

Jaarverslag PGD Nederland 2008

en

cumulatief
overzicht
1995-2008

dezen genen



Universitair Medisch Centrum
Utrecht

Deze uitgave van Dezen en Genen is geheel gewijd aan PGD (Preïmplantatie Genetische Diagnostiek). Sinds 1999 werd jaarlijks verslag gedaan van de introductie van PGD in de gezondheidszorg en van de daaropvolgende resultaten van deze voorziening. Dit gebeurde als onderdeel van de jaarverslagen van de afdeling Klinische Genetica en het Centrum voor Voortplantingsgeneeskunde van het academisch ziekenhuis Maastricht (azM). Er zijn twee ontwikkelingen die ertoe hebben geleid dat vanaf nu jaarlijks in een separate verslaglegging wordt voorzien. De eerste betreft de politieke discussie over de indicaties voor PGD en de daarmee samenhangende behoefte aan openheid en transparantie met betrekking tot het gevoerde beleid op het gebied van PGD (= embryoselectie). Graag willen we deze verantwoordelijkheid waarmaken door in detail de gang en stand van zaken met betrekking tot verwijzingen, selectie, behandelingen en follow-up te rapporteren.

Een tweede ontwikkeling betreft de reikwijdte van het handelen. Tot medio 2007 speelde PGD zich uitsluitend in Maastricht af. Alle patiënten kregen in het azM hun IVF-behandeling en het daarmee samenhangende genetisch onderzoek. Sindsdien wordt ook in het Universitair Medisch Centrum (UMC) in Utrecht respectievelijk het UMC in Groningen de IVF-behandeling die nodig is voor PGD uitgevoerd. De genetische diagnostiek blijft geconcentreerd in Maastricht. Sinds de introductie van deze 'transport PGD' is sprake van een Nederland dekkende zeer goed lopende voorziening voor PGD, die nog steeds zowel voldoet aan een hoge kwaliteitsstandaard door de concentratie van expertise, als aan een goede toegankelijkheid voor de patiënten. Omdat dit jaarverslag voor het eerst in deze vorm verschijnt, is tevens een historisch overzicht van de ontwikkeling en de voor de PGD-behandeling relevante gegevens opgenomen.

PGD in Nederland

Achtergrond

Preïmplantatie Genetische Diagnostiek moet worden beschouwd als een van de reproductieve opties voor paren die belast zijn met een hoog (herhalings)risico op een kind met een ernstige erfelijke aandoening.

De andere opties zijn:

- Prenatale diagnostiek, eventueel gevolgd door een selectieve abortus.
- Kiezen voor eicel- of zaadceldonatie
- Afzien van genetisch eigen kinderen
- Het risico accepteren

PGD kan bijvoorbeeld verkozen worden boven prenatale diagnostiek door paren die principiële bezwaren hebben tegen zwangerschapsafbreking, door paren die na een of meerdere keren een zwangerschapsafbreking niet meer de draagkracht hebben voor deze optie en door hen die vanwege onvruchtbaarheid sowieso zijn aangewezen op IVF of ICSI en ook een hoog genetisch risico hebben.

Alleen ernstige erfelijke aandoeningen met een hoog (herhalings)risico komen in aanmerking voor PGD. Een aantal aspecten worden meegevoerd bij het vaststellen van de ernst en daarmee van de indicatie: de penetrantie, de expressie, de leeftijd waarop de aandoening voor het eerst tot uiting komt, en de behandelbaarheid. Bij de beoordeling van individuele aanvragen voor PGD spelen daarnaast onder andere de voorgeschiedenis, de familiegegevens, en de draagkracht en de draaglast van de aanstaande ouders een rol. In beginsel worden uitsluitend aandoeningen die in aanmerking komen voor prenatale diagnostiek geaccepteerd voor PGD.

De introductie van PGD in Nederland

De belangstelling voor de reproductieve genetica is in Maastricht 'geboren' in 1982 met de komst van professor Joep Geraedts als eerste hoogleraar genetica en celbiologie in Maastricht. Professor Geraedts vond bij het uitwerken van zijn plannen op dit gebied een uitstekende partner in professor Hans Evers, gynaecoloog. Onder andere door het feit dat in twee aangrenzende ruimtes van het Biomedisch Centrum, op de toenmalige locatie Annadal, IVF en prenatale diagnostiek werden uitgevoerd, ontstond in 1985 het idee om PGD te gaan ontwikkelen. De introductie van de prenatale diagnostiek in Maastricht leverde veel discussie over de aanvaardbaarheid van zwangerschapsafbreking op in de regionale kranten. Dit resulteerde in het idee om de mogelijkheden van een alternatief in de vorm van genetisch onderzoek vóór de zwangerschap, dat wil zeggen bij embryo's ontstaan door

IVF, te gaan verkennen. Door de Capaciteitsgroep Genetica en Celbiologie van de toenmalige Rijksuniversiteit Limburg en de afdeling Obstetrie en Gynaecologie van het toenmalige ziekenhuis Annadal (de voorloper van het academisch ziekenhuis Maastricht) werd een onderzoeksvoorstel bij ZWO, de voorganger van het huidige NWO ingediend. Dit zogenoemde project Geraedts/Evers kwam wetenschappelijk gezien voor subsidie in aanmerking maar sneuvelde bij de ethische toetsing. Het voorstel om eicellen te bevruchten voor wetenschappelijk onderzoek kon geen genade vinden in de ogen van de Maastrichtse medisch ethische commissie. Er bestond destijds nog geen mogelijkheid om landelijk 'hogerop' te gaan. De KEMO, de eerste landelijke toetscommissie als voorganger van de CCMO, is mede hierom opgericht. Door een aangepast voorstel in te dienen lukte het toch om een projectsubsidie bij ZWO te verwerven voor het embryo-onderzoek. Hierop werd drs. Math Pieters aangesteld. In samenwerking met de pas aangetreden celbiologen dr. Ton Hopman en prof. Frans Ramaekers ontwikkelde drs. Edith Coonen een efficiënte FISH-procedure, die uitermate geschikt bleek voor toepassing op het niveau van de individuele cel, zoals de PGD die vereiste. Deze methode fungeerde als 'smeermiddel' voor de samenwerking met het Hammersmith Hospital in London, waar in 1990 de eerste klinische toepassing van PGD had plaatsgevonden. Het mes sneed aan twee kanten: de in Maastricht ontwikkelde test kon aldaar op humane embryo's in de praktijk worden gebracht en de Maastrichtse medewerkers konden zodoende ervaring opbouwen met humaan embryonaal materiaal. Intussen had in 1993 overleg plaatsgevonden met de Minister van Justitie mr. Ernst Hirsch Ballin en de staatssecretaris van Volksgezondheid dr. Hans Simons over een wettelijke regeling van het medisch onderzoek bij embryo's, waaronder het erfelijkheidsonderzoek bij reageerbuisembryo's. Het kabinet ging akkoord met de opstart van PGD. Na het aantreden van dr. Els Borst als Minister van Volksgezondheid kwam alles in een stroomversnelling en kon de klinische toepassing op experimentele basis van start gaan in 1995. Maastricht was daarmee toch nog een van de eerste PGD-centra op het Europese vasteland! Het voor de eerste toepassing benodigde protocol was het jaar daarvoor goedgekeurd door de KEMO, de Kerncommissie Ethiek Medisch Onderzoek. De KEMO was in 1994 van mening dat de eerste klinische toepassingen van PGD vooralsnog beperkt moesten blijven tot ernstige onbehandelbare erfelijke ziekten in verband met de belasting, de onzekerheden en risico's van de nog experimentele methode. In 1997 werd het eerste Nederlandse kind geboren na toepassing

van PGD. Rond de datum van het bekendmaken werd opnieuw een discussie gevoerd over de maatschappelijke effecten. In veel ethische discussies over de ethiek van PGD zijn de bijdragen van prof. dr. Guido de Wert van grote betekenis geweest. Hij heeft er telkens opnieuw voor gezorgd dat de juiste argumenten werden gebruikt bij de afweging van belangen.

Na het aantrekken van Jos Dreesen, die als analist veel ervaring had opgedaan met de DNA-diagnostiek in Leiden en Nijmegen, kon ook worden begonnen met aandoeningen die berusten op enkelvoudige DNA-mutaties, die onderzocht worden met de PCR techniek. De PGD hiervan is steeds geïntroduceerd in overleg met de patiëntenorganisaties. Aanvankelijk betrof dit de Nederlandse Cystic Fibrosis Stichting en de Vereniging Spierziekten Nederland. In overleg met laatstgenoemde vereniging werd de diagnostiek ontwikkeld voor spinale spieratrofie en myotone dystrofie. In 1997 werd op verzoek van de Vereniging van Huntington de diagnostiek voor de ziekte van Huntington ontwikkeld. Momenteel is dit de aandoening waarvoor de meeste diagnostiek wordt verricht.

Een Commissie van de Gezondheidsraad concludeerde in 1998 dat de introductie van PGD in Nederland zorgvuldig was verlopen. Een van de aanbevelingen van deze commissie was dat het toepassingsgebied in afwijking van het eerdere KEMO-advies, in beginsel kan overeenkomen met de gangbare medische indicaties voor prenatale diagnostiek, met uitzondering van die welke berust op de leeftijd van de vrouw.

In januari 2003 heeft de Staatssecretaris van Volksgezondheid, Welzijn en Sport dr. Clemence Ross-van Dorp een nieuw Planningsbesluit klinisch genetisch onderzoek en erfelijkheidsadvies vastgesteld. Het Maastrichtse centrum heeft bij die gelegenheid als enige centrum in Nederland vergunning gekregen voor het toepassen van PGD. In 2006 is de financiering via de zorgverzekeraars rond gekomen. Tot dat moment zijn alle verrichtingen uit het academisch budget betaald!

Sinds 2007 heeft het azM een, geheel geprotocolleerde, samenwerking met het Universitair Medisch Centrum Utrecht (UMC) voor transport PGD, en sinds 2008 eveneens met het UMC Groningen. Dit bespaart een aantal wensouders lange (en veelvuldige) reizen naar Maastricht. Bij hen vindt de IVF-behandeling plaats in Utrecht of Groningen en worden de voor onderzoek afgenomen cellen onderzocht in Maastricht. De resultaten tot nu toe laten zien dat met transport-PGD kwalitatief dezelfde resultaten worden behaald als met een volledige behandeling in Maastricht. De behandelingsprotocollen zijn tot stand gekomen

Mailtje vanuit Nederland

Beste Dokter de Die,

Na drie maanden wennen en een ritme zoeken als moeder vond ik het tijd worden om u een mailtje te sturen met een update van Nog dagelijks denk ik terug aan de tijd dat ik nog volop in de behandeling zat en elke dag ben ik dankbaar dat U in eerste instantie het vertrouwen had in het slagen van de PGD behandeling, het is een lange en zware weg geweest maar zeker de moeite waard! Ik zal nooit de dag vergeten dat we het goede nieuws kregen dat van heel veel eitjes er slechts een goed was.....nu bijna een jaar verder heb ik een prachtige gezonde dochter in mijn armen waar ik vooral u en het team bijzonder dankbaar voor ben. Een wens waarvan ik alleen maar kon hopen dat ie ooit uit zal komen. Fantastisch!!

Ik heb een goede zwangerschap gehad, geen kwaaltjes en pijnjes, een zwangerschap uit het boekje. Ik groeide mooi en geleidelijk ik zat tot 7 maanden nog onder de 10 kilo groei...Helaas begon ik na die 7 maanden ineens heel veel vocht vast te houden en groeide ik er in die 2 maanden nog ruim 10 kilo bij!! Tja.....ik worstel nu ook nog met die laatste 10 kilo. Maar als dat het ergste is dan mag ik niet klagen toch?

Ik ben met precies 39 weken ingeleid, toen vond ik het mooi geweest.....ik begon me ineens een beetje zorgen te maken en wilde na zolang wachten heel graag mijn kind in mijn armen houden. Ik liep al een week rond met 3 cm ontsluiting maar die zette niet door. Ik ben 's ochtends vroeg naar het ziekenhuis gegaan en ... is om 11:50 uur geboren. Een bliksem bevalling dus!! Ik mocht dezelfde dag nog naar huis.

Nu drie maand verder is al 5,5 kilo en 60 cm. Ze groeit ontzettend goed. Het is een prachtig mooi meisje en ontzettend tevreden! Ze slaapt fantastisch goed. Ik vind het erg jammer dat Maastricht zover van is anders was ik zeker even met haar langs gekomen, daarom doe ik het nu via deze weg. Ik heb twee foto's meegestuurd dan kan u zien hoe ze er uit ziet.

..... en ik genieten ontzettend van haar, en kunnen nog steeds niet bevatten dat het echt is gelukt!!

Daarom wil ik U nogmaals ontzettend bedanken voor alle steun, we denken alleen maar met heel veel positiviteit terug aan de tijd in het ziekenhuis van Maastricht, jullie zijn geweldig lieve mensen!

Ik weet niet wat de toekomst brengt, maar mocht ik de wens hebben voor een tweede kindje hoop ik dat ik weer bij jullie terug mag komen.....

Tot ziens,

Lieve groeten van,

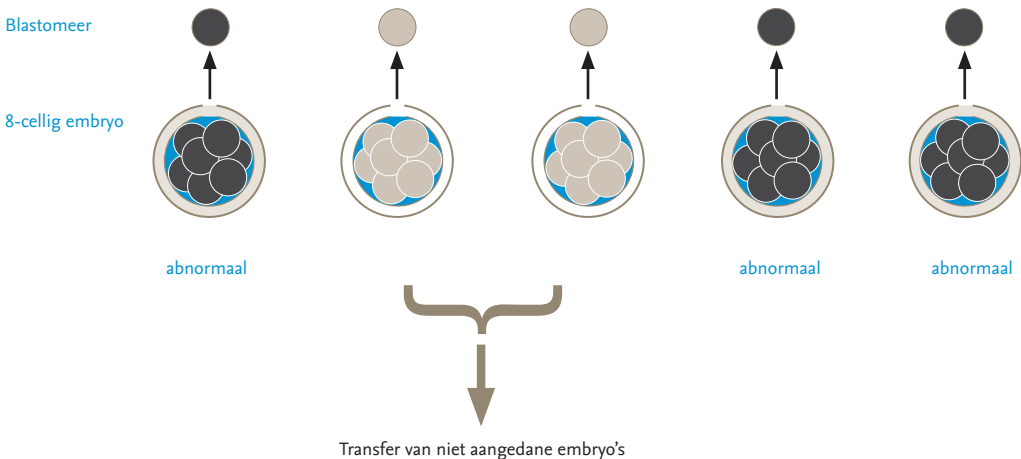
na uitvoerig overleg met de verwijzers in de klinisch genetische centra, de IVF-centra, in het bijzonder de PGD-transportcentra, een groot aantal patiëntenorganisaties, waaronder de koepelorganisatie VSOP. Conform de embryowet artikel 2 lid 1 zijn de klinische en algemene laboratorium protocollen na van advies te zijn voorzien door de medische ethische toetsingscommissie (METC) van het azM/UM door het bestuur van het azM vastgesteld en voorgelegd aan de CCMO (Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek). De protocollen en de wijzigingen daarop zijn aan de Inspectie voor de Gezondheidszorg ter kennisgeving toegezonden.

Kwaliteitszorg

In haar continue streven naar verbetering en standaardisering van PGD-activiteiten, heeft de afdeling Klinische Genetica azM, vanaf het eerste begin gezocht naar samenwerking met vooraanstaande buitenlandse PGD-centra. In de pioniersjaren waren dit voornamelijk het Hammersmith Hospital in London, Engeland, waar onder leiding van prof. dr. Robert Winston en dr. Alan Handyside in 1978 wereldwijd de eerste PGD plaatsvond, en het toenmalige Academische Ziekenhuis van de Vrije Universiteit Brussel, België, onder leiding van prof. dr. André van Steirteghem en prof. dr. Inge Liebaers. De samenwerking met het PGD-centrum in Brussel (momenteel een van de grootste en meest toonaangevende PGD centra in Europa) is sinds 1998 geformaliseerd in een diagnostisch/wetenschappelijk samenwerkingsverband, waartoe in 2006 ook het PGD-centrum van Straatsburg (Frankrijk), onder leiding van prof. dr. Stephane Viville, toetrad. Zich wel bewust van de bijzondere aard van de PGD is de afdeling Klinische Genetica azM altijd

PRINCIPE VAN PGD

Uit een 3 dagen oud IVF-embryo worden één of twee cellen onderzocht en op basis daarvan wordt besloten welke embryo's worden geselecteerd voor transfer naar de baarmoeder.



een groot voorstander geweest van gestandaardiseerde PGD-datacollectie en follow-up van PGD-kinderen. Beiden zijn ter hand genomen door het in 1997 mede door prof. dr. Joep Geraedts opgerichte ESHRE PGD Consortium. Joep Geraedts was vanaf de oprichting tot hij in 2005 voorzitter werd van ESHRE, lid van de stuurgroep van het Consortium. Van 2005 tot 2009 was dr. de Die-Smulders (medisch coördinator PGD azM) lid van de Consortium stuurgroep en belast met de Europese datacollectie van PGD-verwijzingen, zwangerschappen en kinderen. Met ingang van 2009 is dr. Edith Coonen (eindverantwoordelijke FISH-PGD azM) lid van de Consortium stuurgroep en de werkgroepen PGD-accreditatie, PGD-guidelines en PGD FISH EQA, waar zij zich bezighoudt met respectievelijk (het bevorderen van) accreditatie van Europese PGD-centra, het opstellen van 'PGD Consortium Best Practice Guidelines' en fungeert als beoordeelaar binnen het door UKNEQAS/CEQA (UK National External Quality Assessment Scheme/Cytogenetics European Quality Assessment) georganiseerde FISH-PGD External Quality Assessment Scheme.

