

Jaarverslag PGD Nederland 2009



dezen genen



Voor u ligt het jaarverslag Preïmplantatie Genetische Diagnostiek (PGD) 2009. Dit is het tweede separate jaarverslag PGD. Het eerste verscheen in 2009 en betrof de resultaten van het jaar 2008 en een cumulatief overzicht van de voorafgaande jaren (1995-2008). De separate jaarverslagen over de jaren 1995 tot en met 2007 werden voorheen gepubliceerd als onderdeel van het jaarverslag van de afdeling Klinische Genetica van het academisch ziekenhuis Maastricht in 'Dezen en Genen' (zie website: www.genetica.azm.nl > Dezen en Genen).

Het jaar 2009 is druk en 'vruchtbaar' geweest. Het azM en haar twee transportcentra voor PGD in Utrecht en Groningen werken sinds de zomer van 2009 samen onder de naam PGD Nederland. In het verslagjaar werd een begin gemaakt met de bouw van een gezamenlijke website. Deze zal in 2010 worden gelanceerd (www.pgdnederland.nl). PGD Nederland is volop in ontwikkeling!

Nieuwe ontwikkelingen

2009

In 2008 verdubbelde het aantal verwijzingen voor PGD. Dit was te wijten aan de grote media-aandacht voor PGD in de zomer van 2008 en aan de start van de samenwerking met de PGD-transportcentra van het UMC Utrecht en het UMC Groningen. Hoewel de helft van de paren die aanvankelijk opteren voor verwijzing voor PGD daar na het intakegesprek of later alsnog van afziet, resulteerde deze grote toename van het aantal aanvragen voor PGD in een vraag naar meer behandelingen. Er werden in 2009 149 behandelingen gestart, resulterend in 34 zwangerschappen. De zwangerschapscijfers in 2009 zijn, zoals in voorgaande jaren, goed.

De samenwerking met de transportcentra in Utrecht en Groningen werd verder uitgebreid en geformaliseerd en er werden samenwerkingscontracten opgesteld. Er werd in 2009 een verzoek ontvangen van het AMC te Amsterdam om zich aan te sluiten bij PGD Nederland. Op de toetreding van het AMC als derde PGD-transportcentrum werd in beginsel positief gereageerd door het azM als vergunninghouder voor PGD.

Op 3 maart 2009 werd een nieuwe regeling voor PGD gepubliceerd in Staatscourant no. 42. Deze regeling vervangt die van 2003 en bevestigt dat er in Nederland behoefte is aan één PGD-centrum dat een capaciteit heeft voor de behandeling van 300 paren per jaar. In de eerste bijlage is neergelegd hoe in die behoefte kan worden voorzien. Tevens zijn in een aparte bijlage voorschriften voor het uitvoeren of gaan uitvoeren van PGD opgenomen.

Voorschriften waaraan bij het uitvoeren van PGD volgens de vergunningsvoorwaarden moet worden voldaan, zijn de volgende: PGD wordt uitgevoerd met inachtneming van een beslissingskader dat is gebaseerd op het kabinetsstandpunt preïmplantatie genetische diagnostiek van 2008. Bij het beoordelen of een paar in aanmerking komt voor PGD, dient de volgende set van criteria gehanteerd te worden:

1. ernst en aard van de ziekte
2. behandelmogelijkheden
3. aanvullende medische criteria
4. psychische en morele factoren

ad 1. Ernst en aard van de ziekte

Allereerst moet er sprake zijn van 'een hoog individueel risico op een ernstige genetische aandoening of ziekte'. Dit sluit aan bij de nu in Nederland bestaande praktijk, waar ook alleen hoogrisico genetische aandoeningen in aanmerking komen voor PGD. Zulks is ook in over-

eenstemming met de jongste wetenschappelijke inzichten. Daarbij vervaagt in sommige gevallen het onderscheid tussen aandoeningen met volledige en met onvolledige penetrantie en wordt gesproken over hoge penetrantie of hoogrisico aandoeningen (bij aandoeningen met onvolledige penetrantie gaat het bijvoorbeeld om vormen van kanker met een erfelijke component). De leeftijd waarop de betreffende ziekte of aandoening zich gewoonlijk voordoet, bepaalt eveneens of deze in aanmerking komt voor PGD. Naarmate een ziekte of aandoening op latere leeftijd optreedt, zullen de inbreuk op het leven van betrokkene en de behandelprospectieven anders worden meegewogen. Met betrekking tot erfelijke kankers moet daarenboven worden meegewogen:

- het risico op tumoren in meerdere organen, waardoor de totale kans de ziekte te krijgen alsmede de ernst waarmee de ziekte zich openbaart, worden beïnvloed;
- de leeftijd waarop en de ernst waarmee de ziekte zich openbaart in de desbetreffende familie;
- het wel of niet voorkomen van 'anticipatie' bij de desbetreffende ziekte, dat wil zeggen het per generatie op steeds jongere leeftijd voorkomen van de ziekte.

ad 2. Behandel mogelijkheden

De criteria onder 1 selecteren op de aard en ernst van de ziekte. Daarmee wordt een belangrijke inkadering gegeven van de situaties waarin PGD toegepast mag worden. Dat is echter pas de eerste stap in het selectieproces.

De vraag of PGD gerechtvaardigd is hangt namelijk tevens af van de vraag welke mogelijkheden er zijn om een erfelijke ziekte of aandoening preventief vast te stellen en te behandelen, dan wel deze te behandelen als deze ziekte eenmaal is ontstaan. Naarmate deze mogelijkheden meer aanwezig zijn, ligt PGD minder in de rede. Daarbij moeten overigens ook de fysieke en mentale gevolgen van de desbetreffende behandeling worden meegewogen. Niet iedere behandeling die mogelijk is, vormt in het individuele geval een reëel alternatief, mede gezien de ernst van de ingreep. Hierbij spelen de volgende afwegingselementen een rol:

- sensitiviteit en de specificiteit van de detectiemogelijkheden (is de ziekte tijdig, dat wil zeggen in een behandelbaar stadium, op te sporen?);
- de lichamelijke belasting van het periodiek onderzoek: preventief voor degenen die het risico lopen de ziekte te krijgen, of als nacontrole voor hen bij wie de ziekte zich geopenbaard heeft;
- schade veroorzaakt door het preventief ver-



- wijderen van organen bij sommige vormen van kanker of door toepassing van radio- of chemotherapie;
- het wegnemen van het vermogen nog kinderen te krijgen door het verwijderen van organen of door radio- of chemotherapie;
- de beschikbare of reëel voorzienbare nieuwe behandelmogelijkheden, het te verwachten succes van de behandeling, en de belasting van de behandelmethode als de ziekte zich heeft gemanifesteerd.

ad 3. Aanvullende medische criteria

Er vindt onderzoek plaats naar methoden om de expressie van genetische ziekten en aandoeningen te voorkomen zonder tot embryoselectie over te gaan. Op dit moment is er nog geen sprake van reële, embryobesparende alternatieven voor PGD, maar er vindt wel onderzoek naar plaats. Zodra deze daadwerkelijk beschikbaar en betrouwbaar zijn, moeten deze onderdeel worden van het afwegingskader voor PGD. Dit ligt in het verlengde van het uitgangspunt in de Embryowet dat onderzoek met IVF embryo's weliswaar is toegestaan, maar alleen indien redelijkerwijs aannemelijk is dat het onderzoek niet door andere vormen of methoden van wetenschappelijk onderzoek kan plaatsvinden dan door onderzoek met embryo's. Bij het beoordelen of een aanvraag voor PGD door wensouders inderdaad in aanmerking komt, wordt tevens gekeken naar de aanvullende medische criteria. Zo kan bijvoorbeeld juist de genetische aandoening waarnaar gezocht wordt, maar ook de leeftijd van de vrouw, het tekortschieten van de ovariële reserve (waardoor te

weinig eicellen beschikbaar komen) of ernstig overgewicht een contra-indicatie voor IVF, en dus ook voor PGD zijn.

ad 4. Psychische en morele factoren

In de beoordeling van de vraag of PGD daadwerkelijk kan worden toegepast in die gevallen waarin PGD op basis van bovengenoemde medische criteria geïndiceerd is, worden door behandelars ook de volgende psychische en morele factoren meegewogen:

- de door de gendrager ervaren psychische belasting, waaronder ook de belasting van het periodiek onderzoek;
- mate van acceptatie van de diverse reproductieve opties voor de patiënt in kwestie (waarbij is inbegrepen de zeer moeilijke afweging tussen PGD en PND);
- eerdere ervaringen van de patiënt, zoals het al dan niet herhaald afbreken van de zwangerschap, ofwel veroorzaakt door een miskraam wegens de genetische mutatie die de foetus heeft, ofwel na prenatale diagnostiek.

De criteria van psychische en morele aard kunnen worden gehanteerd bij de afweging van behandelars om in die gevallen waarbij PGD geïndiceerd is, nog tot een verdere afbakening te komen. Het omgekeerde is echter niet het geval. Psychische en morele criteria op zich kunnen nooit een rechtvaardiging voor PGD zijn in die gevallen waarbij betrokkene op basis van de medische criteria voor de behandeling zou moeten afvallen.

De nevenstaande voorschriften uit de regelgeving voor PGD zijn in een behandelprotocol uitgewerkt. Iedere nieuwe verwijzing wordt getoetst tijdens een vergadering van de Werkgroep PGD azM die maandelijks plaatsvindt. Nieuwe categorieën van ziekten worden voorgelegd aan de Landelijke Indicatiecommissie PGD die in 2009 is ingesteld.

Organisatie van PGD in Nederland

Het azM is de enige vergunninghouder voor PGD in Nederland. De werkgroep PGD azM is primair verantwoordelijk voor de patiëntenzorg rondom PGD.

Werkgroep PGD azM

De werkgroep PGD azM kwam in 2009 12 keer bijeen. Er werden 126 aanvragen besproken. Redenen waren onder andere dat het paar PGD vroeg voor een indicatie, waarvoor niet eerder PGD is toegepast. Indien de werkgroep PGD azM in beginsel instemt met de 'nieuwe' indicatie voor PGD wordt deze vervolgens voorgelegd aan de Landelijke Indicatiecommissie PGD. Tevens had een aantal paren een gecompliceerde voorgeschiedenis of waren er medische dan wel psychologische of ethische vragen in verband met hun aanvraag voor PGD. In 14 gevallen heeft de werkgroep PGD azM de aanvraag van een paar afgewezen (voor details zie: Verwijzingen 2009).

De werkgroep PGD oordeelde dat de indicatie van tien paren voorgelegd moest worden aan de Landelijke Indicatiecommissie PGD. De eerste drie aanvragen zijn in het najaar van 2009 voorgelegd. De reactie van de Landelijke Indicatiecommissie PGD op deze aanvragen was eind 2009 nog niet bekend.

Beleidsonderwerpen die in de vergaderingen van de werkgroep PGD azM besproken zijn, betreffen onder andere:

- Biopsie van één versus twee cellen en verwachte consequenties.
- Beleid bij PGD-aanvragen van buitenlandse patiënten.
- Voorbereiding satelliet-PGD UMCG.
- Optimaliseren van de communicatie tussen de verschillende disciplines.
- Samenwerking met de twee transportcentra en de toevoeging van het AMC als derde transportcentrum.

Ook in de beide transportcentra is een PGD-werkgroep actief die casuïstiek en beleid rond PGD bespreekt.

