

Jaarverslag PGD Nederland 2010




dezen genen

Prachtige Groei Doorgemaakt (PGD)

Dit derde jaarverslag van PGD (= Preïmplantatie Genetische Diagnostiek) Nederland staat in alle opzichten in het teken van groei.

Groei is aan de ene kant het groter worden, dat wil zeggen het toenemen in grootte en aantallen. Dat is zeker gebeurd. Op alle onderdelen is er sprake van meer. Meer verwijzingen, meer behandelcycli en ook meer verschillende aandoeningen die voor behandeling in aanmerking komen of waarvoor behandelprotocollen ontwikkeld zijn. Deze groei is te danken aan twee ontwikkelingen. Enerzijds betreft dit de intensieve samenwerking tussen de drie bij PGD Nederland betrokken UMC's, waardoor het voor ieder paar in Nederland mogelijk geworden is binnen een redelijke afstand voor IVF met PGD terecht te kunnen.

Anderzijds betreft dit een nieuwe investering in personeel in het klinisch genetisch centrum, waardoor de capaciteit is toegenomen en ook in 2011 verder zal toenemen. Dit alles heeft tot gevolg dat ook het aantal medewerkers is gegroeid.

Groei is ook het doorlopen van levensfasen. Na gestart te zijn in 1995 kan gesteld worden dat de Nederlandse PGD de kinderjaren achter zich heeft gelaten en in de pubertijd terecht is gekomen. Nog enkele jaren van groeistuipe en een jong volwassene zal zich aandienen. Iedereen die dit mogelijk heeft gemaakt is oprechte dank verschuldigd. Dit betreft zeer beslist alle medewerkers in de drie centra die hier intensief aan hebben meegewerkt en waarvan sommigen er menig weekend voor hebben opgeofferd. 



Een terugblik

PGD Nederland

De samenwerking binnen PGD Nederland, dat wil zeggen van de vergunninghouder voor PGD, het MUMC+, met haar transportcentra in het UMCU en het UMCG, werd verder bestendigd. Op verzoek van het AMC werden er verkennende besprekingen gevoerd over een eventuele toetreding van het AMC tot PGD Nederland. Redenen om met het AMC als derde transportcentrum te gaan werken binnen PGD Nederland zijn onder andere het realiseren van toekomstige capaciteitsuitbreiding (bij mogelijke toenemende vraag naar PGD) en het faciliteren van de uitwisseling van wetenschappelijke kennis tussen het MUMC+, de huidige transportcentra en het AMC. Om dit te realiseren dient in de loop van 2011 door het MUMC+ een vergunningsaanvraag voor het AMC als derde transportcentrum te worden ingediend bij het Ministerie van VWS.

Begin juli 2010 ging de nieuwe website van PGD Nederland (www.pgd-nederland.nl) online. Op de website wordt informatie gegeven over PGD, het verloop van de behandeling, PGD en de samenleving, het PGD-centrum in het UMC Maastricht en de transportcentra in de UMC's te Utrecht en Groningen. Daarnaast is er een mogelijkheid om vragen te stellen middels een contactformulier. Dat de website in een behoefte voorziet, blijkt uit het veelvuldig gebruik.

Op 9 februari en 29 november 2010 heeft er een vergadering van PGD Nederland plaatsgevonden in Utrecht. Tijdens de vergadering in februari 2010 zijn de volgende onderwerpen besproken:

- overzicht behandelingen 2009;
- nieuws uit de betrokken centra;
- jaarverslag 2009.

Voor de vergadering in november waren ook enkele vertegenwoordigers van het AMC uitgenodigd. Na een plenair deel werd de vergadering in drie subgroepen gesplitst betreffende beleidszaken, klinische zaken en laboratoriumgerelateerde aspecten. Onderwerpen die aan de orde zijn geweest zijn:

- samenwerking binnen PGD Nederland en verdeling van de PGD-capaciteit in 2011;
- formering subcommissie jaarverslag PGD;
- afstemmen werkwijze, registratie, correspondentie, informed consent procedure;
- stand van zaken evaluatieregeling PGD;
- nieuwe klinische PGD-protocollen voor tubereuze sclerose complex en neurofibromatose type 1;
- (on)mogelijkheid van PGD bij facio-scapulohumerale spierdystrofie (FSHD);

- invoering gedifferentieerd biopteerbeleid per methode en per indicatie;
- evaluatie van heranalyse restembryo's;
- PGD: ethiek en politiek;
- pilotonderzoek UMCG: redenen waarom paren afzien van PGD.

Satelliet PGD MUMC+/UMC Groningen

In 2010 waren de technische voorzieningen voor embryobiopsieën ten behoeve van een PGD-PCR-behandeling (nog) niet aanwezig in het UMCG. De PGD-PCR-behandelingen werden in een satellietconstructie met het MUMC+ aangeboden om zo de reisafstand voor paren uit Noord-Nederland te beperken. De gynaecologische voorbereiding en de ovariële hyperstimulatie vinden plaats in het UMCG. De eicelpunctie, PGD-analyse en embryotransfer vonden plaats in het MUMC+. De verdere begeleiding en het natraject van de IVF-PGD-behandeling vielen weer onder de verantwoordelijkheid van het UMCG. In 2010 werden 10 satelliet-PGD-behandelingen gestart bij 7 paren, resulterend in 3 zwangerschappen (zie: *Behandelingen 2010*).

Nieuwe technische ontwikkelingen

Er wordt voortdurend gewerkt aan optimalisering en uitbreiding van het aanbod aan PGD. De FISH-techniek (ter detectie van chromosomale afwijkingen) is al jaren 'routine', er wordt op researchbasis nagegaan of chromosomale afwijkingen ook met moleculaire technieken te detecteren zijn (zie verder onder *PGD en wetenschap*). In 2010 werden 16 protocollen, die gebruikt worden voor PGD-diagnostiek met de PCR-methode, ontwikkeld dan wel geüpdate (zie hiervoor de met een * gemerkte protocollen).

Het betreft protocollen voor de volgende aandoeningen:

- Marfan syndroom, c.4366T>C mutatie in FBN1 gen en 2 markers;
- Huntington, (CAG)_n mutatie in HTT gen 3 markers*;
- Alagille syndroom, deletie exon 11-23 JAG1 gen en 3 markers;
- Tubereuze Sclerose, c.1717C>T mutatie in TSC1 gen en 4 markers;
- BRCA1, hexaplex marker protocol*;
- Pontocerebellaire hypoplasie type 2, c.919G>T mutatie in TSEN54 gen en 2 markers;
- Hereditary Non Polyposis Colon Carcinoom, c24-12_c107del mutatie in PMS2 gen en 2 markers;
- Neurofibromatose type 1, c.7267insA mutatie in NF1 gen en 3 markers;



- Retinoblastoom, pentaplex marker protocol;
- Neurofibromatose en aniridie, c.890delA mutatie in NF1 gen en 1 marker, en c.130C>T mutatie in PAX6 gen en 1 marker;
- Hemophilie A, octaplex marker protocol;
- Adrenoleukodystrofie, octaplex marker protocol;
- Beta-thalassemie, quatroplex marker protocol;
- MELAS-syndroom, bepalen mutation load m.A3243G*;
- Gorlin-syndroom, c1526G>A in PTCH1 gen en 2 markers*;
- NARP en Leigh-syndroom, bepalen mutation load m.T8993G.

PGD en wetenschap

Lopende onderzoeken binnen PGD Nederland
Drs. Maartje van Rij, PGD-arts MUMC+, maakte goede vorderingen met haar promotieonderzoek naar de psychologische aspecten van PGD en van PGD bij de ziekte van Huntington. Een eerste artikel werd geaccepteerd voor publicatie in het toonaangevende tijdschrift Human Reproduction. De resultaten van PGD bij de ziekte van Huntington van de PGD-centra in Maastricht, Brussel en Straatsburg werden door haar verzameld en geanalyseerd. Deze resultaten zullen in 2011 aangeboden worden aan een internationaal wetenschappelijk tijdschrift. Tevens werd er door haar gestart met een vergelijkende studie naar de resultaten van prenatale diagnostiek en PGD in Nederland voor de ziekte van Huntington, in samenwerking met het Klinisch Genetisch Centrum te Leiden.

Drs. Inge Smeets, PGD-arts MUMC+, startte haar promotieonderzoek naar PGD bij erfelijke borst- en eierstokkanker. Er werd in 2010 een subsidie van € 100.000,- toegekend door de Stichting Pink Ribbon voor onderzoek naar psychologische aspecten van PGD bij paren met BRCA1/2 en de motivatie van paren om wel of geen PGD te doen. Tevens heeft Inge Smeets een begin gemaakt met de analyse van de resultaten van PGD bij BRCA-mutaties van PGD Nederland en van het PGD-centrum in Brussel. Een gezamenlijke publicatie van PGD Nederland en het PGD-centrum te Brussel is gepland voor 2011.

Dr. Debby Hellebrekers, 4e jaars klinisch moleculair geneticus in opleiding (uit de groep van prof. dr. Bert Smeets, MUMC+) doet onderzoek naar PGD bij mitochondriële ziektes. Ziekteveroorzakende mutaties in het mitochondriële (mt)DNA erven via vrouwen over en worden vaak gekenmerkt door heteroplasmie, dat wil zeggen dat slechts een deel van de mtDNA-moleculen gemuteerd is. Vanaf een bepaald mtDNA-mutatiepercentage (de pathogene drempelwaarde) treden klinische verschijnselen op. Prenatale diagnostiek is niet betrouwbaar, doordat de relatie tussen het mutatiepercentage en het klinisch beeld niet eenduidig of volledig onbekend is. De hypothese was dat er mogelijk een minimaal mutatiepercentage bestond, waaronder de kans op klinische verschijnselen zeer laag was, onafhankelijk van de exacte mutatie. Via PGD kunnen embryo's met een mutatiepercentage beneden deze drempelwaarde worden geselecteerd en teruggeplaatst, waardoor de kans dat dit tot een gezond kind leidt hoog is. Uit de gegevens van een groot cohort van mtDNA-mutatiedragers blijkt dat een 95% kans (of hoger) om niet-aangedaan te zijn geassocieerd is met een 'universeel' mtDNA-mutatiepercentage van 18% of lager in spier. Spier is gekozen, omdat de waarden in dit weefsel het meest vergelijkbaar zijn met de waarden in het embryo zelf. Op basis van de resultaten van dit onderzoek hebben draagsters van mtDNA-mutaties nu een goede mogelijkheid om via PGD een gezond kind te krijgen.

Drs. Elsbeth Dul, fertilitiearts UMCG, doet in het kader van haar promotieonderzoek naar de genetica van subfertiliteit en PGD. Op dit moment is Elsbeth Dul bezig met dataverzameling voor een onderzoek naar het percentage mozaïcisme in restembryo's van PGD-FISH-behandelingen voor X-linked aandoeningen. In het onderzoek wordt een vergelijking gemaakt tussen de embryo's van het MUMC+, die gekweekt worden onder verlaagde zuurstofspanning, met die van het UMCU en het UMCG, die gekweekt worden onder normale zuurstofspanning.

Natasja Theusink-Kirchhoff, genetisch consulent UMCG, heeft in het kader van haar opleiding tot

genetisch consulent een pilotonderzoek gedaan naar de redenen van paren om af te zien van PGD, waarbij ook gekeken is naar de invloeden van onder andere opleidingsniveau, levensbeschouwing, geslacht. Belangrijkste redenen om af te zien van PGD zijn: lichamelijk en emotioneel belastend, te kleine kans op zwangerschap, goede alternatieven voor PGD, op korte termijn kinderwens. Het onderzoek heeft nuttige informatie opgeleverd voor de counseling en voor eventuele vervolgonderzoeken.

Presentaties tijdens internationale congressen

Tijdens het congres van de European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) in juli 2010 in Rome heeft drs. Maartje van Rij een presentatie gegeven met als titel: 'Profiles and motives of couples referred for preimplantation genetic diagnosis (PGD)'. Tevens werd er tijdens dit congres een presentatie gegeven door Chris van Uum, analist Cyto-genetica, MUMC+, met als titel: 'SNP array-based combination of copy number and genotype analyses to determine chromosomal imbalances in human blastomeres'. Deze presentatie beschreef de mogelijkheid van het toepassen van de SNP-arraytechniek op single cell-niveau in het kader van PGD, waarbij het doel is het vervangen van de FISH-methode (ter detectie van chromosomale afwijkingen) en mogelijk de PCR-methode (ter detectie van monogene aandoeningen) door deze techniek. Door gebruik te maken van de copy number calling kunnen ongebalanceerde chromosoomsegregaties aangetoond worden. Door gebruik te maken van de SNP-genotypering kan tevens de ouderlijke herkomst achterhaald worden. Voor deze presentatie werd Chris van Uum onderscheiden met de ART Laboratory award.

Organisatie, beleid, samenwerking en indicatiestelling

Als enige vergunninghouder voor PGD in Nederland is het MUMC+ verantwoordelijk voor het landelijke beleid en de indicatiestelling voor PGD. De ontwikkelingen rondom PGD worden besproken in de multidisciplinaire werkgroep PGD, die maandelijks vergadert. Tevens is er geregeld overleg tussen de hoofden van de afdelingen Klinische Genetica en Voortplantingsgeneeskunde MUMC+ en de voorzitter van de Raad van Bestuur van het MUMC+.

In de transportcentra zijn lokale werkgroepen PGD actief die onder andere het lokale beleid, lopende patiëntenproblemen, protocollen en wetenschappelijke ontwikkelingen bespreken. Er is frequent contact tussen deze werkgroepen en de voor PGD verantwoordelijke personen in het MUMC+. De samenstelling van de diverse werkgroepen is te vinden achter in dit jaarverslag.