PGD in de praktijk

Voordat een paar aangemeld wordt bij het azM, is al een uitgebreid diagnostisch traject doorlopen. Aanmelding gaat via een klinisch geneticus, gynaecoloog of via een andere medisch specialist. Na de intake door de medisch coördinator dr. Christine de Die-Smulders of een van haar collega's wordt het verzoek besproken binnen de werkgroep PGD azM. In deze werkgroep zitten onder andere klinische genetica, gynaecoloog, ethici, analisten, cytogenetici en moleculair biologen. Zo nodig kunnen ook een psycholoog of oncoloog of een andere medisch specialist, die als adviseur van de werkgroep ter zake kundig is, worden ingeschakeld. Het azM respecteert de autonomie van de wensouders bij het maken van keuzes zo lang deze niet in strijd zijn met de professionele verantwoordelijkheid van de hulpverleners. Bij acceptatie wordt de behandeling gestart na ondertekening van een formulier waarmee om geïnformeerde toestemming wordt gevraagd.

Van PGD naar Embryoselectie

Nadat staatssecretaris van Volksgezondheid Ross-van Dorp in 2003 vergunning had verleend vroeg

ze per brief van 7 november van dat jaar advies aan de Gezondheidsraad (GR) over deze verrichting. In een rapport dat in januari 2006 werd uitgebracht door de GR werd ervoor gepleit ook aandoeningen zoals borst- en eierstokkanker, die berusten op BRCA 1 en 2-mutaties, toe te laten tot PGD. Bij deze aandoeningen is de kans groot dat een meisje dat het gen erft de aandoening krijgt maar deze kans is niet honderd procent. In mei 2006 bracht de staatssecretaris een standpunt uit op dit advies. Zij concludeerde dat er onvoldoende grond bestond om PGD toe te passen bij aandoeningen met onvolledige penetrantie, zoals erfelijke borst- en eierstokkanker. Op basis van dit standpunt besloot de werkgroep PGD, in afwachting van regelgeving dan wel het oordeel van de Tweede Kamer, te wachten met het opstarten van PGD voor BRCA 1 en 2. Door de kabinetscrisis die kort daarna ontstond heeft de behandeling in de Tweede Kamer nooit plaatsgevonden. Na het aantreden van het nieuwe kabinet heeft onder meer de Nederlandse Federatie van Kankerpatiëntenverenigingen (NFK) contact gezocht met het ministerie van VWS. Op 20 november 2007 heeft staatssecretaris Jet Bussemaker van gedachten gewisseld met de Tweede Kamer. Zij zegde toe te komen met een nieuwe standpuntbepaling na zich te hebben laten informeren door een consultatiegroep.

Op 27 mei 2008 stuurde staatssecretaris Bussemaker een brief naar de Tweede Kamer waarin ze aankondigde dat PGD bij erfelijke kanker mocht worden toegepast. In die week ontstond een politiek conflict tussen de PvdA-staatssecretaris en ChristenUnie vice-premier Rouvoet over wat in de pers werd genoemd embryoselectie na reageerbuisbevruchting. Rouvoet was niet alleen tegen deze uitbreiding maar vond bovendien dat deze kwestie eerst in het kabinet aan de orde had moeten komen. Hij wilde dat de brief 'van tafel ging'. Het onderwerp is op vrijdag 30 mei 2008 aan de orde gekomen in de Ministerraad en de Tweede Kamer lag 'hernomen' werd. Het was duidelijk dat de ChristenUnie tegen PGD bij BRCA-mutatie-dragers was, de PvdA voor en het CDA verdeeld, totdat uit opiniepeilingen bleek dat niet alleen de meerderheid van de Nederlandse bevolking maar ook van de eigen achterban voor was. Op 2 juni 2008 werd besloten dat het azM ondanks het kabinetsstandpunt toch zou beginnen

met PGD bij een klein aantal patiënten dat na de publicatie van de brief van de staatssecretaris de toezegging had gekregen dat met de behandeling zou worden begonnen. Dit leidde tot veel media-aandacht voor PGD. Het begrip embryoselectie vond zijn intrede in Nederland. De Tweede Kamer hield op 5 juni 2008 een speeddebat over embryo-selectie. Vervolgens stuurde Staatssecretaris Bussemaker (Volksgezondheid) een nieuwe brief naar de Tweede Kamer. Het kabinet gaf haar op 27 juni 2008 toestemming voor publicatie van deze brief, die ruimte laat voor PGD bij erfelijke kanker. Deze heeft geleid tot de volgende verklaring van het azM:

Het academisch ziekenhuis Maastricht (azM) is tevreden met het vertrouwen dat het kabinet stelt in de werkwijze van het azM en de zorgvuldigheid die de werkgroep Preimplantatie Genetische Diagnostiek (PGD) betracht bij de indicatiestelling voor PGD. Het azM mag dus doorgaan met PGD in geval van erfelijke borst- en eierstokkanker en vergelijkbare aandoeningen. De opstelling van de regeringspartijen in deze getuigt van flexibiliteit en realiteitszin. Terecht respecteert het kabinet evenals het azM de autonomie van de wensouders bij het maken van keuzes zo lang deze niet in strijd zijn met de professionele verantwoordelijkheid van de hulpverleners. Het azM is positief over het feit dat niet elk verzoek voor PGD vooraf voorgelegd moet worden aan de landelijke richtlijncommissie. Het azM zal elke aanvraag voor PGD voor een ziekte die behoort tot een nieuwe categorie wél voorleggen aan de commissie. Het azM onderschrijft dat een tweede centrum voor PGD niet noodzakelijk is.

Op 3 maart 2009 werd een nieuwe regeling voor PGD gepubliceerd in Staatscourant nr. 42.

Zie kopie Staatscourant midden in dit blad >>

IN DISCUSSIE

Jaargang 38 - 14 januari 1989

Twee Limburgse wetenschappers op kruistocht voor onderzoek met pre-embryo's

Linker: J.P.M. Geraedts, rechter: dr. W. de Wert (Foto: Bert Nijdam)

De twee Limburgse wetenschappers op kruistocht voor onderzoek met pre-embryo's

'Het is heel makkelijk hier rustig af te wachten tot in het buitenland de nieuwe technieken zijn ontwikkeld'

Mogen er makkelijk embryo's worden gekweekt, picaal en alleen maar voor medische experimenten? De discussie over die vraag is in alle hevigheid losgebarsten. In die discussie slaan twee Limburgers pal voor het recht van de wetenschap om te experimenteren met menselijk materiaal.

Voorkloeg in het tropisch stad in het Maastrichtse laboratorium en materiaal niet voorhanden. En dat doet niet alleen voor Maastricht. Een rondgang langs academisch ziekenhuizen leert dat iedereen grote terughoudendheid betracht als het gaat om de experimenten met levend materiaal.

de twee in Nederland geboren wetenschappers, die nu in Maastricht aan de slag zijn, zijn Joep Geraedts en Bert Nijdam. Geraedts is een gynaecoloog en Nijdam is een embryoloog. Samen zijn ze de oprichters van het Maastrichtse laboratorium voor pre-embryo onderzoek. Het laboratorium is opgericht in 1988 en is nu een van de grootste in Nederland. Het laboratorium is opgericht in 1988 en is nu een van de grootste in Nederland.

Ageeth Scherphuis

Onder het hart hangt de afbeelding van een pre-embryo. Het is een klein, rond object met een paar cellen. Het is een pre-embryo, een embryo dat nog maar uit een paar cellen bestaat. Het is een pre-embryo, een embryo dat nog maar uit een paar cellen bestaat.

Dilemma

De twee Limburgse wetenschappers op kruistocht voor onderzoek met pre-embryo's. Het is een heel makkelijk hier rustig af te wachten tot in het buitenland de nieuwe technieken zijn ontwikkeld.

Vlokkentest

De twee Limburgse wetenschappers op kruistocht voor onderzoek met pre-embryo's. Het is een heel makkelijk hier rustig af te wachten tot in het buitenland de nieuwe technieken zijn ontwikkeld.

Kruistocht

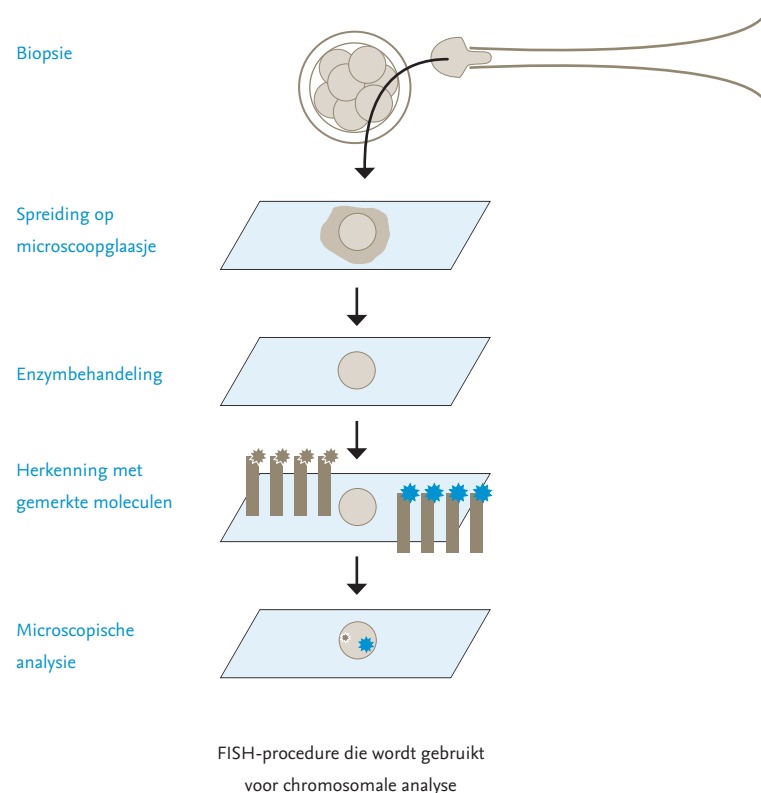
De twee Limburgse wetenschappers op kruistocht voor onderzoek met pre-embryo's. Het is een heel makkelijk hier rustig af te wachten tot in het buitenland de nieuwe technieken zijn ontwikkeld.

1989 Vrij Nederland

[De vraag naar PGD van paren die zelf een van beide een autosomaal dominante erfelijke aandoening hebben is toegenomen de laatste jaren]

highlights 2008

Klinisch PGD protocol



Inleiding

Dit protocol betreft het klinisch genetische deel van de procedure IVF met Preïmplantatie Genetische Diagnostiek (PGD) in het azM en haar transport-(PGD)centra in het UMCG en het UMCG.

Onder Preïmplantatie Genetische Diagnostiek wordt verstaan de genetische diagnostiek van blastomeren, die afkomstig zijn van een drie of vier dagen oud preïmplantatie-embryo, wat ontstaan is door IVF, en het vervolgens terugplaatsen van maximaal 2 embryo's die niet aangedaan zijn met de aandoening waarop het onderzoek was gericht, in de baarmoeder van de vrouwelijke partner. Bij deze vorm van genetische diagnostiek wordt gebruik gemaakt van de FISH-methode of de PCR-methode.

In het azM zijn de volgende afdelingen betrokken bij de IVF/PGD-behandeling (in chronologische volgorde):

- afdeling Klinische Genetica, unit polikliniek Klinische Genetica
- afdeling Obstetrie en Gynaecologie, polikliniek Voorplantingsgeneeskunde, en functieafdeling IVF
- afdeling Obstetrie en Gynaecologie, VPG-laboratorium
- afdeling Klinische Genetica, unit Cytogenetica (voor FISH-methode) of unit DNA diagnostiek (voor PCR-methode).

Medewerkers die in het azM specifiek betrokken zijn bij PGD zijn: medisch coördinator PGD (klinisch geneticus), gynaecologen IVF-team azM, klinisch embryologen (VPG laboratorium), PGD-artsen (basisarts afdeling Klinische Genetica), IVF-arts (basisarts afdeling Obstetrie & Gynaecologie), secretaressen afdeling Klinische Genetica en Obstetrie & Gynaecologie, IVF-verpleegkundigen (verpleegkundige afdeling Obstetrie & Gynaecologie), stafleden en analisten PGD (afdeling Klinische Genetica).

Dit protocol heeft betrekking op de patiënt-gerelateerde procedures binnen de afdeling Klinische Genetica. Het gynaecologische deel van de procedure wordt kort beschreven. Voor een uitgebreidere toelichting wordt verwezen naar het protocol 'In Vitro Fertilisatie' van de afdeling Obstetrie en Gynaecologie.

Voor de PGD FISH en PCR-diagnostiek is er een algemeen laboratorium protocol. Daarnaast bestaan er klinische protocollen voor de verschillende (categorieën) aandoeningen, waarvoor in het azM PGD wordt toegepast, met daarbij de relevante bijzonderheden met betrekking tot de PGD-behandeling. Deze laatste protocollen worden beheerd door de afdeling Klinische Genetica. Voor de diverse aandoeningen bestaan tevens afzonderlijke laboratoriumprotocollen, die beheerd worden door de hoofden van de betreffende laboratoria.

Het azM heeft een transport-PGD-overeenkomst met het UMCG en met het UMCG.

Doel van PGD

Het behandelen van patiënten die bij een spontaan tot stand gekomen conceptie een hoog risico op nageslacht met een ernstige genetische aandoening of ziekte hebben. Dit genetische risico wordt duidelijk gereduceerd door PGD uit te voeren, en alleen die embryo('s) terug te plaatsen die niet met de betreffende ziekte belast zijn. Een paar komt voor PGD in aanmerking als het risico op een kind met een ernstige genetische aandoening of ziekte groter of gelijk is aan 25%. Bij een verhoogd risico tussen 10 en 25% is overleg en besluitvorming door de werkgroep PGD aangewezen. Paren met een risico onder de 10% worden in beginsel niet behandeld.

Indicatiestelling voor PGD

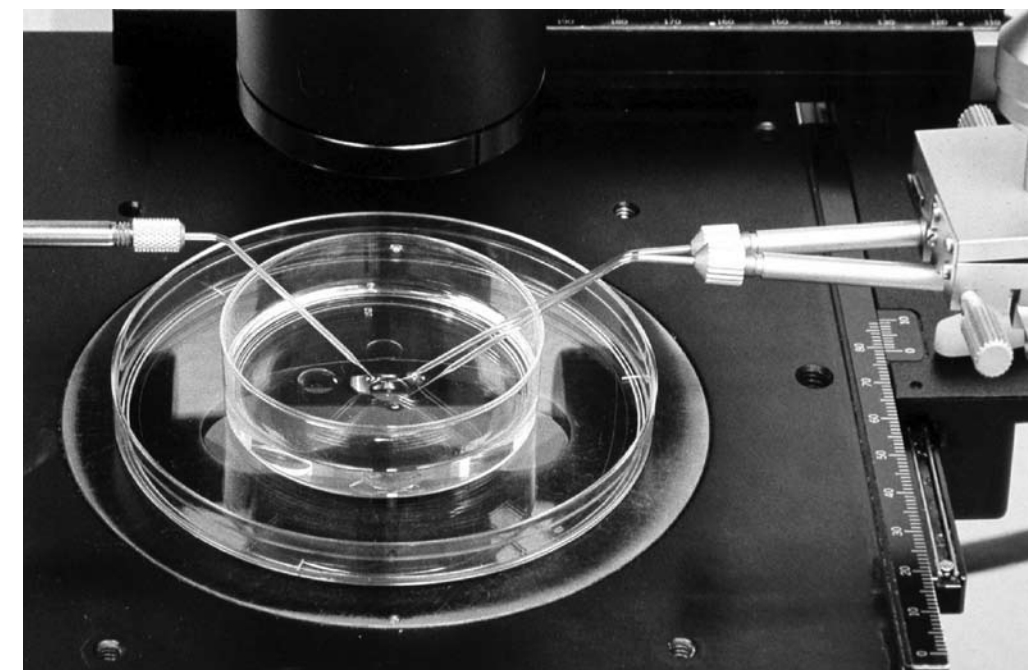
Beoordeling van de indicatie voor PGD vindt plaats conform het Kabinetsstandpunt preïmplantatie genetische diagnostiek (brief van staatssecretaris VWS, dr. J. Bussemaker, d.d. 27-6-2008 met kenmerk DBO2859488). Samenvattend komen alleen voor PGD in aanmerking: paren met een individueel hoog risico op een kind met een ernstige erfelijke ziekte of aandoening met een (nagenoeg) volledige penetrantie, mits voor de betreffende aandoening diagnostiek op

enkelcelniveau mogelijk is. De indicatiestelling vindt plaats in de multidisciplinaire werkgroep azM. Indien het toepassingsbereik voor PGD wordt uitgebreid naar een ziekte of aandoening die hoort bij een categorie die niet eerder voor PGD in aanmerking kwam, zal een landelijke ingestelde commissie van deskundigen de indicatie beoordelen.

De (categorieën) aandoeningen waarvoor PGD op dit moment in principe routinematig mogelijk en toegestaan is, zijn:

- de ernstige geslachtsgebonden erfelijke aandoeningen, waarbij door middel van de FISH-methode het geslacht van het embryo bepaald wordt en alleen vrouwelijke embryo's worden teruggeplaatst om zo de geboorte van een aangedane jongen te voorkomen. In sommige gevallen wordt bij deze groep mutatie detectie gedaan.
- de structurele chromosoomafwijkingen, met name translocaties, waarvan één van de partners drager is, waarbij door middel van de FISH-methode de chromosomale samenstelling van het embryo bepaald wordt voor de delen van de chromosomen die bij deze (erfelijke) chromosoomafwijking betrokken zijn.
- monogene aandoeningen die aan de vigerende criteria voldoen. Voor mitochondrieel overervende aandoeningen zal op individuele basis nagegaan moeten worden of PGD voor de betreffende aandoeningen/mutaties mogelijk is en opgezet kan worden.