PGD Nederland

Het PGD-centrum in het azM en haar transportcentra in het UMCU en het UMCG besloten in 2009 verder samen te werken onder de naam PGD Nederland. Er vond in 2009 een vergadering plaats van PGD Nederland. In de vergaderingen van PGD Nederland wordt het beleid rond PGD afgestemd, worden nieuwe ontwikkelingen, ethische knelpunten, organisatorische en overige zaken besproken. Tevens is er gelegenheid tot persoonlijk contact tussen de PGD-onderzoekers in Nederland.

Landelijke indicatiecommissie PGD

De Landelijke Indicatiecommissie PGD is ingesteld door de beroepsvereniging voor klinisch genetici, de VKGN en de beroepsvereniging voor gynaecologen, de NVOG naar aanleiding van het besluit van de staatssecretaris van VWS d.d. 3 maart 2009. In het najaar van 2009 werd de commissie geïnstalleerd.

De commissie is in 2009 twee maal bij elkaar geweest, zij hebben de volgende besluiten genomen:

- Bij het vaststellen van de richtlijnen zal de regeling zoals omschreven in de Staatscourant (d.d. 3 maart 2009) als leidraad genomen worden.
- De commissie beoordeelt niet per individuele casus. Een casus is exemplarisch voor een bepaald ziektebeeld.
- Indien bestaande richtlijnen niet (meer) toereikend zijn, zal er door de Indicatiecommissie een aanpassingsvoorstel geformuleerd worden.
- De algemeen aanvaarde kaders voor prenatale diagnostiek (PND) gelden ook voor PGD.
- De Commissie zal het Ministerie van VWS adviseren middelen ter beschikking te stellen om het algemeen publiek en in het bijzonder aanstaande zwangeren nader te informeren over de voor- en nadelen van verschillende procedures, zoals PND en PGD.

(Bron: jaarverslag Landelijke Indicatiecommissie PGD)

Internationale samenwerking

Met het PGD-centrum van de Vrije Universiteit Brussel (hoofd prof. dr. I. Liebaers) wordt al sinds de start van de PGD in Maastricht in 1995 samen gewerkt. Er is een samenwerkingsovereenkomst waarin overeengekomen is dat de centra instaan voor continuering van de PGD in geval van calamiteiten. Sinds 2006 wordt ook samengewerkt met het PGD-centrum in Straatsburg (hoofd prof. dr. S. Viville). De drie PGD-centra vergaderen twee maal per jaar afwisselend in Maastricht, Brussel en Straatsburg onder de naam BruMaStra. Naast uitwisseling van klinische en wetenschappelijke gegevens wordt er ook gewerkt aan gezamenlijke projecten en publicaties. Ook zijn er frequent contacten met het PGD-centrum van het Guys and St. Thomas Hospital te Londen (hoofd prof. dr. P. Braude). In het najaar van 2009 werd er een werkbezoek aan deze kliniek gebracht door een lid van de werkgroep PGD azM.

PGD Nederland is lid van het PGD-consortium van de European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE). Dr. Edith Coonen is lid van het steering committee van het ESHRE PGD-consortium en tevens lid van de taskforce accreditatie van het ESHRE PGD-consortium.



Patiëntgebonden activiteiten van PGD Nederland

Verwijzingen 2009

Aantal

Het totaal aantal verwijzingen voor PGD in Nederland bedroeg in 2009 266 (figuur 1). In 2008 was dit aantal 276. Dit betekent een lichte daling. Het is aannemelijk dat de reden hiervan is dat het aantal verwijzingen in 2008 sterk steeg, ten gevolge van de toetreding van de transportcentra in Utrecht en Groningen en door de grote media-aandacht die er voor PGD was in de zomer van 2008, toen het kabinet een felle discussie voerde over de toelaatbaarheid van PGD voor erfelijke borst- en eierstokkanker. Het aantal verwijzingen stabiliseerde vervolgens in 2009.

In het azM werden 242 paren aangemeld voor PGD. In het UMCU werden 81 paren gezien en in het UMCG 36 (tabel 1). De meeste paren worden eerst in het azM gezien. Als zij aangeven de IVF-behandeling, die nodig is voor PGD, in Utrecht of Groningen te willen ondergaan, worden zij door het azM doorverwezen naar de PGD-sprekuren in het UMCU of het UMCG. Een deel van de paren is door verwijzers direct doorverwezen naar de PGD-sprekuren in het UMCU of het UMCG. Als het paar na een informatief gesprek in het UMCU of UMCG wil doorgaan met PGD wordt het door het transportcentrum aangemeld in het azM. Bij het totaal aantal verwijzingen worden paren die gesprekken hebben gehad in meerdere centra maar één maal geteld. Meestal betreft het paren die en in het transportcentrum en in het azM zijn geweest, zij zijn geteld bij de totalen azM. Van de paren die alleen in het UMCU of UMCG zijn geweest en niet doorverwezen zijn naar het azM, mag aangenomen worden dat zij (nog) niet doorgaan met PGD.

Indicaties

De indicaties voor de verwijzingen voor PGD in 2009 zijn weergegeven in tabel 2.

De autosomaal dominante aandoeningen zijn ook in 2009 de meest voorkomende reden om PGD te vragen (131/266 verwijzingen = 49%). Ook in 2008 was deze categorie aandoeningen de meest voorkomende (123/276 = 45%). In deze situatie heeft een van de wensouders de aandoening waarvoor PGD wordt gevraagd of is daar (nog asymptomatisch) gendragers van. Deze paren hebben 50% risico op nakomelingen met de betreffende aandoening. De ervaring leert dat juist deze wensouders prenatale diagnostiek geen goede optie vinden en de mogelijkheid van PGD toejuichen. Van de autosomaal dominante aandoeningen is erfelijke borst- en eierstokkanker (BRCA 1 of 2) net als in 2008 de meest voorkomende indicatie om verwezen te worden voor PGD. Dit is in overeenstemming met de relatief hoge prevalentie in Nederland maar illustreert ook dat er onder gendragers van een BRCA 1- of 2-mutatie behoefte bestaat aan PGD. De ziekte van Huntington is na erfelijke borst- en eierstokkanker de meest voorkomende indicatie voor verwijzing.

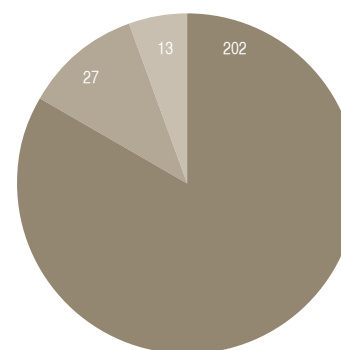
Er werd in 2009 minder vaak PGD gevraagd voor X-chromosomaal overervende aandoeningen (2009: n = 28,10%, 2008 n = 42, 15%). Dit is in lijn met de ontwikkeling die ook internationaal gezien wordt. Het aantal verwijzingen wegens structurele chromosoomafwijking was iets lager dan in 2008 (2009: n = 50, 19%, 2008: n = 67, 24% van het totaal).

tabel 1 // TOTAAL AANTAL VERWIJZINGEN VOOR PGD IN NEDERLAND IN 2009 EN DE VERDELING OVER DE DRIE CENTRA, N = 266

	azM	UMCU	UMCG
alleen in UMCU/UMCG in UMCU/UMCG en azM gezien		4	20
van UMCU/UMCG naar azM verwezen	77	16	
van azM naar UMCU/UMCG verwezen	27	13	
	50	3	
Totaal	242	81	36

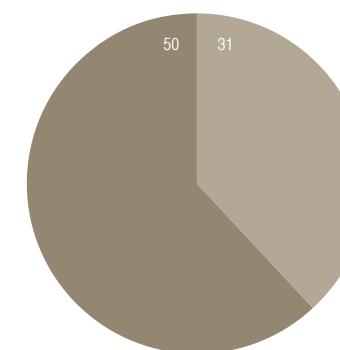
figuur 1 // DE FIGUREN TONEN DE HERKOMST VAN DE VERWIJZINGEN IN HET AZM EN DE TWEE TRANSPORTCENTRA (N = 266)

Verwijzingen naar Maastricht 2009



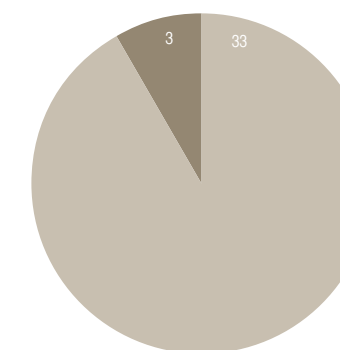
202 paren direct naar azM verwezen
27 paren uit UMCU naar azM verwezen
13 paren uit UMCG naar azM verwezen

Verwijzingen naar Utrecht 2009



31 paren direct naar UMCU verwezen
50 paren uit azM naar UMCU verwezen

Verwijzingen naar Groningen 2009



33 paren direct naar UMCG verwezen
3 paren uit azM naar UMCG verwezen

azM
UMCU
UMCG

tabel 2 // INDICATIES VOOR VERWIJZINGEN VOOR PGD IN 2009 (N = 266)

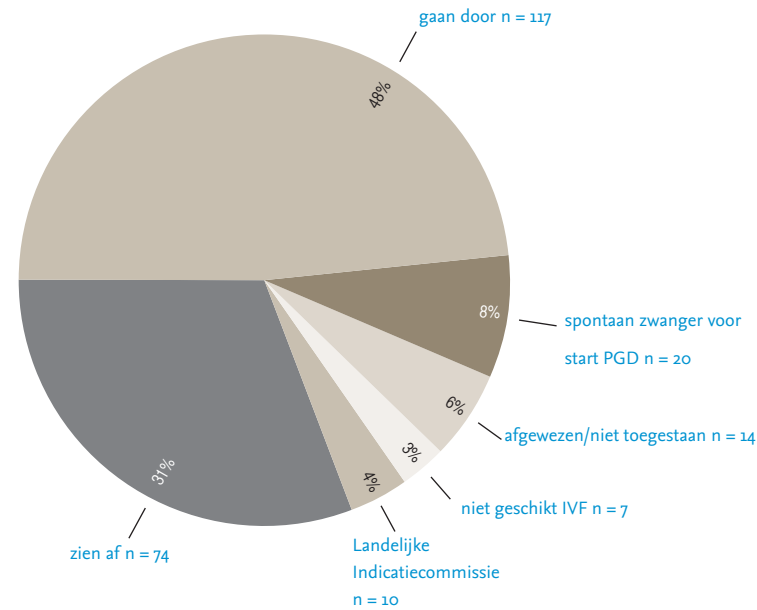
	azM	UMCU	UMCG	Totaal Nederland
	242	4	20	266
Autosomaal dominant	123	1	7	131
Erfelijke borstkanker (BRCA 1/2)	34	1		
Ziekte van Huntington	11			
Exclusie	7			
Myotone dystrofie	13			
FAP (familiaire adenomateuze polyposis coli)	7			
Neurofibromatose 1	7			
Marfan syndroom	7			
Multipole endocriene neoplasie (MEN) _{1/2A}	3			
Erfelijke maagkanker	3			
Hereditaire motor en sensorische polyneuropathie HMSN	3			
CADASIL	2			
Exclusie	1			
Spastische paraplegie	2			
Erfelijke darmkanker, niet polyposis (HNPCC)	2		1	
Frontotemporale dementie	2			
Spinocerebellaire ataxie (SCA) 3	2			
Exclusie	1			
Spinocerebellaire ataxie (SCA) 17	1			
Von Hippel Lindau	1		1	
Branchiootorenale syndroom	1			
Cowden syndroom	1		1	
Muenke syndroom	1			
Stickler syndroom	1			
Gorlin syndroom			1	
Juveniele polyposis coli			1	
Leri Weill syndroom			1	
Aniridie	1			
Dilaterende cardiomyopathie (DCM)	1			
Hypertrofe cardiomyopathie (HCM)	1			
Treacher Collins syndroom	1			
Allagille syndroom	1			
Facioscapulohumerale spierdystrofie (FSHD)	1			
Hereditaire multipole exostosen (HME)	1			
Neurofibromatose 2			1	
HCHWA-D	1			
Tubereuze sclerose complex (TSC)	1			
Distale spinale spieratrofie	1			
Autosomaal recessief	48	2	3	53
Cystische fibrose	15	1		
Spinale spieratrofie	7			
Beta thalassemie	1			
Beta thalassemie + HLA typering	1			
Sikkelcelanemie	1			
Polycysteuze nierziekte	2		1	
Ziekte van Pompe	2			
Syndroom van Zellweger	2			
Pontocerebellaire hypoplasie type 2	2			
Glycogeen stapelingsziekte type 1b	1			
Morquio syndroom (MPSIV)	1			
Walker Warburg syndroom	1			
Ziekte van Krabbe	1			
Rhizomele chondrodysplasia punctata (RCDP)	1			
Bardett Biedl syndroom			1	
Caudaal regressie syndroom	1			