Werkgroep PGD MUMC+

De werkgroep PGD MUMC+ kwam in 2010 10 keer bij elkaar. Er werden 76 aanvragen voor PGD besproken. Redenen waren onder andere complexe medische/genetische/sociaalpsychologische situaties of een indicatie, waarvoor niet eerder PGD is toegepast. Indien de werkgroep PGD MUMC+ in beginsel instemde met de nieuwe indicatie werd deze vervolgens voorgelegd aan de Landelijke Indicatiecommissie.

In 24 gevallen heeft de werkgroep PGD MUMC+ de aanvraag van een paar afgewezen (voor details zie: *Verwijzingen 2010*).

Beleidsonderwerpen die in de vergaderingen van de werkgroep PGD MUMC+ besproken zijn, betroffen onder andere:

- nieuw biopteerbeleid;
- analyse van restembryo's;
- mogelijkheden van PGD bij FSHD;
- modelprotocol voor mogelijke morele contra-indicaties bij vruchtbaarheidsbehandelingen (NVOG);
- samenwerking AMC;
- besluiten Landelijke Indicatiecommissie.

Werkgroep PGD UMCU

De werkgroep PGD UMCU vergaderde 6 maal in 2010. Tijdens de bijeenkomsten werden actuele zaken, planning van PGD-behandelingen, resultaten, casuïstiek en wetenschappelijke ontwikkelingen besproken.

Werkgroep PGD UMCG

De werkgroep PGD UMCG vergaderde ook in 2010 een maal per maand. Tijdens de bijeen-

komsten werden lopende patiënten, nieuwe aanmeldingen, praktische zaken en protocollen besproken.

Internationale samenwerking

Net zoals in voorgaande jaren werd de samenwerking met de PGD-centra in Brussel en Straatsburg gecontinueerd in het samenwerkingsverband BruMaStra. Er waren twee vergaderingen, op 11 juni 2010 in Brussel en op 3 december 2010 in Maastricht.

Onderwerpen waren:

- nieuw ontwikkelde PGD-protocollen per centrum;
- aantal gestarte cycli in 2010 en resultaten gepresenteerd per centrum;
- follow-up PGD-kinderen geboren na een behandeling in 2009 per centrum;
- case reports;
- PGD bij mitochondriële ziektes (Maastricht);
- update zwangerschappen en baby's geboren na PGD met HLA-typing (Brussel);
- PGD voor ziekte van Huntington, een gezamenlijke studie van de centra in Maastricht, Brussel en Straatsburg.

Landelijke Indicatiecommissie PGD

De Landelijke Indicatiecommissie PGD werd in 2009 geïnstalleerd op verzoek van het Ministerie van VWS en bestaat uit een vertegenwoordiging van de beroepsverenigingen voor gynaecologen, klinisch genetici, twee ethici en een vertegenwoordiger namens de gezamenlijke patiëntenverenigingen. De samenstelling is achter in dit jaarverslag te vinden.

In 2010 is de indicatiecommissie vier keer bijeen gekomen. Besproken werden de volgende onderwerpen:

- aanvragen om advies betreffende indicatiestelling voor PGD;
- nadere toelichting eerdere adviesvragen, op verzoek van MUMC+;
- vaststelling besluiten aangaande eerdere adviesvragen;
- richtlijnontwikkeling (met prof. dr. B.C. Fauser, voorzitter van de Commissie van de Gezondheidsraad betreffende Preïmplantatie Genetische Diagnostiek en Screening, 2006);
- beslissingskaders voor PGD.

(bron: *Jaarverslag Landelijke Indicatiecommissie Preïmplantatie Genetische Diagnostiek, 2010*)

Ingediende aanvragen

De uitspraak over de toelaatbaarheid van PGD voor drie indicatie(categorieën), die werden ingediend bij de Landelijke Indicatiecommissie PGD in 2009, werd door het MUMC+ ontvangen in 2010. Er werden in 2010 11 nieuwe indicaties voorgelegd aan de Landelijke Indicatiecommissie PGD (zie tabel 1). Op 31 december 2010 was door de commissie in 9 van de 11 aanvragen een uitspraak gedaan. Betreffende 2 aandoeningen (Noonan-syndroom en trisomie 21) was op dat moment (nog) geen uitspraak ontvangen.

Door de FSHD (facio scapulo humerale spierdystrofie) stichting en de Vereniging Spierziekten Nederland werd rechtstreeks bij de Landelijke Indicatiecommissie PGD de vraag neergelegd of PGD voor FSHD in Nederland opgezet kan worden. De Indicatiecommissie oordeelde (terecht) dat een dergelijke vraag niet primair thuishoort bij hen, omdat deze niet van moreel/ethische aard is maar van technische aard. Zij adviseerde op de vraag of PGD voor FSHD mogelijk is, neer te leggen bij het MUMC+, als vergunninghouder voor PGD. Overigens had de werkgroep PGD MUMC+ in 2009 reeds besloten geen PGD voor FSHD aan te bieden omdat PGD voor deze aandoening niet betrouwbaar genoeg te ontwikkelen is (zie *jaarverslag PGD Nederland 2009*). In 2010 werd dit besluit heroverwogen, er was op 31 december 2010 nog geen definitief besluit genomen.

Presentaties

Op het landelijk overleg Genetic Counselors op 16 september 2010 werden door een afvaardiging van de PGD-werkgroep MUMC+ een aantal presentaties gegeven. Drs. Inge Smeets, PGD-arts, heeft een presentatie verzorgd over 'de gecompliceerde PGD-patiënt'. Dr. Christine de Die-Smulders, klinisch geneticus, over 'PGD bij borstkanker' en dr. Yvonne Arens, klinisch geneticus, over 'PGD bij erfelijke hartziekten'. De voorzitter van de Landelijke Indicatiecommissie PGD, prof. dr. Martijn Breuning, presenteerde de resultaten van het werk van de commissie tot dan toe en gaf zijn visie op de indicatiestelling voor PGD. Ook de toelaatbaarheid van PGD voor erfelijke hartziekten (met name cardiomyopathieën en erfelijke geleidingsstoornissen) was onderwerp van discussie. Er kon onder de klinisch genetici in Nederland geen consensus bereikt worden over de wenselijkheid van PGD voor erfelijke hartziekten. De werkgroep PGD MUMC+ besloot daarop de aanvragen hiervoor bij de Landelijke Indicatiecommissie op te schorten. 21

tabel 1 // OVERZICHT AANVRAGEN EN UITSPRAKEN LANDELIJKE INDICATIECOMMISSIE PGD 2010

| (Type) aandoening | erfmodus* | Ingediend in jaar | Uitspraak in jaar |
|---|-----------|-------------------|-------------------|
| Craniofaciale afwijkingen | | | |
| Treacher-Collins syndroom** | AD | 2009 | 2010 |
| Muenke syndroom** | AD | 2010 | 2010 |
| Neurologische aandoeningen | | | |
| Hereditaire Motore en Sensore Neuropathie (HMSN)** | AD | 2009 | 2010 |
| Spastische paraplegie (SPG) type 3A** | AD | 2010 | 2010 |
| Spastische paraplegie (SPG) type 4 | AD | 2010 | 2010 |
| Nierziekten | | | |
| AD polycysteuze nierziekte (ADPKD)** | AD | 2010 | 2010 |
| XL nefrogene diabetes insipidus | XL | 2010 | 2010 |
| Branchio-oto-renaal (BOR) syndroom** | AD | 2010 | 2010 |
| Afwijkingen van de zintuigen | | | |
| Leber congenitale amaurosis | AR | 2010 | 2010 |
| Cardiale en vaatafwijkingen | | | |
| Holt Oram syndroom | AD | 2010 | 2010 |
| Pulmonale arteriële hypertensie (PAH) | AD | 2010 | 2010 |
| Overige | | | |
| Stickler syndroom** | AD | 2009 | 2010 |
| Noonan syndroom | AD | 2010 | — |
| Trisomie 21 recidiverend | CH | 2010 | — |
| Nog in te dienen na 31-12-2010, patiënten gezien in 2010 | | | |
| Leri-Weill dyschondrosteose | AD | | |
| Split hand-voet malformatie | AD | | |
| Hypertrofe cardiomyopathie | AD | | |
| Albright hereditaire osteodystrofie | AD | | |
| Wagner syndroom | AD | | |
| Osteogenesis Imperfecta type 1 | AD | | |

* AD=autosomaal dominant

AR=autosomaal recessief

XL=X-gebonden

CH=chromosomaal

** Paar heeft intake gehad in 2009.

— Op 31-12-2010 uitspraak nog niet ontvangen.

Patiëntgebonden activiteiten

Verwijzingen

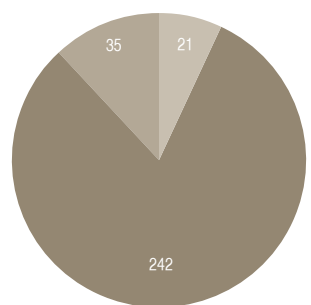
Aantallen

Het totaal aantal verwijzingen voor PGD in Nederland was in 2010 314 (figuur 1). In 2009 was dit aantal 266. Dit betekent een stijging van ongeveer 20%. In het MUMC+ werden 298 paren aangemeld voor PGD. De meeste paren die eventueel in aanmerking wilden komen voor PGD werden direct verwezen naar het MUMC+ (n=242, 77%). Na het intakegesprek koos het paar voor het centrum waar ze de IVF, die nodig is voor de PGD, wilde ondergaan en werd ze daarheen verwezen; 24 paren zijn vanuit Maastricht naar het UMCU en 4 paren naar het UMCG verwezen (figuur 1).

72 paren werden door hun behandelend arts direct naar een van de twee transportcentra verwezen (40 naar UMCU en 32 naar UMCG). Als het paar vervolgens na een informatief gesprek door wilde gaan met PGD, werd zij alsnog doorverwezen voor een intake PGD in het MUMC+. Paren die in 2 centra een gesprek hebben gehad, worden maar één keer geteld in de totalen. 35 paren werden door het UMCU naar het MUMC+ verwezen en 21 paren werden door het UMCG naar het MUMC+ verwezen (figuur 1). 16 paren werden na een intake in het transportcentrum, niet doorverwezen naar Maastricht. 13 van hen zagen af na het intakegesprek, 1 paar was niet geschikt voor IVF en 2 paren hebben nog geen definitieve beslissing genomen.

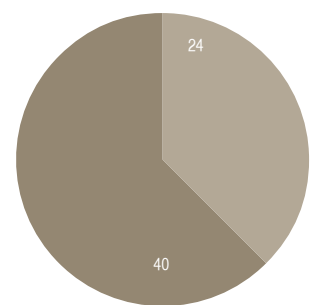
figuur 2 // DE FIGUREN TONEN DE HERKOMST VAN DE VERWIJZINGEN IN HET MUMC+ EN DE 2 TRANSPORTCENTRA (N=314).

Verwijzingen naar MUMC+ 2010



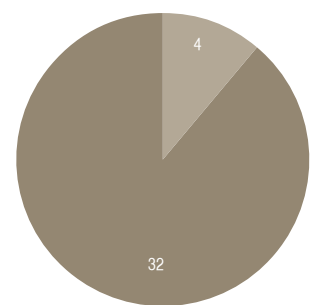
242 paren direct naar MUMC+ verwezen
35 paren uit UMCU naar MUMC+ verwezen
21 paren uit UMCG naar MUMC+ verwezen

Verwijzingen naar UMCU 2010



40 paren direct naar UMCU verwezen
24 paren uit MUMC+ naar UMCU verwezen

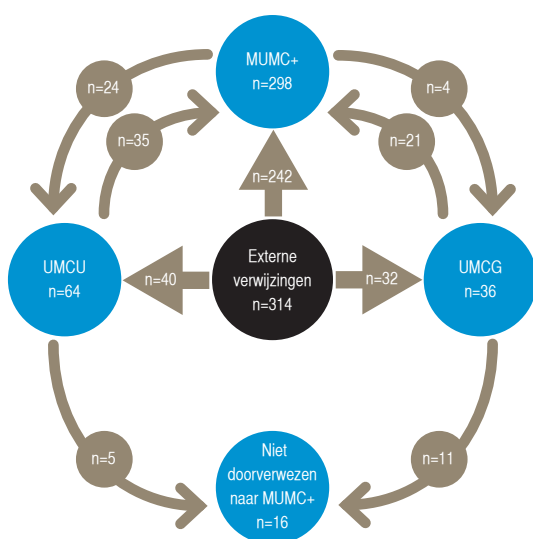
Verwijzingen naar UMCG 2010



32 paren direct naar UMCG verwezen
4 paren uit MUMC+ naar UMCG verwezen



figuur 1 // TOTAAL AANTAL VERWIJZINGEN VOOR PGD IN NEDERLAND EN DE VERDELING OVER DE DRIE CENTRA (N=314)



Indicaties

De indicaties voor de verwijzingen voor PGD in 2010 zijn weergegeven in tabel 2. In lijn met voorafgaande jaren zijn de autosomaal dominante aandoeningen de meest voorkomende reden om PGD te vragen (160/314 verwijzingen = 51%). Ook in lijn met 2009 is erfelijke borst- en eierstokkanker (BRCA1 of 2) de meest voorkomende indicatie om verwezen te worden voor PGD. Daarna volgt de ziekte van Huntington.

