

# Jaarverslag PGD Nederland 2011

# de z e n g e n e n



Dit is alweer het vierde PGD-jaarverslag en het eerste jaarverslag met het nieuwe logo van PGD Nederland. Het ontwerp is van de hand van Muis Mûcher Grafische Vormgeving & Illustraties. Muis legt uit: "De drie letters zijn opgebouwd uit identieke vormen. De cirkels symboliseren de te onderzoeken cellen die, door transparantie te suggereren, opgedeeld zijn in facetten die staan voor de specifieke eigenschappen van de cel. Ook verbeelden de drie binnenste cirkels 'focussen of kijken'. De P en de D zijn exact gespiegeld en zijn blauw, een kleur die vaak gebruikt wordt voor medische logo's en beeldmerken. De binnenste letter G is groen, het groen van 'oké' of 'ga door'".

In het verslagjaar 2011 steeg het aantal verwijzingen voor PGD in Nederland tot meer dan 300 en het aantal PGD-behandelingen tot 250.

Het cumulatief aantal verwijzingen voor PGD in Nederland van 1995 tot en met 2011 bedraagt zo'n 2400. Er zijn inmiddels in totaal bijna 1300 behandelingen gestart bij meer dan 600 paren. Er zijn ruim 250 zwangerschappen ontstaan en meer dan 200 'PGD-kinderen' geboren.

Het thema van het jaarverslag 2011 is: 'PGD bij de ziekte van Huntington'. Er is om diverse redenen gekozen voor dit thema. Ten eerste is het aantal aanvragen voor PGD in verband met de ziekte van Huntington door de jaren heen relatief hoog en vrij constant. Ten tweede staat de aandoening 'model' voor ethische en morele problemen van op latere leeftijd optredende neurodegeneratieve aandoeningen. Ook is deze aandoening een belangrijk researchthema van het MUMC+.



# Een terugblik op het jaar 2011

## Samenwerking en organisatie PGD Nederland

### *PGD Nederland*

Als enige vergunninghouder voor PGD in Nederland is het MUMC+ verantwoordelijk voor het landelijke beleid en de indicatiestelling voor PGD. Ook in 2011 werkte het MUMC+ vruchtbaar samen met haar transportcentra in het UMCU en het UMCG binnen het samenwerkingsverband PGD Nederland. Er werden in 2011 plannen gemaakt voor samenwerking met het AMC, welke ook lid is van PGD Nederland.

De jaarlijkse vergadering van PGD Nederland vond plaats op 20 oktober 2011 in het Wijnfort te Lent. Het nieuwe logo van PGD Nederland werd daar gelanceerd.

Tijdens de vergadering zijn de volgende onderwerpen besproken: jaarverslag 2010 en productiecijfers 2011, logo en huisstijl PGD Nederland, informed consent PGD Nederland, wetenschappelijk onderzoek binnen PGD Nederland, exclusie en non-disclosure-testen bij de ziekte van Huntington, evaluatie biopteerbeleid en de implementatie van de arraytechniek.

### *Werkgroepen PGD MUMC+ en transportcentra*

De ontwikkelingen rondom PGD worden besproken in de multidisciplinaire werkgroep PGD MUMC+, die maandelijks vergadert. In de transportcentra zijn lokale werkgroepen PGD actief. 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 achterin dit jaarverslag.

De werkgroep PGD MUMC+ kwam in 2011 12 keer bij elkaar. Er werden 51 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 PGD.

In 11 gevallen heeft de werkgroep PGD MUMC+ de aanvraag van een paar afgewezen (voor details zie: Verwijzingen).

Beleidsonderwerpen die in de vergaderingen van de werkgroep PGD MUMC+ besproken zijn, waren onder andere: planning en productieafspraken, samenwerking met AMC, besluiten landelijke Indicatiecommissie, PGD bij cardiogenetische aandoeningen, beleid rondom PGD in combinatie met een al dan niet anonieme zaaddonor, informed



Kaart om paren te feliciteren met de geboorte van hun PGD-kind

Ontwerp: Andrea Bertus



consent, implementeren nieuw bioteerbeleid en research binnen PGD Nederland.