	azM	UMCU	UMCG	Totaal Nederland
Congenitale doofheid (DFNB1)	2			
Ehlers Danlos syndroom type VI	1			
Mucopolysaccharidose (MPS) VII	1			
Ellis van Creveld syndroom	1			
Niemann Pick type C1	1			
Osteopetrose	1			
Hemofagocytair lymphohistiocytose (HLH)			1	
Surfactant deficiëntie door mutatie in ABCA3 gen	1			
D-Bifunctional Protein deficiency	1			
Galactosemie		1		
Geslachtsgebonden	23		5	28
Duchenne/Becker	4			
Hemofilie A/B	2		1	
Fragiele X syndroom	7		3	
X-gebonden mentale retardatie	6			
X-gebonden hydrocephalus	1			
Incontinentia pigmenti	1			
Periventriculaire nodulaire heteropieën (filamine A)	1			
X-gebonden Opitz syndroom	1			
X-gebonden skeletdysplasie			1	
Mitochondriële aandoening	4			4
Leigh syndroom	1			
MELAS	1			
MERFF	1			
5556G>A mutatie in tRNA	1			
Structurele chromosoomafwijking	44	1	5	50
Reciproke translocatie	32	1	3	
Robertsoniaanse translocatie	10		2	
Deletie 1q21	1			
46,XY,(inv(4)(p16.2;q27))	1			
Overig	1			1
Triploidie	1			

* 1 paar heeft 2 indicaties



figuur 2 // VERVOLGTRAJECT VAN DE IN 2009 NAAR HET AZM VERWEZEN PAREN (N = 242)



Vervolgtraject van de paren die verwezen werden in 2009

Van de 242 naar het azM verwezen paren gingen na de intake 117 paren (48%) door met PGD. Het percentage paren dat na verwijzing definitief doorgaat met PGD schommelt al jaren rond de 50% (figuur 2). 74 Paren (31%) besloten na het intakegesprek niet te opteren voor PGD. 20 Vrouwen (8%) waren spontaan zwanger bij de aanmelding voor PGD of bij de intake of besloten kort daarna tot een spontane zwangerschap. Voor hen was PGD dus voorlopig niet aan de orde. Zeven paren (3%) bleken niet geschikt om een IVF-behandeling te ondergaan. Twee van hen werden afgewezen omdat de vrouw (bijna) 40 jaar was. In vijf gevallen kwam de vrouw niet in aanmerking voor IVF om medische redenen, zoals een verminderde ovariële reservecapaciteit. De indicatie van tien paren (4%) moest worden voorgelegd aan de Landelijke Indicatiecommissie PGD. Het betrof de volgende indicaties: Heriditaire Motore en Sensorische Neuropathie (HMSN) (3), Treacher Collins syndroom (1), Muenke syndroom (1), Stickler syndroom (1), Brancio-oto-renaal (BOR) syndroom (1), autosomaal dominante spastische paraplegie (1), autosomaal dominante polycysteuze nierziekte (1) en autosomaal dominante dilaterende cardiomyopathie (1). Dit betreft allemaal autosomaal dominante aandoeningen waarbij een van de wensouders was aangedaan.

Voor 14 paren (6%) was PGD niet mogelijk of toegestaan in Nederland of zij werden voor behandeling afgewezen door de werkgroep PGD azM (tabel 3).

De paren werden afgewezen om de volgende redenen.

Vier maal vroeg een paar om een exclusietest, hetzij vanwege de ziekte van Huntington (3) of CADASIL (1). In de regeling van de staatssecretaris van VWS d.d. 16 februari 2009 (gepubliceerd in Staatscourant d.d. 3 maart 2009) wordt genoemd dat een exclusietest in geval van de ziekte van Huntington niet is toegestaan. Gezien de klinische gelijkheid tussen de ziekte van Huntington en CADASIL (beide zijn autosomaal dominante neurodegeneratieve aandoeningen), werd ook de vraag om een exclusietest bij CADASIL afgewezen. De paren werden gewezen op de mogelijkheid deze behandeling in Brussel, waar exclusie PGD wel is toegestaan, te ondergaan.

Bij drie paren had de man een azoospermie en was er een indicatie voor TESE (Testiculaire Sperma Extractie). Deze mannen waren homozygoot voor cystische fibrose (CF) en hun partner was draagster, waardoor zij samen een risico hebben van 50% op een kind met CF. In Nederland rust een moratorium op TESE. TESE wordt in

tabel 3 // OVERZICHT VAN DE PAREN DIE IN 2009 WERDEN AFGEWEEZEN VOOR PGD DOOR DE WERKGROEP PGD AZM EN DE REDEN VOOR AFWIJZING (N =14)

Aandoening	Aantal	Reden afwijzing	Beleid
Huntington exclusie	3	Cf. planningsbesluit niet toegestaan	Verwezen naar Brussel
CADASIL exclusie	1	Cf. planningsbesluit niet toegestaan	Verwezen naar Brussel
TESE en PGD CF	3	Combinatie TESE met PGD niet mogelijk in Nederland	Verwezen naar Brussel
BRCA2-variant	1	Variant waarschijnlijk niet ziekmakend	Zien af van PGD
DFNB1 (erfelijke doofheid)	1	Milde aandoening	Zien af van PGD
Opitz G syndroom	1	Selectie op draagsterschap bij dochters niet toegestaan	Terugverwezen naar verwijzer
Caudale regressie	1	Moleculair defect niet zeker	Verder moleculair onderzoek ingezet
FSHD	1	Restrisico op aangedaan kind na PGD te hoog	Eventueel prenatale diagnostiek
CF	1	Genetisch defect niet duidelijk, verder onderzoek alleen mogelijk met medewerking van familieleden	Paar ziet af
Recidiverende triploidie	1	Herhalingsrisico laag	Kiezen voor ICSI zonder PGD
Totaal	14		

tabel 4 // TOTAAL AANTAL GESTARTE PGD-BEHANDELINGEN (N=149) EN ZWANGERSCHAPSPERCENTAGE IN 2009 EN VERGELIJKING MET TOTALEN 2008

	PCR azM	FISH azM	Totaal azM	PCR UMCU	FISH UMCU	Totaal UMCU	Totaal (FISH) UMCG	Totaal PCR	Totaal FISH	Totaal Nederland
	2008	2009	2008	2009	2008	2009	2008	2009	2008	2009
Gestarte paren	24	18	42	28	36	64	6	37	52	95
Gestarte cycli	33	23	56	34	48	82	11	51	67	145
FEC-dooicyclus	2	1	3					3	2	3
Eicelpuncties	30	18	48	27	38	65	9	45	57	123
Cycli met analyse	32	19	51	27	36	63	9	48	59	126
Cycli met transfer*	27	15	42	25	31	56	6	40	52	104
Doorgaande zwangerschap**	6	7	13	8	12	20	2	10	14	35
% Zwangerschappen per eicelpunctie	20.0	38.9	27.1	29.6	31.6	30.8	22.2	22.2	24.6	28.7
% Zwangerschappen per transfer	22.2	46.7	31.0	32.0	38.7	35.7	33.3	25.0	26.9	33.7

* Inclusief FET-cycli n = 7 (2009)
 ** Vitale zwangerschapsecho (γ à 8 weken)

het kader van wetenschappelijk onderzoek alleen in het UMC St. Radboud in Nijmegen en in het AMC te Amsterdam aangeboden. PGD-onderzoek is alleen mogelijk in het azM. Zodoende is TESE in Nederland praktisch niet te combineren met PGD. De paren zijn doorverwezen naar het UZ Brussel, waar ruime ervaring is met de combinatie TESE/PGD, hetgeen hen de best mogelijke kans op zwangerschap garandeert. Eén paar werd afgewezen omdat de vrouw een variant in het BRCA2-gen had die familiair voorkwam en waarvan niet vaststond dat die ziekteveroorzakend was. Eén paar werd afgewezen omdat er sprake was van een relatief milde aandoening, namelijk erfelijke sleighthorendheid. De werkgroep PGD azM was van mening dat deze indicatie niet voldoet aan de vigerende richtlijnen voor PGD. Eén paar werd afgewezen omdat de man een X-gebonden aandoening had. Het paar vroeg geslachtbepaling van de embryo's met terugplaatsing van alleen mannelijke embryo's om de geboorte van een meisje die draagster is te voorkomen. Al zijn dochters zullen obligaat draagster zijn maar hebben geen of zeer weinig symptomen. De werkgroep PGD azM was van mening dat deze indicatie niet voldoet aan de vigerende richtlijnen voor PGD.

Eén paar werd afgewezen omdat PGD technisch niet betrouwbaar te ontwikkelen is. De indicatie was FacioScapuloHumerale spierdystrofie (FSHD). Het gendefect bij FSHD heeft een zodanige structuur dat het niet met de PCR-techniek (die gebruikelijk is bij PGD) te onderzoeken is. Zodoende is er geen directe DNA-test voor enkelceldiagnostiek mogelijk. Een alternatief is diagnostiek met merkers die in de buurt van het FSHD-gen liggen. Gezien de lokalisatie van het FSHD-gen op het uiteinde van de lange arm van chromosoom 4 zijn er alleen merkers die boven (= proximaal) van het gendefect liggen, te gebruiken. Daarnaast is het gebied waar het gendefect voor FSHD gelegen is instabiel, met een hoge recombinatiefrequentie (uitwisseling van de chromosomen tijdens de vorming van eicellen en zaadcellen). Bij de toepassing van deze indirecte merkerstechniek is de kans op een misdiagnose groter dan gebruikelijk bij PGD. De werkgroep PGD azM heeft een aantal jaren geleden reeds besloten deze indicatie niet te honoreren vanwege een verhoogd risico op een misdiagnose. Eén paar werd afgewezen omdat het herhalingsrisico laag was. Het betrof een paar dat twee maal een zwangerschap van een kind met triploidie had gehad. De meerwaarde van PGD werd niet voldoende geacht.