Vervolgtraject

Van de 298 paren die rechtstreeks of via een transportcentrum verwezen werden naar het MUMC+ zijn 148 paren (50%) gestart met PGD (figuur 3). 68 paren (23%) zagen af van PGD. 36 paren zagen af na het intakegesprek in het MUMC+ en 32 paren lieten na opgeroepen te zijn en/of schriftelijke informatie te hebben ontvangen weten af te zien van het intakegesprek. 32 vrouwen (11%) waren spontaan zwanger bij de aanmelding voor PGD of bij het intakegesprek of besloten kort daarna tot een spontane zwangerschap. Voor hen was PGD voorlopig niet aan de orde. 13 paren (4%) bleken ongeschikt voor IVF; 5 van hen werden afgewezen omdat de vrouw (bijna) 40 jaar of ouder was, bij 4 paren had de vrouw een verminderde ovariële reservecapaciteit, 3 vrouwen hadden een te hoge body mass index om verantwoord een IVF-behandeling te kunnen ondergaan. Een paar, waarvan de vrouw was aangedaan met Ehlers Danlos-syndroom type IV (EDSIV), een ernstige aandoening waarbij er een groot risico is op vaat- en darmrupturen, werd afgewezen, omdat de eicelpunctie en een zwangerschap te risicovol werden geacht. De indicatie van 13 paren (4%) moest voorgelegd worden aan de Landelijke Indicatiecommissie PGD. Eind 2010 (peildatum 31 december 2010) waren van 7 paren de indicaties voorgelegd aan de commissie, de indicatie van 6 paren moest nog voorgelegd worden in 2011. Zie tabel 1 voor een overzicht van de aanvragen en uitspraken van de Landelijke Indicatiecommissie PGD.

24 paren (8%) werden voor behandeling afgewezen door de werkgroep PGD MUMC+ (tabel 3). Voor 9 paren was de reden dat PGD volgens het planningsbesluit niet was toegestaan of dat de werkgroep PGD ethisch/moreel niet aanvaardbaar achtte. Bij 6 paren was PGD technisch niet mogelijk. Bij 6 paren was of de mutatie (nog) niet bekend. Bij één paar bleek bij herhaald chromosoomonderzoek een normaal karyotype, hiermee kwam de indicatie voor PGD te vervallen. Eén paar vroeg PGD in combinatie met TESE, dit is in Nederland niet mogelijk in één centrum.

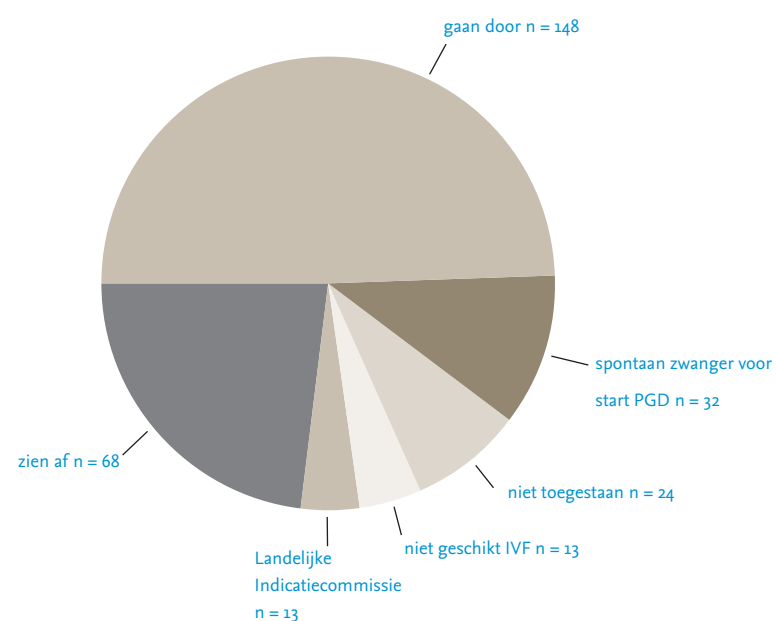
tabel 2 // INDICATIES VOOR VERWIJZINGEN IN 2010 (N = 314)

| | Totaal Nederland | Totaal Nederland |
|---|------------------|------------------|
| | 314 | |
| Autosomaal dominant (AD) | 160 | |
| Erfelijke borstkanker (BRCA 1/2) | 40* | |
| Ziekte van Huntington directe test | 15** | |
| Ziekte van Huntington exclusietest | 3 | |
| Myotone dystrofie type 1 (DM1) | 12 | |
| Neurofibromatose 1 (NF1) | 11 | |
| Familiaire adenomateuze polyposis coli (FAP) | 8 | |
| Marfan syndroom | 7 | |
| Facioscapulohumerale spierdystrofie (FSHD) | 5 | |
| Spinocerebellaire ataxie (SCA) 3 | 5 | |
| Hereditaire motor en sensorische polyneuropathie (HMSN) | 3 | |
| AD polycysteuze nierziekte (ADPKD) | 4 | |
| Multipole endocriene neoplasie (MEN)1/2A | 3 | |
| Noonan syndroom | 4 | |
| CADASIL | 2 | |
| HCHWA-D | 2 | |
| Hereditaire multipole exostosen (HME) | 2 | |
| Hypertrofe cardiomyopathie (HCM) | 2 | |
| Spastische paraplegie (SPG) | 2 | |
| Von Hippel Lindau | 3 | |
| Osteogenesis imperfecte (OI) type 1 | 2 | |
| Tubereuze sclerose (TSC) | 3 | |
| Achondroplasia | 1 | |
| Albright hereditaire osteodystrofie | 1 | |
| Angelman syndroom | 1 | |
| Carney complex | 1 | |
| Cleidocraniale dysostose | 1 | |
| Cowden syndroom | 1 | |
| AD doofheid (DFNA2) | 1 | |
| Ehlers Danlos syndroom (EDS) type 4 | 1 | |
| Erfelijke darmkanker, niet polyposis (HNPCC) | 1 | |
| Gorlin syndroom | 1 | |
| Holt Oram syndroom | 1 | |
| Leri-Weill dyschondrosteose | 1 | |
| Neurofibromatose 2 (NF2) | 1 | |
| AD Opticusatrofie | 1 | |
| Porencephalie | 1 | |
| Preseniele dementie APP mutatie | 1 | |
| Pulmonale arteriële hypertensie | 1 | |
| Retinoblastoom | 1 | |
| Split hand-foot malformatie | 1 | |
| Treacher Collins syndroom | 1 | |
| Waardenburg syndroom type 1 | 1 | |
| Wagner syndroom | 1 | |
| Autosomaal recessief (AR) | 41 | |
| Cystische fibrose | 6 | |
| Sikkelcelanemie | 6 | |
| Pontocerebellaire hypoplasie type 2 | 4 | |
| Spinale spieratrofie | 3 | |
| CDG 1a | 2 | |
| Adrenogenitaal syndroom | 1 | |
| Beta thalassaemie | 1 | |
| Beta thalassaemie met HLA typering | 1 | |
| Congenitale doofheid (DFNB1) | 1 | |
| Gaucher syndroom | 1 | |
| Joubert syndroom | 1 | |
| Leber congenitale amaurosis | 1 | |
| Merosine negatieve congenitale spierdystrofie | 1 | |
| Metachromatische leukodystrofie | 2 | |
| AR Microcephalie | 1 | |
| AR Mitochondriële mutatie | 1 | |
| Progressieve familiale intrahepatische cholestase | 1 | |
| Phenylketonurie (PKU) | 1 | |
| Restrictieve dermatopathie | 1 | |
| Smith-Lemli-Opitz syndroom | 1 | |
| D-Bifunctional Protein deficiency | 1 | |
| Sulfietoxidase deficiëntie | 1 | |
| Walker Warburg syndroom | 1 | |
| Zellweger syndroom | 1 | |
| X-gebonden | 37 | |
| Duchenne/Becker spierdystrofie | 7 | |
| Hemofilie A/B | 5 | |
| Fragiele X syndroom | 8 | |
| Nefrogene diabetes insipidus | 2 | |
| Alport syndroom | 2 | |
| Simpson Golabi Behmel syndroom | 2 | |
| Barth syndroom | 1 | |
| Chronisch Granulomateuze ziekte met HLA typering | 1 | |
| Conradi Hünermann Happle syndroom | 1 | |
| X-gebonden HMSN | 1 | |
| Incontinentia pigmenti | 1 | |
| OTC deficiëntie | 1 | |
| Periventriculaire nodulaire heteropieën (filamine A) | 1 | |
| Retinitis pigmentosa X-gebonden | 1 | |
| X-gebonden Lymphoproliferatieve ziekte | 1 | |
| X-gebonden mentale retardatie | 1 | |
| Chorioïdemie | 1 | |
| Mitochondriëel | 3 | |
| Leber opticus neuropathie | 1 | |
| MELAS m.3243A>G mutatie | 1 | |
| Mitochondriële aandoening mutatie onbekend | 1 | |
| Chromosomale afwijking | 72 | |
| Reciproke translocatie | 47 | |
| Robertsoniaanse translocatie | 18 | |
| Recidiverende trisomie 21 | 2 | |
| Deletie 22q11 | 1 | |
| Pericentrische inversie | 1 | |
| Paracentrische inversie | 1 | |
| Mozaïek X-chromosoom | 1 | |
| Structurele afwijking X-chromosoom | 1 | |
| Overig | 1 | |
| Stofwisselingsziekte mutatie onbekend | 1 | |

* 1 erfelijke borstkanker geen mutatie.
** Waarvan 1 intermediaire repeat.



figuur 3 // VERVOLGTRAJECT VAN DE IN 2010 NAAR HET MUMC+ VERWEZEN PAREN (N=298)



Eén paar vroeg PGD voor Beta Thalassemie en HLA-typering, een technisch protocol voor deze indicatie is niet operationeel in het MUMC+. 3 paren werden verwezen naar het PGD-centrum van de Vrije Universiteit in Brussel. Zie tabel 4 voor details.

Behandelingen

Aantal gestarte behandelingen en resultaten

In totaal werden er in 2010 209 PGD-cycli gestart, bij 148 paren, 69 in het MUMC+, 62 in het UMCU en 17 in UMCG (tabel 4). In 2009 zijn 149 behandelingen gestart bij 112 paren. Het aantal behandelingen is dus aanzienlijk gestegen. In 2010 is in het UMCG gestart met satelliet-PGD-PCR-cycli in samenwerking met MUMC+ (zie hoofdstuk 1). Deze 10 cycli bij 7 paren zijn gestart in het UMCG, maar de eicelpunctie en terugplaatsing vonden plaats in het MUMC+.

In 3 cycli werden eerder ingevroren embryo's ontdooid en geanalyseerd, de embryo's van 1 paar waren in een ander centrum ingevroren (FEC= Frozen Embryo Cycle). Eén van deze cycli heeft geleid tot een klinische zwangerschap. Er werden in 23 cycli embryo's ontdooid, die na

analyse ingevroren waren, dit heeft geresulteerd in 21 embryotransfers en in 1 klinische zwangerschap. Er ontstonden in 2010 33 klinische zwangerschappen. Het zwangerschapspercentage per terugplaatsing was 22,3%. Ten opzichte van 2009 (33,7%) is dit percentage lager, het verschil is niet significant ($p > 0,05$).

Het zwangerschapspercentage per eicelpunctie in 2010 (19,0%) was lager dan in 2009 (28,7%), het verschil is niet significant. Er zijn geen significante verschillen in het zwangerschapspercentage per embryotransfer tussen de verschillende centra. Het klinische zwangerschapspercentage bedroeg in het MUMC+ 18,0% per eicelpunctie en 24,6% per transfer, in het UMCU 20,0% per eicelpunctie en 19,7% per terugplaatsing en in het UMCG 20,0% per eicelpunctie en 28,6% per transfer.

Verdeling over de centra

In 2010 werden iets meer cycli gestart in het MUMC+ (97 cycli bij 69 paren) dan in het UMCU (87 cycli bij 62 paren) (tabel 4). Het aantal cycli gestart in het UMCG bestond uit 10 satelliet-PGD-PCR-cycli en 15 FISH-cycli, waarvan de gehele behandeling in het UMCG plaatsvond.

tabel 3 // OVERZICHT VAN DE PAREN DIE IN 2010 WERDEN AFGEWEZEN VOOR PGD DOOR DE WERKGROEP PGD MUMC+ EN DE REDEN VOOR AFWIJZING (N=24)

| Aandoening | Aantal | Reden afwijzing | Beleid |
|---|--------|--|---|
| X-gebonden Retinitis Pigmentosa (man aangedaan) | 1 | Afgewezen door werkgroep PGD MUMC+, selectie alleen op dragerschap cf. planningsbesluit niet toegestaan. | Paar overweegt alternatieven. |
| Cleidocraniale dysplasie | 1 | Afgewezen door werkgroep PGD MUMC+ wegens relatief milde ernst en complicerende omstandigheden bij het paar. | Paar overweegt alternatieven. |
| Huntington exclusie | 3 | Afgewezen door werkgroep PGD MUMC+ cf. planningsbesluit niet toegestaan. | 1 paar verwezen naar Brussel, 2 paren zien af van PGD en overwegen alternatieven. |
| Huntington intermediair allel 46,XY,in(2)(p13,p21) | 1 | Afgewezen door werkgroep PGD MUMC+ wegens laag risico op expansie. | Terugverwezen naar verwijzer. |
| Autosomaal dominante doofheid (DFNA2) | 1 | Afgewezen door werkgroep PGD MUMC+ wegens laag risico op een ongebalanceerd chromosoompatroon en technische belemmeringen. | Paar ziet af van PGD. |
| Leber Hereditaire Opticus Neuropatie (LHON) | 1 | Afgewezen door werkgroep PGD MUMC+ milde aandoening. | Paar overweegt alternatieven. |
| Complexie translocatie chromosoom 11, 18 en 21 | 1 | Voorlopig door werkgroep PGD MUMC+ afgewezen. Reductie van risico op aangedaan kind is discutabel. | Paar overweegt alternatieven. |
| Facioscapulo humerale spierdystrofie FSHD 46,XY/45,XO | 5 | PGD na vooronderzoek technisch niet mogelijk. | Eventueel prenatale diagnostiek. |
| Beta-thalassemie en HLA-typering | 1 | Bij herhaald chromosoomonderzoek normaal karyotype gevonden. Indicatie voor PGD vervallen. | Paar ziet af van PGD. |
| Cystische fibrose met TESE | 1 | In MUMC+ niet operationeel. | Verwezen naar Brussel. |
| AD polycyesteuze nierziekte | 1 | Combinatie TESE en PGD niet mogelijk in één centrum in Nederland. | Verwezen naar Brussel. |
| Gorlin syndroom | 1 | Mutatie nog niet bekend. | Paar ziet af van PGD. |
| Erfelijke borstkanker | 1 | Mutatie nog niet bekend. | Aanvullende diagnostiek loopt. |
| Mitochondriële encephalomyopathie | 1 | Mutatie nog niet bekend. | Paar ziet af van PGD. |
| Stofwisselingsziekte | 1 | Mutatie nog niet bekend. | Aanvullende diagnostiek loopt. |
| X-gebonden mentale retardatie | 1 | Mutatie nog niet bekend. | Aanvullende diagnostiek loopt. |