#### Internationale samenwerking

Net zoals in voorgaande jaren werd de samenwerking met de PGD-centra in Brussel en Straatsburg gecontinueerd in het samenwerkingsverband BruMaStra. Er werden twee vergaderingen gehouden: op 11 juni 2011 in Brussel en op 2 december 2011 in Maastricht.

Onderwerpen die elke BruMaStra-vergadering besproken worden zijn: nieuw ontwikkelde PGD-protocollen, aantal gestarte cycli en resultaten en follow-up PGD-kinderen.

In de junivergadering 2011 waren verder de volgende onderwerpen geagendeerd:

- een overzicht van PGD voor translocaties (mw. dr. C. Staessen, Brussel);
- chromosomale afwijkingen in het humane preïmplantatie embryo (mw. dr. C. Spits, Brussel);
- resultaten van PGD met HLA-typering (prof. dr. W. Verpoest, Brussel);
- behandelmogelijkheden van beta-thalassemie en sikkelcelanemie en nut van PGD (gastspreeker dr. F. Smiers, kinderarts/haematoloog LUMC);
- stand van zaken PGD en wettelijke status in Duitsland (prof. dr. J. Geraedts, Maastricht).

In de decembervergadering 2011 waren geagendeerd:

- PGD bij erfelijke cardiomyopathieën (prof. dr. G. de Wert, Maastricht en dr. Y. Arens, Maastricht);
- focusgroepen Comprehensive testing (mw. dr. K. Hens, Maastricht);
- comprehensive aneuploidy testing of day 3 and day 4 preimplantation embryos (mw. dr. A. Mertzaniidou, Brussel).

#### 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'. De ontwikkelingsresearch is erop gericht chromosomale afwijkingen ook met moleculaire (array)technieken te detecteren (zie hierna onder: PGD en wetenschap).

In 2011 werden 16 protocollen, die gebruikt worden voor PGD-diagnostiek met de PCR-methode, ontwikkeld dan wel geüpdatet. Een lijst van de in 2011 in gebruik zijnde PGD-PCR-protocollen is online te vinden (zie: [www.pgdnederland.nl](http://www.pgdnederland.nl)).

#### PGD en wetenschap

##### Lopend wetenschappelijk onderzoek binnen PGD Nederland

De wetenschappelijke activiteiten binnen PGD Nederland werden in 2011 verder uitgebouwd. Prof. dr. Joep Geraedts was van 2009 tot 2011 coördinator van een pilot study naar onderzoek op poollichaampjes door middel van de array-techniek. De studie werd uitgevoerd in Duitsland en Italië. Er verschenen twee publicaties over de studie in het tijdschrift Human Reproduction en een in de European Journal of Human Genetics. Gebaseerd op deze resultaten is er nu een trial opgestart in 7 centra in 6 Europese landen. Joep Geraedts is trial coördinator van 'The ESHRE Study into The Evaluation of oocyte Euploidy by Microarray analysis (ESTEEM)'.

Drs. Maartje van Rij, promovendus in het MUMC+ en het LUMC te Leiden, maakte goede vorderingen met haar promotieonderzoek naar PGD bij de ziekte van Huntington. Een eerste artikel werd gepubliceerd in het 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 en zullen in 2012 gepubliceerd worden in het wetenschappelijk tijdschrift European Journal of Human Genetics.

Er werd in samenwerking met de afdeling Klinische Genetica van het LUMC in Leiden gestart met een vergelijkende studie naar de resultaten van prenatale diagnostiek en PGD in Nederland voor de ziekte van Huntington, en met een studie naar de ervaring van paren met exclusieonderzoek in verband met de ziekte van Huntington (zie de special: 'PGD bij de ziekte van Huntington').