Voor één paar was het niet zeker dat het gevonden moleculaire defect inderdaad de oorzaak was van de aandoening waarop een verhoogd risico bestond. Eén paar werd afgewezen omdat het genetisch defect niet duidelijk was en verder onderzoek om dit op te helderen niet mogelijk bleek zonder medewerking van familieleden van het paar. Zij wensten dit niet.

Behandelingen 2009

Aantal gestarte behandelingen en resultaten

In totaal werden er in 2009 in Nederland 149 PGD-cycli gestart bij 112 paren, 42 in het azM, 64 in het UMCU en 6 in het UMCG (tabel 4). In 2008 was dit aantal 145 gestarte cycli bij 95 paren. Hoewel er in 2009 vergeleken met 2008 meer paren behandeld werden, was er slechts een lichte toename van het totaal aantal gestarte cycli. Er ontstonden in 2009 35 doorgaande zwangerschappen (vitale zwangerschapsecho). Het zwangerschapspercentage per embryo-transfer was 33,7%. In 2008 ontstonden 22 doorgaande zwangerschappen. Het percentage doorgaande zwangerschappen blijft over de jaren vrij constant en is in lijn met de internationale cijfers. Er waren geen significante verschillen in de zwangerschapscijfers tussen azM, UMCU en UMCG.



Verdeling FISH/PCR-cycli

In 2009 werden meer FISH-cycli dan PCR-cycli gestart: 82 FISH-cycli, 55% van het totaal, en 67 PCR-cycli, 45% van het totaal (tabel 4). In 2008 was de verhouding FISH-PCR-cycli 65%-35%: 94 FISH-cycli gestart en 51 PCR-cycli gestart. Er was dus in 2009 ten opzichte van 2008 een afname van de FISH-cycli en een toename van de PCR-cycli. Dit heeft in 2009 als consequentie gehad dat de laboratoriumcapaciteit aanmerkelijk zwaarder belast was dan in 2008. De achtergrond is dat de genetische voorbereiding en de PGD-diagnostiek voor FISH-indicaties in alle gevallen technisch eenvoudiger is en meer routinematig kan worden toegepast. Voor praktisch alle delen van de chromosomen zijn commerciële FISH-probes verkrijgbaar. Deze worden voor de PGD-behandeling getest op cellen uit het bloed van de wensouders. Deze voorbereidende genetische diagnostiek kost voor robertsoniaanse translocaties 4-6 weken, voor reciproke translocaties en overige chromosomale indicaties 2-3 maanden. De PGD-PCR-diagnostiek is technisch gecompliceerder en arbeidsintensiever dan de FISH-diagnostiek. In de voorbereidende fase voor PGD-PCR-diagnostiek moet een specifiek protocol voor mutatieanalyse op enkelcelsniveau ontwikkeld worden. De mutatieanalyse wordt gecombineerd met merkeranalyse. Dit vereist het combineren van meerdere PCR-reacties. Voor aandoeningen die in (vrijwel) alle gevallen door eenzelfde genetisch defect veroorzaakt worden, zoals de ziekte van Huntington, myotone dystrofie of spinale musculaire atrofie zijn deze protocollen ontwikkeld en kunnen toegepast worden bij de paren die

PGD vragen. Echter voor de aandoeningen die genetisch heterogeen zijn, dat wil zeggen veroorzaakt worden door meerdere mutaties eventueel in meer dan één gen, zal voor elk paar een test 'op maat' ontwikkeld moeten worden. De vraag naar en de toepassing van deze complexe PCR-diagnostiek voor genetisch heterogene aandoeningen is aanmerkelijk toegenomen in 2009 (zie online tabel 5 Overzicht routine en complexe indicaties 2008-2009 via www.pgdnederland.nl).

Verdeling over de centra

In 2009 werden meer cycli gestart in het UMCU (82 cycli bij 64 paren) dan in het azM (56 cycli bij 42 paren) (tabel 4). In 2008 was het aantal cycli dat in het azM startte hoger (81 cycli bij 55 paren) dan in het UMCU (57 cycli bij 36 paren). Dit is waarschijnlijk te verklaren door een 'inhaaleffect' van het aantal paren dat zich in 2007/2008 heeft aangemeld voor PGD in het UMCU en in 2009 behandeld is. Het UMCU is in de loop van 2007 met transport-PGD gestart. Het is te verwachten dat er de komende jaren een stabilisatie optreedt van de verdeling over de PGD-(transport)-centra. Het aantal cycli in het UMCG in 2009 (11 cycli bij 6 paren) is licht toegenomen ten opzichte van 2008 (7 cycli bij 4 paren).

azM

In 2009 zijn in het azM 33 PGD-PCR-cycli gestart bij 24 paren, resulterend in 30 eicelpuncties. Daarnaast werden er 2 PCR-analyses gedaan van eerder ingevroren embryo's (FEC = Frozen Embryo Cycli), waarvan er één resulteerde in een terugplaatsing. In totaal vonden er 27 terugplaatsingen

plaats, inclusief een terugplaatsing van een eerder ingevroren en geanalyseerd embryo (FET). Dit resulteerde in 6 doorgaande zwangerschappen (vitale zwangerschapsecho bij 7-10 weken). De percentages doorgaande zwangerschappen bedroegen 20% per eicelpunctie en 22,2% per terugplaatsing.

In 2009 zijn in het azM 23 FISH-cycli gestart bij 18 paren. 5 Cycli werden voortijdig afgebroken. Daarnaast werd er één FISH-analyse gedaan van eerder ingevroren embryo's (FEC), die resulteerde in een terugplaatsing. In totaal vonden 15 terugplaatsingen plaats, inclusief een terugplaatsing na FET-cyclus. Dit resulteerde in 7 doorgaande zwangerschappen. De percentages doorgaande zwangerschappen bedragen 38,9% per eicelpunctie en 46,7% per terugplaatsing.

UMCU

In 2009 zijn in het UMCU 34 PGD-PCR-cycli bij 29 paren gestart, resulterend in 27 eicelpuncties. In 25 cycli vond een terugplaatsing plaats, inclusief 2 terugplaatsingen na FET-cyclus. Dit resulteerde in 8 doorgaande zwangerschappen. De percentages doorgaande zwangerschappen voor transport-PGD met het UMCU in verband met PCR-diagnostiek bedragen 29,6% per eicelpunctie en 32% per terugplaatsing.

In 2009 zijn in het UMCU 48 PGD-FISH-cycli bij 35 paren gestart. 10 Cycli werden voortijdig afgebroken, omdat er onvoldoende dominante follikels tot rijping kwamen of er sprake was van overstimulatie. In 2 cycli waren geen embryo's voor analyse beschikbaar, eenmaal omdat geen van de eicellen bevrucht bleek, eenmaal omdat

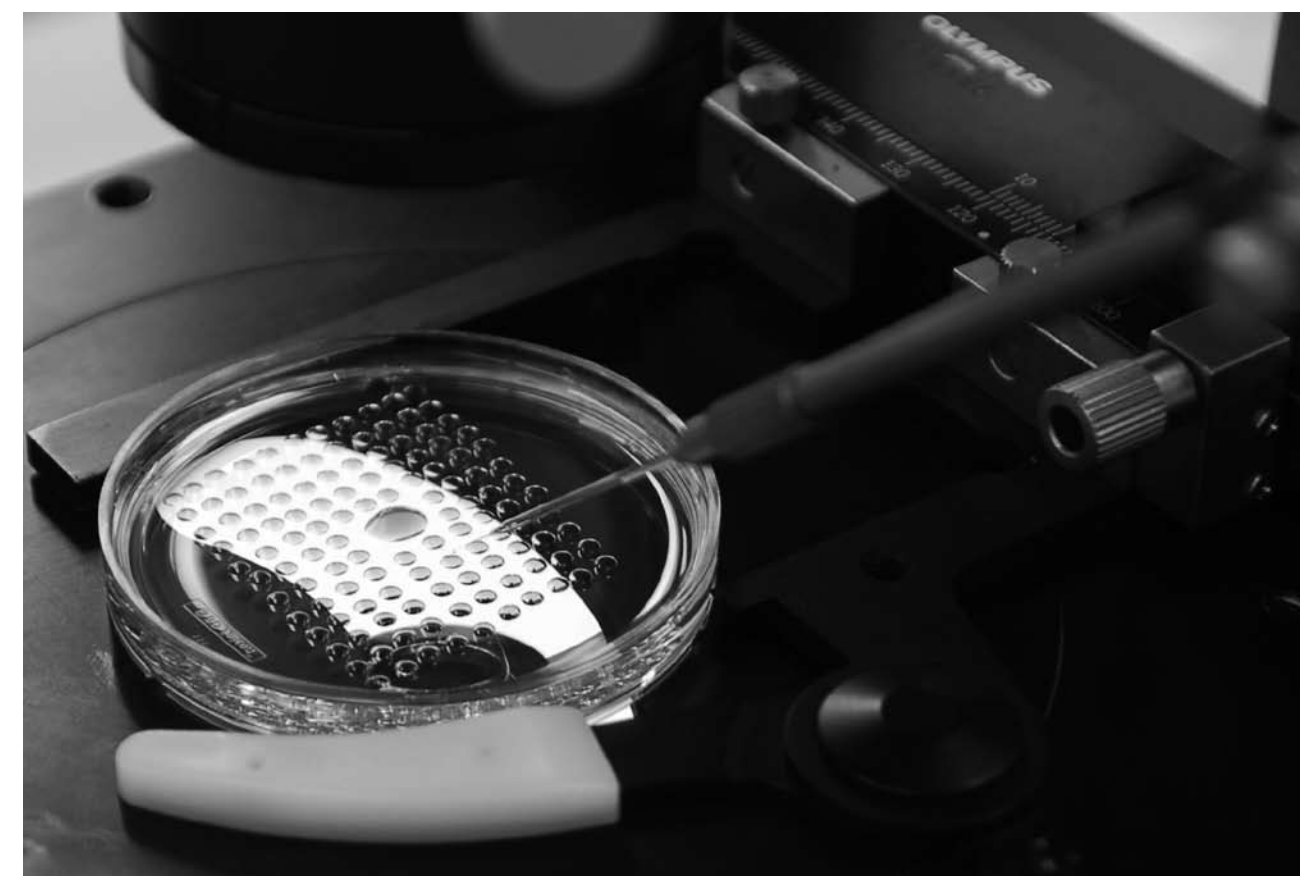
er slechts één embryo was van slechte kwaliteit hetgeen niet gebiopteerd kon worden. In 36 cycli vond een analyse plaats in het azM. Er vond een terugplaatsing plaats in 31 cycli. In 7 cycli waren er geen embryo's met een normale PGD-FISH-uitslag. De terugplaatsingen resulteerden in 12 doorgaande zwangerschappen. De percentages doorgaande zwangerschappen voor transport-PGD met het UMCU in verband met FISH-diagnostiek bedragen 31,6% per eicelpunctie en 38,7% per terugplaatsing.

UMCG

In 2009 zijn in het UMCG 11 PGD-FISH-cycli gestart bij 6 paren. 2 Cycli werden voortijdig afgebroken, omdat er onvoldoende dominante follikels tot rijping kwamen. In 9 cycli vond een analyse plaats. Er vond een terugplaatsing plaats in 6 cycli, waaronder 1 FET-cyclus. De terugplaatsingen resulteerden in 2 zwangerschappen. De percentages doorgaande zwangerschappen bedragen 22,2% per eicelpunctie en 33,3% per transfer.