MUMC+

In 2010 werden er in het MUMC+ 56 PGD-PCR-cycli bij 43 paren gestart (tabel 4). Er waren 59 eicelpuncties, waarvan 10 eicelpuncties na een cyclus gestart in het UMCG in het kader van satelliet-PGD. Daarnaast was er 1 analyse van embryo's die in een ander centrum eerder waren ingevroren voor de start van een oncologische behandeling (FEC). In totaal vond er in 56 cycli een analyse plaats. Er was een terugplaatsing in 50 cycli, resulterend in 12 klinische zwangerschappen. 9 zwangerschappen na PGD-PCR in het MUMC+ en 3 zwangerschappen na satelliet-PGD-PCR MUMC+/UMCG. De percentages klinische zwangerschappen voor PGD in het MUMC+ in verband met PCR-diagnostiek bedragen 20,3% per eicelpunctie en 24,0% per terugplaatsing. In 2010 werden er in het MUMC+ 41 FISH-cycli gestart bij 26 paren, resulterend in 30 eicelpuncties. Daarnaast waren er 2 analyses van embryo's die in een eerder gestarte cyclus ingevroren waren (FEC). In totaal vond er in 28 cycli een analyse plaats. Er was een terugplaatsing in 15 cycli, resulterend in 4 klinische zwangerschappen. De percentages klinische zwangerschappen voor PGD in het MUMC+ met FISH-diagnostiek bedragen 13,3% per eicelpunctie en 26,7% per terugplaatsing.

UMCU

In 2010 werden er in het UMCU 49 PGD-PCR-cycli bij 36 paren gestart, resulterend in 42 eicelpuncties (tabel 4). In 40 cycli vond een analyse plaats. Er was een terugplaatsing in 46 cycli, inclusief 13 terugplaatsingen van eerder geanalyseerde en vervolgens ingevroren embryo's (FET). Dit resulteerde in 9 klinische zwangerschappen, waarvan 1 na FET. De percentages klinische zwangerschappen voor transport-PGD met het UMCU in verband met PCR-diagnostiek bedragen 21,4% per eicelpunctie en 19,6% per terugplaatsing. In 2010 werden er in het UMCU 38 PGD-FISH-cycli bij 26 paren gestart, resulterend in 33 eicelpuncties. In 31 cycli vond een analyse plaats. Er was een terugplaatsing in 30 cycli, inclusief 6 terugplaatsingen van eerder geanalyseerde en vervolgens ingevroren embryo's (FET). De percentages klinische zwangerschappen voor transport-PGD met het UMCU in verband met FISH-diagnostiek bedragen 18,2% per eicelpunctie en 20,0% per terugplaatsing.

UMCG

In 2010 zijn er in het kader van satelliet-PGD-PCR 10 cycli bij 7 paren gestart in het UMCG (tabel 4).

De eicelpuncties, cycli met terugplaatsing en zwangerschappen worden verder gerapporteerd bij het MUMC+.

Er werden in het UMCG 15 FISH-cycli bij 10 paren gestart, resulterend in 10 eicelpuncties. In 10 cycli vond een analyse plaats. Er was een terugplaatsing in 7 cycli, inclusief terugplaatsing van een embryo dat eerder geanalyseerd en ingevroren was (FET). In totaal ontstonden er 2 klinische zwangerschappen na PGD-FISH behandeling in het UMCG. De percentages klinische zwangerschappen bedragen 20,0% per eicelpunctie en 28,6% per terugplaatsing.

In de online tabellen 5 en 6 (www.pgdnederland.nl) zijn details van de cycli met ingevroren embryo's te vinden.

tabel 4 // TOTAAL AANTAL GESTARTE PGD BEHANDELINGEN (N=209)
EN ZWANGERSCHAPSPERCENTAGES IN 2010

| | PCR MUMC+ | FISH MUMC+ | Totaal MUMC+ | Satelliet-PCR UMCG-MUMC+ | FISH UMCG | Totaal UMCG | PCR UMCU | FISH UMCU | Totaal UMCU | Totaal PCR | | Totaal FISH | | Totaal Nederland | |
|--------------------------------------|-----------|------------|--------------|-----------------------------|-----------|-------------|----------|-----------|-------------|------------|------|-------------|------|------------------|------|
| | 2010 | 2009 | 2010 | 2009 | 2010 | 2009 | 2010 | 2009 | 2010 | 2009 | 2010 | 2009 | 2010 | 2009 | 2010 |
| Gestarte paren | 43 | 26 | 69 | 7 | 10 | 17 | 36 | 26 | 62 | 86 | 53 | 62 | 59 | 148 | 112 |
| Gestarte cycli | 56 | 41 | 97 | 10 | 15 | 25 | 49 | 38 | 87 | 115 | 67 | 94 | 82 | 209 | 149 |
| FEC-dooicyclus | 1* | 2 | 3 | | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 2 | 2 | 1 | 3 | 3 |
| Eicelpuncties | 59 | 30 | 89 | | 10 | 10 | 42 | 33 | 75 | 101 | 57 | 73 | 65 | 174 | 122 |
| Cycli met analyse** | 56 | 28 | 84 | | 10 | 10 | 40 | 31 | 71 | 96 | 59 | 69 | 64 | 165 | 123 |
| Cycli met embryotransfer*** | 50 | 15 | 65 | | 7 | 7 | 46 | 30 | 76 | 96 | 52 | 52 | 52 | 148 | 104 |
| Klinische zwangerschappen**** | 12 | 4 | 16 | | 2 | 2 | 9 | 6 | 15 | 21 | 14 | 12 | 21 | 33 | 35 |
| % Zwangerschappen per eicelpunctie | 20.3 | 13.3 | 18.0 | | 20.0 | 20.0 | 21.4 | 18.2 | 20.0 | 20.8 | 24.6 | 16.4 | 32.3 | 19.0 | 28.7 |
| % Zwangerschappen per terugplaatsing | 24.0 | 26.7 | 24.6 | | 28.6 | 28.6 | 19.6 | 20.0 | 19.7 | 21.9 | 26.9 | 23.1 | 40.4 | 22.3 | 33.7 |

* PGD-analyse van embryo's die eerder werden ingevroren in een ander centrum.

** Inclusief cycli met analyse van eerder ingevroren embryo's (FEC), met dooidatum in 2010.

*** Inclusief terugplaatsingen in 2010 van in eerdere PGD-cycli ingevroren en geanalyseerde embryo's (FET).

**** Positieve hartactie bij echo in 1e trimester.

Indicaties voor gestarte PGD-behandelingen

In tabel 7 zijn de indicaties voor behandelingen die gestart zijn in 2010 weergegeven per centrum. In lijn met vorige jaren is een verhoogd risico op een kind met een ongebalanceerde chromosoomafwijking ten gevolge van een structurele chromosoomafwijking bij een van de aanstaande ouders de meest voorkomende reden voor PGD (51 paren, 78 cycli). Het aantal gestarte behandelingen voor monogene aandoeningen met een autosomaal dominant overervingspatroon, die met de PCR-methode onderzocht worden, vormde in 2010 bijna net zo vaak als translocaties een reden om PGD te starten (56 paren, 75 cycli). In totaal werd 75% (n=153 van 209) van de gestarte behandelingen gestart wegens óf een structurele chromosoomafwijking óf een autosomaal dominante aandoening. In de groep van autosomaal dominante aandoeningen waren de ziekte van Huntington (n=12) en een mutatie in het BRCA1- of BRCA2-gen (erfelijke borst- en eierstokkanker) (n=11) de meest voorkomende indicaties voor behandeling.

Complicaties in het laboratorium

In 2010 verliep het (pre)analytische gedeelte van twee PGD-PCR-behandelingen niet geheel volgens protocol.

In het eerste geval betrof het een PGD-PCR-behandeling voor de indicatie SMA. Het PCR-protocol beoogt het aantonen van het SMN1 exon 7 wildtype (= normale) allel in combinatie met een marker op chromosoom 5. Tijdens de PGD-analyse bleek het SMN1 wildtype allel niet aan-

toonbaar. Hierdoor kon slechts over een beperkt aantal embryo's een uitspraak gedaan worden op basis van de marker. Eén embryo werd geschikt bevonden voor terugplaatsing, 3 waren aangedaan en 3 embryo's waren niet conclusief. Omdat de genetische analyse slechts gebaseerd kon worden op de marker kon het gebruikelijke restrisico van < 2% niet gerealiseerd worden. Deze gegevens zijn besproken met het paar, waarop zij afzag van een terugplaatsing. Hoogstwaarschijnlijk ligt een combinatie van het niet geheel correct aanleveren van de blastomeermonsters en de gevoeligheid van de PCR-analyse ten grondslag aan het technisch falen.

De tweede PGD-PCR-casus betrof een behandeling voor de indicatie Marfan-syndroom. Tijdens de analyse werd opgemerkt dat er een pipetteerfout gemaakt was bij het samenstellen van de PCR-mix, waarvoor na overleg met de klinisch moleculair geneticus gecorrigeerd werd. 5 van de 8 beschikbare embryo's zijn op basis van de gecorrigeerde, in aanvang onjuiste mix geanalyseerd en bleken allen niet conclusief. De overige 3 embryo's zijn op basis van een nieuw samengestelde mix geanalyseerd. Hiervan bleek 1 embryo geschikt voor terugplaatsing. Hoewel de PGD-analyse van 3 embryo's succesvol was en resulteerde in het terugplaatsen van een niet aangedaan embryo, is er sprake van een suboptimale PGD-behandeling omdat zich theoretisch onder de 5 niet getypeerde embryo's nog embryo's met een niet aangedaan genotype hadden kunnen bevinden.

tabel 7 // INDICATIES VOOR GESTARTE PGD BEHANDELINGEN IN
2010, PER CENTRUM

| PGD-methode en indicatie naar erfmodus | Aantal patiënten | Aantal cycli | Cycli MUMC+ | Cycli UMCU | Cycli UMCG |
|--|------------------|--------------|-------------|------------|------------|
| PCR | | | | | |
| Autosomaal dominant | | | | | |
| Myotone dystrofie type 1 (DM1) | 13 | 18 | 6 | 12 | |
| Erfelijke borstkanker (BRCA 1/2) | 10 | 11 | 6 | 5 | |
| Ziekte van Huntington | 9 | 12 | 7 | 4 | 1 |
| Marfan syndroom | 6 | 7 | 3 | 3 | 1 |
| Familiaire adenomateuze polyposis coli (FAP) | 5 | 9 | 5 | 2 | 2 |
| Neurofibromatose 1 (NF1) | 2 | 3 | 1 | 2 | |
| Spinocerebellaire ataxie type 3 (SCA3) | 2 | 3 | | | 3 |
| Ectrodactylie Ectodermale dysplasia Clefing (EEC) syndroom | 1 | 1 | | 1 | |
| Frontotemporale dementie | 1 | 1 | 1 | | |
| Gorlin syndroom | 1 | 1 | | 1 | |
| Hereditaire multiple exostosen | 1 | 1 | | 1 | |
| Erfelijke darmkanker, niet polyposis (HNPCC) | 1 | 2 | 2 | | |
| Holoprosencephalie | 1 | 2 | 2 | | |
| Li Fraumeni syndroom | 1 | 1 | 1 | | |
| Noonan syndroom | 1 | 2 | | 2 | |
| Tubereuze sclerose complex 1 (TSC1) | 1 | 1 | 1 | | |
| Autosomaal recessief | | | | | |
| Cystische fibrose | 8 | 11 | 4 | 5 | 2 |
| Spinale spieratrofie type I/II | 5 | 7 | 1 | 5 | 1 |
| Aicardi Goutieres syndroom | 1 | 1 | | 1 | |
| Familiaire hemofagocyterende lymfocytose type 3 (FH13) | 1 | 2 | 2 | | |
| X-gebonden | | | | | |
| Fragiele X syndroom | 11 | 15 | 10 | 5 | 0 |
| Lissencephalie | 10 | 14 | 10 | 4 | |
| | 1 | 1 | | 1 | |
| Mitochondrieel | | | | | |
| Leigh/NARP | 4 | 4 | 4 | 0 | 0 |
| MELAS m.3243A>G mutatie | 1 | 1 | 1 | | |
| | 3 | 3 | 3 | | |
| Totaal PCR | 86 | 115 | 56 | 49 | 10 |
| FISH | | | | | |
| Geslachtsgebonden aandoeningen | | | | | |
| Hemophilie A/B | 10 | 15 | 7 | 4 | 4 |
| Duchenne/Becker spierdystrofie | 3 | 3 | 1 | | 2 |
| Adrenoleucodystrofie (ALD) | 4 | 6 | 4 | | 2 |
| Hydrocephalie X gebonden | 1 | 2 | 2 | | |
| Simpson Golabi Behmel syndroom | 1 | 2 | | 2 | |
| | 1 | 2 | | 2 | |
| Structurele chromosoomafwijkingen | | | | | |
| Reciproke translocatie vrouw drager | 51 | 78 | 33 | 34 | 11 |
| Reciproke translocatie man drager | 20 | 29 | 11 | 14 | 4 |
| Robertsoniaanse translocaties vrouw drager | 20 | 27 | 15 | 11 | 1 |
| Robertsoniaanse translocaties man drager | 3 | 4 | 0 | 4 | |
| Reciproke translocatie bij man en vrouw | 7 | 15 | 7 | 5 | 3 |
| | 1 | 3 | | | 3 |
| Mitochondriële aandoening | | | | | |
| Leber opticus neuropathie (LHON) | 1 | 1 | 1 | | |
| | 1 | 1 | 1 | | |
| Totaal FISH | 62 | 94 | 41 | 38 | 15 |
| Totaal alle indicaties* | 148 | 209 | 97 | 87 | 25 |

* Inclusief voortijdig afgebroken behandelingen (cancels), exclusief analyse en terugplaatsingen van ingevroren embryo's.