De in- en exclusiecriteria zoals die gelden voor IVF, zijn ook van toepassing voor PGD, met



uitzondering van de indicatie 'Chromosoomafwijkingen m.n. bij de man met een verzoek tot ICSI, die het risico op nageslacht met een ernstige chromosoomafwijking vergroten'. Voorts gelden als exclusiecriteria voor PGD: selectie uitsluitend op dragerschap, exclusie- en non disclosure test bij de ziekte van Huntington, additionele selectie op geslacht, HLA-typering ten behoeve van donorschap voor een broer of zus, conform het Kabinetsstandpunt d.d. 27-6-2008.

Procedures afdeling Klinische Genetica

Aanmelding

Parent die in aanmerking willen komen voor PGD worden schriftelijk aangemeld bij de afdeling Klinische Genetica in Maastricht, bij voorkeur door een klinisch geneticus of door een gynaecoloog, met vermelding van persoonsgegevens, indicatie voor PGD, voorgeschiedenis en kopieën van de originele uitslagen van DNA- of chromosomenonderzoek.

Na ontvangst van de schriftelijke aanmelding wordt deze door de secretaresse PGD van de polikliniek Klinische Genetica genoteerd op de aanmeldingslijst PGD en voorzien van een volgnummer. Tevens wordt een aanmeldingsformulier PGD gemaakt en worden de persoonsgegevens ingevoerd in het patiëntenregistratiesysteem van het azM (ZIS) en van de afdeling Klinische Genetica (Helixstelsel). De nieuwe aanmeldingen worden door de medisch coördinator beoordeeld en zo nodig verder besproken.

Na beoordeling door de medisch coördinator, wordt de volgende indeling van aanmeldingen gemaakt:

- PGD technisch mogelijk en indicatie duidelijk en toegestaan: het paar wordt uitgenodigd voor een intakegesprek door de secretaresse Klinische Genetica. Informatiefolders IVF/ICSI en PGD worden toegestuurd.
- PGD technisch onmogelijk of indicatie zeker niet akkoord vanwege de exclusiecriteria: brief naar de verwijzer en naar het paar. Meestal is een gesprek in Maastricht niet zinvol.
- Indicatie onduidelijk, mogelijk niet akkoord, PGD technisch gecompliceerd of andere vragen of onduidelijkheden: medisch coördinator vraagt aanvullende gegevens op. Casus wordt besproken in de PGD-werkgroep. Indien van toepassing volgt doorverwijzing van de casus naar de landelijke indicatiecommissie PGD. Medisch coördinator licht verwijzer en/of het paar in. Meestal volgt een gesprek met het paar in het azM.

Elk aangemeld paar blijft op de aanmeldingslijst staan. Bij elke aanmelding wordt een categorie (1 t/m 9) aangegeven. De aanmeldingslijst wordt bijgehouden door de medisch coördinator PGD.

Codering aanmeldingslijst:

- 1a voorbereiding genetica lopende
- 1b voorbereiding gynaecologie lopende
- 2 IVF/PGD is gepland
- 3 technisch mogelijk, indicatie niet akkoord
- 4 ziet af
- 5 afgewezen voor IVF
- 6 uitbehandeld, niet zwanger
- 7 behandeld, zwanger
- 8 spontaan zwanger, niet behandeld
- 9 bespreken landelijke indicatiecommissie PGD

[De meest voorkomende indicatie voor PGD is een reciproke translocatie bij een van de wensouders]



1988 Het eerste IVF-team, Maastricht

[De resultaten van transport PGD in het UMC Utrecht zijn vergelijkbaar met die van PGD in het azMaastricht]

Intake

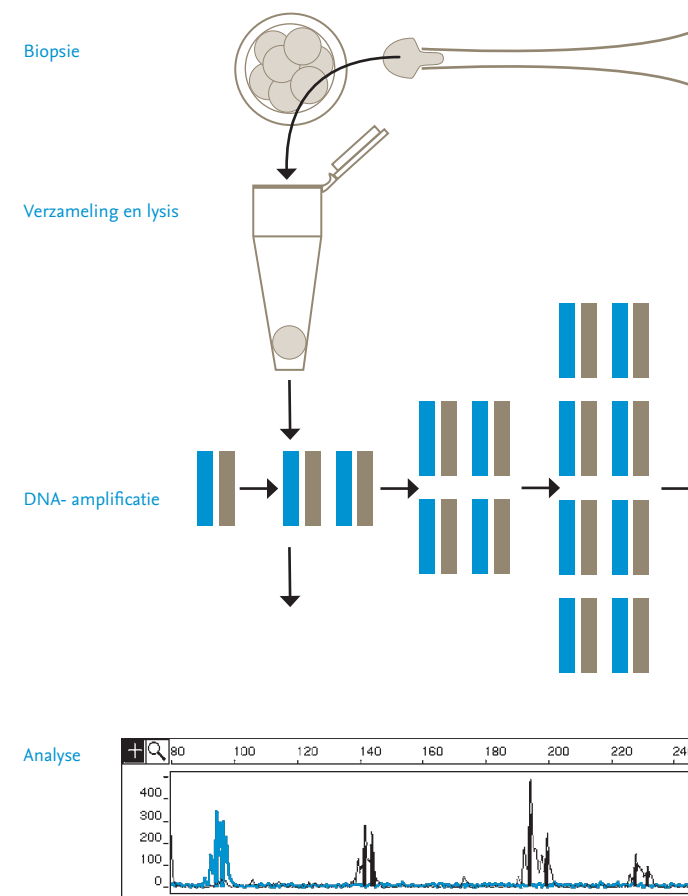
Door de medisch coördinator wordt beoordeeld of het intakegesprek wordt gepland bij de arts PGD of bij de medisch coördinator PGD of op de gezamenlijke polikliniek klinisch geneticus/gynaecoloog. In uitzonderingsgevallen wordt direct aansluitend aan het gesprek op de polikliniek klinische genetica een afspraak gepland bij de gynaecoloog van de polikliniek Voortplantingsgeneeskunde.

Tijdens het intakegesprek wordt een anamnese afgenomen met nadruk op de genetische en gynaecologische voorgeschiedenis en eventuele psychosociale aspecten. Er wordt uitleg gegeven over de klinisch genetische aspecten van de betreffende aandoening en er wordt algemene informatie gegeven over PGD. Voordelen, nadelen, zwangerschapskansen en betrouwbaarheid van de diagnostische methoden (PCR, FISH), het traject en de doorlooptijd worden besproken, aan de hand van het schema PGD. De IVF-behandeling wordt globaal besproken. Tevens wordt (nogmaals) beoordeeld of het paar aan de inclusiecriteria voldoet en er geen exclusiecriteria voor behandeling aanwezig zijn. Het paar wordt ingelicht over toestemmingsprocedure en over de kosten. De optie van transport-PGD met het UMCU of UMCG wordt besproken als voor het paar de

reisafstand van hun woonplaats naar Utrecht of Groningen korter is dan naar Maastricht. Na het gesprek wordt er een brief naar de verwijzer verzonden, met kopieën aan de huisarts en aan het paar zelf, en zonodig aan de behandelend gynaecoloog of andere specialisten. Als het paar aangeeft door te willen gaan met PGD worden ze genoteerd op de PGD-PCR-lijst of de PGD-FISH-lijst.

Verdere traject op de polikliniek Klinische Genetica

Afhankelijk van de indicatie wordt er bij het eerste bezoek of later bloed voor voorbereidend genetisch onderzoek afgenomen bij het paar en wordt een bloedafname bij eventueel andere familieleden geregeld. Maandelijks bespreken de medisch coördinator PGD en de arts PGD met de PGD-PCR klinisch genetisch laboratoriumassistenten de lijst en de planning. Als het laboratorium kan beginnen aan de voorbereiding, wordt het paar uitgenodigd op de polikliniek Klinische Genetica azM voor de bloedafname voor het voorbereidend genetisch onderzoek of wordt een bloedafname elders geregeld. Tevens worden extra consulten bij andere specialisten afgesproken indien dit bij de betreffende erfelijke aandoening geïndiceerd is met het oog op mogelijke problemen bij de hormoon-



PCR-procedure voor de analyse van DNA-afwijkingen

stimulatie, punctie, zwangerschap en/of partus. Dit wordt per aandoening in een afzonderlijk protocol vastgelegd.

Gynaecologische voorbereiding

Als een paar opteert voor PGD in het azM, wordt door de medisch coördinator/arts PGD geregeld dat het basaal FSH en 17- β -oestradiol in serum geprikt worden bij de vrouw. De uitslagen worden naar de polikliniek Klinische Genetica gestuurd en indien nodig vindt overleg plaats met de gynaecologen.

Bij routinematig te onderzoeken aandoeningen wordt het paar na de intake verwezen naar de gynaecoloog in het azM. De paren worden door de gynaecoloog gecounseld dat verwacht wordt dat zij hun pogingen om spontaan zwanger te worden nu zullen staken, door de gynaecoloog wordt het gebruik van anticonceptie besproken. Dit geldt met name voor aandoeningen waarbij een individueel PCR-protocol wordt opgezet. Als het paar kiest voor transport-PGD wordt het paar schriftelijk verwezen naar de medisch coördinator in het UMCU of het UMCG voor voorbereidend gynaecologisch onderzoek en overige noodzakelijke consulten. De medisch coördinator PGD schrijft een verwijsbrief naar de gynaecoloog in azM/UMCU/UMCG met cc. aan het paar zelf.

Na de afronding van de gynaecologische voorbereiding ontvangt de arts PGD in het azM een wachtlijstformulier van het UMCU of UMCG.

Procedures polikliniek Voortplantingsgeneeskunde azM

De gynaecoloog beoordeelt de medische geschiktheid voor IVF, zie Protocol In Vitro Fertilisatie, paragraaf 6, toelating van patiënten tot het IVF-programma. De gynaecoloog spreekt onder andere serologische screening op infectieziekten af, zoals gebruikelijk bij de IVF-behandeling, en een semenanalyse. Meestal zal het semen geproduceerd worden op de dag van het bezoek aan de polikliniek Gynaecologie. De gynaecoloog stuurt na goedkeuring een ingevuld wachtlijstformulier naar de medisch coördinator PGD.

Planning IVF/PGD

Als de genetische voorbereiding is afgerond en als daarvan door de medisch coördinator schriftelijk bericht is ontvangen van het FISH of PCR-laboratorium, gaat de medisch coördinator na of er een wachtlijstformulier is ontvangen van de gynaecoloog in het azM/UMCU/UMCG. De medisch coördinator/arts PGD gaat na of aan alle voorwaarden voor inplanning is voldaan. Inplanning onder voorbehoud is niet mogelijk.

Inplanning azM: De arts PGD stelt in overleg met de patiënt een planningsweek vast en geeft de voorgestelde inplanning door aan het diagnostisch laboratorium en de IVF-verpleegkundige. Het wachtlijstformulier wordt aan de IVF-verpleegkundige gestuurd. Als de IVF-verpleegkundige het wachtlijstformulier heeft ontvangen, wordt het paar door haar ingepland voor het startgesprek IVF. De IVF-verpleegkundige geeft de definitieve datum en tijd van het startgesprek door aan de PGD-arts en de patiënt en stuurt het echtpaar een schriftelijke bevestiging van het startgesprek. De uitnodiging voor de eerstvolgende voorlichtingsavond IVF en het startgesprek worden aan het echtpaar toegestuurd door de secretaresse IVF. Startgesprekken vinden meestal pas na de voorlichtingsavond IVF plaats. Inplanning UMCU/UMCG: de arts PGD geeft per mail aan de coördinator PGD UMCU/UMCG door dat de genetische voorbereiding is afgerond en dat de patiënt kan worden ingepland. De medisch coördinator UMCU/UMCG gaat na of de gynaecologische voorbereiding afgerond is en of aan alle voorwaarden voor inplanning is voldaan. In overleg wordt een planningsweek vastgesteld.

Toestemmingsverklaring

In azM: Bij het startgesprek wordt de toestemmingsverklaring IVF-behandeling met PGD ingevuld meegenomen, onduidelijkheden worden besproken door de PGD-arts. De toestemmingsverklaring IVF-behandeling met PGD wordt ondertekend ingeleverd bij de IVF-verpleegkundige. De toestemmingsverklaring PGD verschilt in die zin van de toestemmingsverklaring IVF dat een aantal aanvullende bepalingen zijn opgenomen, met name dat embryo's die de met PGD onderzochte ziekte hebben of waarvan na PGD-onderzoek niet duidelijk is geworden of zij de betreffende ziekte wel of niet hebben, niet worden teruggeplaatst en of het paar toestemming geeft voor wetenschappelijk onderzoek en bevestigingsdiagnostiek van de embryo's. De IVF-verpleegkundige geeft tijdens het startgesprek instructies over de behandeling. De PGD-arts neemt een anamnese af en verricht een echoscopisch onderzoek en stelt het stimulatieschema voor de behandeling op. In sommige gevallen, dit ter beoordeling aan de PGD-arts, wordt aansluitend aan het startgesprek IVF een afspraak gemaakt bij de medisch coördinator PGD, via de secretaresse Klinische Genetica. De medisch coördinator bespreekt nogmaals de genetische uitslagen.

PGD behandelingscyclus

Hier wordt alleen besproken hetgeen afwijkt van de reguliere IVF-behandeling.

Bij PGD waarbij gebruikt gemaakt wordt van de FISH-methode wordt in principe IVF toegepast, bij de PCR-methode wordt ICSI toegepast, om contaminatie met niet bij de bevruchting betrokken spermatozoa te voorkomen.

Aanvulling:

Wanneer tenminste 4 follikels een gemiddelde diameter van 18 mm of meer hebben wordt 5000 IU hCG toegediend. Bij de indicatie structurele chromosoomafwijking is het minimum aantal follikels 8.

Aanvulling:

De analist FISH/PCR geeft de uitslag van de gebiopteerde cellen, na goedkeuring door het verantwoordelijke staflid, schriftelijk door aan de dienstdoende IVF-analist en geeft door welke embryo's vanuit genetisch oogpunt voor terugplaatsing in aanmerking komen. Ten tijde van de ET vindt een additionele controle plaats door een tweede IVF-analist aangaande de juiste embryocodering. Van de embryo's die vanuit genetisch oogpunt in aanmerking komen voor terugplaatsing, worden vervolgens de (maximaal 2) morfologisch meest geschikte embryo's geselecteerd voor terugplaatsing.

De terugplaatsing van embryo's die PGD hebben ondergaan vindt plaats op het einde van dag 3 (bij geslachtsbepaling met de FISH-methode) of op het einde van dag 4 (bij analyse van chromosomale afwijkingen met de FISH-methode), of op dag 4 of op de ochtend van dag 5 (bij analyse met de PCR-methode). Het paar verneemt, indien zij dit wensen, bij de terugplaatsing de uitslag van de gebiopteerde cellen en terug te plaatsen embryo's, van de IVF-arts. De restembryo's na PGD, welke niet geschikt zijn voor cryopreservatie, worden geheranalyseerd als kwaliteitsborging van de gebruikte analysetechniek (FISH of PCR).

Er wordt schriftelijk verslag gedaan van de PGD-analyse door de analist PGD met supervisie van het verantwoordelijke staflid, binnen 2 weken na de embryotransfer, aan de medisch coördinator PGD en aan de behandelend gynaecoloog. Als 2 weken na de embryotransfer, de uitslag van de zwangerschapstest bekend is, wordt een brief opgesteld door de IVF-arts, onder verantwoordelijkheid van de gynaecoloog, aan de verwijzers en de medisch coördinator PGD. Het verdere beleid wordt besproken door de IVF-arts met de gynaecologen en zo nodig in de PGD-groep.

Dit kan zijn:

- Patiënten krijgen een tweede/derde poging, ze worden opnieuw ingepland. Paren die opteren voor een vierde of volgende poging worden besproken in de vergadering van de werkgroep PGD.

- Wegens problemen bij de eerste poging (problemen bij de ingreep, weinig follikels, slechte follikelgroei, slechte fertilisatie) wordt voorgesteld de behandeling te staken. Er wordt een gesprek gepland met het paar en de IVF-arts. - Bij een positieve zwangerschapstest wordt door de IVF-verpleegkundige voor het echtpaar een afspraak gemaakt bij de PGD-arts voor echoscopisch onderzoek bij een amenorroeduur van ongeveer zeven weken. De indicatie voor prenatale diagnostiek en ultrageluidonderzoek type 1 wordt door de PGD-arts besproken.

Registratie en follow-up

De gegevens van de aangemelde patiënten worden opgenomen in het geautomatiseerd patiëntenbestand van het azM (ZIS) en in het geautomatiseerd patiëntenbestand van de afdeling Klinische Genetica (Helix). Na de bevalling wordt een vragenlijst met gegevens over het verloop van de zwangerschap en de bevalling en de gezondheid van het kind door de ouders ingevuld. Deze gegevens worden gebruikt voor de verplichte follow-up registratie en anoniem gebruikt voor wetenschappelijke publicaties. In de schriftelijke overeenkomst die voorafgaand aan de behandeling wordt nagegaan, is de toestemming geregeld.

Begeleiding en nazorg

De medisch coördinator PGD/arts PGD is bereikbaar voor vragen en/of begeleiding. Na afronding van de PGD-behandeling heeft de medisch coördinator/arts PGD een afrondend gesprek met het paar als er een zwangerschap tot stand is gekomen (zie paragraaf 7 van dit protocol). Als de behandelingscycli zijn afgesloten zonder dat er een zwangerschap is opgetreden, wordt een afrondend gesprek met de medisch coördinator PGD/PGD-arts aangeboden. Dit kan op verzoek van het paar ook een telefonische afspraak betreffen.

IVF/PGD met donorgameten en hoogtechnologisch draagmoederschap

Het beleid bij IVF met PGD wijkt niet af van het beleid bij de reguliere IVF-behandeling.