Een van de twee aanvankelijk doorgaande zwangerschappen eindigde in een miskraam bij 8⁺⁶ weken. De IVF-behandeling was verricht in het UMCG, de PGD-analyse in het azM, zoals gebruikelijk bij transport-PGD. De indicatie voor PGD was een reciproke translocatie bij de vrouw (chromosoompatroon: 46,X,t(X;5)(q13;p14)). Na het vaststellen van de miskraam volgde een curettage. Genetisch onderzoek van het curettagemateriaal toonde een chromosoomafwijking ten gevolge van de translocatie (ongebalanceerd karyotype: 47,XX,+der(5)t(X;5)(q13;p14)). Deze casus vormde

eind 2009 nog onderwerp van nader onderzoek. PGD-PCR-diagnostiek was in 2009 nog niet mogelijk in het UMCG vanwege het ontbreken van de benodigde laboratoriumfaciliteiten. Het voornemen is om de biopsieën ten behoeve van PCR-diagnostiek in de loop van 2010 op te starten in het UMCG. Dan zal ook in het UMCG het volledige pakket van transport-PGD beschikbaar zijn. In afwachting van de realisatie van de (transport)-PGD-PCR-diagnostiek in Groningen werden voorbereidingen getroffen om begin 2010 te starten met zogenoemde satelliet-PGD tussen het azM en het UMCG. Dit houdt in dat het voorbereidend gynaecologisch onderzoek in het UMCG plaatsvindt, evenals de stimulatie. De eicelpunctie, de embryobiopsie en de PCR-diagnostiek vinden plaats in het azM evenals de terugplaatsing. Met deze constructie van satelliet-PGD zal, in de interimperiode, zolang PGD-PCR-diagnostiek in het UMCG nog niet mogelijk is, ervoor gezorgd worden dat de reistijd voor paren uit Noord-Nederland toch beperkt blijft.



tabel 6 // INDICATIES VOOR GESTARTE PGD-BEHANDELINGEN IN 2009 PER CENTRUM (N = 149)

PGD-methode en indicatie naar erfmodus	Aantal patiënten				
	Aantal cycli	Cycli azM	Cycli UMCU	Cycli UMCG	
Autosomaal dominant	36	44	21	23	
BRCA 1/2	3	3		3	
Huntington	11	13	8	5	
Myotone dystrofie	9	10	4	6	
FAP	2	4	2	2	
Nail patella syndroom	1	1	1		
Marfan syndroom	2	3		3	
Frontotemporale dementie	1	1	1		
Li Fraumeni complex	1	2	2		
Retinoblastoom	1	2	2		
HNPCC	1	1	1		
Nemaline myopathie	1	1		1	
Aniridie	1	1		1	
Niemann Pick A/B	1	1		1	
Noonan syndroom	1	1		1	
Autosomaal recessief	13	18	8	10	
Cystische fibrose	4	5	3	2	
Spinale spieratrofie type I/II	4	5	2	3	
PKU	1	1	1		
Wolcott-Rallison syndroom	1	1	1		
Congenitale ichtyosis	1	2		2	
FHL type 3	1	1	1		
Aicardi Goutieres	1	3		3	
X-gebonden	2	3	2	1	
Fragiele X syndroom	1	1		1	
Pelizaeus Merzbacher syndroom	1	2	2		
Mitochondriëel	2	2	2		
MELAS	2	2	2		
Totaal PCR	53	67	33	34	
FISH-geslachtsgebonden aandoeningen	16	20	7	12	1
Hemophilie A/B	7	8	2	6	
Duchenne spierdystrofie	3	5	3	2	
Androgeen ongevoeligheidssyndroom	1	1		1	
Kegelstaafdystrofie	1	1			1
Lenz syndroom	1	1	1		
Lesch Nyhan	1	1	1		
Myotubulaire myopathie	1	1		1	
Simpson Golabi Behmel	1	2		2	
FISH structurele afwijkingen	43	62	16	36	10
Reciproke translocatie vrouw drager	15	25	3	14	8
Reciproke translocatie man drager	17	19	7	12	
Robertsoniaanse translocaties vrouw drager	3	3	2	1	
Robertsoniaanse translocaties man drager	8	15	4	9	2
Totaal FISH	59	82	23	48	11
Totaal alle indicaties*	112	149	56	82	11

* inclusief cancels, exclusief FEC's

Indicaties voor PGD-behandelingen

In tabel 6 zijn de indicaties voor behandelingen die gestart zijn in 2009 weergegeven per centrum. In het azM en UMCU was PGD voor alle indicaties mogelijk. In het UMCG was, net als in 2008, transport PGD voor FISH-indicaties mogelijk.

Een verhoogd risico op een kind met een ongebalanceerde chromosoomafwijking ten gevolge van een structurele chromosomale afwijking bij een van de aanstaande ouders is de meest voorkomende reden om een PGD-behandeling te starten (43 paren, 62 cycli). Bij 1 paar in de FISH-groep werd naast geslachtsbepaling in verband met een verhoogd risico op nakomelingen met hemofilie A ook FISH-diagnostiek naar trisomie 21 gedaan. Het paar had in een vorige PGD-behandelingscyclus, waarin ook geslachtsbepaling en selectie van vrouwelijke embryo's werd gedaan, een meisje gekregen die een trisomie 21 bleek te hebben. De werkgroep PGD azM besloot de vraag van dit paar om, ondanks het relatief lage risico op herhaling van trisomie 21 bij een volgend kind, bij de PGD ook onderzoek te doen naar trisomie, te honoreren. De vrouw werd zwanger van een gezond meisje met een normaal chromosoompatroon.

Bij de monogene aandoeningen, die met PCR-diagnostiek worden onderzocht, is een autosomaal dominante aandoening bij een van de aanstaande ouders de meest voorkomende indicatie voor PGD (36 paren, 44 cycli). In de groep van autosomaal dominante aandoeningen was de ziekte van Huntington de meest voorkomende indicatie. In 2009 werden ook de eerste paren in Nederland behandeld met als indicatie PGD in verband met een BRCA 1- of 2-mutatie bij de man of de vrouw.

tabel 7 // OVERZICHT AANTAL ZWANGERSCHAPPEN NA PGD IN 2009

Zwangerschappen	azM	UMCU	UMCG	Totaal
	Aantal paren zwanger	15*	25**	2***
Aantal vrouwen 2x zwanger middels PGD	1	2	0	3
Positieve zwangerschapstesten	16	27	2	45
Doorgaande zwangerschap >12 weken	13	19	1	33

* waarvan 2 na een FET cyclus en 1 na FEC cyclus

** waarvan 3 na een FET cyclus

*** waarvan 1 na een FET cyclus

tabel 9 // ZWANGERSCHAPPEN NAAR INDICATIE 2009

PCR-methode	azM	UMCU	UMCG	Totaal
	PCR autosomaal dominant			
BRCA2		1		1
ziekte van Huntington	4	2		6
Myotone dystrofie		1		1
Nail-patella syndroom	1			1
FAMMM (FET)	1			1
Aniridie		1		1
Nemaline myopathy (FET)		1		1
PCR autosomaal recessief				
Cystische fibrose		1		1
Spinale spieratrofie		1		1
PKU	1			1
Congenitale ichtyosis autosomaal recessief type		1		1
Aicardi-Goutieres syndroom		1		1
PCR geslachtsgebonden				
Fragiele X syndroom		1		1
Totaal aantal zwangerschappen	7	11		18
Doorgaande zwangerschap > 12 weken	6	8		14
FISH-methode				
Geslachtsgebonden aandoeningen				
Duchenne/Becker	1			1
Hemofilie A/B (incl. 1 FEC)	2	4		6
Lesch Nyhan syndroom	1			1
Myotubulaire myopathie (incl. 1 FET)		2		2
Lenz (FET)	1			1
Androgeen ongevoeligheidssyndroom		1		1
Structurele chromosoomafwijkingen				
Robertsoniaanse translocatie	3	3	1	7
Reciproke translocatie (incl. 2 FET)	1	6	1	8
Totaal aantal zwangerschappen	9	16	2	27
Doorgaande zwangerschap > 12 weken	7	11	1	19

tabel 10 // AANTAL BEVALLINGEN EN GEBOREN KINDEREN IN 2009

Aantal bevallingen	azM	UMCU	UMCG	Totaal
	Prematuur (24-37 weken)	1	4	0
A terme (37-42 weken)	11	8	0	19
Geboren kinderen	13	13	0	26
Aantal eenling	11	11	0	22
Aantal tweeling	1	1	0	2
Aantal kinderen geboren	13	13	0	26
Aantal jongens	8	8	0	16
Aantal meisjes	5	5	0	10

Zwangerschappen en kinderen 2009

Er waren in 2009 45 vrouwen met een positieve zwangerschapstest na PGD (tabel 7). Van hen werden er 7 zwanger van een eerder ingevroren embryo. Van hen hadden 33 een zwangerschap die na 12 weken nog doorgaand was. Details van het verloop van de zwangerschappen zijn te vinden in de online tabel 8 (via www.pgd-nederland.nl). In tabel 9 zijn de indicaties waarvoor PGD werd gevraagd van de zwangeren weergegeven.

In 2009 werden 26 kinderen geboren uit 24 zwangerschappen; 22 eenlingen en 2 tweelingen (tabel 10). Er waren eind 2009 nog 23 zwangerschappen gaande.

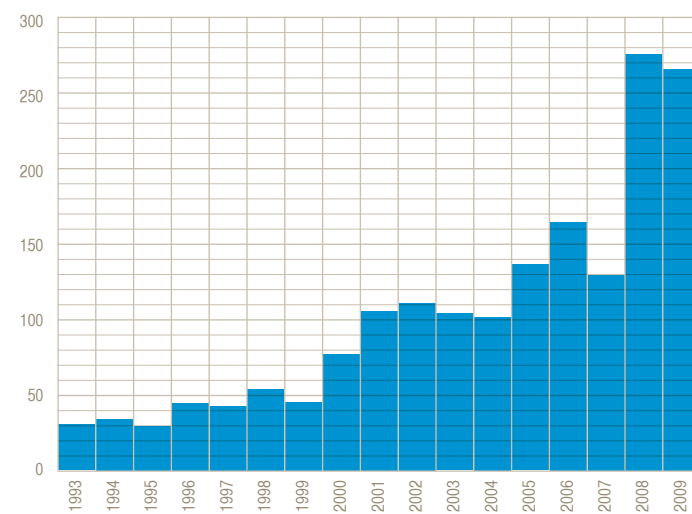
Verwijzingen, behandelingen en zwangerschappen cumulatief tot en met 2009

Verwijzingen cumulatief tot en met 2009

Het cumulatief aantal verwijzingen voor PGD in Nederland over alle jaren bedraagt 1767 (figuur 3).

Het cumulatief aantal verwijzingen naar indicatie-categorie tot en met 2009 en per (transport-) centrum is weergegeven in tabel 11.

figuur 3 // AANTAL VERWIJZINGEN VOOR PGD CUMULATIEF TOT EN MET 2009 (N = 1767)



Behandelingen cumulatief tot en met 2009

Sinds de start van PGD zijn er in totaal 855 behandelingen gestart bij 494 paren. Dit heeft geresulteerd in 678 eicelpuncties, 526 terugplaatsingen en 136 doorgaande zwangerschappen (positieve zwangerschapstest). Het percentage zwangerschappen voor alle indicaties samen bedroeg 20,1% per eicelpunctie en 25,9% per transfer. Voor de FISH zijn de percentages als volgt: 19,2% per eicelpunctie en 29,5% per transfer. Voor de PCR bedroeg het percentage zwangerschappen per eicelpunctie 21,0% en per transfer 22,8% (tabel 12). De indicaties voor de gestarte PGD-behandelingen zijn weergegeven in tabel 13.