Drs. Inge Smeets, promovendus en voormalig PGD-arts in het MUMC+, startte in 2011 met haar promotieonderzoek naar PGD bij erfelijke borst- en eierstokkanker. Met de in 2010 verworven subsidie van Pink Ribbon startte zij in de zomer van 2011 met een psychosociale studie betreffende PGD bij BRCA-draagsters. In de herfst van 2011 werd haar een subsidie van € 300.000,- toegekend door KWF Kankerbestrijding. Zij zal verder onderzoek gaan doen naar de veiligheid van een IVF/PGD-behandeling bij BRCA-draagsters en naar eventuele vruchtbaarheidsproblemen. Daarbij zal er een nauwe samenwerking zijn met de afdeling Voortplantingsgeneeskunde van het UMCU en

met het PGD-centrum van de Vrije Universiteit Brussel.

Drs. Suzanne Sallevelt, die in het MUMC+ in opleiding is tot klinisch geneticus, startte in 2011 met promotieonderzoek naar reproductieve opties (onder andere PGD) en preventiestrategieën bij mitochondrieel overervende aandoeningen.

Er werd door ZonMw een subsidie van € 300.000,- toegekend aan prof. dr. Christine de Die-Smulders en prof. dr. Guido de Wert voor onderzoek naar de follow-up van kinderen geboren na PGD en de ethiek van PGD. Dit project zal in 2012 gestart en uitgevoerd worden door de afdeling Klinische Genetica van het MUMC+ in nauwe samenwerking met de afdeling Health, Ethics en Society van de Universiteit Maastricht en de transportcentra.

Drs. Guusje de Krom, IVF-arts in het MUMC+ maakte een begin met onderzoek naar PGD bij paren met een chromosomale afwijking.

Tenslotte doet drs. Elsbeth Dul, promovendus en IVF-arts in het UMCG, onderzoek naar indicaties voor genetisch onderzoek bij mannelijke infertilititeit en de toepassing van PGD. De publicaties over de toepassing van PGD worden in nauwe samenwerking met leden van de werkgroep PGD Nederland gerealiseerd.

##### Overige wetenschappelijke activiteiten en feiten

Drs. Suzanne Sallevelt won in december 2011 met haar presentatie 'PGD in mitochondrial DNA disorders: the Maastricht experience' de jaarlijkse prijs voor de beste presentatie op het landelijk assistentenoverleg van de Vereniging Klinische Genetica Nederland, de Vereniging Klinische Genetische Laboratoriumspecialisten en de Nederlandse Vereniging Genetisch Consulenten.

Dr. Edith Coonen was lid van het steering committee van het PGD-consortium van de European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE). Tevens is zij lid van de commissie 'Quality assessment in PGD' van ESHRE. ❏

# Patiëntgebonden activiteiten

## Verwijzingen

### Aantallen

Het totaal aantal verwijzingen voor PGD in Nederland was in 2011 349. In 2010 was dit aantal 314. Dit betekent een stijging van ongeveer 11%. In het MUMC+ werden 326 paren aangemeld voor PGD. De meeste paren die eventueel in aanmerking wilden komen voor PGD werden direct verwezen naar het MUMC+ (n=272, 83%). Na het intakegesprek kunnen paren kiezen in welk centrum ze de IVF-behandeling, die nodig is voor de PGD, willen ondergaan en worden ze daarheen verwezen. 19 paren zijn vanuit het MUMC+ naar het UMCU en 6 paren naar het UMCG verwezen (figuur 1).

77 paren werden door hun behandelend arts direct naar een van de twee transportcentra verwezen (49 naar het UMCU en 28 naar het UMCG). Als het paar vervolgens na een informatief gesprek door wilde gaan met PGD, werd het alsnog doorverwezen voor een intake PGD in het MUMC+. Paren die in 2 centra een PGD-intakegesprek hebben gehad, worden maar één keer meegeteld.