De specifieke aandoeningen waarbij op 31 december 2008 PGD mogelijk was, staan op de volgende pagina genoemd. Daarnaast is PGD met geslachtsbepaling mogelijk bij aan het X-chromosoomgebonden aandoeningen en bij structurele chromosoomafwijkingen.

tabel 1 // PGD-PCR MOGELIJK 2008

PGD-PCR-methode routinematig toepasbaar mits het paar informatief is voor de gebruikte markers c.q. dynamische mutatie
<p>Autosomaal dominante aandoeningen</p> <p>Ziekte van Huntington (directe mutatie detectie CAG repeat in IT-15 gen of flankerende markers IT-15 gen)</p> <p>Marfan syndroom (flankerende markers FBN1 gen)</p> <p>Myotone dystrofie type 1 (directe mutatie detectie CTG repeat in DMPK gen of flankerende markers DMPK gen)</p> <p>Spinocerebellaire ataxie type 3 (directe mutatie detectie CAG repeat in Ataxin-3 gen, in combinatie met marker)</p> <p>Polyposis coli (flankerende markers APC gen)</p> <p>CADASIL (flankerende markers NOTCH3 gen)</p>
<p>Autosomaal recessieve aandoeningen</p> <p>Adrenogenitaal syndroom (flankerende markers CYP21A2 gen)</p> <p>Congenitale ichtyosis autosomaal recessieve type (flankerende markers ARCI gen)</p> <p>Cystische fibrose (delta F508 mutatie of flankerende markers CFTR gen)</p> <p>Phenylketonurie (flankerende markers PAH gen)</p> <p>Ziekte van Krabbe (IVSdel30 mutatie in GALC gen in combinatie met marker)</p> <p>Niemann-Pick syndroom (flankerende markers SMPD1 gen)</p> <p>Polycystische nierziekte, autosomaal recessieve type (flankerende markers PKHD-1 gen)</p> <p>Spinale musculaire atrofie (directe mutatie detectie, SMN gen exon 7 deletie)</p> <p>Aicardi Goutieres syndroom (flankerende markers RNASEH2C gen)</p>
<p>X-gebonden aandoeningen</p> <p>Fragiele X syndroom (directe mutatie detectie CGG repeat in FMR-1 gen of flankerende markers FMR-1 gen)</p> <p>Incontinentia pigmenti (flankerende markers NEMO gen)</p> <p>Pelizaeus Merzbacher syndroom (flankerende markers PLP1 gen)</p>
<p>De PGD-PCR-methode is toegepast bij de volgende individuele mutaties, waarvoor een specifiek protocol ontwikkeld is</p>
<p>Autosomaal dominante aandoeningen</p> <p>Achondroplasie (FGFR3 c.G1138G mutatie detectie in combinatie met markers)</p> <p>BRCA2 (BRCA2 c.6816_6817delAA mutatie detectie in combinatie met markers)</p> <p>Ehlers-Danlos syndroom type 4 (COL3A1 c.951+ 5 G>A mutatie detectie in combinatie met markers)</p> <p>FAMMM (CDKN2A 19bp deletie in exon 2 (p16 Leiden deletie) in combinatie met markers)</p> <p>Holoprosencefalie (SHH c.148_166del19 mutatie in combinatie met markers)</p> <p>Hypochondroplasie (FGFR3 c.C1620A mutatie in combinatie met markers)</p> <p>Nail Patella syndroom (LMX1B c.C676G mutatie in combinatie met markers)</p> <p>Polyposis coli (APC c.2434delGACA mutatie in combinatie met markers)</p> <p>Polyposis coli (APC c.3703delT mutatie in combinatie met markers)</p> <p>Polyposis coli (APC c.1674_1680del7 mutatie in combinatie met markers)</p> <p>Tubereuze sclerose type 1 (TSC1 c.1929delAG mutatie in combinatie met markers)</p> <p>Tubereuze sclerose type 2 (TSC2 c.675delG mutatie in combinatie met markers)</p> <p>Retinoblastoom (RB1 c.C751T mutatie in combinatie met markers)</p> <p>Li-Fraumeni syndroom (TP53 c.T794C mutatie in combinatie met markers)</p> <p>Aniridie (PAX6 c.399+1G>A mutatie in combinatie met markers)</p> <p>Nemaline myopathy (ACTA1 c.G687A mutatie in combinatie met markers)</p>
<p>Autosomaal recessive aandoeningen</p> <p>Citrullinaemie (ASS homozygoot c.C1087T mutatie)</p> <p>Congenitale doofheid (GJB2 homozygoot c.35delG mutatie)</p> <p>Leigh syndroom (complex I deficiëntie) (NDUFS4 homozygoot c.290delG mutatie)</p> <p>Fanconi anemie complementatie groep F (FANC-F homozygoot c.C327G mutatie)</p> <p>Metachromatische leukodystrofie (ARSA c.T1073C en c.C1277T mutaties in combinatie met SNP)</p> <p>Mucopolipidose type 2 (GNPTAB homozygoot c.3501_3502delTC mutatie in combinatie met markers)</p> <p>Tyrosine hydroxylase deficiëntie (TH homozygoot c.G698A mutatie in combinatie met markers)</p> <p>Wolcott-Rallison syndroom (EIF2AK3 homozygoot IVS14+1_2insG mutatie in combinatie met markers)</p>
<p>Mitochondriële aandoeningen</p> <p>NARP/Leigh syndroom (m.T8993C en m.T8993G mutatie)</p> <p>Leigh syndroom (m.T9176C mutatie)</p> <p>MELAS (m.A3243G mutatie)</p>

Verwijzingen voor PGD 2008

Het totaal aantal verwijzingen voor PGD in Nederland bedroeg in 2008 276. De verdeling over de drie centra is in **tabel 2** en **figuur 1** te zien.

De indicaties voor alle verwijzingen in 2008 zijn weergegeven in **tabel 3**.

Van de paren die alleen in het UMCU of UMCG zijn geweest, mag aangenomen worden dat het merendeel niet of nog niet doorgaat met PGD. Als een paar wel wil doorgaan worden zij vanuit het transportcentrum voor een eenmalig gesprek naar het azM verwezen (**tabel 2**).

Het vervoltraject van de 276 in 2008 voor PGD verwezen paren is weergegeven in **figuur 2**.

In 2008 werden 8 patiënten voor behandeling afgewezen (categorie indicatie niet accoord) om de volgende redenen. Hierin zijn niet opgenomen de paren die om medische redenen zoals hogere leeftijd van de vrouw of ongeschikt voor IVF, zijn afgewezen.

- 1 Familiaire borstkanker. Vrouw 36 jaar met zelf mammacarcinoom, familiair voorkomend. Er werd geen mutatie gevonden in een van de bekende borstkankergenen. Vraag naar selectie op basis van geslacht en terugplaatsing van alleen mannelijke embryo's.
- 2 Autosomaal dominante dystonie. Vrouw van 35 jaar met zelf autosomaal dominante dystonie. Vraag om PGD afgewezen wegens incomplete penetrantie en zeer variabele expressie van de aandoening.

- 3 Huntington exclusietest. Autosomaal dominante aandoening. Vrouw at risk, leeftijd 28 jaar. PGD niet toegestaan op basis van bestaande richtlijnen. Gewezen op de mogelijkheid van behandeling in Brussel.
- 4 Huntington exclusietest. Vrouw at risk, leeftijd 23 jaar. PGD niet toegestaan op basis van bestaande richtlijnen. Gewezen op de mogelijkheid van behandeling in Brussel.
- 5 Osteogenesis imperfecta. Aandoening aanwezig bij eerder kind. Verzoek afgewezen wegens hoogte herhalingsrisico (<10%).
- 6 SCA 6 (spinocerebellaire ataxie type 6) exclusietest. Autosomaal dominante aandoening. Vrouw 32 jaar at risk. In lijn met verbod op exclusie PGD voor de ziekte van Huntington afgewezen.
- 7 Man met zelf X-gebonden ALD (adrenoleucodystrofie). Alle dochters van een aangedane man zijn obligaat draagster. Vraag naar selectie op basis van geslacht en terugplaatsing van alleen mannelijke embryo's, om zo de geboorte van een draagster te voorkomen. PGD afgewezen omdat draagsters slechts in de minderheid der gevallen symptomen hebben. Deze zijn bovendien van milde aard.
- 8 Paar met 2 zonen met een verstandelijke handicap. Paar woonachtig in het buitenland. Wegens het vermoeden van een X-gebonden erfmodus vraag naar selectie op basis van geslacht en terugplaatsing van vrouwelijke embryo's, om zo de geboorte van een aangedane zoon te voorkomen. Afgewezen omdat de manier van overerven niet duidelijk is. Wanneer de erfmodus autosomaal recessief is kan deze aandoening ook bij dochters voorkomen.

tabel 2 // TOTAAL AANTAL VERWIJZINGEN VOOR PGD IN NEDERLAND IN 2008 EN DE VERDELING OVER DE DRIE CENTRA, N= 276

	azM	UMCU	UMCG
alleen in UMCU/UMCG		16	27
in UMCU/UMCG en azM bekend		49	10
van UMCU/UMCG naar azM		20	9
van azM naar UMCU/UMCG verwezen		29	1
Totaal	233	65	37

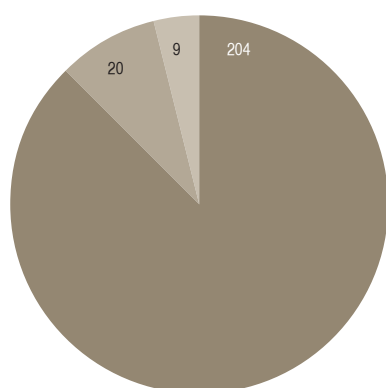
tabel 3 // INDICATIES VOOR VERWIJZINGEN IN 2008, N=276

	azM	UMCU	UMCG
Autosomaal dominant	104	6	13
BRCA1/2	26		3
Ziekte van Huntington	10	1	1
Exclusie	3		
Myotone dystrofie	12	3	2
FAP (polyposis coli)	2		1
Neurofibromatose 1	9		
Marfan syndroom	6	1	1
MEN 1/2A	4		
Tubereuze sclerose	4		
HMSN	3		
Cadasil	2		
Treacher Collins syndroom	2		
HNPPC	2	1	
Retinoblastoom	2		
Allagille syndroom	1		
Angelman syndroom	1		
ARVD	1		
ASD en AV blok	1		
Cerebrale caverneuze malformatie			1
Dystonie	1		
EEC syndroom	1		
FSHD			1
Hereditaire multipel exostosen	1		
Neurofibromatose 2	1		
Hypofosphatemische rachitis	1		
Hypofosphatasia	1		
Osteogenesis imperfecta	1		
SCA 3			1
SCA 6 exclusie	1		
Seathre Chotzen syndroom			1
Van Hippel Lindau	1		1
Waardenburg syndroom	1		
Trombocytopenie absent radius syndroom	1		
Spastische paraparese	1		
Sprintzen-Goldberg syndroom	1		
Autosomaal recessief	35	1	1
Cystische fibrose	10	1	1
Spinale spieratrofie	9		
Osteogenesis imperfecta	3		
Achondrogensis type 2	1		
Albinisme	1		
Ataxia-Oculomotore Apraxia type 1	1		
Beta thalassemie/sikkelcelanemie	1		
Beta-thalassemie en HLA-typing	1		
CDG syndroom	1		
Polycysteuze nierziekte	1		
Walker Warburg syndroom	1		
Ziekte van Sandhoff	1		
Schwachmann Diamond syndroom	1		
Non ketotische hyperglycemie	1		
Ziekte van Krabbe	1		
Infantiele neuroaxonale dystrofie	1		

	azM	UMCU	UMCG
Geslachtsgebonden	34	1	7
Duchenne/Becker	11		1
Hemofilie A/B	7	1	
Fragiele X syndroom	6		2
Adrenoleucodystrofie	2		
X gebonden mentale retardatie	2		
Alport			1
Hypofosphatemische rachitis	1		
Lesch Nyhan syndroom	1		
Kegelstaaf dystrofie			1
Myotubulaire myopathie			1
Simpson Golabi Behmel syndroom	1		
Ziekte van Norrie	1		
X-gebonden hydrocephalus	1		
X-gebonden choroidemie	1		
X-gebonden visusstoornis			1
Mitochondriële aandoening	5		
Leigh syndroom	2		
MELAS	3		
Structurele chromosoomafwijking	54	8	5
Reciproke translocatie	32	8	4
Robertsonianse raslocatie	19		
Overige	3		1
Overig	1		1
Familiaire borstkanker geen mutatie	1		
Aplastische anemie			1

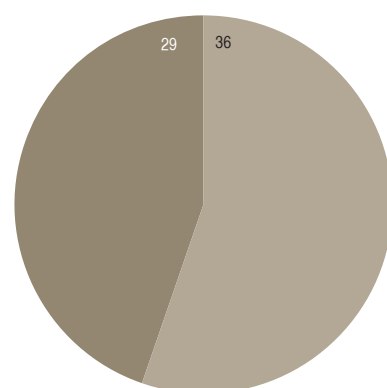
figuur 1 // De taarten geven en beeld van de herkomst van de verwijzingen in het azM en de 2 transportcentra.

Verwijzingen naar Maastricht 2008



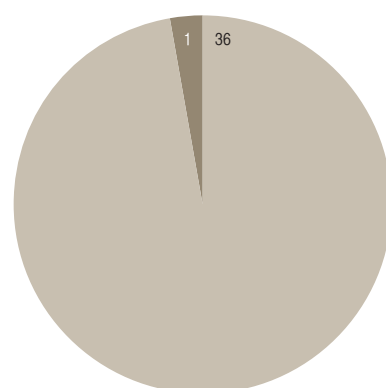
204 paren direct naar azM verwezen
20 paren uit UMCU naar azM verwezen
9 paren uit UMCG naar azM verwezen

Verwijzingen naar Utrecht 2008



36 paren direct naar UMCU verwezen
29 paren uit azM naar UMCU verwezen

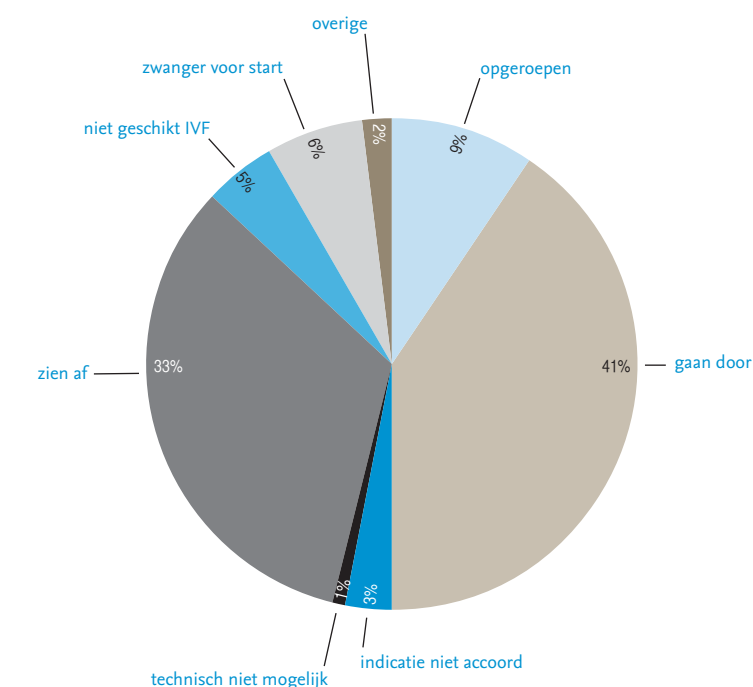
Verwijzingen naar Groningen 2008



36 paren direct naar UMCG verwezen
1 paar uit azM naar UMCG verwezen

Maastricht
Utrecht
Groningen

figuur 2 // VERVOLGTRAJECT VAN DE IN 2008 NAAR HET AZM VERWEZEN PAREN (N=276)



Verwijzingen in verband met erfelijke borstkanker

Vanwege de grote belangstelling voor embryo-selectie bij erfelijke borstkanker worden alle verwijzingen in [tabel 4](#) separaat getoond.

tabel 4 // SAMENVATTING VAN DE PGD VERWIJZINGEN IN VERBAND MET ERFELIJKE BORSTKANKER TOT EN MET 2008

Totaal aantal verwijzingen t/m 2008	32 6 voor 2008 26 na juni 2008
Type mutatie	
BRCA1	17
BRCA2	14
Familiaire borstkanker, geen mutatie BRCA gen*	1
Geslacht drager	
Vrouw drager	21
Man drager	11
Ziektegeschiedenis vrouwen	
Borstkanker gehad	4
Preventieve borstamputatie	5
Borstcontroles	12
Vervolg van de paren die verwezen werden voor PGD in verband met borstkanker	
Voorbereiding klaar, zien (voorlopig) af**	3
Lopende	13
PGD in Brussel (voor 2008)	1
Zien af	12
Afgewezen*	1
Niet meer te traceren (verwezen in 2000)	1
Opgeroepen niet verschenen	1

*Vrouw met zelf mammacarcinoom, familiair voorkomend.

Er werd geen mutatie gevonden in een van de bekende borstkankergenen. Vraag naar selectie op basis van geslacht en terugplaatsing van alleen mannelijke embryo's. De vraag is afgewezen door de werkgroep PGD azM.

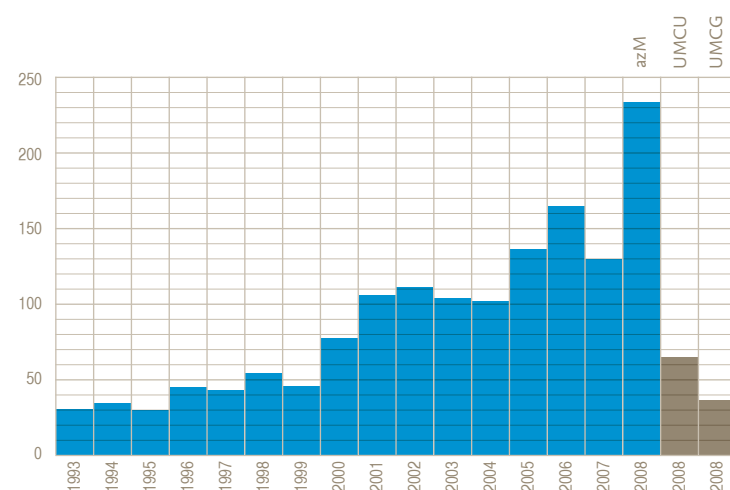
** De eerste 3 paren waarvoor PGD in verband met borstkanker werd voorbereid zagen af van PGD, nadat de (tijdrovende) voorbereiding was afgerond. Dit heeft ertoe geleid dat de werkgroepen PGD met nog meer klem een gesprek met de psycholoog of psychosociaal werkende adviseerders als onderdeel van het intake-traject PGD.