Klinische complicaties bij behandelde paren

Dit jaar wordt voor het eerst gerapporteerd over klinische complicaties bij de paren die PGD ondergaan. Bij 4 paren, zover na te gaan, traden (ernstige) gezondheidsproblemen op bij een van de (wens)ouders tijdens of kort na de PGD-behandelingen.

Bij een paar dat een 3e PGD-behandeling onderging wegens Li Fraumeni-syndroom (erfelijk tumorsyndroom) bij de man, werd bij hem na afloop van de behandeling acute leukemie gediagnosticeerd. Hij is in enkele weken na de laatste PGD-behandeling overleden.

Een paar onderging PGD in verband met Marfan-syndroom bij de man. Deze PGD-behandeling resulteerde in een doorgaande zwangerschap. Kort na de behandeling is de man opgenomen op de Intensive Care unit na reanimatie in verband met een hartritme stoornis.


Een paar onderging een PGD-behandeling in verband met een verhoogd risico op kinderen met cystische fibrose (CF). Kort voor de eerste

PGD-behandeling werd een BRCA1-mutatie gevonden bij de vrouw. Na overleg met het paar en de behandelaars werd besloten de IVF/PGD-behandeling doorgang te laten vinden. Er werd alleen diagnostiek naar CF gedaan bij de embryo's. Kort na de IVF/PGD-behandeling werd een mammacarcinoom gediagnosticeerd bij de vrouw. Eventueel volgende PGD-behandelingen werden uitgesteld in verband met oncologische behandeling.

Een paar onderging een PGD-behandeling in verband met een bekende BRCA1-mutatie bij de vrouw. Na de eerste IVF/PGD-behandeling werd een mammacarcinoom gediagnosticeerd. Controle kort voor de start van de eerste IVF/PGD-behandeling had geen bijzonderheden laten zien. Eventueel volgende PGD-behandelingen werden uitgesteld in verband met oncologische behandeling.

Zwangerschappen en kinderen

Er waren in 2010 40 vrouwen met een positieve zwangerschapstest na PGD (tabel 8). Van hen werden er 2 zwanger nadat het embryo eerder ingevroren was geweest. Drie zwangerschappen ontstonden na een PGD-PCR-satellietbehandeling. Deze zijn gerapporteerd als zwangerschappen van het MUMC+. In 33 gevallen werd bij echoscopisch onderzoek in het eerste trimester een klinische zwangerschap met hartactie vastgesteld. In één geval bleek er sprake van een buitenbaarmoederlijke zwangerschap. In tabel 9 zijn de indicaties voor PGD van de zwangeren weergegeven.

Na het eerste trimester bleken 30 zwangerschappen doorgaand te zijn. Op 31 december 2010 waren er nog 22 zwangerschappen gaande. Details van het verloop van de zwangerschappen zijn te vinden in de online tabel 10 (www.pgdnederland.nl). In 2010 werden er 34 kinderen geboren uit 31 zwangerschappen (23 zwangerschappen uit 2009 en 8 uit 2010), 28 eenlingen en 3 tweelingen (tabel 11). 

tabel 8 // OVERZICHT AANTAL ZWANGERSCHAPPEN NA PGD IN 2010

| | MUMC+ | UMCU | UMCG | Totaal |
|--|-------|------|------|--------|
| Zwangerschappen | | | | |
| Aantal vrouwen | 16* | 17** | 3 | 39 |
| Aantal vrouwen 2x zwanger middels PGD | 0 | 1 | 0 | 1 |
| Positieve zwangerschapstesten | 19*** | 18 | 3 | 40 |
| Klinische zwangerschap met positieve hartactie | 16 | 15 | 2 | 33 |

* Waarvan 1 na analyse van een embryo dat eerder ingevroren was (FEC).

** Waarvan 1 van een embryo dat na analyse ingevroren was (FET).

*** Waarvan 3 na een PGD-PCR-satellietcyclus.

tabel 9 // ZWANGERSCHAPPEN NAAR INDICATIE EN ERFMODUS 2010

| | MUMC+ | UMCU | UMCG | Totaal |
|---|-------|------|------|--------|
| PCR | | | | |
| Autosomaal dominant | 8 | 7 | | 15 |
| Ziekte van Huntington | 2 | 1 | | 3 |
| Erfelijke borstkanker (BRCA 1/2) | | 2 | | 2 |
| Myotone dystrofie type 1 (DM1) | 1 | 2 | | 3 |
| Familiaire adenomateuze polyposis coli (FAP) | 1 | | | 1 |
| Frontotemporale dementie | 1 | | | 1 |
| Gorlin syndroom | | 1 | | 1 |
| Marfan syndroom | | 1 | | 1 |
| Neurofibromatose type 1 (NF1) | 1 | | | 1 |
| Spinocerebellaire ataxie type 3 (SCA3) | 1 | | | 1 |
| Tubereuze Sclerose Complex 1 (TSC1) | 1 | | | 1 |
| Autosomaal recessief | 4 | 2 | | 6 |
| Cystische fibrose (CF) | 3 | 1 | | 4 |
| Familiaire hemofagocyterende lymfocytose type 3 (FHL 3) | 1 | | | 1 |
| Spinale musculaire atrofie (SMA) | | 1 | | 1 |
| X-gebonden | 2 | 3 | | 5 |
| Fragiele X syndroom | 2 | 1 | | 3 |
| Lissencephalie X-gebonden (incl. 1 FET) | | 2 | | 2 |
| Positieve zwangerschapstest | 14 | 12 | | 26 |
| Klinische zwangerschap met hartactie | 12 | 9 | | 21 |
| FISH | | | | |
| X-gebonden | 3 | | 2 | 5 |
| Hemofilie A | 1 | | 1 | 2 |
| Duchenne/Becker spierdystrofie (incl. 1 FEC) | 2 | | 1 | 3 |
| Structurele chromosoomafwijkingen | 2 | 6 | 1 | 9 |
| Robertsoniaanse translocatie | | 2 | | 2 |
| Reciproke translocatie | 2 | 4 | 1 | 7 |
| Positieve zwangerschapstest | 5 | 6 | 3 | 14 |
| Klinische zwangerschap met hartactie | 4 | 6 | 2 | 12 |
| Totaal positieve zwangerschapstest | 19 | 18 | 3 | 40 |
| Totaal klinische zwangerschap met hartactie | 16 | 15 | 2 | 33 |

tabel 11 // AANTAL BEVALLINGEN EN GEBOREN KINDEREN IN 2010

| | MUMC+ | UMCU | UMCG | Totaal |
|--------------------------------|-------|------|------|--------|
| Aantal bevallingen | 13 | 17 | 1 | 31 |
| Prematuur (20-37 weken) | 2 | 3 | | 5 |
| Aterme (37-42 weken) | 11 | 14 | 1 | 26 |
| Levend geboren kinderen | | | | |
| aantal eenlingen | 12 | 15 | 1 | 28 |
| aantal tweelingen | 1 | 2 | | 3 |
| Aantal kinderen geboren | 14 | 19 | 1 | 34 |
| aantal jongens | 6 | 10 | | 16 |
| aantal meisjes | 8 | 9 | 1 | 18 |

Patiëntgebonden activiteiten cumulatief



Verwijzingen cumulatief tot en met 2010

Het cumulatief aantal verwijzingen voor PGD in Nederland van 1995 tot en met 2010 bedraagt 2081 (figuur 4). Opvallend is de sterke toename van het aantal verwijzingen vanaf 2008. Het is aannemelijk dat dit te verklaren is door de samenwerking van het MUMC+ met de transportcentra voor PGD in Utrecht en Groningen, waardoor PGD beter toegankelijk is geworden voor paren uit Noord- en Midden-Nederland. Daarnaast was er in 2008 veel aandacht in de media voor PGD, toen er een politieke crisis dreigde over de toelaatbaarheid van PGD bij erfelijke borstkanker. Het cumulatief aantal verwijzingen naar indicatie-categorie tot en met 2010 is weergegeven in tabel 12.

Behandelingen cumulatief tot en met 2010

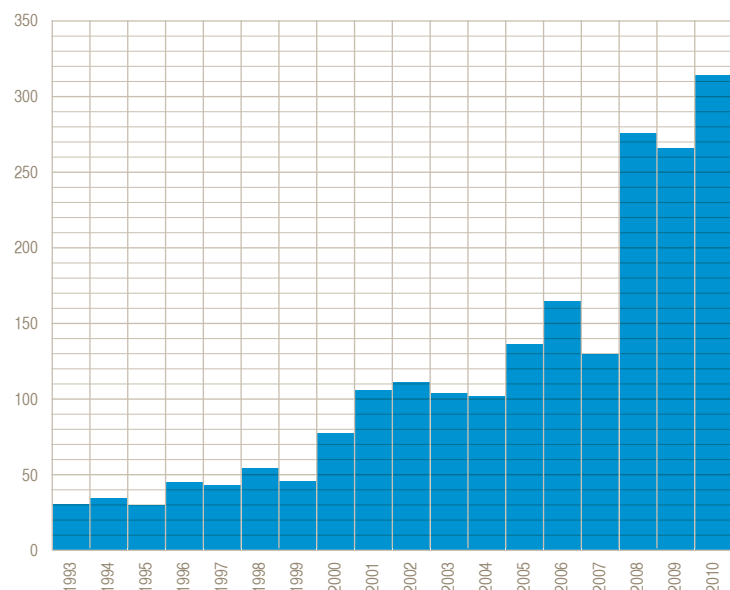
Sinds de start van PGD zijn er in totaal 1039 behandelingen gestart bij 476 paren (tabel 13). Dit heeft geresulteerd in 846 eicelpuntes, 693 terugplaatsingen, 215 positieve zwangerschapstesten en 172 klinische zwangerschappen (positieve hartactie bij een echo in het eerste trimester). Het percentage klinische zwangerschappen bedroeg 20,3% per eicelpunt en 24,8% per terugplaatsing. Deze cijfers zijn inclusief de cycli met embryo's, ingevroren voor of na analyse. Voor de FISH-analyses zijn de percentages: 19,7% klinische zwangerschap per eicelpunt en 27,1% per transfer. Voor de PCR-analyses bedroeg het percentage klinische zwangerschappen per eicelpunt 21,0% en per terugplaatsing 23,0%. De indicaties voor de gestarte PGD-behandelingen zijn weergegeven in tabel 14. Details van de PGD-behandelingscycli zijn in te zien in de online tabellen 15 tot en met 19 op onze website www.pgdnederland.nl. Tot en met 2010 zijn in 26 cycli eerder ingevroren embryo's ontdooid en geanalyseerd met als resultaat 23 terugplaatsingen, resulterend in 5 positieve zwangerschapstesten en 3 klinische zwangerschappen (FEC). Ook zijn er in 62 cycli embryo's ontdooid, die reeds geanalyseerd waren voor het invriezen (FET). Dit heeft geresulteerd in 53 terugplaatsingen, 7 positieve zwangerschapstesten en 6 klinische zwangerschappen met positieve hartactie. Details van de cycli met ingevroren embryo's tot en met 2010 zijn opgenomen in online tabellen 5 en 20.

Zwangerschappen en kinderen geboren na PGD cumulatief tot en met 2010

In tabel 21 is een overzicht gegeven van het aantal zwangerschappen na PGD en de uitkomsten tot en met 2010 (peildatum 31 december 2010). In totaal zijn er 215 zwangerschappen bij 189 paren ontstaan na PGD. Bij 26 paren heeft na een PGD-zwangerschap opnieuw een PGD-behandeling geresulteerd in een zwangerschap. In totaal zijn er 172 klinische zwangerschappen, met positieve hartactie tijdens echo in het eerste trimester waarvan er 166 doorgaand bleken bij een zwangerschapsduur van 12 weken. Er zijn sinds de start van PGD in 1995 172 kinderen levend geboren na PGD; 118 eenlingen, 24 tweelingen en 2 drielingen.