37 paren werden door het UMCU naar het MUMC+ verwezen en 17 paren werden door het UMCG naar het MUMC+ verwezen (figuur 1).

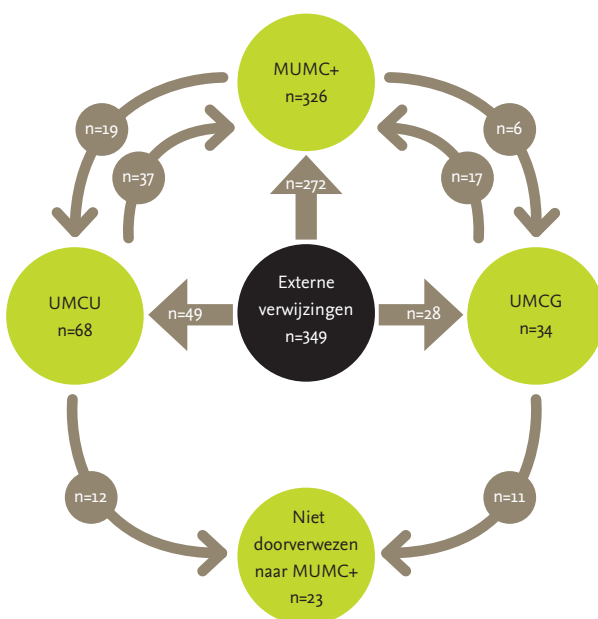
23 paren werden na een intake in het transportcentrum niet doorverwezen naar Maastricht. 9 van hen zagen af na het intakegesprek; bij 2 paren was PGD om technische redenen niet mogelijk (bij 1 paar mutatie nog onbekend en voor 1 paar was (nog) geen betrouwbare methode voor diagnostiek beschikbaar); 5 paren bleken niet geschikt voor IVF (2 paren in verband met overgewicht, 2 paren in verband met afwijkende infectieserologie en 1 paar in verband met onvoldoende ovariële reservecapaciteit); 2 paren bleken spontaan zwanger en 5 paren hebben nog geen definitieve beslissing genomen.

### Indicaties

De indicaties voor de verwijzingen voor PGD in 2011 zijn weergegeven in tabel 1. In lijn met voorafgaande jaren zijn de autosomaal dominante aandoeningen de meest voorkomende reden om PGD te vragen (141/349 verwijzingen = 40%). Ook in lijn met 2010 is erfelijke borst- en eierstokkanker (BRCA1 of 2) de meest voorkomende indicatie om verwezen te worden voor PGD. Daarna volgt de ziekte van Huntington. Er waren 5 paren die 2 indicaties hadden voor PGD (vrouw Fragiele X syndroom en reciproke translocatie; man Robertsoniaanse translocatie en vrouw reciproke translocatie; vrouw BRCA2 en man retinoblastoom; man DM1 en vrouw deletie 22q11; Alpers syndroom en MELAS bij kind).

Per paar werd nagegaan of PGD voor beide aandoeningen technisch mogelijk en haalbaar was.