Verwijzingen voor PGD cumulatief

De eerste verwijzingen voor PGD naar het azM dateren van 1993. In totaal vonden sindsdien tot en met 2008 1458 verwijzingen plaats ([figuur 3](#)). Het aantal verwijzingen is in de loop der jaren geleidelijk gestegen en was nog nooit zo groot als in 2008. De toename in het afgelopen jaar is waarschijnlijk toe te schrijven aan de grotere bekendheid van PGD. Enerzijds komt dit door de aandacht in de media in het voorjaar en de zomer van 2008, ten gevolge van de politieke discussie over embryo-selectie. Anderzijds is de bekendheid toegenomen en de toegankelijkheid verbeterd door de samenwerking met de centra voor transport PGD in het UMCU (sinds 2007) en het UMCG (sinds 2008).

Het totaal aantal verwijzingen naar indicatie-categorie is weergegeven in [tabel 5](#) voor de periode 1993 tot en met 2002 en voor de periode 2003 tot en met 2008. Vergeleken met de eerste 10 jaar dat PGD in Nederland werd toegepast is het aandeel van paren die verwezen werden met als indicatie autosomaal dominante aandoening duidelijk toegenomen. In dit geval heeft een van de partners zelf een autosomaal dominante aandoening en daarmee een risico van 50% deze aan het nageslacht door te geven. Het aantal verwijzingen wegens een aan het X-chromosoom gebonden aandoening is afgenomen. Met name betreft dit het aantal verwijzingen vanwege het Fragiele X syndroom.

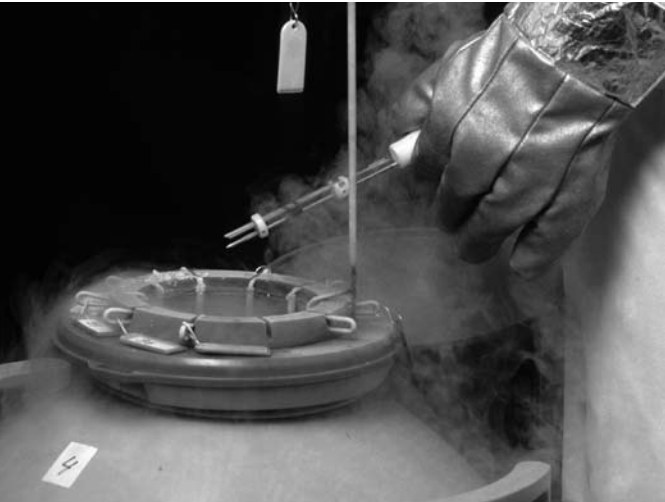
figuur 3 // AANTAL VERWIJZINGEN VOOR PGD CUMULATIEF TOT EN MET 2008 AZM EN UMCU, UMCG



highlights 2008
 [PGD voor
 erfelijke borst- en eierstokkanker
 wordt sinds de zomer van 2008
 in Nederland toegepast]

tabel 5 // INDICATIES VAN DE PAREN DIE VERWEZEN ZIJN VOOR PGD,
NAAR INDICATIECATEGORIE CUMULATIEF TOT EN MET 2008

	1993-2002 azM	% van totaal	2003-2008 azM	% van totaal	Totaal azM	UMCU*	UMCG*	Totaal Nederland
Totaal aantal paren	691		767		1458	16	27	1501
Aandoening								
Autosomaal dominant	180	26	281	37	461	6	15	482
Ziekte van Huntington	56		46		102	1	1	104
Exclusie	4		8		12			12
Myotone dystrofie	58		57		115	3	3	121
BRCA1/2			30		30		3	33
Spinocerebellaire ataxie type 3 (SCA3)	14		1		15		1	16
(Familiaire Adenomateuze) Polyposis coli (FAP)	5		11		16		1	17
Multiple endocriene neoplasie type 2a (MEN2A)	4		3		7			7
Marfan syndroom	4		19		23	1	1	25
Retinoblastoom	4		4		8			8
Tubereuze sclerose (TSC)	3		6		9			9
Neurofibromatose type 1 (NF1)	3		20		23			23
Ziekte van von Hippel Lindau	3		2		5		1	6
Hypertrofe cardiomyopathie	3				3			3
HME			4		4			4
HNPCC			4		4	1		5
HMSN			3		3			3
Aniridie			3		3			3
CADASIL			3		3			3
Osteogenesis imperfecta			3		3			3
Spastische paraplegie			3		3			3
Treacher-Collins			3		3			3
MEN1			2		2			2
Charge			2		2			2
FSHD			2		2		1	3
HCHWA-D			2		2			2
Nail-patella syndroom			2		2			2
Neurofibromatosis type 2 (NF2)	2		1		3			3
Facio-scapulo-humerale spierdystrofie			2		2			2
Diversen**	17		35		52		3	55
Autosomaal recessief	128	18	126	16	254	1	1	256
Cystische fibrose (CF)	63		22		85	1	1	87
Spinale spieratrofie type 1 of 2 (SMA I/II)	34		25		59			59
Fanconi anemie	4		2 (beide +HLA)		6			6
Beta thalassemie			4		4			4
CDG syndroom	2		4		6			6
AGS	2		3		5			5
Aicardi-Goutieres syndroom			2		2			2
ARPKD			2		2			2
Hurler syndroom			2		2			2
Ziekte van Krabbe			4		4			4
Merosine neg. Spierdystrofie			2		2			2
Omenn syndroom			2		2			2
Osteogenesis imperfecta			3		3			3
Ziekte van Pompe	2		2		4			4
Peroxisomale stoornis			3		3			3
PKU			2		2			2
Schwachmann Diamond syndroom			3		3			3
Sikkelcelanemie			4		4			4
Diversen**	21		35		56			56
Geslachtsgebonden	208	30	133	17	341	1	7	349
Fragiele X syndroom	68		36		104		2	106
Duchenne/Becker spierdystrofie	38		24		62	1	1	64



	1993-2002 azM	% van totaal	2003-2008 azM	% van totaal	Totaal azM	UMCU*	UMCG*	Totaal Nederland
Hemofilie A/B	26		22		48			48
X-gebonden mentale retardatie	16		4		20			20
X-gebonden hydrocephalie	8		3		11			11
Alport syndroom	4		2		6		1	7
Wiskott-Aldrich syndroom	4				4			4
Ziekte van Menkes	3				3			3
Retinoschisis	3				3			3
Adrenoleucodystrofie	2		5		7			7
Androgeenongevoeligheidssyndroom			3		3			3
Löwe syndroom	2				2			2
Agammaglobulinemie	2		2		4			4
Ataxie/spastische paraplegie	2				2			2
Chronisch granulomateuze ziekte	2		2		4			4
Coffin Lowry syndroom	2				2			2
FG syndroom	2				2			2
Hypofosphatemische rachitis			2		2			2
Incontinentia pigmenti			4		4			4
Myotubulaire myopathie			3		3		1	4
Ziekte van Norrie			2		2			2
Retinitis pigmentosa			3		3			3
Diversen**	24		16		50		2	52
Mitochondriële aandoening	2		13	2	15			15
Leigh syndroom			4		4			4
MELAS			6		6			6
Diversen**	2		3		5			5
Structurele chromosoomafwijkingen	163	24	207	27	370	8	4	382
Reciproke translocatie	101		148		249	8	3	261
Robertsoniaanse translocatie	42		44		86			86
Mozaïek Turner syndroom	2		2		4			4
Deletie 22q11			2		2			2
Diversen	18		11		29		1	30
Andere	10	2	7	1	17			17
Herhaalde miskramen	4		2		6			6
Herhaalde mola zwangerschappen	2		2		4			4
Bloedgroepantagonisme	2		1		3			3
Diversen	2		2		4			4
* Paren die zowel in het UMCU of UMCG als in het azM zijn gezien zijn meegeteld bij de totalen azM								
** In de categorieën diversen zijn aandoeningen opgenomen waarvoor slechts 1 paar werd verwezen.								
13 paren hadden twee indicaties voor PGD								
Reciproke translocatie man en vrouw	4							
Myotone dystrofie en robertsoniaanse translocatie vrouw	2							
Aniridie man en NF 1 vrouw	1							
BRCA1 en Noonan syndroom vrouw	1							
PKU en Down syndroom	1							
Pompe en reciproke translocatie vrouw	1							
CF en Zellweger syndroom	1							
CF en Fragiele X syndroom	1							
CF en Down syndroom	1							
HLA typing gevraagd								
Kind CML	1							
Kind Fanconi anemie	2							
Kind beta-thalassemie	3							



Indicaties voor de PGD-behandelingen 2008

HERKOMST BEHANDELDE PGD-PATIËNTEN 2008 EN PERIODE 1995-2004

TOTAAL 2008 (1995-2004)

In 2008 behandeld in:

● azM | ● UMCU | ● UMCG



In tabel 6 zijn de indicaties voor de behandelingen weergegeven per centrum. In het UMCG was in 2008 alleen transport-PGD voor FISH-indicaties mogelijk. In het azM en het UMCU was PGD voor alle indicaties mogelijk, met één uitzondering. PGD bij mitochondriële aandoeningen werd wegens de nieuwe toepassing en de complexiteit van de analyse alleen in het azM gedaan.

In 2008 was de meest voorkomende reden om een PGD-behandeling te starten dragerschap van een reciproke translocatie bij een van de aanstaande ouders (53 gestarte cycli). Deze paren hebben vaak al meerdere miskramen gehad of hebben een hoog risico op een kind met ernstige aangeboren afwijkingen ten gevolge van een ongebalanceerde chromosomale afwijking. Als de man drager is van een translocatie is er in veel

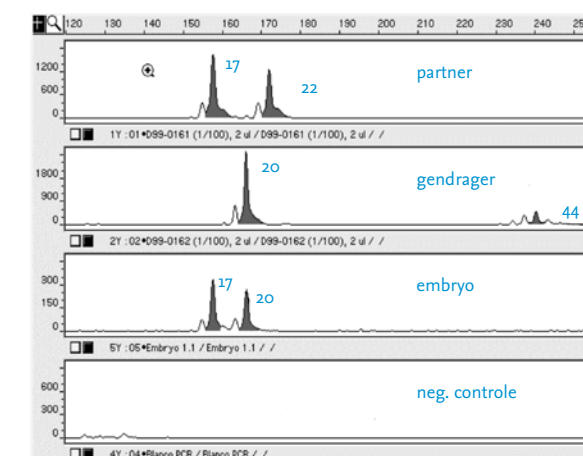
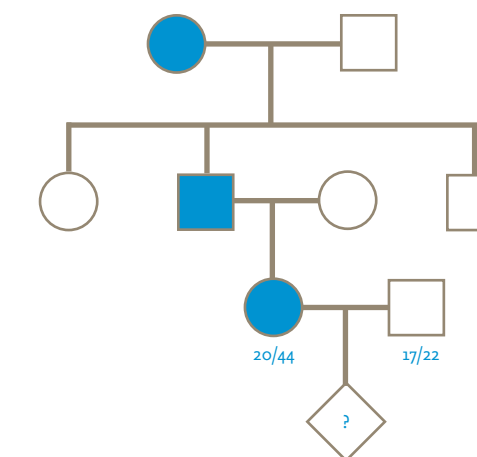
gevallen daardoor een indicatie voor medisch geassisteerde voorplanting door middel van ICSI. De achtergrond is dat dragerschap van een translocatie vaak samen gaat met oligoasthenozoöpermie (slechte zaadkwaliteit) en dientengevolge mannelijke infertiliteit. Wanneer er al een indicatie bestaat voor ICSI, ligt het voor de hand deze behandeling te combineren met PGD.

Bij de monogene aandoeningen, die meestal met de PCR-methode worden onderzocht, zijn de autosomaal dominante aandoeningen de meest voorkomende reden een PGD-cyclus te starten. In deze groep was in 2008 de ziekte van Huntington de meest voorkomende indicatie.

tabel 6 // INDICATIES VOOR GESTARTE PGD BEHANDELINGEN IN 2008, PER CENTRUM, N=145

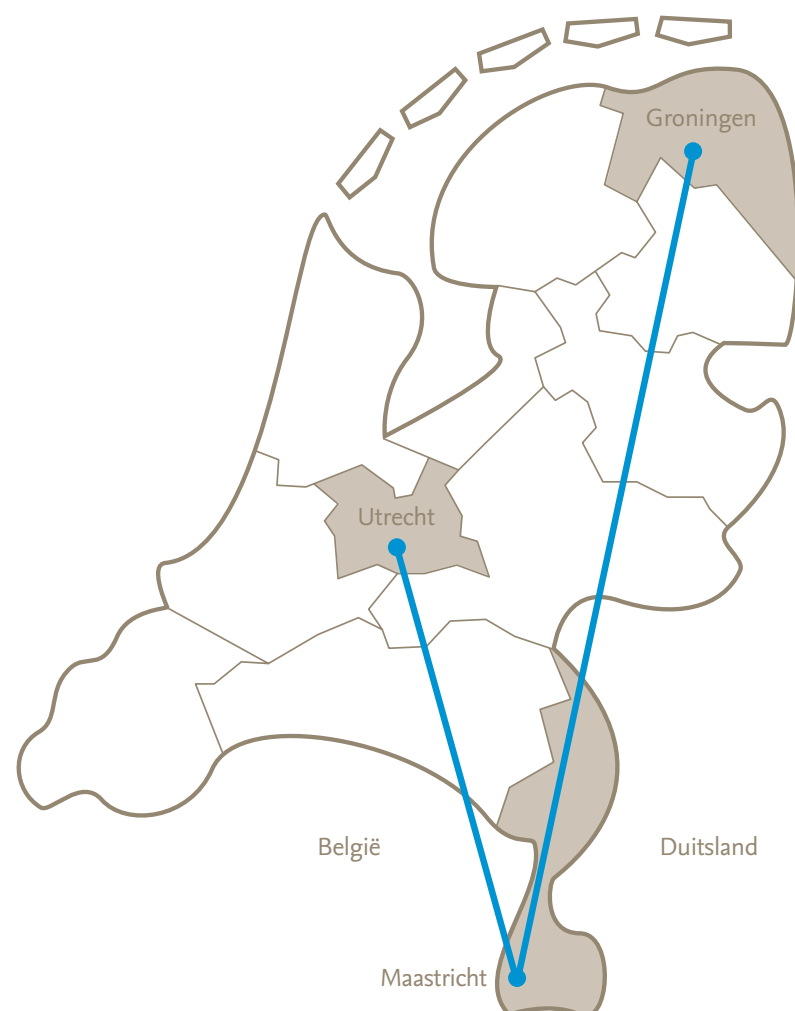
PGD-methode en indicatie naar erfmodus	Aantal patiënten	Aantal cycli	Cycli azM	Cycli UMCU	Cycli UMCG
Autosomaal dominant	22	29	20	9	
Huntington	9	13			
Myotone dystrofie	9	11			
FAP	1	2			
Nail patella syndroom	1	1			
Achondroplasie	1	1			
Marfan syndroom	1	1			
Autosomaal recessief	11	14	14		
Cystische fibrose	2	2			
Spinale spieratrofie type I/II	2	3			
AGS	2	2			
PKU	1	3			
Mucopolidose	1	2			
Wolcott-Rallison syndroom	1	1			
Congenitale ichtyosis	1	1			
X-gebonden	4	7	4	3	
Fragiele X syndroom	2	5			
Pelizaeus Merzbacher syndroom	1	1			
Incontinentia pigmenti	1	1			
Mitochondriël	1	1			
MELAS	1	1	1		
Totaal PCR	37	51	39	12	
FISH-geslachtsgebonden	17	26	9	15	2
Hemophilie A/B	7	11			
Duchenne spierdystrofie	2	3			
Androgeen ongevueligheidssyndroom	2	4			
Kegelstaafdystrofie	1	2			
Leber opticus atrofie	1	1			
Lenz syndroom	1	1			
Opitz BBB syndroom	1	1			
Hypophosphatemische rachitis	1	1			
Adrenoleucodystrofie	1	2			
FISH structurele afwijkingen	41	68	33	30	5
Reciproke translocaties vrouw drager	16	26			
Reciproke translocaties man drager	18	27			
Robertsoniaanse translocaties vrouw drager	1	4			
Robertsoniaanse translocaties man drager	5	10			
Overige man drager	1	1			
Totaal FISH	58	94	42	45	7
Totaal alle indicaties	96	145	81	57	7

STAMBOOM MET ZIEKTE VAN HUNTINGTON



De ziekte van Huntington is aanwezig in 3 generaties (grootmoeder, vader, dochter). De ziekte erft over met allel 44. Wanneer dit aan- of afwezig is bij het embryo kan worden geconcludeerd dat dit afwijkend c.q. normaal is. De analyse toont aan dat het embryo twee normale allelen zal hebben en dat daarom de ziekte afwezig zal zijn.

Resultaten 2008



In totaal werden er in 2008 in Nederland 145 PGD cycli gestart bij 95 paren, 55 in het azM, 36 in het UMCU en 4 in het UMCG (tabel 7). Er ontstonden 22 doorgaande zwangerschappen. Het zwangerschapspercentage per embryo transfer was 23,1%. Dit cijfer is in lijn met dat van voorgaande jaren. Er was geen significant verschil in percentage zwangerschappen tussen het azM en het UMCU.