De indicaties voor PGD van de zwangeren zijn te vinden in de online tabel 22.

figuur 4 // AANTAL VERWIJZINGEN VOOR PGD PER JAAR TOT EN MET 2010 (N = 2081)



tabel 12 // INDICATIES VAN DE PAREN DIE VERWEZEN ZIJN VOOR PGD, NAAR INDICATIECATEGORIE CUMULATIEF TOT EN MET 2010

| Totaal aantal paren | Totaal Nederland | Totaal Nederland | Totaal Nederland |
|---|------------------|------------------|------------------|
| Autosomaal dominant (AD) | 771 | | |
| Ziekte van Huntington | 130 | | |
| Exclusie | 22 | | |
| Myotone dystrofie type 1 (DM1) | 146 | | |
| Erfelijke borstkanker (BRCA1/2) | 108 | | |
| Familiaire adenomateuze polyposis coli (FAP) | 32 | | |
| Neurofibromatose 1 (NF1) | 41 | | |
| Marfan syndroom | 39 | | |
| Spinocerebellaire atrofie type 3 (SCA 3) | 23 | | |
| MEN 1/2A | 15 | | |
| Tubereuze sclerose complex (TSC) | 13 | | |
| Facio scapulo humerale spierdystrofie (FSHD) | 12 | | |
| Von Hippel Lindau | 11 | | |
| Erfelijke darmkanker, niet polyposis (HNPCC) | 9 | | |
| Retinoblastoom | 9 | | |
| CADASIL | 7 | | |
| Hereditaire spastische paraplegie (SPG) | 7 | | |
| Hypertrofe cardiomyopathie (HCM) | 7 | | |
| AD polycysteuze nierziekte (ADPKD) | 6 | | |
| Hereditaire motor en sensore neuropathie (HMSN) | 6 | | |
| Hereditaire multipel exostosen (HME) | 6 | | |
| HCHWA-D | 5 | | |
| Neurofibromatose 2 (NF2) | 5 | | |
| Noonan syndroom | 5 | | |
| Osteogenesis imperfecta | 5 | | |
| Treacher Collins syndroom | 5 | | |
| Aniridie | 4 | | |
| Cowden syndroom | 3 | | |
| Erfelijke maagkanker (E-cadherine mutatie) | 3 | | |
| Waardenburg syndroom type 1 | 3 | | |
| Achondroplasia | 2 | | |
| Angelman syndroom | 2 | | |
| CHARGE syndroom | 2 | | |
| Ehlers Danlos syndroom type IV (EDS IV) | 2 | | |
| Frontotemporale dementie | 2 | | |
| Gorlin syndroom | 2 | | |
| Nail-patella syndroom | 2 | | |
| Diversen* | 70 | | |
| Autosomaal recessief (AR) | 351 | | |
| Cystische fibrose (CF) | 109 | | |
| Spinale spieratrofie (SMA) 1/2 | 70 | | |
| Sikkelcelanemie | 11 | | |
| Beta thalassemie | 8 | | |
| CDG syndroom | 8 | | |
| Fanconi anemie | 6 | | |
| Pontocerebellaire hypoplasie type 2 | 6 | | |
| Ziekte van Pompe | 6 | | |
| Adrenogenaal syndroom (AGS) | 5 | | |
| AR Polycysteuze nierziekte (ARPKD) | 5 | | |
| Ziekte van Krabbe | 5 | | |
| AR doofheid (DFNB1) | 3 | | |
| Merosine negatieve spierdystrofie | 3 | | |
| Metachromatische leukodystrofie | 3 | | |
| AR Osteogenesis imperfecta | 3 | | |
| Peroxisomale stoornis | 3 | | |
| Phenylketonurie (PKU) | 3 | | |
| Schwachmann Diamond syndroom | 3 | | |
| Walker Warburg Syndroom | 3 | | |
| Zellweger syndroom | 3 | | |
| Aicardi-Goutieres syndroom | 2 | | |
| Gaucher syndroom | 2 | | |
| Hurler syndroom | 2 | | |
| Omenn syndroom | 2 | | |
| Diversen* | 77 | | |
| X-gebonden | 414 | | |
| Fragiele X syndroom | 124 | | |
| Duchenne/Becker spierdystrofie | 75 | | |
| Hemofilie A/B | 58 | | |
| Mentale retardatie X-gebonden | 27 | | |
| Hydrocephalus X-gebonden | 12 | | |
| Alport syndroom | 9 | | |
| Adrenoleucodystrofie | 7 | | |
| Incontinentia pigmenti | 6 | | |
| Chronische granulomateuze ziekte | 5 | | |
| Agammaglobulinemie | 4 | | |
| Myotubulaire myopathie | 4 | | |
| Retinitis pigmentosa | 4 | | |
| Wiskott-Aldrich syndroom | 4 | | |
| Androgeenonvoeligheidssyndroom | 3 | | |
| Ziekte van Menkes | 3 | | |
| Retinoschisis | 3 | | |
| Simpson Golabi Behmel syndroom | 3 | | |
| Ataxie/spastische paraplegie | 2 | | |
| Barth syndroom | 2 | | |
| Coffin-Lowry syndroom | 2 | | |
| FG syndroom | 2 | | |
| Hypofosphatemische rachitis | 2 | | |
| Löwe syndroom | 2 | | |
| Nefrogene diabetes insipidus | 2 | | |
| Ziekte van Norrie | 2 | | |
| Periventriculaire nodulaire heteropieën (filamine A) | 2 | | |
| Diversen* | 45 | | |
| Mitochondriële aandoening | 22 | | |
| Leigh syndroom | 5 | | |
| MELAS | 8 | | |
| Diversen* | 9 | | |
| Structurele chromosoomafwijking | 504 | | |
| Reciproke translocatie | 343 | | |
| Robertsoniaanse translocatie | 116 | | |
| Mozaïek Turner syndroom | 4 | | |
| Deletie 22q11 | 3 | | |
| Reciverende trisomie 21 | 2 | | |
| Diversen* | 36 | | |
| Andere | 19 | | |
| Herhaalde miskramen | 6 | | |
| Herhaalde mola zwangerschappen | 4 | | |
| Bloedgroepantagonisme | 3 | | |
| Diversen* | 6 | | |
| Twee indicaties voor PGD** | 15 | | |
| Reciproke translocatie man en vrouw | 5 | | |
| Myotone dystrofie type 1 en robertsoniaanse translocatie vrouw | 2 | | |
| Aniridie man en NF1 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 | | |
| Ehlers Danlos type IV en MPSVIII | 1 | | |
| HLA typering gevraagd | 9 | | |
| Beta-thalassemie | 5 | | |
| Fanconi anemie | 2 | | |
| Chronische Granulomateuze ziekte | 1 | | |
| Chronische myeloïde leucemie (CML) | 1 | | |
| * In de categorie diversen zijn aandoeningen opgenomen waarvoor slechts 1 paar werd verwezen. | | | |
| ** Van de verwezen paren met 2 indicaties, is maar 1 indicatie geteld bij de totalen. | | | |

tabel 13 // CUMULATIEF OVERZICHT TOT EN MET 2010 VAN DE GESTARTE PGD-BEHANDELINGEN EN ZWANGERSCHAPPEN

| | PCR | FISH | Totaal |
|--|------|------|--------|
| Gestarte paren | 237 | 239 | 476 |
| Gestarte cycli | 497 | 542 | 1039 |
| Cycli met analyse van eerder ingevroren embryo's (FEC) | 18 | 8 | 26 |
| Eicelpunctie | 415 | 431 | 846 |
| Cycli met embryo transfer* | 379 | 314 | 693 |
| Zwangerschapstest positief | 109 | 106 | 215 |
| Klinische zwangerschap met hartactie | 87 | 85 | 172 |
| % Klinische zwangerschap met hartactie per eicelpunctie | 21.0 | 19.7 | 20.3 |
| % Klinische zwangerschap met hartactie per embryo transfer | 23.0 | 27.1 | 24.8 |

* Inclusief transfers van geanalyseerde en daarna ingevroren en ontdoide embryo's (FET).

tabel 14 // CUMULATIEF OVERZICHT TOT EN MET 2010 VAN DE INDICATIES VAN DE GESTARTE PGD-BEHANDELINGEN IN DE DRIE CENTRA EN TOTAAL IN NEDERLAND

| | Nederland Paren | Nederland Cycli* | MUMC+ Paren | MUMC+ Cycli* | UMCU Paren | UMCU Cycli* | UMCG Paren | UMCG Cycli* |
|--|-----------------|------------------|-------------|--------------|------------|-------------|------------|-------------|
| PGD-indicatie en methode | | | | | | | | |
| PCR | | | | | | | | |
| Autosomaal dominant | 146 | 308 | 105 | 244 | 41 | 64 | | |
| BRCA 1 | 5 | 6 | 3 | 3 | 2 | 3 | | |
| BRCA 2 | 7 | 8 | 2 | 3 | 5 | 5 | | |
| Ziekte van Huntington | 54 | 132 | 48 | 122 | 6 | 10 | | |
| Myotone dystrofie type 1 (DM1) | 35 | 71 | 20 | 46 | 15 | 25 | | |
| Marfan syndroom | 9 | 17 | 4 | 10 | 5 | 7 | | |
| Spinocerebellaire ataxie (SCA) 3 | 8 | 14 | 8 | 14 | | | | |
| Familiare Adenomateuze Polyposis coli (FAP) | 7 | 23 | 6 | 19 | 1 | 4 | | |
| Neurofibromatose type 1 (NF1) | 2 | 3 | 1 | 1 | 1 | 2 | | |
| Tubereuze sclerose type 1 (TSC) | 2 | 4 | 2 | 4 | | | | |
| Achondroplasie | 1 | 1 | 1 | 1 | | | | |
| Aniridie | 1 | 1 | | | 1 | 1 | | |
| CADASIL | 1 | 1 | 1 | 1 | | | | |
| Ectodermale dysplasie ectrodactylie Clefing (EEC) syndroom | 1 | 1 | | | 1 | 1 | | |
| Ehlers Danlos syndroom type IV (EDS IV) | 1 | 1 | 1 | 1 | | | | |
| Erfelijke darmkanker, non polyposis (HNPCC) | 1 | 3 | 1 | 3 | | | | |
| Familiare atypische multiple mole melanoma (FAMMM) | 1 | 1 | 1 | 1 | | | | |
| Frontotemporale dementie | 1 | 2 | 1 | 2 | | | | |
| Gorlin syndroom | 1 | 1 | | | 1 | 1 | | |
| Hereditaire Multiple Exostosen (HME) | 1 | 1 | | | 1 | 1 | | |
| Holoprosencephalie | 1 | 3 | 1 | 3 | | | | |
| Hypochondroplasie | 1 | 3 | 1 | 3 | | | | |
| Li-Fraumeni syndroom | 1 | 3 | 1 | 3 | | | | |
| Nail-patella syndroom | 1 | 2 | 1 | 2 | | | | |
| Nemaline myopathie | 1 | 1 | | | 1 | 1 | | |
| Noonan syndroom | 1 | 3 | | | 1 | 3 | | |
| Retinoblastoom | 1 | 2 | 1 | 2 | | | | |
| Autosomaal recessief | 63 | 136 | 51 | 111 | 12 | 22 | | |
| Cystische fibrose (CF) | 29 | 70 | 24 | 63 | 5 | 7 | | |
| Spinale spieratrofie type 1 of 2 (SMA I/II) | 18 | 33 | 14 | 25 | 4 | 8 | | |
| Adrenogitaal syndroom (AGS) | 2 | 2 | 2 | 2 | | | | |
| AR Congenitale ichtyosis | 2 | 3 | 1 | 1 | 1 | 2 | | |
| Aicardi Goutieres syndroom | 1 | 4 | | | 1 | 4 | | |
| AR Leigh syndroom | 1 | 3 | 1 | 3 | | | | |
| AR polycysteuze nierziekte (ARPKD) | 1 | 3 | 1 | 3 | | | | |
| Familiare Hemofagocytische Lymfocytose type 3 | 1 | 3 | 1 | 3 | | | | |
| Fanconi anemie | 1 | 1 | 1 | 1 | | | | |
| Metachromatische Leukodystrofie | 1 | 2 | 1 | 2 | | | | |
| Mucopolidose type 2 | 1 | 3 | 1 | 3 | | | | |
| Niemann-Pick syndroom | 1 | 1 | | | 1 | 1 | | |
| Phenylketonurie (PKU) | 1 | 4 | 1 | 4 | | | | |
| Tyrosine hydroxylase deficiëntie | 1 | 1 | 1 | 1 | | | | |
| Wolcott-Rallison syndroom | 1 | 2 | 1 | 2 | | | | |
| Ziekte van Krabbe | 1 | 1 | 1 | 1 | | | | |
| X-gebonden | 24 | 46 | 20 | 37 | 4 | 9 | | |
| Fragiele X syndroom | 21 | 41 | 18 | 33 | 3 | 8 | | |
| Incontinentia pigmenti | 1 | 1 | 1 | 1 | | | | |
| Lissencephalie | 1 | 1 | | | 1 | 1 | | |
| Pelizaeus-Merzbacher syndroom | 1 | 3 | 1 | 3 | | | | |
| Mitochondriële aandoening | 4 | 7 | 4 | 7 | | | | |
| MELAS m.3243A>G mutatie | 3 | 6 | 3 | 6 | | | | |
| Leigh/NARP m.8993 C>T/G mutatie | 1 | 1 | 1 | 1 | | | | |
| PCR Totaal | 237 | 497 | 180 | 393 | 57 | 95 | | |

