijn er risico's verbonden aan PGD?**

Door het weghalen van één of twee cellen (biopsie) bij een acht-cellig embryo worden de ontwikkelingskansen van het embryo, voor zover bekend, niet geschaad. Ook is er geen verhoogd percentage kinderen met afwijkingen na PGD gerapporteerd. Benadrukt moet worden dat de ervaring met deze nieuwe techniek nog beperkt is. We vinden het daarom belangrijk dat ouders die zwanger zijn geworden na PGD, toestemming verlenen om later naar de gezondheid van het kind te mogen informeren.

## **Waar vindt PGD plaats en hoe kunt u zich aanmelden?**

In Nederland heeft alleen het academisch ziekenhuis Maastricht een vergunning voor PGD. U kunt zich alleen in het academisch ziekenhuis in Maastricht (azM) aanmelden voor PGD. Het laboratoriumdeel van de PGD (het vooronderzoek bij

de aanstaande ouders en het onderzoek van de embryonale cellen) gebeurt ook altijd in het azM. Verdere gegevens vindt u hierna. Een deel van de gynaecologische onderzoeken, de IVF behandeling en de embryobiopsie kunnen plaatsvinden in het academisch ziekenhuis in Maastricht (azM), of sinds 2007 in het Universitair Medisch Centrum in Utrecht (UMCU) en in het Universitair Medisch Centrum in Groningen (UMCG). U moet in alle gevallen tenminste één keer naar het azM komen voor een intakegesprek. Het verdere traject wordt dan met u besproken. Als u denkt in aanmerking te komen voor PGD raden we u aan eerst te informeren bij uw eigen klinisch geneticus of gynaecoloog. Daarna kan een schriftelijke aanmelding plaatsvinden bij de medisch coördinator PGD van het azM. Alle aanmeldingen worden besproken door de PGD werkgroep in het azM. In sommige gevallen volgt er daarna bericht dat er nog geen (technische) mogelijkheid is op korte termijn of dat de aanmelding om andere redenen wordt afgewezen. Is de mogelijkheid voor PGD er in principe wel, dan volgen gesprekken over alle aspecten van uw behandeling en de alternatieven die er voorhanden zijn. Met u wordt dan ook besproken of u de IVF behandeling die voor PGD nodig is, in Maastricht of in Utrecht of in Groningen wilt laten plaatsvinden. Na de gesprekken heeft u zelf tijd om na te denken of u definitief voor PGD kiest. Als u voor PGD kiest volgt er een onderzoek door een van de gynaecologen/artsen van het IVF-team in Maastricht, Utrecht of Groningen. Als de IVF met PGD kan doorgaan wordt de voorbereiding gestart. Voor de meeste hiervoor genoemde routine indicaties is er geen wachttijd, wel een voorbereidingstijd van enkele maanden, voor meer zeldzame aandoeningen is er een langere voorbereidingstijd, met name als de techniek speciaal voor u ontwikkeld moet worden.

Aanmeldingen dient u schriftelijk te richten aan:  
Dr. C.E.M. de Die-Smulders, klinisch geneticus, medisch  
coördinator PGD  
Afdeling Klinische Genetica

academisch ziekenhuis Maastricht  
Postbus 5800  
6202 AZ Maastricht

Voor verdere informatie:

academisch ziekenhuis Maastricht (voor aanmeldingen of een informatief gesprek):

Dr. C.E.M. de Die-Smulders, klinisch geneticus, Medisch coördinator PGD

Drs. M. van Rij, PGD arts

Afdeling Klinische Genetica

Postbus 5800, 6202 AZ Maastricht

Telefoon: 043 387 78 55

E-mail: **christine.dedie@gen.unimaas.nl** of  
**maartje.vanrij@gen.unimaas.nl**

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Dr. G.C.M.L. Page-Christiaens, gynaecoloog

Afdeling Verloskunde UMCU, Locatie Wilhelmina

Kinderziekenhuis, HP nr KE 04 123 1

Postbus 85090

3508 AB Utrecht

Telefoon: 030 250 40 10. Afspraken voor een gesprek kunnen gemaakt worden op donderdagmiddag, melden dat het gaat om een PGD gesprek.

E-mail: **L.Christiaens@umcutrecht.nl**

Universitair Medisch Centrum Groningen

Dr. C.M.A. van Ravenwaay-Arts, klinisch geneticus

Afdeling genetica

Postbus 30 001

9700 RB Groningen

Telefoon: 050 361 72 29

E-mail: **c.m.a.van.ravenswaaij@medgen.umcg.nl**

## **Bereikbaarheid**

Bezoekadres:

P. Debyelaan 25, wijk 29, Maastricht

Postadres:

Postbus 5800

6202 AZ Maastricht

Algemeen telefoonnummer: 043-387 65 43

**[www.azm.nl](http://www.azm.nl)**

UMCU

Lundlaan 6

3584 EA Utrecht

Algemeen telefoonnummer: 030-250 91 11

UMCG

Hanzeplein 1

9700 RB Groningen

Algemeen telefoonnummer: 050-361 61 61

Tekst: juli 2007

## **Colofon**

Redactie en coördinatie: patiëntcommunicatie

Uitvoering: facilitair bedrijf: grafische dienstverlening