Er werden in totaal 51 PGD-PCR-cycli gestart, resulterend in 45 eicelpuncties. Er werden 45 PCR-analyses gedaan op 240 embryo's. Van deze embryo's bleken er 100 niet aangedaan te zijn voor de betreffende aandoening. In 40 behandelingscycli werden één of twee embryo's in de baarmoeder geplaatst, resulterend in 12 positieve zwangerschapstesten en 10 doorgaande zwangerschappen.

Er werden in 2008 in totaal 94 PGD-FISH-cycli gestart, 78 eicelpuncties uitgevoerd. Er vond in 55 cycli een embryo transfer plaats, resulterend in 12 doorgaande zwangerschappen.

In azM

In 2008 zijn in het azM 39 PGD-PCR-cycli gestart bij 29 paren, resulterend in 36 eicelpuncties. De uit drie eicelpuncties verkregen embryo's werden allemaal ingevroren. Tevens werden er drie analyses gedaan van ingevroren embryo's (FEC) waarvan er één dateerde uit 2007. In totaal werden 202 embryo's onderzocht met behulp van PCR, waarvan er 89 niet aangedaan bleken te zijn voor de betreffende aandoening. In 34 cycli, waaronder de drie FEC's, vond transfer plaats van één of twee embryo's, resulterend in 10 positieve zwangerschapstesten en acht doorgaande zwangerschappen. Een van deze zwangerschappen was afkomstig van een FEC-cyclus.

De azM doorgaande zwangerschapspercentages, inclusief FEC's bedroegen 22,2% (8/36) per eicelpunctie en 23,5 % (8/34) per embryo transfer.

In 2008 zijn in het azM 42 FISH-cycli gestart bij 26 paren. Zeven cycli werden voortijdig afgebroken, waarvan één na de eicelpunctie. Er vonden geen FEC-cycli plaats. In ongeveer tweederde van de

cycli met embryoanalyse (23/35) werden één of twee embryo's teruggeplaatst, resulterend in vijf doorgaande zwangerschappen. De doorgaande zwangerschapspercentages bedragen aldus 13,9% (5/36) per eicelpunctie en 21,7% (5/23) per embryo transfer.

Transport-PGD in het Universitair Medisch Centrum Utrecht (UMCU)

In 2008 is een begin gemaakt met transport-PGD voor de PCR-methode in samenwerking met het UMCU. Er zijn 12 PGD-PCR-cycli gestart bij acht paren, resulterend in negen eicelpuncties en negen PGD-PCR-analyses op 37 embryo's. Van deze embryo's bleken er 11 niet aangedaan te zijn voor de betreffende aandoening. Hierdoor konden in zes cycli één of twee embryo's in de baarmoeder geplaatst worden, resulterend in twee positieve zwangerschapstesten en twee doorgaande zwangerschappen.

De doorgaande zwangerschapspercentages voor transport-PGD met het UMCU bedragen 22,2%

tabel 7 // TOTAAL AANTAL GESTARTE PGD-BEHANDLINGEN (N=145)
EN ZWANGERSCHAPSPERCENTAGES IN 2008

	PCR azM	FISH azM	Totaal azM	PCR UMCU	FISH UMCU	Totaal UMCU	FISH UMCG	Totaal PCR	Totaal FISH	Totaal Nederland
Gestarte paren	29	26	55	8	28	36	4	37	58	95
Gestarte cycli	39	42	81	12	45	57	7	51	94	145
Eicelpuncties	36	36	72	9	36	45	6	45	78	123
Cycli met transfer	34	23	57	6	29	35	3	40	55	95
Doorgaande zwangerschappen	8	5	13	2	7	9	0	10	12	22
% Zwangerschappen per eicelpunctie	22,2	13,9		22,2	20,0			22,2	15,3	17,8
% Zwangerschappen per transfer	23,5	21,7		33,3	24,1			25,0	21,8	23,1

per eicelpunctie en 33,3% per embryo transfer.

In 2008 zijn in het UMCU 45 FISH-cycli gestart bij 28 paren. Negen cycli werden voortijdig afgebroken. Er vonden geen FEC-cycli plaats. In 29 van de 36 cycli met embryoanalyse (81%) werden één of twee embryo's in de baarmoeder geplaatst, resulterend in zeven doorgaande zwangerschappen. De doorgaande zwangerschapspercentages bedragen aldus 20,0% per eicelpunctie en 24,1% per embryo transfer.

Transport-PGD in het Universitair Medisch Centrum Groningen (UMCG)

In 2008 werd de transport-PGD opgestart met het UMCG, voornamelijk alleen voor indicaties waarbij gebruik gemaakt werd van de FISH-methode. Er zijn in het UMCG zeven FISH-cycli gestart bij vier paren. Eén cyclus werd voortijdig afgebroken. Er vonden geen FEC-cycli plaats. In de helft van het aantal cycli met embryoanalyse (3/6) werden één of twee embryo's in de baarmoeder geplaatst. Dit resulteerde niet in doorgaande zwangerschappen.



highlights 2008

[**Transport-PGD
met het UMC Groningen
is in 2008 gestart**]

Aantal zwangerschappen 2008 en cumulatief



Er ontstonden in 2008 22 doorgaande zwangerschappen na PGD. Eind 2008 waren er 8 kinderen geboren uit 7 zwangerschappen (6 eenlingen, 1 tweeling). 15 Zwangerschappen waren nog gaande.
Het totaal aantal kinderen geboren na PGD sinds 1997 bedraagt 112 (tabel 8).

tabel 8 // AANTAL ZWANGERSCHAPPEN EN KINDEREN GEBOREN NA PGD IN 2008 EN CUMULATIEF

	2008	Cumulatief tot en met 2008
Aantal paren zwanger	22	112
Aantal vrouwen 2x zwanger middels PGD	3	15
Aantal zwangerschappen	25 (9 UMCU)	127 (11 UMCU)
PCR methode	12 (2 UMCU)	65 (2 UMCU)
FISH methode	13 (7 UMCU)	62 (9 UMCU)
Miskraam gehad	2	17
Biochemische zwangerschap	1	6
Ander verlies 1e trimester	1 ^{1a}	5 ^{1b}
Doorgaande zwangerschap >12 weken	22	103
Nog zwanger eenling	14	14
Nog zwanger tweeling	1	1
Totaal nog zwanger	15	15
Aantal bevallingen	7	88
Aantal kinderen geboren	8 ^{2a}	112 ^{2b}
Aantal jongens	4	39
Aantal meisjes	3	71
Aantal eenlingen geboren	6	68 ³
Aantal tweelingen geboren	1	19 ⁴
Aantal drielingen geboren	0	2 ⁵

- 1^a Eenmaal EUG = extra uterine graviditeit (buitenbaarmoederlijke zwangerschap).
- 1^b Eenmaal reductie van drielingzwangerschap naar eenlingzwangerschap, 2 embryo's teruggeplaatst.
Tweemaal aanvankelijk tweelingzwangerschap, waarvan 1 in eerste trimester niet doorgaand, verder als eenlingzwangerschap gerekend.
Eenmaal drieling op eerste echo (2 embryo's teruggeplaatst), eenling en monozygote tweeling, tweelingzwangerschap spontaan verdwenen, verder als eenlingzwangerschap.
- 2 Twee keer geslacht onbekend: 2a eenling eind 2008 geboren, nog geen bericht; 2b miskraam 16 weken van een tweeling (zie 4).
- 3 Eenmaal intro-uterien overliden van een jongen bij 37 weken, geen oorzaak gevonden.
Eenmaal aterm geboren meisje met trisomie 21, PGD geslachtsbepaling ivm Hemofilie A.

- Eenmaal aterm geboren meisje met eenzijdig gespleten lip, gehemelte gesloten.
- 4 Eenmaal aangeboren heupdysplasie bij 1 meisje, deel van een tweeling.
Eenmaal tweelingzwangerschap met daarnaast acardiacus, twee gezonde jongens geboren bij 37 weken.
Eenmaal tweelingzwangerschap, eerste kind miskraam bij 16 weken (geslacht onbekend), waarna cerclage van de cervix, tweede kind immature bevalling bij 23 weken, zoon overleden.
Eenmaal tweelingzwangerschap, 1 meisje gezond, andere meisje aangeboren afwijkingen ten gevolge van mozaïek trisomie 9.
- 5 Eenmaal drielingzwangerschap na terugplaatsing van 2 embryo's. Premature bevalling bij 32 weken, 1 doodgeboren meisje en 1 levende zoon en 1 levende dochter.
Eenmaal drielingzwangerschap na terugplaatsing van 2 embryo's. Premature bevalling bij 34 weken, 3 gezonde jongens.

Resultaten van en indicaties voor de PGD-behandelingen cumulatief

Sinds de start van de PGD in Maastricht zijn er 693 behandelingen gestart bij 399 paren. Het percentage zwangerschappen voor alle indicaties samen bedroeg 19,1 per eicelpunctie en 25,6 per embryotransfer (tabel 9). Dit verschil is te wijten aan het feit dat in een aantal gestarte cycli geen embryotransfer plaatsvindt, bijvoorbeeld omdat de behandeling voortijdig wordt afgebroken of omdat er na analyse geen embryo's zijn zonder de aandoening waarop het onderzoek was gericht. Het niet aanwezig zijn van 'gezonde' embryo's komt vooral geregeld voor bij paren die PGD ondergaan in verband met een translocatie bij een van beide partners. Dit verklaart waarom het verschil in zwangerschapspercentage per eicelpunctie vergeleken met dat per embryotransfer in de FISH-groep zo groot is.

tabel 9 // CUMULATIEF OVERZICHT TOT EN MET 2008 VAN DE GESTARTE PGD-BEHANDELINGEN EN ZWANGERSCHAPSPERCENTAGES

	PCR	FISH	Total
Gestarte paren	145	254	399
Gestarte cycli	315	378	693
Eicelpunctie	257	299	556
Cycli met embryotransfer	233	181	414
Zwangerschapstest positief	65	63	128
Hartactie positief	52	54	106
% Zwangerschappen per eicelpunctie	20,2	18,3	19,1
% Zwangerschappen per embryotransfer	22,3	29,8	25,6

In de overzichtstabellen zijn de totalen niet altijd hetzelfde. Dit heeft te maken met het feit dat een gestarte cyclus niet altijd wordt afgemaakt. Naast deze cancels zijn er ook frozen embryo cycles (FEC's). Er zijn na de behandeling nog één of meerdere embryo's overgebleven. Deze zijn ingevroren en worden een volgende cyclus ontdooid en naar de baarmoeder gebracht.

tabel 10 // CUMULATIEF OVERZICHT TOT EN MET 2008 VAN DE INDICATIES VOOR DE PGD-BEHANDELINGEN IN DE DRIE CENTRA

PGD-methode en indicatie naar erfmodus	Patiënten (n)	Cycli* (n)
PCR autosomaal dominant	84	188
Ziekte van Huntington	42	106
Myotone dystrofie	22	43
Spinocerebellaire ataxie type 3 (SCA3)	6	11
(Familiare Adenomateuze) Polyposis coli (FAP)	3	9
Marfan syndroom	3	7
Tubereuze sclerose type 1 (TSC)	1	3
CADASIL	1	1
Nail-patella syndroom	1	1
Ehlers Danlos syndroom	1	1
Hypochondroplasia	1	3
Familiare atypische multiple mole-melanoma (FAMMM)	1	1
Holoprosencephalie	1	1
Achondroplasia	1	1
PCR autosomaal recessief	44	89
Cystische fibrose (CF)	21	53
Spinale spieratrofie type 1 of 2 (SMA I/II)	11	19
Fanconi anemie	1	1
AGS	2	2
ARPKD	1	3
Ziekte van Krabbe	1	1
PKU	1	3
Tyrosine hydroxylase deficiëntie	1	1
Leigh syndroom	1	1
Metachromatische Leukodystrofie	1	2
Mucopolidose type 2	1	1
Congenitale ichtyosis	1	1
Wolcott-Rallison syndroom	1	1
PCR - Geslachtsgebonden	14	28
Fragiele X syndroom	12	26
Incontinentia pigmenti	1	1
Pelizaeus-Merzbacher syndroom	1	1
PCR - Mitochondriële aandoening	1	1
MELAS	1	1
PCR totaal	143	306
FISH - geslachtsgebonden	93	142
FISH - structurele afwijkingen	161	234
Robertsoniaanse translocaties	35	46
Reciproce translocaties	113	172
Overige	13	16
FISH totaal	254	376
Totaal PCR en FISH	397	682

*inclusief cancels, exclusief FEC's

tabel 11 // CUMULATIEF OVERZICHT TOT EN MET 2008 VAN DE INDICATIES VOOR DE PGD-BEHANDELINGEN IN HET AZM

PGD-indicatie	Patiënten (n)	Cycli* (n)
PCR - Autosomaal dominant	77	179
Ziekte van Huntington	41	105
Myotone dystrofie	17	36
Spinocerebellaire ataxie type 3 (SCA3)	6	11
(Familiare Adenomateuze) Polyposis coli (FAP)	3	9
Marfan syndroom	2	6
Tubereuze sclerose type 1 (TSC)	1	3
CADASIL	1	1
Nail-patella syndroom	1	1
Ehlers Danlos syndroom	1	1
Hypochondroplasia	1	3
Familiare atypische multiple mole-melanoma (FAMMM)	1	1
Holoprosencephalie	1	1
Achondroplasia	1	1
PCR - Autosomaal recessief	44	89
Cystische fibrose (CF)	21	53
Spinale spieratrofie type 1 of 2 (SMA I/II)	11	19
Fanconi anemie	1	1
AGS	2	2
ARPKD	1	3
Ziekte van Krabbe	1	1
PKU	1	3
Tyrosine hydroxylase deficiëntie	1	1
Leigh syndroom	1	1
Metachromatische Leukodystrofie	1	2
Mucopolidose type 2	1	1
ARCI	1	1
Wolcott-Rallison syndroom	1	1
PCR - Geslachtsgebonden	14	25
Fragiele X syndroom	11	23
Incontinentia pigmenti	1	1
Pelizaesus-Merzbacher syndroom	1	1
PCR - Mitochondriële aandoening	1	1
MELAS	1	1
PCR Totaal	136	294
FISH – geslachtsgebonden	80	122
FISH – structurele afwijkingen	128	189
Robertsoniaanse translocaties	32	42
Reciproke translocaties	84	132
Overig	12	15
FISH totaal	208	311
Totaal PCR en FISH	344	605

*inclusief cancels, exclusief FEC's

tabel 12 // CUMULATIEF OVERZICHT TOT EN MET 2008 VAN DE INDICATIES VOOR DE PGD-BEHANDELINGEN IN HET UMCU

PGD-indicatie	Patiënten (n)	Cycli* (n)
PCR – autosomaal dominant	7	9
Ziekte van Huntington	1	1
Ziekte van Huntington	5	7
Marfan syndroom	1	1
PCR – Geslachtsgebonden	1	3
Fragiele X syndroom	1	3
PCR Totaal	8	12
FISH – geslachtsgebonden	12	18
FISH – structurele afwijkingen	30	40
Robertsoniaanse translocaties	3	4
Reciproke translocaties	26	35
Overige	1	1
FISH totaal	42	58
Totaal PCR en FISH	50	70

*inclusief cancels, exclusief FEC's

tabel 13 // CUMULATIEF OVERZICHT TOT EN MET 2008 VAN DE INDICATIES VOOR DE PGD-BEHANDELINGEN IN HET UMCG

PGD-indicatie	Patiënten (n)	Cycli* (n)
PGD-indicatie		
FISH - geslachtsgebonden	1	2
FISH - structurele afwijkingen	3	5
Reciproke translocaties	3	5
FISH totaal	4	7
Totaal	4	7

*inclusief cancels, exclusief FEC's



april 1997 NRC Handelsblad

Highlights 2008

[De zwangerschapscijfers van PGD in Nederland zijn vergelijkbaar met die van de Europese registratie]

Details

van het verloop van de PGD-behandelingen

tabel 14 // OVERZICHT VAN HET VERLOOP VAN DE FISH EN PCR-CYCLI IN 2008

	PCR	FISH	Totaal
Gestarte cycli	51	94	145
Cancel	6	16	22
% Cancel	12	17	15
Eicelpuncties	45	78	123
Infertiliteits indicatie	20	35	55
IVF (aantal cycli)	-	43	43
ICSI (aantal cycli)	45	35	80
Cancel na eicelpunctie	3	1	4
Frozen cycli	3	-	3
COC's	407	884	1291
Geïnsemineerd	385	841	1226
Embryo bevrucht (2 PN)	259	528	787
% Embryo's bevrucht (2 PN)	67	63	64
Embryo's gebiopteerd (o/1/2 PN)	240	554	794
Embryobiopie gelukt	240	524	764
Embryo's analyse	193	497	690
Embryo's voor transfer	100	102	202
Embryo's teruggeplaatst	60	81	141
Cycli met embryotransfer	40	55	95
Embryo's ingevroren	12	7	19
Positieve zwangerschapstest	12	12	24
Hartactie positief	10	12	22
% Doorgaande zwangerschappen per punctie	22.2	15.4	17.9
% Doorgaande zwangerschappen per embryotransfer	25.0	21.8	23.1

tabel 15 // VERLOOP VAN DE PCR-CYCLI VOOR AUTOSOMAAL DOMINANTE AANDOENINGEN IN 2008, PER CENTRUM

	Huntington	Myotone dystrofie	Polyposis coli	Achondroplasie	Marfan syndroom	Nail patella syndroom	azM	UMCU	Totaal
Cycli	13	11	2	1	1	1	20	9	29
Cancel	1	3	-	-	-	-	1	3	4
FEC	1	-	-	-	-	-	1	-	1
Eicelpuncties	12	8	2	1	1	1	19	6	25
Gemiddelde leeftijd vrouw	28.76	30.95	31.84	32.80	nb	35.30	29.97	32.33	
Infertiel	7	1	2	-	-	-	10	3	13
ICSI	12	8	2	1	1	1	19	6	25
Cancel na eicelpunctie	1	-	1	-	-	-	2	-	2
Cycli met analyse	12	8	1	1	1	1	18	6	24
COC	124	44	18	4	5	12	171	36	207
Geïnsemineerd	115	42	18	4	5	12	160	36	196
Bevrucht (2 PN)	80	28	15	3	4	12	126	16	142
Bioptie	69	28	1	3	4	12	98	19	117
Succesvolle bioptie	69	28	1	3	4	12	98	19	117
Diagnose	58	23	1	3	2	9	86	10	96
Embryo's voor transfer	18	15	-	3	1	4	36	5	41
Embryo's teruggeplaatst	16	10	-	2	1	1	26	4	30
Cycli met embryotransfer	11	6	-	1	1	1	16	4	20
Ingevroren	-	1	-	-	-	1	1	1	2
Zwangerschapstest positief	2	2	-	1	-	-	4	1	5
Hartactie positief	2	2	-	1	-	-	4	1	5
% Doorgaande zwangerschappen per eicelpunctie	16.7	25.0	-	100	-	-	21.1	16.7	20
% Doorgaande zwangerschappen per embryotransfer	18.2	33.3	-	100	-	-	25.0	25.0	25

tabel 16 // VERLOOP VAN DE PCR-CYCLI VOOR AUTOSOMAAL RECESSIEVE AANDOENINGEN IN 2008 (DEZE WERDEN ALLEEN IN HET AZM GESTART)

