

# Preïmplantatie Genetische Diagnostiek

(bijlage bij de brochure IVF)



in samenwerking met



## **Inhoud**

Voor wie is PGD?	3
Hoe verloopt een PGD-behandeling?	3
Wat zijn de kansen?	5
Wat kan er onderzocht worden?	5
Hoe betrouwbaar is PGD?	7
Zijn er risico's verbonden aan PGD?	7
Waar vindt PGD plaats en hoe kunt u zich aanmelden?	7

PGD staat voor preïmplantatie 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 lang mogelijk om erfelijke aandoeningen te onderzoeken tijdens de zwangerschap. De vruchtwaterpunctie en de vlokkentest zijn de meest gangbare vormen van prenatale (letterlijk: vóór de geboorte) diagnostiek. De preïmplantatie (letterlijk: vóór 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 preïmplantatieonderzoek het onderzoek plaats voordat er sprake is van een zwangerschap. PGD kan alleen in combinatie met IVF 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 van het azM 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 acht eiblaasjes in de eierstokken tot rijping komen. 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 'klevan' aan de bevruchte eicel. Meer over de ICSI-methode vindt u in de betreffende brochure.

Wanneer een eicel in het laboratorium bevrucht is, begint de eicel te delen. De eerste deling vindt na ongeveer 30 uur plaats. Wanneer de eicel gedeeld is, spreken we over een embryo. Ongeveer drie dagen na de punctie bestaat het embryo meestal uit acht cellen. Er worden dan één of twee cellen van het acht cellen grote embryo weggenomen (de biopsie). Met een heel 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 achtcellige 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

meestal één soms twee embryo's teruggeplaatst. Als er meer dan één of twee voor plaatsing geschikte embryo's zijn, kan 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 een hogere leeftijd van de vrouw, 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 onder andere 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), erfelijke borst- en eierstokkanker 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 de regel alleen jongens deze aandoeningen krijgen, worden, na bepaling van het geslacht, alleen de vrouwelijke embryo's in de baarmoeder geplaatst. Bij sommige geslachtsgebonden aandoeningen kan de erfelijke aanleg zelf onderzocht worden.

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 CF is mogelijk als beide ouders drager zijn van de deltaF508-mutatie of van (een) andere mutatie(s). Voorbereidend bloedonderzoek van de ouders, het kind met CF en/of andere familieleden is nodig. Bij PGD in verband met CF wordt onderzocht of de embryo's aangedaan zijn (de CF-aanleg dubbel hebben) of niet aangedaan (draggers 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 5 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 en hun wederzijdse ouders 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 dat uit het embryo groeit. Als de vrouw myotone dystrofie heeft, wordt voor de behandeling onderzocht of zij veilig een IVF-behandeling kan ondergaan en veilig zwanger kan worden. Vrouwen met myotone dystrofie hebben mogelijk een verhoogd risico op complicaties bij de IVF-behandeling.

PGD kan worden toegepast bij paren waarvan man of vrouw drager is van een chromosomale verandering (bijvoorbeeld een translocatie). Het gevolg kan zijn dat 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 twee tot drie maanden.

Voor meer zeldzame aandoeningen die niet in bovenstaande lijst voorkomen, kan PGD in een aantal gevallen persoonlijk ontwikkeld worden. Een dergelijke voorbereiding duurt lang, meestal tenminste

een jaar. Wat precies geldt voor een paar zal individueel moeten worden nagegaan.

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?**

De betrouwbaarheid van geslachtsbepaling is ongeveer 98%. Met andere woorden: de kans op vergissingen bij geslachtsbepaling met PGD bedraagt 2%. De betrouwbaarheid van de diagnostiek bij chromosoomafwijkingen ligt rond de 95%, maar kan voor individuele paren hoger of lager zijn. De betrouwbaarheid van PGD voor andere aandoeningen ligt meestal rond de 95-98%. Daar de PGD nog maar vrij recent ontwikkeld is en elke nieuwe methode zijn beperkingen heeft, wordt een vlokkentest 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 achtcellig 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 vrouwen die zwanger zijn geworden na PGD, ons toestemming verlenen om later naar de gezondheid van het kind te 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). Een paar moet in alle gevallen tenminste één keer naar het azM komen voor een intakegesprek. Het verdere traject wordt dan besproken. Als een paar denkt in aanmerking te komen voor PGD is het advies eerst te informeren bij de 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 wordt het paar uitgenodigd voor een intakegesprek. De verschillende aspecten van behandeling en de alternatieven die er voorhanden zijn, worden dan besproken. Er wordt ook besproken of de IVF-behandeling die voor PGD nodig is, in Maastricht, Utrecht of Groningen zal plaatsvinden. Na de gesprekken is er tijd om na te denken over de definitieve keuze voor PGD. Als het paar 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 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 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  
Afdeling Klinische Genetica  
Postbus 5800, 6202 AZ Maastricht  
Telefoon: 043 387 78 55  
E-mail: Christine.dedie@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.  
E-mail: L.Christiaens@umcutrecht.nl

Universitair Medisch Centrum Groningen

Dr. C.M.A. van Ravenswaay-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) / [www.genetica.azm.nl](http://www.genetica.azm.nl) / [www.pgdnederland.nl](http://www.pgdnederland.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

Uitgave: juni 2010

23230-0707