vervolg tabel 14

| | Nederland Paren | Nederland Cycli* | MUMC+ Paren | MUMC+ Cycli* | UMCU Paren | UMCU Cycli* | UMCG Paren | UMCG Cycli* |
|--|-----------------|------------------|-------------|--------------|------------|-------------|------------|-------------|
| PGD-indicatie en methode | | | | | | | | |
| FISH | | | | | | | | |
| X-gebonden | 74 | 179 | 58 | 142 | 13 | 32 | 3 | 5 |
| Hemophilie A/B | 20 | 44 | 12 | 28 | 6 | 14 | 2 | 2 |
| Duchenne/Becker spierdystrofie | 16 | 37 | 14 | 33 | 2 | 4 | | |
| Adrenoleucodystrofie (ALD) | 3 | 6 | 3 | 6 | | | | |
| Hydrocephalie X gebonden | 3 | 8 | 2 | 6 | 1 | 2 | | |
| Androgeen ongevoeligheidssyndroom | 2 | 6 | | | 2 | 6 | | |
| Chorioideremie | 2 | 3 | 2 | 3 | | | | |
| FG-syndroom | 2 | 5 | 2 | 5 | | | | |
| Mentale retardatie X-gebonden | 2 | 3 | 2 | 3 | | | | |
| Myotubulaire myopathie | 2 | 4 | 1 | 2 | 1 | 2 | | |
| Agammaglobulinemia | 1 | 3 | 1 | 3 | | | | |
| Alport syndroom | 1 | 1 | 1 | 1 | | | | |
| Barth syndroom | 1 | 1 | 1 | 1 | | | | |
| Chronisch Granulomateuze ziekte (CGD) | 1 | 5 | 1 | 5 | | | | |
| Coffin Lowry syndroom | 1 | 2 | 1 | 2 | | | | |
| Hypofosphatemische rachitis | 1 | 1 | 1 | 1 | | | | |
| Kegelstaafdystrofie | 1 | 3 | | | | | 1 | 3 |
| Lenz syndroom | 1 | 4 | 1 | 4 | | | | |
| Lesch Nyhan syndroom | 1 | 1 | 1 | 1 | | | | |
| Lowe syndroom | 1 | 5 | 1 | 5 | | | | |
| Lujan Frijns syndroom | 1 | 1 | 1 | 1 | | | | |
| Menkes syndroom | 1 | 9 | 1 | 9 | | | | |
| Ohdo-syndroom | 1 | 2 | 1 | 2 | | | | |
| Opitz-syndroom | 1 | 3 | 1 | 3 | | | | |
| Lymphoproliferatieve ziekte | 1 | 4 | 1 | 4 | | | | |
| Pelizaeus Merzbacher syndroom | 1 | 1 | 1 | 1 | | | | |
| Retinoschisis | 1 | 2 | 1 | 2 | | | | |
| Severe Combined Immune deficiency (SCID) | 1 | 3 | 1 | 3 | | | | |
| Simpson Golabi Behmel syndroom | 1 | 4 | | | 1 | 4 | | |
| Spinocerebellaire ataxia X gebonden | 1 | 3 | 1 | 3 | | | | |
| Ziekte van Norrie | 1 | 3 | 1 | 3 | | | | |
| Mitochondriële aandoening | | | | | | | | |
| Leber Hereditaire Opticus Neuropathie (LHON) | 1 | 2 | 1 | 2 | | | | |
| Structurele chromosomafwijking | 165 | 363 | 99 | 227 | 55 | 111 | 11 | 25 |
| Reciproke translocaties | 122 | 264 | 72 | 159 | 43 | 88 | 7 | 17 |
| Robertsoniaanse translocaties | 35 | 83 | 21 | 56 | 11 | 22 | 3 | 5 |
| Deleties | 4 | 9 | 4 | 9 | | | | |
| Inserties | 1 | 2 | 1 | 2 | | | | |
| Inversies | 1 | 1 | | | 1 | 1 | | |
| Mozaiek Turner syndroom | 1 | 1 | 1 | 1 | | | | |
| Reciproke en robertsoniaanse translocatie | 1 | 3 | | | | | 1 | 3 |
| FISH totaal | 239 | 542 | 157 | 369 | 68 | 143 | 14 | 30 |
| Totaal PCR en FISH | 476 | 1039 | 337 | 762 | 125 | 238 | 14 | 30 |

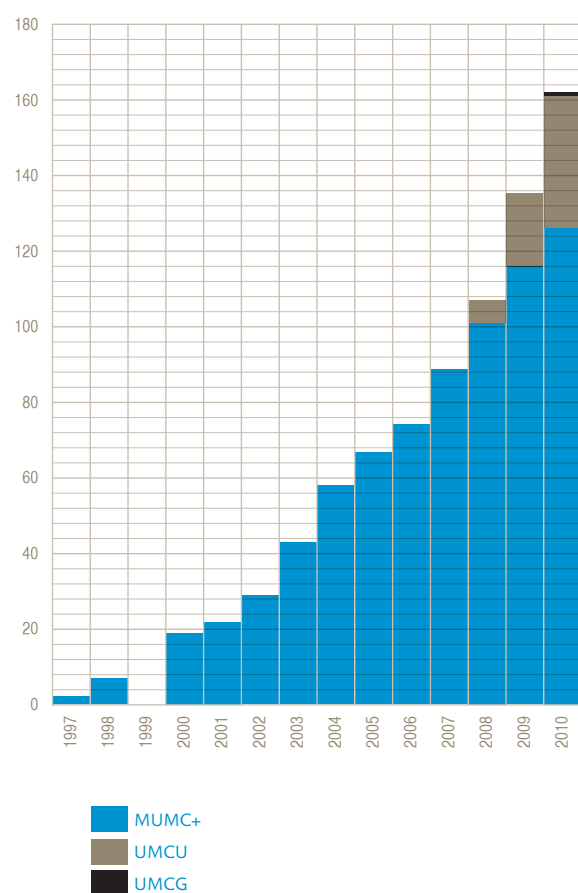
* Inclusief cancels, exclusief cycli met analyse van eerder ingevroren embryo's (FEC).

tabel 21 // AANTAL ZWANGERSCHAPPEN EN KINDEREN GEBOREN NA PGD CUMULATIEF TOT EN MET 2010

| | |
|---|-----|
| Zwangerschappen | |
| Aantal vrouwen positieve zwangerschapstest | 189 |
| Aantal vrouwen 2 x zwanger middels PGD | 26 |
| Totaal aantal positieve zwangerschapstesten | 215 |
| Klinische zwangerschappen met positieve hartactie | 172 |
| Doorgaande zwangerschap > 12 weken | 166 |
| PCR | |
| Klinische zwangerschappen met positieve hartactie | 87 |
| Doorgaande zwangerschappen > 12 weken | 85 |
| FISH | |
| Klinische zwangerschappen met positieve hartactie | 85 |
| Doorgaande zwangerschappen > 12 weken | 81 |
| Verloop doorgaande zwangerschappen > 12 weken | |
| Partus immaturus | 1 |
| Aantal bevallingen | 142 |
| Prematuur (20-37 weken) | 22 |
| A terme (37-42 weken) | 120 |
| Geboren kinderen | 172 |
| Eenlingen | 118 |
| Tweelingen | 24 |
| Drielingen | 2 |
| Kinderen levend geboren | 170 |
| Aantal jongens | 70 |
| Aantal meisjes | 100 |
| Kinderen doodgeboren | 2 |
| Aantal jongens | 1 |
| Aantal meisjes | 1 |

PGD-kinderen en verloop zwangerschappen uit gestarte cycli t/m 2009

figuur 5 // KINDEREN GEBOREN NA PGD CUMULATIEF PER JAAR EN
PER CENTRUM (N=162)



PGD is mogelijk in het MUMC+ sinds 1995. De eerste PGD-baby in Nederland werd geboren in april 1997. Het was een meisje, geboren na een cyclus gestart in 1996. Er werd een geslachtsbepaling gedaan met selectieve terugplaatsing van meisjes wegens dragerschap van X-gebonden Pelizaeus Merzbacher-syndroom bij de moeder.

De eerste zwangerschappen na PGD-behandelingen in het transportcentrum in het UMCU ontstonden in 2007. De eerste zwangerschappen in het transportcentrum in het UMCG volgden in 2009.

Sinds 1995 is er een stijgende lijn te zien in het aantal PGD-behandelingen en zwangerschappen per jaar. Alle resultaten (geboren kinderen) van cycli gestart tot en met 2009 waren eind 2010 bekend.

In totaal werden vanaf 1995 tot en met 2009 162 kinderen levend geboren na een PGD-behandeling in Nederland. 7 kinderen hiervan werden geboren na een cyclus met ingevroren embryo's. Er werden na een cyclus, gestart t/m 2009, 126 kinderen geboren na een PGD-behandeling in

het MUMC+, 35 kinderen na een behandeling in het UMCU en 1 kind na een behandeling in het UMCG.

In figuur 5 is een overzicht gegeven van het aantal kinderen geboren per jaar vanaf 1997 tot en met 2010 (cycli gestart tot en met 2009).

Zwangerschappen

Aantal zwangerschappen

Na cycli gestart tussen 1995 en 2009 zijn er 153 vrouwen zwanger geworden na IVF/PGD. 22 vrouwen werden 2 keer zwanger na PGD, in totaal waren er 175 positieve zwangerschapstesten. Er zijn 138 klinische zwangerschappen met positieve hartactie bevestigd met een echo bij een zwangerschapsduur van 7 tot 9 weken. Eén zwangerschap bleek tijdens de zwangerschapsecho extra-uterien te zijn en dus niet klinisch bevestigd. Eén zwangerschap resulteerde in een miskraam bij 9 weken. Na onderzoek bleek er sprake van een misdiagnose (zie ook hoofdstuk Misdiagnose). Uiteindelijk bleken 137 zwangerschappen doorgaand na een zwangerschapsduur van 12 weken.





Verloop zwangerschappen

De zwangerschappen die ontstaan na PGD binnen PGD Nederland worden opgevolgd. Bij alle zwangeren wordt in het centrum waar de IVF-behandeling heeft plaatsgevonden een echoscopisch onderzoek gedaan bij een amenorrhoeëduur van 7-9 weken. Na de geboorte vullen de ouders een vragenlijst in betreffende het verloop van de zwangerschap, de bevalling en de gezondheid van hun pasgeboren kind(eren). Ook wordt gevraagd of er pre- of postnatale diagnostiek ter bevestiging van de PGD-diagnose is gedaan en worden onder andere geslacht, geboortegewicht en -lengte, Apgar-scores en de aanwezigheid van aangeboren afwijkingen geregistreerd. De gegevens worden centraal geregistreerd in het MUMC+ ter kwaliteitsbewaking en -controle en worden jaarlijks aangeleverd aan het ESHRE PGD-consortium ten behoeve van de Europese PGD-registratie.

Van de 137 doorgaande zwangerschappen van cycli tot en met 2009 betrof het 104 keer een eenling-, 28 keer een tweeling- en 5 keer een drielingzwangerschap. In 4 tweelingzwangerschappen ging een foetus spontaan verloren in het eerste trimester (vanishing twin). Een tweelingzwangerschap ging verloren in het tweede trimester. Het betrof een bichoriale diamniotische tweeling waarvan de eerste foetus geboren werd bij 16 weken amenorroëduur (geslacht onbekend). Het tweede kind bleef intra-uterien tot de 24e week,

toen werd ook dit kind geboren en overleed kort na de geboorte. Tijdens één drielingzwangerschap was sprake van een vanishing triplet, deze zwangerschap ging verder als eenlinggraviditeit. Een drielingzwangerschap werd selectief gereduceerd tot eenlingzwangerschap. Bij één drielingzwangerschap bleek sprake van een acardiacus en 2 gezonde kinderen. Van één drielingzwangerschap overleed één foetus tijdens het derde trimester. Een drielingzwangerschap resulteerde in de geboorte van 3 gezonde kinderen.

Misdiagnose

Tot nog toe heeft er eenmaal een misdiagnose plaatsgevonden. Het betrof een zwangerschap na PGD in verband met een reciproke translocatie bij de vrouw (chromosoompatroon: 46,X,t(X;5)(q13;p14). Er werd gebruik gemaakt van de FISH-methode. Het was voor de start van de PGD-behandeling reeds bekend dat de diagnostiek van deze translocatie mogelijk complexer zou zijn dan gebruikelijk. Na uitgebreide overweging werd door het PGD-FISH-laboratorium in overleg met de verantwoordelijke artsen ingeschat dat PGD voldoende betrouwbaar aangeboden kon worden. Er trad een miskraam op bij een amenorroëduur van 9 weken. Chromosomaal en moleculair onderzoek van abortusweefsel toonde een ongebalanceerd chromosoompatroon aan. De verklaring voor deze misdiagnose is hoogstwaarschijnlijk dat bij de FISH-diagnostiek de hybridisatie van één van de probes onvolledig is geweest. De misdiag-

nose en de consequenties werden door de verantwoordelijke artsen open met het paar besproken. Er werd een vervolg PGD-behandeling aangeboden met aanpassing van de FISH-diagnostiek. Het paar besloot van verdere PGD-behandelingen af te zien.

Prenatale diagnostiek

10 zwangeren kozen voor invasieve prenatale diagnostiek ter bevestiging van de PGD-diagnose, 2 voor een vlokentest en 8 voor een vruchtwaterpunctie. Het betrof zwangeren met de volgende indicaties: 4 maal een reciproke translocatie, 2 maal ziekte van Huntington, 1 maal ziekte van Krabbe, 1 maal nail patella-syndroom. Diverse vrouwen met indicatie X-gebonden aandoening, kozen voor een geslachtsbepaling in maternaal serum ter bevestiging van de PGD met geslachtsbepaling. Alle PGD-diagnoses werden bevestigd. Daarnaast koos 1 zwangere voor een vlokentest in verband met een verhoogd risico op Down-syndroom na prenatale screening.