	Cystic fibrose	Spinale spieratrofie	Congenitale doofheid	Phenylketonurie	Mucopolipidose	Adrenogitaal syndroom	Wolcott Rallison syndroom	Congenitale ichthyosis	Totaal azM
Cycli	2	3	-	3	2	2	1	1	14
Cancel	1	-	-	1	-	-	-	-	2
FEC	-	-	1	-	1	-	-	-	2
Eicelpuncties	1	3	-	2	2	2	1	1	12
Gemiddelde leeftijd vrouw	27.85	36.67	32.55	35.90	32.94	33.23	29.94	37.16	34.03
Infertiel	-	-	-	3	2	2	-	1	8
ICSI	1	3	-	2	2	2	1	1	12
Cancel na eicelpunctie	-	-	-	-	1	-	-	-	1
Cycli met analyse	1	3	1	2	2	2	1	1	13
COC	6	30	-	10	16	37	20	7	126
Geïnsemineerd	6	24	-	10	16	36	20	7	119
Bevrucht (2 PN)	2	15	-	6	12	20	15	3	73
Bioptie	3	14	4	8	9	25	17	2	82
Succesvolle bioptie	3	14	4	8	9	25	17	2	82
Diagnose	1	11	4	7	8	19	12	2	64
Embryo's voor transfer	1	10	3	3	7	9	6	2	41
Embryo's teruggeplaatst	1	6	2	2	2	4	2	1	20
Cycli met embryotransfer	1	3	1	2	2	2	1	1	13
Ingevroren	-	-	-	-	3	3	-	-	6
Zwangerschapstest positief	-	2	1	-	-	1	1	-	5
Hartactie positief	-	1	1	-	-	1	-	-	3
% Doorgaande zwangerschappen per eicelpunctie	-	33.3	100	-	-	50.0	-	-	25.0
% Doorgaande zwangerschappen per embryotransfer	-	33.3	100	-	-	50.0	-	-	23.1

tabel 17 // VERLOOP VAN DE PCR-CYCLI VOOR GESLACHTSGEBONDEN EN MITOCHONDRIELE AANDOENINGEN IN 2008, PER CENTRUM

	Geslachtsgebonden						Mitochondrieel
	Fragiele X syndroom	Pelizaeus Merzbacher syndroom	Incontinentia pigmenti	azM	UMCU	Totaal	MELAS azM
Cycli	5	1	1	4	3	7	1
Cancel	-	-	-	-	-	-	-
FEC	-	-	-	-	-	-	-
Eicelpuncties	5	1	1	4	3	7	1
Gemiddelde leeftijd vrouw	32.43	30.28	36.08	32.80	33	32.90	36.48
Infertiel	2	-	-	2	3	5	-
ICSI	5	1	1	4	3	7	1
Cancel na eicelpunctie	-	-	-	-	-	-	-
Cycli met analyse	5	1	1	4	3	7	1
COC	43	4	19	38	28	66	8
Geïnsemineerd	43	3	19	37	28	65	5
Bevrucht (2 PN)	24	3	15	24	18	42	2
Bioptie	24	3	12	21	18	39	2
Succesvolle bioptie	24	3	12	21	18	39	2
Diagnose	17	3	11	19	12	31	2
Embryo's voor transfer	9	2	6	11	6	17	1
Embryo's teruggeplaatst	6	1	2	6	3	9	1
Cycli met embryotransfer	4	1	1	4	2	6	1
Ingevroren	3	0	1	1	3	4	0
Zwangerschapstest positief	1	0	1	1	1	2	0
Hartactie positief	1	0	1	1	1	2	0
% Doorgaande zwangerschappen per eicelpunctie	20.0	0	100	25.0	33.3	28.5	0
% Doorgaande zwangerschappen per embryotransfer	25.0	0	100	25.0	50.0	33.3	0

tabel 18 // VERLOOP VAN DE FISH-CYCLI VOOR STRUCTURELE CHROMOSOMAFWIJINGEN EN GESLACHTSGBONDEN AANDOENINGEN IN 2008, PER CENTRUM

	Robertsoniaanse translocaties		Reciproke translocaties			Overige		Geslachtsgebonden aandoeningen			
	azM	UMCU	azM	UMCU	UMCG	UMCU	Totaal	azM	UMCU	UMCG	Totaal
Gestarte cycli	11	3	22	26	5	1	68	9	15	2	26
Aantal patiënten	4	2	15	17	3	1	42	7	8	1	16
Cancel	1	-	5	6	1	-	13	-	3	-	3
Eicelpuncties	10	3	17	20	4	1	55	9	12	2	23
Cancel na punctie	-	-	-	-	-	-	-	1	-	-	1
Froze cycli	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Embryo's voor transfer	15	4	8	21	2	-	50	12	17	2	31
Cycli met embriotransfer	9	2	6	16	2	-	35	8	11	1	20
Embryo's ingevroren	-	1	-	2	-	-	3	2	2	-	4
Zwangerschapstest positief	-	-	2	7	-	-	9	3	-	-	3
Hartactie positief	-	-	2	7	-	-	9	3	-	-	3
% Doorgaande zwangerschappen per eicelpunctie	-	-	11.8	35.0	-	-	16.4	33.3	-	-	13.0
% Doorgaande zwangerschappen per transfer	-	-	33.3	43.8	-	-	25.7	37.5	-	-	15.0

tabel 19 // DETAILS PGD VOOR STRUCTURELE CHROMOSOM-AFWIJINGEN IN 2008

	Aantal cycli		Aantal cycli
Maternale indicatie		Paternale indicatie	
Robertsoniaanse translocatie	4	Robertsoniaanse translocatie	10
45,XX,der(13;14)(q10;q10)	4	45,XY,der(13;14)(q10;q10)	8
		45,XY,der(13;22)(q10;q10)	1
		45,XY,der(14;21)(q10;q10)	1
Reciproke translocatie	26	Reciproke translocatie	27
46,XX,t(1;21)(q31;q10)	2	46,XY,t(2;13)(p25.1;q14.1)	1
46,XX,ish t(10;22)(qter;qter)	2	46,XY,t(10;14)(q26.3;q32.1)	2
46,XX,t(18;22)(p11.2;p12)	1	46,XY,t(1;5)(p11;p11)	2
46,XX,t(10;14)(q26.3;q32.1)	3	46,XY,t(1;9)(p23.3;q34.1)	1
46,XX,t(1;14)(p32.1;q24.3)	2	46,XY,t(3;16)(p25;q22)	3
46,XX,t(3;5)(p24.2;q33)	1	46,XY,t(7;16)(q22;q22)/ 46,XY moz [29][11]	2
46,XX,t(5;6)(p12;q21)	2	46,XY,t(3;10)(q13.2;q26.3)	1
46,XX,t(1;9)(q43;q22.3)	1	46,XY,t(1;4)(p36.1;p16.1)	1
46,XX,t(1;8)(q42.1;q24.3)	2	46,XY,t(5;22)(q26.1;q11.2)	1
46,XX,t(4;10)(q31.1;q11.2)	2	46,XY,t(8;11)(q24.1;q23.3)	2
46,XX,t(4;7)(q33;q34)	1	46,XY,t(11;22)(q23;q11.2)	2
46,X,t(X;20)(q13.1;q13.1)	1	46,XY,t(5;18)(p13.3;p11.3)	2
46,XX,t(8;15)(q13.3;q26.2)	1	46,XY,t(4;13)(q25;q14.3)	2
46,XX,t(5;10)(q11.2;q21.1)	2	46,XY,t(16;19)(q11.1;p13.3)	2
46,XX,t(2;18)(q31.1;q23)	2	46,XY,t(1;22)(q32;p13)	1
46,XX,t(11;14)(q14;q3?)	1	46,XY,t(18;20)(q23;p13)	1
		46,XY,t(7;12)(p15.1;q24.1)	1
		46,XY,t(5;11)(q35.1;q24.2)	1
Totaal	30	Overig	1
		46,XY,inv(6)(p23;q21)	1
		Totaal	30

tabel 20 // CUMULATIEF OVERZICHT TOT EN MET 2008 VAN HET VERLOOP VAN DE FISH EN PCR-CYCLI

	PCR	FISH	Totaal
Cycli	315	378	693
Cancel	58	79	137
FEC	14	5	19
Eicelpuncties	257	299	556
Infertiel	49	104	153
ICSI	257	295	552
Cancel na eicelpunctie	10	24	34
Cycli met analyse	261	271	532
COC	2841	3379	6220
Geïnsemineerd	2573	3216	5789
Bevrucht (2 PN)	1718	2118	3836
Biopatie	1544	2142	3686
Succesvolle biopatie	1537	2064	3601
Diagnose	1334	1998	3332
Embryo's voor embriotransfer	732	447	1179
Embryo's teruggeplaatst	414	316	730
Cycli met embriotransfer	233	181	414
Ingevroren	35	46	81
Zwangerschapstest positief	65	63	128
Hartactie positief	52	54	106
% doorgaande zwangerschappen per eicelpunctie	20.2	18.3	19.1
% doorgaande zwangerschappen per embriotransfer	22.3	29.8	25.6

tabel 21 // CUMULATIEF OVERZICHT TOT EN MET 2008 VAN DE PCR-CYCLI VOOR AUTOSOMAAL DOMINANTE AANDOENINGEN, PER CENTRUM

	Huntington	Myotone dystrofie	Spino Cerebellaire ataxie III	Polyposis coli	Marfan syndroom	Tuberuze sclerose I	Hypochondroplasia	Achondroplasia	Nail Patella syndroom	CADASIL	Holoprosencephalie	FAMMM	Ehlers Danlos IV	azM	UMCU	Totaal
Cycli	107	43	11	10	8	3	3	1	1	1	1	1	1	182	9	191
Cancel	22	11	1	2	-	-	-	-	-	-	-	-	-	33	3	36
FEC	1	-	-	2	2	-	-	-	-	-	-	-	-	5	-	5
Eicelpuncties	85	32	10	8	8	3	3	1	1	1	1	1	1	149	6	155
Gemiddelde leeftijd vrouw	31.33	33.93	30.37	31.95	33.67	29.97	36.94	32.80	35.30	23.42	32.93	31.82	31.57	31.97	nb	nb
Infertiel	25	4	-	3	1	-	-	-	-	-	-	-	-	33	nb	nb
ICSI	85	32	10	8	8	3	3	1	1	1	1	1	1	149	6	155
Cancel na eicelpunctie	1	-	-	2	1	-	-	-	-	-	-	-	-	4	-	4
Cycli met analyse	85	32	10	8	9	3	3	1	1	1	1	1	1	150	6	156
COC	921	319	101	122	106	50	15	4	12	18	6	21	12	1671	36	1707
Geïnsemineerd	832	280	90	119	102	41	14	4	12	16	6	20	9	1509	36	1545
Bevrucht (2 PN)	558	198	66	89	65	22	11	3	12	9	5	14	6	1042	16	1058
Biopatie	527	178	62	48	59	20	12	3	12	8	5	13	6	934	19	953
Succesvolle biopatie	525	178	62	47	59	20	12	3	12	8	5	13	6	931	19	950
Diagnose	457	159	59	40	47	19	12	3	9	6	4	12	6	823	10	833
Embryo's voor embriotransfer	207	83	35	17	20	5	4	3	4	1	2	6	2	384	5	389
Embryo's teruggeplaatst	134	51	19	11	12	4	4	2	1	1	2	2	2	241	4	245
Cycli met embriotransfer	76	29	10	6	7	2	3	1	1	1	1	1	1	135	4	139
Ingevroren	5	1	5	1	-	-	-	-	1	-	-	4	-	16	1	17
Zwangerschapstest positief	22	5	5	2	-	-	1	1	-	-	1	-	1	37	1	38
Hartactie positief	19	4	4	1	-	-	-	1	-	-	1	-	1	30	1	31
% doorgaande zwangerschappen per eicelpunctie	22.4	12.5	50	12.5	-	-	-	100	-	-	100	-	100	20.1	16.7	20
% doorgaande zwangerschappen per embriotransfer	25	13.7	40	16.6				100			100		100	22.2	25	22.3

tabel 22 // CUMULATIEF OVERZICHT TOT EN MET 2008 VAN DE PCR-CYCLI VOOR AUTOSOMAAL RECESSIEVE AANDOENINGEN, PER CENTRUM

	Cystische fibrose	Spinale spieratrofie	Mucopolipidose	Fanconi anaemie	Tyrosine Hydroxylase deficiëntie	Polycysteuze nierziekte	Leigh syndroom	Metachromatische leucodystrofie	Congenitale doofheid	Ziekte van Krabbe	Adrenogenitaal syndroom	Phenylketonurie	Wolcott-Rallison syndroom	Congenitale ichtyosis	Totaal azM
Cycli	55	19	2	1	1	3	3	2	1	1	2	3	1	1	95
Cancel	14	2	-	-	1	-	1	-	-	-	-	1	-	-	19
FEC	3	-	1	-	-	-	2	-	2	-	-	-	-	-	8
Eicelpuncties	41	17	2	1	-	3	2	2	1	1	2	2	1	1	76
Gemiddelde leeftijd vrouw	32,75	34,51	32,94	27,43	33,95	34,41	26,44	38,06	31,95	35,72	33,23	35,90	29,94	37,16	33,02
Infertiel	1	1	2	-	-	-	-	1	1	-	2	3	-	1	12
ICSI	41	17	2	1	-	3	2	2	1	1	2	2	1	1	76
Cancel na eicelpunctie	2	0	1	-	-	-	1	-	1	-	-	-	-	-	5
Cycli met analyse	42	17	2	1	-	3	3	2	2	1	2	2	1	1	79
COC	529	174	16	3	-	22	26	28	23	14	37	10	20	7	919
Geïnsemineerd	485	146	16	3	-	17	32	24	21	13	36	10	20	7	830
Bevrucht (2 PN)	309	92	12	1	-	13	27	18	12	10	20	6	15	3	538
Bioptie	264	86	9	1	-	12	17	17	8	11	25	8	17	2	477
Succesvolle bioptie	262	85	9	1	-	12	17	17	8	11	25	8	17	2	474
Diagnose	236	62	8	1	-	10	15	15	8	9	19	7	12	2	404
Embryo's voor embryotransfer	176	51	7	1	-	7	12	13	5	7	9	3	6	2	299
Embryo's teruggeplaatst	78	30	2	1	-	5	6	4	4	2	4	2	2	1	141
Cycli met embryotransfer	40	16	2	1	-	3	3	2	2	1	2	2	1	1	76
Ingevroren	2	1	3	-	-	-	-	-	-	4	3	-	-	-	13
Zwangerschapstest positief	6	8	-	1	-	-	2	1	1	1	1	-	1	-	22
Hartactie positief	5	6	-	1	-	-	-	-	1	1	1	-	-	-	16
% doorgaande zwangerschappen per eicelpunctie	12,2	35,3	-	100	-	-	-	50	100	100	50	-	-	-	21
% doorgaande zwangerschappen per embryotransfer	12,5	37,5	-	100	-	-	-	50	100	100	50	-	-	-	21

tabel 23 // CUMULATIEF OVERZICHT TOT EN MET 2008 VAN DE PCR-CYCLI VOOR GESLACHTS- EN MITOCHONDRIELE AANDOENINGEN, PER CENTRUM