Details van de PGD-behandelingscyclus zijn in te zien in de online beschikbare tabellen 14 tot en met 18 (zie www.pgdnederland.nl).

tabel 11 // INDICATIES VAN DE PAREN DIE VERWEZEN ZIJN VOOR PGD, NAAR INDICATIECATEGORIE CUMULATIEF TOT EN MET 2009

	Totaal azM	UMCU*	UMCG*	Totaal Nederland
Totaal aantal paren	1700	20	47	1767
Autosomaal dominant	583	7	22	612
BRCA1/2	64	1	3	68
Ziekte van Huntington	113	1	1	115
Exclusie	19			19
Myotone dystrofie	128	3	3	134
FAP (polyposis coli)	23		1	24
Neurofibromatose 1	30			30
Marfan syndroom	30	1	1	32
MEN 1/2A	12			12
Retinoblastoom	8			8
Tubereuze sclerose complex (TSC)	10			10
HMSN	6			6
Cadasil	5			5
Osteogenesis imperfecta	3			3
Treacher Collins syndroom	4			4
HNPPC	6	1	1	8
FSHD	3		1	4
Neurofibromatose 2	3		1	4
SCA 3	17		1	18
Van Hippel Lindau	6		2	8
Hypertofe cardiomyopathie	3			3
HME	4			4
Cowden syndroom	1		1	2
Aniridie	4			4
Frontotemporale dementie	2			2
E-cadherine gen (maagkanker)	3			3
HCHWA-D	3			3
Spastische paraplegie	5			5
Charge	2			2
Nail-patella syndroom	2			2
Facio-scapulo-humerale spierdystrofie	2			2
Diversen **	62		6	68
Autosomaal recessief	303	3	4	310
Cystische fibrose	100	2	1	103
Spinale spieratrofie	67			67
Fanconi anemie	6			6
Beta thalassemie	6			6
CDG syndroom	6			6
AGS	5			5
Aicardi-Goutieres syndroom	2			2
Sikkelcelanemie	5			5
Polycyesteuze nierziekte (ARPKD)	4		1	5
Hurler syndroom	2			2
Merosine neg. spierdystrofie	2			2
Osteogenesis imperfecta	3			3
Omenn syndroom	2			2
Ziekte van Krabbe	5			5
Ziekte van Pompe	6			6
Peroxisomale stoornis	3			3
PKU	2			2
Syndroom van Zellweger	2			2
Pontocerebellaire hypoplasie type 2	2			2
DFNB1	2			2
Schwachmann Diamond syndroom	3			3
Diversen**	68	1	2	71
Geslachtsgebonden	364	1	12	377
Duchenne/Becker	66	1	1	68
Hemofilie A/B	50		1	51
Fragiele X syndroom	111		5	116
Adrenoleucodystrofie	7			7
X-gebonden mentale retardatie	26			26
X-gebonden hydrocephalus	12			12
Incontinentia pigmenti	5			5
Alport syndroom	6		1	7
Wiskott-Aldrich syndroom	4			4
Ziekte van Menkes	3			3
Retinoschisis	3			3
Androgeenonveeligheidssyndroom	3			3
Löwe syndroom	2			2
Agammaglobulinemie	4			4
Ataxie/ spastische paraplegie	2			2
Chronische granulomateuze ziekte	4			4
Coffin Lowry syndroom	2			2
FG syndroom	2			2
Hypofophatемische rachitis	2			2
Myotubulaire myopathie	3		1	4
Ziekte van Norrie	2			2
Retinitis pigmentosa	3			3
Diversen **	42		3	45
Mitochondriële aandoening	19			19
Leigh syndroom	5			5
MELAS	7			7
Diversen **	7			7
Structurele chromosoomafwijking	414	9	9	432
Reciproke translocatie	281	9	6	296
Robertsoniaanse translocatie	96		2	98
Mozaïek Turner syndroom	4			4
Deletie 22q11	2			2
Diversen**	31		1	32
Andere	18			18
Herhaalde miskramen	6			6
Herhaalde mola zwangerschappen	4			4
Bloedgroepantagonisme	3			3
Diversen **	5			5
14 paren hadden twee indicaties voor PGD	14			14
Reciproke translocatie man en vrouw	4			4
Myotone dystrofie en robertsoniaanse translocatie vrouw	2			2
Aniridie man en NF1 vrouw	1			1
BRCA1 en Noonan syndroom vrouw	1			1
PKU en Down syndroom	1			1
Pompe en reciproke translocatie vrouw	1			1
CF en Zellweger syndroom	1			1
CF en Fragiele X syndroom	1			1
CF en Down syndroom	1			1
Ehlers Danlos type IV en MPSVIII	1			1
HLA typering gevraagd				
Kind CML	1			1
Kind Fanconi anemie	2			2
Kind beta-thalassemie	4			4

* Paren die zowel in het UMCU of UMCG als in het azM zijn gezien, zijn meegeteld bij totalen azM

** In de categorie diversen zijn aandoeningen opgenomen waarvoor slechts 1 paar werd verwezen

tabel 12 // GESTARTE PGD-BEHANDELINGEN EN ZWANGERSCHAPS-PERCENTAGES CUMULATIEF TOT EN MET 2009

	PCR	FISH	Totaal
Gestarte paren	180	302	482
Gestarte cycli	382	460	842
Eicelpunctie	314	364	678
Cycli met embryotransfer	289	237	526
Zwangerschapstest positief	83	89	172*
Hartactie positief	66	70	136
% Zwangerschappen per eicelpunctie	21.0	19.2	20.1
% Zwangerschappen per embryotransfer	22.8	29.5	25.9

Inclusief FEC- en FET-data

* 18 vrouwen hadden twee maal een positieve test na PGD

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 13 // INDICATIES VOOR DE GESTARTE PGD-BEHANDELINGEN IN DE 3 CENTRA EN TOTAAL IN NEDERLAND CUMULATIEF TOT EN MET 2009

	Nederland Patiënten (n)	Nederland Cycli (n)	azM Patiënten (n)	azM Cycli (n)	UMCU Patiënten (n)	UMCU Cycli (n)	UMCG Patiënten (n)	UMCG Cycli (n)
PGD-indicatie en methode								
PCR - Autosomaal dominant	108	231	87	200	21	31		
BRCA 1	1	1			1	1		
BRCA 2	2	2			2	2		
Ziekte van Huntington	49	119	45	113	4	6		
Myotone dystrofie	25	53	18	40	7	13		
FAP (Familiare Adenomatuze Polyposis coli)	5	13	4	11	1	2		
Spinocerebellaire ataxie (SCA) 3	6	11	6	11				
Marfan syndroom	5	10	2	6	3	4		
Tubereuze sclerose type 1 (TSC)	1	3	1	3				
Li-Fraumeni syndroom	1	2	1	2				
CADASIL	1	1	1	1				
Nail-patella syndroom	1	2	1	2				
Ehlers Danlos syndroom	1	1	1	1				
Hereditair non-polyposis colorectaal carcinoom	1	1	1	1				
Frontotemporale Dementie	1	1	1	1				
Hypochondroplasie	1	3	1	3				
Familiare atypische multiple mole-melanoma (FAMMM)	1	1	1	1				
Retinoblastoom	1	2	1	2				
Holoprosencephalie	1	1	1	1				
Achondroplasie	1	1	1	1				
Aniridie	1	1			1	1		
Noonan syndroom	1	1			1	1		
Nemaline myopathy	1	1			1	1		
PCR - Autosomaal recessief	54	108	46	97	8	11		
Cystische fibrose (CF)	23	58	21	56	2	2		
Spinale spieratrofie type 1 of 2 (SMA I/II)	15	24	12	21	3	3		
Fanconi anemie	1	1	1	1				
AGS	2	2	2	2				
ARPKD	1	3	1	3				
Ziekte van Krabbe	1	1	1	1				
PKU	1	4	1	4				
Familiare Hemofagocytische Lymfocytose type 3	1	1	1	1				
Tyrosine hydroxylase deficiëntie	1	1	1	1				
Leigh syndroom	1	1	1	1				
Metachromatische Leukodystrofie	1	2	1	2				
Mucopolidose type 2	1	1	1	1				
Congenitale ichtyosis autosomaal recessieve type	2	3	1	1	1	2		
Wolcott-Rallison syndroom	1	2	1	2				
Niemann-Pick syndroom	1	1			1	1		
Aicardi Goutieres syndroom	1	3			1	3		
PCR - Geslachtsgebonden	16	31	14	27	2	4		
Fragiele X syndroom	13	27	11	23	2	4		
Incontinentia pigmenti	1	1	1	1				
Pelizaeus-Merzbacher syndroom	1	3	1	3				
PCR - Mitochondriële aandoening	2	3	2	3				
MELAS	2	3	2	3				
PCR Totaal	180	373	149	327	31	46		
FISH - Geslachtsgebonden	109	163	86	130	21	30	2	3
FISH - Structurele chromosoomafwijking	205	319	141	206	56	92	8	21
Robertsonianse translocaties	67	90	40	52	23	30	4	8
Reciproke translocaties	124	212	88	138	32	61	4	13
Overig	14	17	13	16	1	1		
FISH totaal	314	482	227	336	77	122	10	24
Totaal PCR en FISH	494	855	376	663	108	168	10	24

tabel 19 // AANTAL ZWANGERSCHAPPEN EN KINDEREN GEBOREN NA PGD CUMULATIEF TOT EN MET 2009

Zwangerschappen	
Aantal vrouwen positieve zwangerschapstest	154
Aantal vrouwen 2 x zwanger middels PGD	18
Totaal aantal positieve zwangerschapstesten	172
Doorgaande zwangerschap > 12 weken	136
PCR	
Totaal aantal zwangerschappen	83
Doorgaande zwangerschappen	58
FISH	
Totaal aantal zwangerschappen	89
Doorgaande zwangerschap	78
Verloop doorgaande zwangerschappen > 12 weken	
Partus immaturus	1
Aantal bevallingen	111
Prematuur (24-37 weken)	17
A terme (37-42 weken)	94
Geboren kinderen	138
Aantal eenling	89
Aantal tweeling	22
Aantal drieling	2
Aantal kinderen levend geboren	136
Aantal jongens	54
Aantal meisjes	82
Aantal kinderen doodgeboren	2
Aantal jongens	1
Aantal meisjes	1