Complicaties in de zwangerschap

Er waren 106 zwangerschappen waarin geen complicaties werden gemeld. Tabel 24 geeft een overzicht van de meest gerapporteerde en meest ernstige complicaties. Opgemerkt moet worden dat er tijdens een zwangerschap meerdere complicaties kunnen voorkomen. Deze cijfers wijken niet af van het aantal complicaties bij spontane zwangerschappen.

tabel 24 // COMPLICATIES IN PGD-ZWANGERSCHAPPEN VAN GESTARTE CYCLI TOT EN MET 2009

| Complicatie | Aantal zwangerschappen |
|----------------------------------|------------------------|
| Bloedverlies in tweede trimester | 6 |
| Intra-uteriene groeivertraging | 3 |
| Pre-eclampsie/HELLP syndroom | 9 |
| Solutio placentae | 1 |
| Dreigende vroeggeboorte | 7 |
| Intra-uteriene vruchtdood | 2 |

tabel 25 // COMPLICATIES BIJ PARTUS VAN PGD-KINDEREN VAN GESTARTE CYCLI TOT EN MET 2009

| Complicatie | Aantal bevallingen |
|------------------------------|--------------------|
| Koorts durante partu | 1 |
| Foetale nood | 3 |
| Niet vorderende ontsluiting | 2 |
| Vacuümextractie | 9 |
| Schouderdystocie | 1 |
| Fluxus post partum | 7 |
| Retentio placentae | 2 |
| Manuele placentaverwijdering | 2 |

Bevallingen en geboren kinderen

Complicaties bij de partus

Er hebben vanaf 1995 139 bevallingen plaatsgevonden, 91 vaginale partus en 38 keer een sectio caesarea. Hiervan waren 7 sectio's secundair. In 8 gevallen is onbekend op welke manier de vrouw bevallen is. 6 bevallingen werden ingeleid. Bij de meeste bevallingen (n=108) werden geen complicaties gemeld. Tabel 25 geeft een overzicht van de meest voorkomende en meest ernstige complicaties. Opgemerkt moet worden dat tijdens een partus meerdere complicaties kunnen voorkomen.

Kinderen geboren uit PGD-cycli t/m 2009

Uit de 842 PGD-behandelingen tot en met 2009 werden 165 kinderen geboren: 70 jongens (42,4%) en 95 meisjes (57,6%). Het is aannemelijk dat het grotere aantal meisjes te verklaren is uit het feit dat PGD met geslachtsbepaling wordt aangeboden voor X-gebonden aandoeningen, waarbij geselecteerd wordt op geslacht en alleen meisjes teruggeplaatst worden. Er werden 111 eenlingen, 24 tweelingen en 2 drielingen geboren. 2 kinderen (1,2%) overleden voor de geboorte. Het eerste kind, een meisje, deel van een drieling, was sinds 31 weken amenorroëduur bekend met een intra-uteriene groeiretardatie. Een week later werd een intra-uteriene vruchtdood vastgesteld. 1 jongen overleed intra-uterien bij 37 weken. De oorzaak hiervan is ondanks uitgebreide diagnostiek niet bekend geworden.

In beide gevallen werd de PGD-diagnose post partum bevestigd. Beide kinderen hadden niet de aandoening waarop de PGD-diagnose was gericht. Daarnaast is er 1 jongen, die kort na de (immature) geboorte is overleden (zie eerder). In totaal werden er 162 kinderen levend geboren, 94 meisjes en 68 jongens.

Kenmerken van de levend geboren kinderen

De eenlingen werden geboren bij een gemiddelde zwangerschapduur van 37 2/5 weken. 8 eenlingen werden geboren tussen 35-37 weken amenorrhoeë, 1 eenling bij 35 weken. De tweelingen werden geboren bij een gemiddelde zwangerschapduur van 37 weken; 9 tweelingen werden geboren tussen 35-37 weken, 1 bij 30 weken en 1 bij 34 weken. De drielingen (van 1 drieling is 1 meisje overleden) werden geboren bij 32 en 34 weken. De kinderen hadden gemiddeld een geboortegewicht van 2953 gram (range 1120-4445 gram). 98 kinderen (60%) werden vaginaal geboren en 52 per keizersnede (32%), waarvan 8 secundair. Van 13 kinderen (8%) is de partus modus niet bekend. De Apgar-scores waren gemiddeld 9 en 9,5 na respectievelijk 1 en 5 minuten.

Aangeboren afwijkingen

Er zijn 4 kinderen geboren met een congenitale afwijking (2,5%): 1 meisje (deel van een tweeling) met multipale congenitale afwijkingen ten gevolge van een mozaïek trisomie 9; 1 meisje met

trisomie 21; 1 meisje met een eenzijdige cheiloschisis en 1 meisje (deel van een tweeling) met congenitale heupdysplasie. Dit percentage wijkt niet af van het empirisch risico dat elk paar heeft op de geboorte van een kind met een aangeboren afwijking.

Postnatale onderzoek

3 paren die PGD ondergingen omwille van een reciproke (2 maal) en een robertsoniaanse (1 maal) translocatie lieten postnataal karyotypering verrichten ter controle bij hun kind. Alle 3 de kinderen bleken drager van de translocatie. Bij 1 kind geboren na PGD-behandeling in verband met phenylketonurie (PKU) liet de hielprik zien dat dit kind inderdaad niet aangedaan was met PKU. Bij 1 dochter geboren na geslachtsbepaling in verband met X-gebonden androgeenonvoeligheidsyndroom, werd postnataal een karyotypering verricht. Het karyotype was 46,XX. De registratie van postnataal bevestigde PGD-diagnoses is niet compleet omdat ouders ook na de eerste levensmaanden en/of niet via het PGD-centrum onderzoek kunnen vragen. ❏

Samenstelling werkgroepen

PGD-WERKGROEP MAASTRICHT UMC+

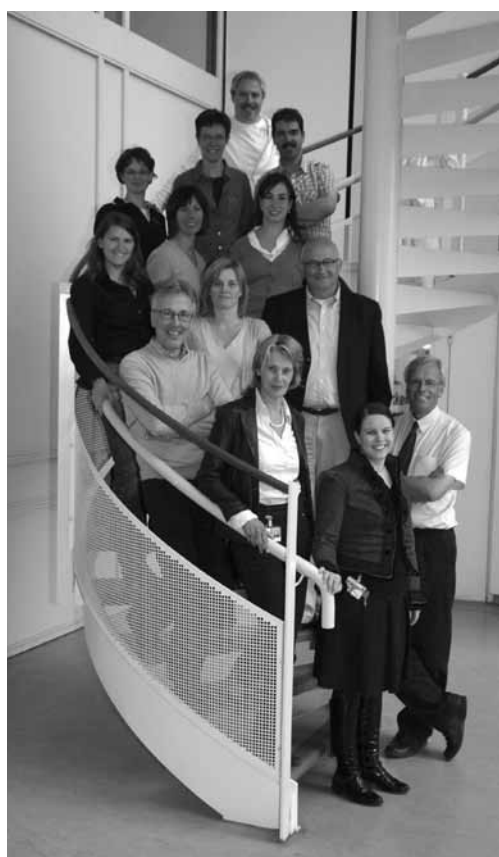
Mw. dr. Y. Arens *klinisch geneticus, afdeling Klinische Genetica*
 Mw. dr. E. Coonen *klinisch embryoloog, Centrum voor Voortplantingsgeneeskunde*
 Mw. drs. M. van Deursen-Luijten *casemanager PGD, afdeling Klinische Genetica*
 Mw. dr. C. de Die-Smulders *klinisch geneticus, medisch coördinator PGD, afdeling Klinische Genetica*
 Dr. W. Dondorp *ethicus, vakgroep Metamedica*
 J. Dreesen *klinisch genetisch laboratoriumassistent, afdeling Klinische Genetica*
 Mw. drs. C. Eggen *IVF-arts, Centrum voor Voortplantingsgeneeskunde*
 Prof. dr. J. Evers *gynaecoloog, voorzitter werkgroep PGD, Centrum voor Voortplantingsgeneeskunde*
 Prof. dr. J. Geraedts *anthropogeneticus, afdeling Klinische Genetica*
 Dr. R. van Golde *gynaecoloog, Centrum voor Voortplantingsgeneeskunde*
 Mw. drs. A. de Graaff *IVF-arts, Centrum voor Voortplantingsgeneeskunde*
 Mw. drs. N. Muntjewerff *PGD-arts, afdeling Klinische Genetica*
 Mw. dr. E. Nelissen *IVF-arts, Centrum voor Voortplantingsgeneeskunde*
 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*

PGD-WERKGROEP UMC UTRECHT

Mw. dr. A. Bredenoord *ethicus, afdeling Medische Ethiek*
 Prof. dr. F. Broekmans *gynaecoloog, afdeling Voortplantingsgeneeskunde*
 Mw. T. Brouwer *maatschappelijk werkster, afdeling Biomedische Genetica*
 Prof. dr. B. Fauser *gynaecoloog, afdeling Voortplantingsgeneeskunde*
 Mw. dr. D. Gutknecht *klinisch embryoloog, afdeling Voortplantingsgeneeskunde*
 Mw. drs. Y. Koot *fertiliteitsarts, afdeling Voortplantingsgeneeskunde*
 Mw. drs. K. Lichtenbelt *klinisch geneticus, afdeling Biomedische Genetica*
 Mw. dr. M. Meijer-Hoogveen *fertiliteitsarts, PGD-coördinator, afdeling Voortplantingsgeneeskunde*
 Mw. dr. G. Page-Christiaens *gynaecoloog, perinatoloog, afdeling Voortplantingsgeneeskunde*
 Dr. S. Weima *klinisch embryoloog, afdeling Voortplantingsgeneeskunde*

PGD-WERKGROEP UMC GRONINGEN

Mw. drs. E. Dul *IVF-arts, afdeling Voortplantingsgeneeskunde*
 Mw. dr. J. van Echten-Arends *klinisch embryoloog, afdeling Voortplantingsgeneeskunde*
 Mw. H. Huisinga *maatschappelijk werker, afdeling Voortplantingsgeneeskunde*
 Mw. F. Immink *casemanager PGD, afdeling Klinische Genetica*
 Mw. prof. dr. J. Land *gynaecoloog, afdeling Voortplantingsgeneeskunde*
 Mw. K. Lok *IVF-analist, afdeling Voortplantingsgeneeskunde*
 H. Moes *analist FISH-laboratorium, afdeling Klinische Genetica*
 Mw. prof. dr. C. van Ravenswaaij-Arts *klinisch geneticus, medisch coördinator PGD, afdeling Klinische Genetica*
 Mw. H. Spakman *IVF-analist, afdeling Voortplantingsgeneeskunde*
 Mw. N. Theusink *genetisch consulent, afdeling Klinische Genetica*
 Mw. T. Tijmstra *maatschappelijk werker, afdeling Klinische Genetica*



Gebruikte afkortingen

LANDELIJKE INDICATIECOMMISSIE PGD

Mw. dr. I. Bolt *ethicus, afdeling Medische Ethiek, Erasmus MC, Rotterdam, tevens werkzaam bij het Ethiek Instituut, Universiteit 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*

AMC Academisch Medisch Centrum Amsterdam
 ESHRE European Society for Human Reproduction and Embryology
 FEC Frozen Embryo Cycle
 FET Frozen Embryo Transfer
 FISH Fluorescentie In Situ Hybridisatie
 FSH Follikel Stimulerend Hormoon
 HLA Human Leucocyte Antigen
 ICSI IntraCytoplasmatische Sperma Injectie
 IVF In Vitro Fertilisatie
 LUMC Leids Universitair Medisch Centrum
 Min. VWS Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport
 MUMC+ Maastricht Universitair Medisch Centrum +
 PCR Polymerase Chain Reaction
 PGD Preïmplantatie Genetische Diagnostiek
 SNP Single Nucleotide Polymorphism
 TESE Testiculaire Sperma Extractie
 VKGN Vereniging Klinische Genetica Nederland
 UMCG Universitair Medisch Centrum Groningen
 UMCU Universitair Medisch Centrum Utrecht
 VSOP Vereniging Samenwerkende Ouder- en Patiëntenorganisaties

Colofon

Teksten

Mw. drs. M. van Deursen-Luijten, MUMC+
 Mw. dr. C. de Die-Smulders, MUMC+
 Prof. dr. J. Geraedts, MUMC+
 Mw. drs. I. Smeets, MUMC+
 Mw. dr. M. Meijer-Hoogveen, UMCU
 Mw. prof. dr. C. van Ravenswaaij-Arts, UMCG

Data

Mw. dr. E. Coonen, MUMC+
 J. Dreesen, MUMC+
 Mw. N. Theusink, UMCG
 Mw. dr. M. Meijer-Hoogveen, UMCU
 Mw. dr. J. van Echten-Arends, UMCG
 Mw. J. de Vreeden-Elbertse, UMCU
 Mw. L. Amory-van Wissen, MUMC+
 Mw. dr. D. Gutknecht, UMCU

Tekstredactie

Mw. J. Maszewski

Fotografie

Mw. A. Bertus (p.12)
 Mw. drs. M. van Deursen-Luijten (voorpagina)
 J. Roberts

Grafisch ontwerp & vormgeving

Mw. A. Bertus, Ontwerpburo Bertus, Maastricht
 G. van Rooy, Océ Business Services, Universiteit Maastricht

Druk

Drukkerij Pietermans, Lanaken (B)

Met dank aan Fransje Muysken, Chantal Malik-Rogers, Brigitte Giezenaar, Yvette Barrois, Roel Brandts, drs. Inge Smeets, Lucy Amory-van Wissen, Chris, Roos en de familie Luijten, die model hebben gestaan voor deze PGD-uitgave.

Redactieadres

MUMC+ | Afdeling Klinische Genetica
 Mw. J. Maszewski
 Postbus 5800 | 6202 AZ Maastricht
 043 387 58 99 | judith.maszewski@mumc.nl

Vakinhoudelijke informatie

MUMC+ | Afdeling Klinische Genetica
 Mw. dr. C. de Die-Smulders
 Postbus 5800 | 6202 AZ Maastricht
 043 387 77 859 | c.dedie@mumc.nl

www.pgdnederland.nl

Dit blad wordt gratis toegezonden aan een geselecteerde groep beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg en relaties. De inhoud van dit blad mag geheel of gedeeltelijk worden overgenomen, mits de bron vermeld wordt.

ISSN: 0926-7883