	Geslachtsgebonden						Mitochondrieel
	Fragiele X syndroom	Pelizaeus Merzbacher syndroom	Incontinentia pigmenti	azM	UMCU	Totaal	
Cycli	26	1	1	25	3	28	1
Cancel	3	-	-	3	-	3	-
FEC	1	-	-	1	-	1	-
Eicelpuncties	23	1	1	22	3	25	1
Gemiddelde leeftijd vrouw	32,96	30,28	36,08	32,97	nb	nb	36,48
Infertiel	4	-	-	4	nb	4	1
ICSI	23	1	1	22	3	25	1
Cancel na eicelpunctie	1	-	-	1	-	1	-
Cycli met analyse	23	1	1	22	3	25	1
COC	184	4	19	179	28	207	8
Geïnsemineerd	171	3	19	165	28	193	5
Bevrucht (2 PN)	102	3	15	102	18	120	2
Bioptie	97	3	12	94	18	112	2
Succesvolle bioptie	96	3	12	93	18	111	2
Diagnose	81	3	11	83	12	95	2
Embryo's voor embryotransfer	35	2	6	37	6	43	1
Embryo's teruggeplaatst	24	1	2	24	3	27	1
Cycli met embryotransfer	15	1	1	15	2	17	1
Ingevroren	4	0	1	2	3	5	0
Zwangerschapstest positief	4	0	1	4	1	5	0
Hartactie positief	4	0	1	4	1	5	0
% doorgaande zwangerschappen per eicelpunctie	17,4	0	100	18,2	33,3	20	0
% doorgaande zwangerschappen per embryotransfer	26,6	0	100	26,6	50	29,4	0

tabel 24 // CUMULATIEF OVERZICHT TOT EN MET 2008 VAN DE FISH-CYCLI VOOR GESLACHTS- EN MITOCHONDRIELE AANDOENINGEN, PER CENTRUM

	azM	UMCU	UMCG	Totaal
Cycli	125	18	2	145
Cancel	33	3	-	36
FEC	3	-	-	3
Eicelpuncties	92	15	2	109
Gemiddelde leeftijd vrouw	33,49	nb	26,45	nb
Infertiel	21	3	2	26
ICSI	21	3	2	26
Cancel na eicelpunctie	10	-	-	10
Cycli met analyse	82	15	2	99
COC	1002	176	18	1196
Geïnsemineerd	966	176	15	1157
Bevrucht (2 PN)	956	101	9	1066
Bioptie	667	99	12	778
Succesvolle bioptie	639	94	11	744
Diagnose	625	90	11	726
Embryo's voor embryotransfer	216	27	2	245
Embryo's teruggeplaatst	128	20	2	150
Cycli met embryotransfer	77	13	1	91
Ingevroren	32	2	-	34
Zwangerschapstest positief	28	-	-	28
Hartactie positief	25	-	-	25
% doorgaande zwangerschappen per eicelpunctie	27,1	0	0	23
% doorgaande zwangerschappen per embryotransfer	32,5	0	0	27,5

tabel 25 // CUMULATIEF OVERZICHT TOT EN MET 2008 VAN DE FISH-CYCLI VOOR STRUCTURELE CHROMOSOMAFWIJINGEN, PER CENTRUM

	Robertsoniaanse translocaties			Reciproke translocaties			Overige		azM Totaal	UMCU Totaal	UMCG Totaal	Totaal
	azM	UMCU		azM	UMCU	UMCG	azM	UMCU				
Cycli	42	4		135	35	5	11	1	188	40	5	233
Cancel	4	0		30	8	1	-	0	34	8	1	43
FEC	-	-		5	-	-	-	-	5	-	-	5
Eicelpuncties	38	4		105	27	4	11	1	154	32	4	190
Gemiddelde leeftijd vrouw	-	nb		-	nb	31,05	-	nb	32,85	nb	31,05	nb
Infertiel	-	3		-	5	1	-	1	68	9	1	78
ICSI	-	3		-	5	1	-	1	68	9	1	78
Cancel na eicelpunctie	1	-		5	-	-	1	-	7	-	-	7
Cycli met analyse	37	4		100	27	4	10	1	147	32	4	183
COC	-	32		-	339	40	-	10	1762	381	40	2183
Geïnsemineerd	-	31		-	325	40	-	10	1653	366	40	2059
Bevrucht (2 PN)	-	21		-	197	30	-	4	1100	222	30	1352
Bioptie	-	22		-	210	30	-	4	1098	236	30	1364
Succesvolle bioptie	-	20		-	194	29	-	3	1074	217	29	1320
Diagnose	-	20		-	182	27	-	3	1040	205	27	1272
Embryo's voor embryotransfer	-	8		-	31	2	-	-	161	39	2	202
Embryo's teruggeplaatst	47	6		68	25	2	15	-	130	31	2	163
Cycli met embryotransfer	7	3		49	20	2	9	-	65	23	2	90
Ingevroren	8	nb		2	nb	-	1	nb	11	nb	-	11
Zwangerschapstest positief	5	1		14	9	-	4	-	23	10	-	33
Hartactie positief	5	1		11	8	-	4	-	20	9	-	29
% doorgaande zwangerschappen per eicelpunctie	13,2	25,0		10,5	29,6	0	36,4	0	13,0	28,1	0	15,3
% doorgaande zwangerschappen per embryotransfer	71,4	33,3		22,4	40	0	44,4	0	30,1	39,1	0	32,2

Leden werkgroepen

PGD azM, UMCU en UMCG

azM

Dr. Y. Arens *klinisch geneticus, afdeling Klinische Genetica*
 Drs. A. Bredenoord *ethicus, Vakgroep Metamedica UM*
 Dr. E. Coonen *klinisch embryoloog, Centrum voor Voortplantings-
geneeskunde*
 Dr. C. de Die-Smulders *klinisch geneticus, medisch coördinator
PGD, afdeling Klinische Genetica*
 J. Dreesen *klinisch genetisch laboratorium assistent, afdeling
Klinische Genetica*
 M. Drüsedau *analiste, afdeling Klinische Genetica*
 Dr. J. Dumoulin *klinisch embryoloog, Centrum voor Voortplantings-
geneeskunde*
 Dr. G. Dunselman *gynaecoloog, Centrum voor Voortplantings-
geneeskunde*
 Dr. J. Engelen *cytogeneticus, afdeling Klinische Genetica*
 Prof. dr. J. Evers *gynaecoloog, voorzitter werkgroep PGD azM*

Prof. dr. J. Geraedts *anthropogeneticus, afdeling Klinische Genetica*
 Dr. T. Gijsen *gynaecoloog, Centrum voor Voortplantingsgeneeskunde*
 Drs. N. Muntjewerff *PGD-arts, afdeling Klinische Genetica*
 Drs. M. van Rij *PGD-arts, afdeling Klinische Genetica*
 Dr. H. Smeets *klinisch moleculair geneticus, afdeling Klinische
Genetica*
 S. Spiertz *analiste, afdeling Klinische Genetica*
 Prof. dr. G. de Wert *ethicus, Vakgroep Metamedica UM*

UMCU

Dr. E. Baart *klinisch embryoloog, Voortplantingsgeneeskunde (tot
1-11-2008)*
 Mevr. T. Brouwer *maatschappelijk werkster, Biomedische genetica*
 Prof. dr. B. Fauser *gynaecoloog, Voortplantingsgeneeskunde*
 Dr. D. Gutknecht *klinisch embryoloog, Voortplantingsgeneeskunde*
 Dr. P. Kastrop *klinisch embryoloog, Voortplantingsgeneeskunde*
 Drs. Y. Koot *fertiliteitsarts, Voortplantingsgeneeskunde*
 Drs. K. Lichtenbelt *klinisch geneticus, Biomedische genetica*
 Prof. dr N. Macklon *gynaecoloog, Voortplantingsgeneeskunde*
 Dr. G. Page-Christiaens *gynaecoloog, prenatale diagnostiek,
medisch coördinator PGD UMCU*
 Drs. M. Sterrenburg *fertiliteitsarts, voortplantingsgeneeskunde*
 Drs. C. van der Sijs-Bos *klinisch geneticus, Biomedische genetica*
 Dr. S. Weima *klinisch embryoloog, Voortplantingsgeneeskunde*

UMCG

Drs. E. Dul *IVF-arts, afdeling Voortplantingsgeneeskunde*
 Dr. J. van Echten-Arends *klinisch embryoloog, afdeling Voort-
plantingsgeneeskunde*
 Prof. dr. J.A. Land *gynaecoloog, gynaecoloog, afdeling Voort-
plantingsgeneeskunde*
 Dr. C. van Ravenswaaij-Arts *klinisch geneticus, afdeling Genetica,
medisch coördinator PGD UMCG*
 Mw. T. Tijmstra *maatschappelijk werkster, afdeling Genetica*

Bovenste rij van links naar rechts
 Natasja Theusink
 prof. Jolande Land
 Klaske Lok
 Harma Spakman

Onderste rij van links naar rechts
 dr. Conny van Ravenswaaij
 drs. Elsbeth Dul
 dr. Jannie van Echten



Van links naar rechts
 drs. Nienke Muntjewerff
 drs. Ewka Nelissen
 drs. Maartje van Rij
 drs. Aischa de Graaf
 dr. John Dumoulin
 dr. Christine de Die-Smulders
 prof. dr. Hans Evers
 dr. Tanja Gijsen
 prof. dr. Guido de Wert
 Sabrina Spiertz
 prof. dr. Joep Geraedts
 Jos Dreesen
 Marian Drüsedau
 dr. Yvonne Arens

Niet aanwezig
 drs. Annelien Bredenoord
 dr. Edith Coonen
 dr. Gerard Dunselman
 dr. John Engelen
 dr. Bert Smeets



Universitair Medisch Centrum
Utrecht



Van links naar rechts
 Heidi Stuijver
 drs. Yvonne Koot
 Truus Hoeijmakers
 dr. Lieve Page-Christiaens
 drs. Monique Sterrenburg
 dr. Dagmar Gutknecht
 dr. Madelon Meijer-Hoogveen
 prof. dr. Nick Macklon

Niet aanwezig
 prof. Bart Fauser
 drs. Klaske Lichtenbelt
 Titia Brouwer
 dr. Sjerp Weima
 Anneke de Vreeden
 Erna Italiaander-Kwakkel
 drs. Annelien Bredenoord

Lezingen op uitnodiging in 2008

Christine de Die-Smulders *Preimplantation genetic diagnosis for Huntington disease in the Netherlands. Meeting of the Euro-HD working Group Genetic testing/Genetic counseling. Leuven, mei 2008.* ---

Joep Geraedts *Geneeskunde en reproductie, kiezen voor kunst? Bioscience Showtime, Lunteren. 18 januari 2008.* ---

Joep Geraedts *Genetisch onderzoek voor de geboorte. Bioscience Showtime, Lunteren. 18 januari 2008.* ---

Joep Geraedts *Genetisch onderzoek: mag alles wat kan? Kanne, België. 18 januari 2008.* ---

Joep Geraedts *The interface between assisted reproductive technologies and genetics. Malmö, Zweden. 9 februari 2008.* ---

Joep Geraedts *The incidence of chromosome abnormalities between implantation and birth. Reinier de Graaf symposium, Groningen. 14 maart 2008.* ---

Joep Geraedts *Genetisch onderzoek: mag alles wat kan? Oecumenisch samenwerkende groep, Sittard. 7 april 2008.* ---

Joep Geraedts *Molecular profiling of ART, a challenge for the future. ALPHA symposium, Istanbul, Turkije. 2 mei 2008.* ---

Joep Geraedts *Opening Address. Annual Meeting ESHRE. Barcelona, Spanje. 6 juli 2008.* ---

Joep Geraedts *Introduction. IUI symposium. Capri. 3 september 2008.* ---

Joep Geraedts *MANipulation: man made evolution of the human species. Bologna. 3 september 2008.* ---

Joep Geraedts *Samenwerken in netwerken. NVKC symposium, Utrecht. 11 september 2008.* ---

Joep Geraedts *PGD. Cliëntenraad Academische Ziekenhuizen, Utrecht. 12 september 2008.* ---

Joep Geraedts *Kinderwens en PGD. Nederlandse Federatie van Kankerpatiëntenorganisaties, Utrecht. 27 september 2008.* ---

Joep Geraedts *PGD. Bezoek PvdA-fractie aan azM, Maastricht. 27 oktober 2008.* ---

Joep Geraedts *The future development of PGD. American Society for Reproductive Medicine, San Francisco, 10 november 2008* ---

Joep Geraedts *The role of genetics. WHO, Geneve. 2 december 2008.* ---

Joep Geraedts *Embryoselection. University College Utrecht. 10 december 2008.* ---

Jos Dreesen *PGD stand van zaken nu, en ontwikkelingen voor de toekomst. IPN (IVF paramedicals Nederland) Oss, 20 november 2008* ---

Monique Sterrenburg *Transport-PGD in the Netherlands. ESHRE consortium meeting, Barcelona, 5 juli 2008* ---

Monique Sterrenburg *Transport-PGD in Nederland. PAOG cursus kindergeneeskunde. 8 oktober 2008* ---

Publicaties 2008

Bredenoord AL, Pennings G, Smeets HJ, de Wert G. *Dealing with uncertainties: ethics of prenatal diagnosis and preimplantation genetic diagnosis to prevent mitochondrial disorders. Hum Reprod Update. 2008 Jan-Feb;14(1):83-94. Review.* ---

Bredenoord AL, Pennings G, de Wert G. *Ooplasmic and nuclear transfer to prevent mitochondrial DNA disorders: conceptual and normative issues. Hum Reprod Update. 2008 Nov-Dec;14(6):669-78. Review.* ---

Bredenoord AL, Dondorp W, Pennings G, De Die-Smulders CE, De Wert G. *PGD to reduce reproductive risk: the case of mitochondrial DNA disorders. Hum Reprod. 2008 Nov;23(11):2392-401.* ---

De Die-Smulders CE, Land JA, Page-Christiaens GC, Evers JL. *Examples of preimplantation genetic diagnosis versus prenatal diagnosis in carriers of genetic abnormalities: advantages and disadvantages. Ned Tijdschr Geneesk. 2008 Jul 5;152(27):3545.* ---

De Die-Smulders C, Gijsen T, Tjan-Heijnen V. *IVF en PGD bij vrouwen met een genetische aandoening. VAMP, magazine voor vrouwelijke artsen 2008 ;37:12-15.* ---

De Die-Smulders C. *Een paar met translocatie en wens voor preimplantatie genetische diagnostiek. In: Leschot, N.J., Willems, D.J. (red.). Probleemgeoriënteerd denken in de genetica in klinisch en ethisch perspectief. De Tijdstroom.* ---

De Die-Smulders C, Schrander-Stumpel C. *PGD: nood is de indicatie. VAMP, magazine voor vrouwelijke artsen 2008 ;36(juli):5-8.* ---

Dreesen J, Drüsedau M, Smeets H, de Die-Smulders C, Coonen E, Dumoulin J, Gielen M, Evers J, Herbergs J, Geraedts J. *Validation of preimplantation genetic diagnosis by PCR analysis: genotype comparison of the blastomere and corresponding embryo, implications for clinical practice. Mol Hum Reprod. 2008 Oct;14(10):573-9.* ---

Niermeijer MF, de Die-Smulders CE, Page-Christiaens GC, de Wert GM. *Genetic cancer syndromes and reproductive choice: dialogue between parents and politicians on preimplantation genetic diagnosis. Ned Tijdschr Geneesk. 2008 Jul 5;152(27):1503-6.* ---

Harper J, Sermon K, Geraedts J, Vesela K, Harton G, Thornhill A, Pehlivan T, Fiorentino F, SenGupta S, de Die-Smulders C, Magli C, Moutou C, Wilton L. *What next for preimplantation genetic screening? Hum Reprod. 2008 Mar;23(3):478-80.* ---

Harper JC, de Die-Smulders C, Goossens V, Harton G, Moutou C, Repping S, Scriven PN, SenGupta S, Traeger-Synodinos J, Van Rij MC, Viville S, Wilton L, Sermon KD. *ESHRE PGD consortium data collection VII: cycles from January to December 2004 with pregnancy follow-up to October 2005. Hum Reprod. 2008 Apr;23(4):741-55.* ---

Van Montfoort AP, Geraedts JP, Dumoulin JC, Stassen AP, Evers JL, Ayoubi TA. *Differential gene expression in cumulus cells as a prognostic indicator of embryo viability: a microarray analysis. Mol Hum Reprod. 2008 Mar;14(3):157-68.* ---

Van Rij M, De Die-Smulders C. *Pre-implantatie genetische diagnostiek bij erfelijke borstkanker. Oncologica 2008; 25 (3): 10-13.* ---

Gebruikte afkortingen

azM	academisch ziekenhuis Maastricht
BRCA	Breastcancer
CCMO	Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek
CEQA	Cytogenetics European Quality Assessment
ESHRE	European Society for Human Reproduction and Embryology
ET	Embryoterugplaatsing
EQA	External Quality Assessment
FAMMM	Familiare Atypische multiple mole-melanoma
FEC	Frozen Embryo Cycle
FET	Frozen Embryo Transfer
FISH	Fluorescentie in situ hybridisatie
FSH	Follikel Stimulerend hormoon
GR	Gezondheidsraad
hCG	Humaan Chorion Gonadotrofine
HLA	Human Leucocyte Antigen
ICSI	Intracytoplasmatische sperma injectie
IVF	In vitro fertilisatie
KEMO	Kerncommissie Ethiek Medisch Onderzoek
ME(T)C	Medisch Ethische (Toetsings) Commissie
NFK	Nederlandse Federatie van Kankerpatiëntenverenigingen
NWO	Nederlandse Organisatie voor Wetenschappelijk Onderzoek
PCR	Polymerase chain reaction
PGD	Preimplantatie Genetische Diagnostiek
REF	Reproductieve endocrinologie en fertiliteit
UKNEQAS	UK National External Quality Assessment Scheme
UMCG	Universitair Medisch Centrum Groningen
UMCU	Universitair Medisch Centrum Utrecht
VPG	Voortplantingsgeneeskunde
VSOP	Vereniging Samenwerkende Ouder- en Patiëntenorganisaties
ZIS	Ziekenhuis informatie systeem
ZWO	Nederlandse Organisatie voor Zuiver Wetenschappelijk Onderzoek, sinds 1988 NWO

Colofon

Teksten

Christine de Die-Smulders, azM
Joep Geraedts, azM
Judith Maszewski, azM

Gegevens

Edith Coonen, azM
Jos Dreesen, azM
Niek Zonnebeld, azM
Lieve Page-Christiaens, UMCU
Jolanda Land, UMCG
Conny van Ravenswaaij-Arts, UMCG

Grafisch ontwerp & vormgeving

Andrea Bertus / Ontwerpburo Bertus, Maastricht
Guus van Rooy / Océ Business Service, Universiteit Maastricht

Fotografie

Francis van der Lubbe
Henk Wildschut (foto pag. 32)
Andrea Bertus (foto omslag)
Guus van Rooy (foto achterzijde)