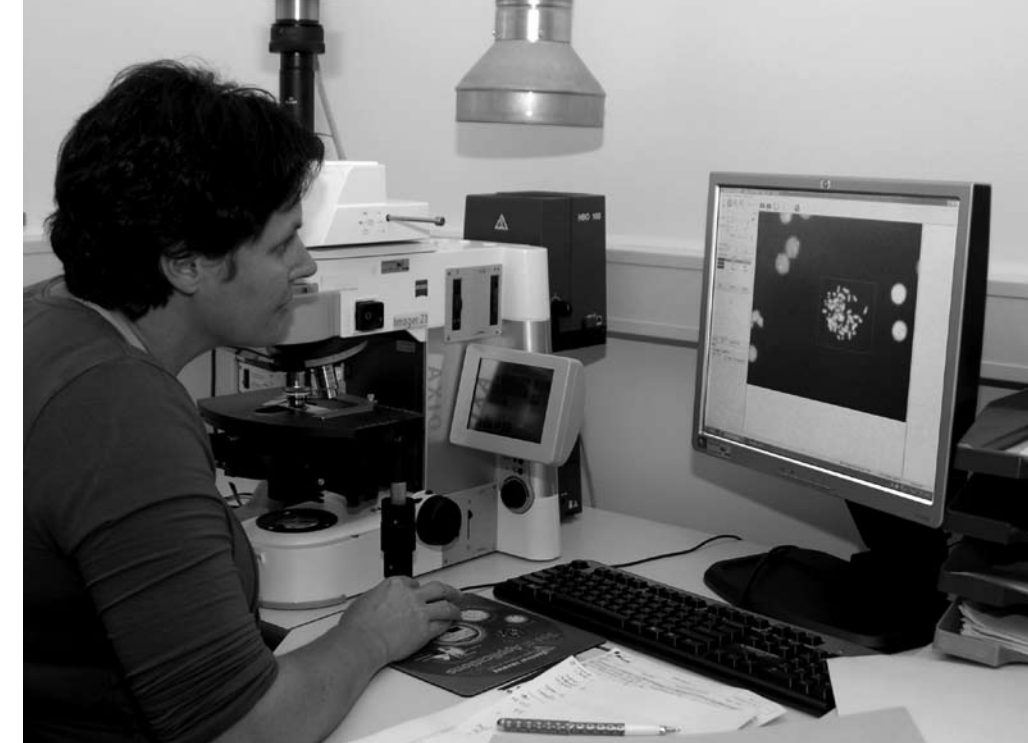
tabel 20 // AANGEBOREN AFWIJINGEN BIJ NA PGD GEBOREN KINDEREN

	Indicatie voor PGD	Methode	Geslacht kind en type aangeboren afwijkingen
2007	SCA 3	PCR	Meisje met meerdere aangeboren afwijkingen ten gevolge van mozaïek trisomie 9 (deel van tweeling)
2004	Hemofilie A	FISH	Meisje met trisomie 21
2003	Huntington	PCR	Meisje met eenzijdige cheiloschizis, gehemelte gesloten
2003	Hemofilie A draagster	FISH	Meisje met heupdysplasie (deel van een tweeling)

Zwangerschappen en kinderen cumulatief tot en met 2009

In tabel 19 is een overzicht gegeven van het totaal aantal zwangerschappen na PGD en de uitkomsten tot en met 2009. In totaal zijn er 172 zwangerschappen bij 154 paren ontstaan na PGD. Bij 18 paren heeft na een PGD-zwangerschap opnieuw een PGD-behandeling geresulteerd in een zwangerschap. In totaal zijn er 136 doorgaande zwangerschappen van meer dan 12 weken. Er zijn sinds 1995 136 kinderen levend geboren na PGD. Van deze kinderen hadden er 4 aangeboren afwijkingen (tabel 20).

Verdere bijzonderheden omtrent de zwangerschappen zijn te vinden in online tabel 21 (zie www.pgdnederland.nl). De indicaties voor PGD van de zwangeren zijn te vinden in online tabel 22 (www.pgdnederland.nl).



PGD in verband met erfelijke kanker: verwijzingen, behandelingen 2009 en cumulatief

Wegens de heftige politieke discussie over de toelaatbaarheid van PGD bij erfelijke kanker in 2008 geven wij hieronder een separaat overzicht van PGD in verband met erfelijke kanker. Er werden in 2009 54 paren verwezen voor PGD in verband met erfelijke kanker. In 35 gevallen betrof dit een vraag in verband met erfelijke borstkanker. Daarnaast waren er 19 verwijzingen in verband met een ander kanker(syndroom), namelijk familiale polyposis coli (7), HNPCC (2), erfelijke maagkanker (3), MEN syndroom (3), Von Hippel Lindau syndroom (1), Cowden syndroom (1), Juveniele polyposis coli (1), Gorlin syndroom (1) (tabel 2).

Het aantal aanmeldingen van paren met als indicatie erfelijke borst- en eierstokkanker bedroeg in 2008 26. Het totaal aantal over alle jaren bedraagt 67 (tabel 23). De indicatie BRCA1 komt vaker voor dan BRCA2. Dit is in lijn met de prevalentie in Nederland. Opvallend is dat vaker PGD wordt gevraagd als de vrouw draagster is van een BRCA-mutatie dan als de man drager is. Mogelijk is dit te verklaren doordat er in Nederland meer vrouwelijke dan mannelijke dragers van een BRCA 1- of 2-mutatie bekend zijn. Een andere verklaring zou (mede) kunnen zijn, dat paren waarvan de vrouw gendraagster is, eerder opteren voor PGD dan paren waarvan de man gendrager is. Van de tot nu toe aangemelde vrouwen hadden er 6 borstkanker gehad. Indien een vrouw borstkanker heeft gehad, wordt niet binnen 2 jaar

na het beëindigen van de therapie met IVF/PGD gestart. Een tweede voorwaarde is dat de vrouw ziektevrij is op het moment dat begonnen wordt met IVF/PGD. Om dit vast te stellen is aanvullende diagnostiek nodig. Aangezien adjuvante chemotherapie kan leiden tot ovariële disfunctie en een vervroegde menopauze wordt voor de start van de IVF-behandeling nagegaan of de ovariële reservecapaciteit voldoende is. Overigens heeft een toenemend aantal vrouwen de laatste jaren besloten voor de start van de chemotherapie embryo's of eicellen in te vriezen, zodat zij, als zij na afsluiting van de therapie onvruchtbaar mochten blijken te zijn, toch hun kinderwens in vervulling kunnen laten gaan. PGD op ingevroren embryo's is goed mogelijk en is voor deze vrouwen een optie.

Tabel 24 toont het vervolgetraject van de tot en met 2009 verwezen voor BRCA 1- of 2-diagnostiek aangemelde paren.

Ongeveer de helft (47%) van de paren ziet na intake af van PGD. Dit is iets hoger dan voor andere indicaties in 2009 (figuur 2). Twee paren zijn inmiddels uitbehandeld, waarvan bij 1 paar de vrouw zwanger is en bij 1 paar niet. Bij 8 paren loopt de IVF/PGD-behandeling nog. Voor 12 paren is de genetische en gynaecologische voorbereiding lopende.



tabel 23 // PGD-VERWIJZINGEN IN VERBAND MET BRCA-MUTATIE IN 2009 EN CUMULATIEF

	2009	cumulatief t/m 2009
Totaal aantal verwijzingen t/m 2008	35	67
voor juni 2008		6
na juni 2008	35	61
Type mutatie		
BRCA1	22	39
BRCA2	12	26
Familiaire borstkanker, geen mutatie BRCA	1	2
Geslacht drager BRCA-mutatie		
Vrouw drager	27	48
Man drager	6	17
Ziektegeschiedenis vrouwen		
Borstkanker gehad	1	6
Preventieve borstamputatie	12	17
Periodieke borstcontroles	12	24
Onbekend (intake nog niet plaatsgevonden)	4	4

tabel 24 // VERVOLG VAN DE PAREN DIE VERWEZEN WERDEN VOOR PGD IN VERBAND MET BORSTKANKER

	cumulatief t/m 2009
Intakegesprek staat gepland	3
Zien na intakegesprek (voorlopig) af	31
Niet meer te traceren (verwezen in 2000)	1
PGD in Brussel (voor 2008)	1
Afgewezen*	3
Opgeroepen, niet verschenen	1
Voorbereiding klaar, zien (voorlopig) af**	2
Spontaan zwanger voor start behandeling	2
Voorbereiding lopende	12
Spontaan zwanger na eerste IVF/PGD-behandeling	1
IVF loopt	8
Uitbehandeld, zwanger	1
Uitbehandeld, niet zwanger (PGD op cryo-embryo's)	1

* Een vrouw werd afgewezen omwille van haar leeftijd (> 40 jaar). 2 vrouwen werden afgewezen omdat er geen zeker pathogene mutatie in een van de BRCA-genen aanwezig was.

** Twee paren waarvoor PGD in verband met borstkanker werd voorbereid zagen af van PGD na afronding van de (tijdrovende) voorbereiding.

IVF/PGD en het invriezen van embryo's 2009 en cumulatief

De laatste jaren is er in de reguliere IVF-praktijk een verschuiving zichtbaar naar het terugplaatsen van slechts één embryo per cyclus. In de jaren ervoor werden vaak 2 of zelfs meer embryo's teruggeplaatst. De reden is dat er internationaal consensus is dat het aantal meerlingen bij IVF beperkt moet worden. Meerlingzwangerschappen houden een verhoogd risico op complicaties in, zowel voor de kinderen als voor de aanstaande moeder. Als er in een IVF-cyclus meerdere voor transfer geschikte embryo's zijn van goede kwaliteit, kunnen de embryo's die niet teruggeplaatst worden ingevroren worden en in een volgende cyclus teruggeplaatst worden zonder dat hernieuwde ovariële hyperstimulatie nodig is.

FET (Freeze and Thaw)-cycli na PGD

Ook in de PGD-praktijk is dit beleid van terugplaatsing van slechts 1 embryo overgenomen, met name bij jonge vrouwen. Dit betekent dat wanneer na een PGD-analyse meerdere embryo's vrij zijn van de onderzochte aandoening, het kwalitatief beste embryo wordt teruggeplaatst in de baarmoeder. Overige kwalitatief goede embryo's worden ingevroren. Deze ingevroren embryo's kunnen, als er geen zwangerschap ontstaat, worden teruggeplaatst in een volgende cyclus. Als er wel een zwangerschap ontstaat uit het 'vers' teruggeplaatste embryo, kunnen de ingevroren embryo's eventueel teruggeplaatst worden als er later nog een kinderwens is. Er hoeft dan geen ovariële hyperstimulatie en PGD-analyse meer plaats te vinden. Cycli met terugplaatsing van na PGD-analyse ingevroren embryo's worden FET (Freeze and Thaw)-cycli genoemd. In dit jaarverslag 2009 worden zij voor het eerst separaat gerapporteerd. Ook worden ze bij de totalen genoemd.

In 2009 vonden er 7 terugplaatsingen plaats van een of meer embryo's die eerder na een PGD-analyse waren ingevroren (FET-cycli). Deze terugplaatsingen resulteerden in 6 positieve zwangerschapstesten en 5 doorgaande zwangerschappen (> 12 weken) (tabel 25). In totaal werden er tot en met 2009 39 FET-cycli uitgevoerd (tabel 26). In deze 39 cycli werden embryo's ontdooid, in 32 gevallen werden een of meer embryo's teruggeplaatst. In vorige jaren resulteerde de terugplaatsing van ingevroren en gediagnosticeerde embryo's niet in doorgaande zwangerschappen.

FEC (Frozen Embryo Cycli) en PGD

PGD-diagnostiek kan ook plaatsvinden op embryo's die zijn verkregen in een reguliere IVF-behandeling en die vervolgens zijn ingevroren of op embryo's die eerder in een PGD-cyclus zijn verkregen maar voor de analyse zijn ingevroren.

De ingevroren embryo's (cryoembryo's) worden in deze situatie ontdooid, daarna gebiopteerd en geanalyseerd in het kader van PGD. Niet aangedane embryo's worden zoals gebruikelijk teruggeplaatst in de baarmoeder. Dit worden FEC (Frozen Embryo Cycli) genoemd.

Er kunnen verschillende redenen zijn voor FEC. Voorbeelden zijn: er wordt wegens infertiliteit reguliere IVF gedaan en daarbij worden embryo's ingevroren. Pas later blijkt dat het paar een verhoogd risico heeft op kinderen met een erfelijke aandoening, bijvoorbeeld omdat uit de eerdere IVF-behandeling een kind geboren is met een autosomaal recessieve aandoening. Het paar, dat dus bij de eerdere IVF-behandeling geen weet had van hun verhoogde genetische risico, vraagt om PGD-analyse van de eerder in het kader van reguliere IVF ingevroren embryo's. Een tweede reden voor de PGD-analyse van ingevroren embryo's betreft een verzoek van vrouwen die in verband met een maligniteit, zoals borstkanker, voor de start van de adjuvante chemotherapie, embryo's laten invriezen, die bij een IVF-behandeling zijn verkregen. De reden voor een dergelijke spoed IVF-procedure is dat de fertiliteit ten gevolge van de chemotherapie blijvend verminderd kan zijn. Als deze vrouw ook een verhoogd risico heeft op een kind met een erfelijke aandoening, al dan niet samenhangend met haar eigen aandoening, kan later een PGD-analyse uitgevoerd worden van ontdooid embryo's.

In 2009 hebben alleen FEC-cycli plaatsgevonden in het azM. Er werden in het azM 2 PGD-PCR-FEC-cycli gedaan, resulterend in 1 terugplaatsing. In 2009 werd 1 PGD-FISH-FEC-cycli gedaan, met een terugplaatsing, die resulteerde in een doorgaande zwangerschap.

Het invriezen van embryo's zorgt ervoor dat er geruime tijd (zelfs jaren) kan liggen tussen de ovariële hyperstimulatie, de PGD-analyse (in geval van FEC) en de terugplaatsing van de embryo's. Dit zorgt voor problemen bij de rapportage van de PGD-resultaten, met name als er jaarlijks gerapporteerd wordt. Ook internationaal wordt dit probleem onderkend. Er wordt gezamenlijk naar oplossingen gezocht. Een voorgestelde oplossing is om te rapporteren naar zwangerschap per terugplaatsing of volgens de methodiek van de life table analysis, waarbij over meerdere jaren het zwangerschapscijfer per behandeld paar wordt bepaald.



tabel 24 // PGD-FET-CYCLI IN AZM, UMCU EN UMCG IN 2009 (N=7)

	PCR azM	FISH azM	Totaal azM	PCR UMCU	FISH UMCU	Totaal UMCU	FISH UMCG	Totaal PCR	Totaal FISH	Totaal Nederland
Aantal FET	1	1	2	2	2	4	1	3	4	7
FET-transfer	1	1	2	2	2	4	1	3	4	7
Positieve zwangerschapstest	1	1	2	1	2	3	1	2	4	6
Doorgaande zwangerschap > 12 weken	1	1	2	1	1	2	1	2	3	5

tabel 25 // PGD-FET-CYCLI IN AZM, UMCU EN UMCG CUMULATIEF TOT EN MET 2009 (N = 39)

	PCR azM	FISH azM	Totaal azM	PCR UMCU	FISH UMCU	Totaal UMCU	FISH UMCG	Totaal PCR	Totaal FISH	Totaal Nederland
Aantal FET	6	23	29	5	4	9	1	11	28	39
FET-transfer	5	21	26	2	3	5	1	7	25	32
Positieve zwangerschapstest	1	1	2	1	2	3	1	2	4	6
Doorgaande zwangerschap > 12 weken	1	1	2	1	1	2	1	2	3	5

tabel 26 // PGD-FEC-CYCLI IN 2009 EN CUMULATIEF

	PCR azM 2009	PCR azM cumulatief t/m 2009	FISH azM 2009	FISH azM cumulatief t/m 2009	Totaal azM 2009	Totaal azM cumulatief t/m 2009
FEC/Dooicyclus	2	16	1	6	3	22
Cycli met transfer FEC	1	15	1	5	2	20
Positieve zwangerschapstest	0	3	1	1	1	4
Doorgaande zwangerschappen > 12 weken	0	1	1	1	1	2

Leden werkgroepen PGD

azM, UMCU en UMCG

azM

Mw. dr. Y. Arens *klinisch geneticus, afdeling Klinische Genetica*

Mw. dr. E. Coonen *klinisch embryoloog, Centrum voor Voortplantingsgeneeskunde*

Mw. drs. M. van Deursen-Luijten *casemanager PGD, afdeling Klinische Genetica*

Mw. dr. C. de Die-Smulders *klinisch geneticus, medisch coördinator PGD, afdeling Klinische Genetica*

Dr. W. Dondorp *ethicus, vakgroep Metamedica, UM*

J. Dreesen *klinisch genetisch laboratoriumassistent, afdeling Klinische Genetica*

Dr. J. Dumoulin *klinisch embryoloog, Centrum voor Voortplantings-geneeskunde*

Dr. G. Dunselman *gynaecoloog, Centrum voor Voortplantings-geneeskunde*

Mw. drs. C. Eggen *IVF-arts, Centrum voor Voortplantings-geneeskunde*

Prof. dr. J. Evers *gynaecoloog, voorzitter werkgroep PGD azM*

Prof. dr. J. Geraedts *anthropogeneticus, afdeling Klinische Genetica*

Dr. R. van Golde *gynaecoloog, Centrum voor Voortplantings-geneeskunde*

Mw. drs. A. de Graaff *IVF-arts, Centrum voor Voortplantings-geneeskunde*

Mw. drs. N. Muntjewerff *PGD-arts, afdeling Klinische Genetica*

Mw. dr. E. Nelissen *IVF-arts, Centrum voor Voortplantings-geneeskunde*

Mw. dr. A. Paulussen *moleculair geneticus, afdeling Klinische Genetica*

Mw. drs. M. van Rij *PGD-arts, afdeling Klinische Genetica*

Mw. drs. I. Smeets *PGD-arts, afdeling Klinische Genetica*

Prof. dr. G. de Wert *ethicus, Vakgroep Metamedica UM*

UMCU

Mw. dr. A. Bredenoord *ethicus*

Dr. F. Broekmans *gynaecoloog, Voortplantingsgeneeskunde*

Mw. T. Brouwer *maatschappelijk werkster, Biomedische genetica*

Prof. dr. B. Fauser *gynaecoloog, Voortplantingsgeneeskunde*

Mw. dr. D. Gutknecht *klinisch embryoloog, Voortplantings-geneeskunde*

Dr. P. Kastrop *klinisch embryoloog, Voortplantingsgeneeskunde*

Mw. drs. Y. Koot *fertiliteitsarts, Voortplantingsgeneeskunde*

Mw. drs. K. Lichtenbelt *klinisch geneticus, Biomedische genetica*

Mw. dr. M. Meijer-Hoogeveen *fertiliteitsarts, Voortplantings-geneeskunde*

Mw. dr. G. Page-Christiaens *gynaecoloog, perinatoloog, medisch coördinator PGD UMCG*

Drs. W. Pijffers *fertiliteitsarts, Voortplantingsgeneeskunde*

Mw. drs. M. Sterrenburg *fertiliteitsarts, Voortplantingsgeneeskunde*

Dr. S. Weima *klinisch embryoloog, Voortplantingsgeneeskunde*

UMCG

Mw. drs. E. Dul *IVF-arts, Voortplantingsgeneeskunde*

Mw. dr. J. van Echten-Arends *klinisch embryoloog, Voortplantingsgeneeskunde*

Mw. F. Immink *casemanager, Genetica*

Mw. prof. dr. J. Land *gynaecoloog, gynaecoloog, Voortplantings-geneeskunde*

Mw. dr. C. van Ravenswaaij-Arts *klinisch geneticus, Genetica, medisch coördinator PGD UMCG*

Mw. N. Theusink *genetisch consulent, Genetica*

Mw. T. Tijmstra *maatschappelijk werkster, Genetica*

LANDELIJKE INDICATIECOMMISSIE PGD

Mw. dr. L. Bolt *ethicus, Ethiek Instituut UMCU, Utrecht*

Drs. K. Bouman *klinisch geneticus, UMCG, Groningen*

Prof. dr. M. Breuning *hoogleraar Klinische Genetica, LUMC, Leiden (voorzitter)*

Dr. R.-J. Galjaard *klinisch geneticus, Erasmus MC, Rotterdam (secretaris)*

Prof. dr. J. van Lith *hoogleraar Obstetrie, LUMC, Leiden*

Dr. C. Oosterwijk *directeur VSOP (namens patiëntenverenigingen)*

Dr. N. Steinkamp *ethicus, UMC St Radboud, Nijmegen*

Dr. H. Wildschut *gynaecoloog, Erasmus MC, Rotterdam*

Gebruikte afkortingen

azM	academisch ziekenhuis Maastricht
ET	Embryo Transfer
FEC	Frozen Embryo Cycle
FET	Freeze and Thaw Cycle
FISH	Fluorescentie in situ hybridisatie
FSH	Follikel Stimulerend Hormoon
HLA	Human Leucocyte Antigen
ICSI	IntraCytoplasmatische Sperma Injectie
IVF	In Vitro Fertilisatie
NVOG	Nederlandse Vereniging Obstetrie en Gynaecologie
PCR	Polymerase Chain Reaction
PGD	Preïmplantatie Genetische Diagnostiek
TESE	Testiculaire Sperma Extractie
VKGN	Vereniging Klinische Genetica Nederland
UMCG	Universitair Medisch Centrum Groningen
UMCU	Universitair Medisch Centrum Utrecht

Colofon

Teksten

Mw. dr. C. de Die-Smulders, azM

Prof. dr. J. Geraedts, azM

Mw. drs. M. van Deursen-Luijten, azM

Mw. drs. I. Smeets, azM

Data

Mw. dr. E. Coonen, azM

Mw. dr. C. de Die-Smulders, azM

J. Dreesen, azM

Mw. dr. G. Page-Christiaens, UMCU

Mw. dr. M. Meijer-Hoogeveen, UMCU

Mw. prof. dr. J. Land, UMCG

Mw. dr. C. van Ravenswaaij-Arts, UMCG

Tekstredactie

Mw. J. Maszewski

Fotografie

Mw. G. van der Lubbe, azM

E. van Echten (foto achterzijde)

Grafisch ontwerp & vormgeving

G. van Rooy en mw. A. Bertus

Océ Business Services, Universiteit Maastricht

Druk

Drukkerij Pietermans

Met dank aan

Eva Olislagers

Redactieadres

Dezen en Genen

Academisch ziekenhuis Maastricht

Afdeling Klinische Genetica

Mw. J. Maszewski

Postbus 5800

6202 AZ Maastricht

043 3875899

judith.maszewski@maastrichtuniversity.nl

Vakinhoudelijke informatie

Academisch ziekenhuis Maastricht

Afdeling Klinische Genetica

Mw. dr. C. de Die-Smulders

Postbus 5800

6202 AZ Maastricht

043 38 77 859

christine.dedie@maastrichtuniversity.nl

www.pgdnederland.nl

De inhoud van dit blad mag geheel of gedeeltelijk worden overgenomen, mits de bron vermeld wordt.

ISSN: 0926-7883