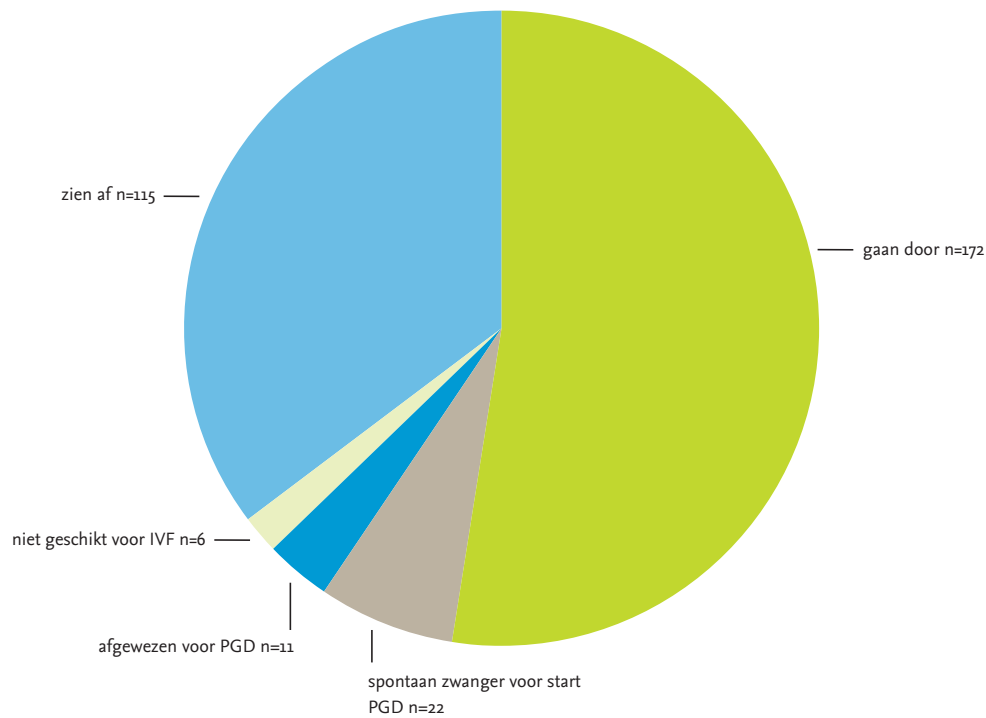
figuur 1 // TOTAAL AANTAL VERWIJZINGEN VOOR PGD IN NEDERLAND EN DE VERDELING OVER DE DRIE CENTRA (N=349)



	Totaal PGD Nederland		Totaal PGD Nederland		Totaal PGD Nederland
	349		61		
<b>Autosomaal dominant (AD)</b>	141	<b>Autosomaal recessief (AR)</b>		Lesch Nyhan syndroom	1
Erfelijke borstkanker (BRCA 1/2)	27	Cystische fibrose	17	MHBD (2-methyl-3-3 hydroxybutyryl-CoA-dehy drogenase) XL	1
Erfelijke borstkanker (BRCA 2) en retinoblastoom	1	Spinale spieratrofie	9	Myotubulaire myopathie	1
Ziekte van Huntington*	20	Ziekte van Krabbe	3	Pelizeus Merzbacher	1
Myotone dystrofie type 1 (DM1)	20	Beta thalassemie	2	Periventriculaire nodulaire heteropieën (filamine A)	1
Myotone dystrofie type 1 (DM1) en del22q11 (chromosomaal)	1	Congenital Disorder of Glycosylation (CDG) 1c	2	Retinitis pigmentosa X-gebonden	1
Neurofibromatose 1 (NF1)	5	Nemaline myopathie	2	Simpson Golabi Behmel syndroom	1
Familiair multipole melanoma mole (FAMMM)	4	Pontocerebellaire hypoplasie type 2	2	SOX3	1
Familiaire adenomateuze polyposis coli (FAP)	4	Zellweger syndroom	2	Ziekte van Menkes	1
Familiaire amyloid polyneuropathie (FAP)	3	Alpers syndroom	1		
CADASIL*	3	Alpers syndroom en MELAS	1	<b>Mitochondrieel</b>	<b>4</b>
Dilaterende cardiomyopathie (DCM)	3	Arthrogrypose renal dysfunction cholestase (ARC) syndroom	1	Leber opticus neuropathie	2
Hypertrofe cardiomyopathie (HCM)	3	Benigne recurrente intrahepatische cholestase (BRIC)	1	MELAS (m.3243A>G)	1
Multipole endocriene neoplasie (MEN)1/2A	3	Crigler Najjar type 1	1	Leigh syndroom (m.8993C>G)	1
Osteogenesis imperfecte (OI) type 1/3	3	Diastrofe dysplasie	1		
AD polycysteuze nierziekte (ADPKD)	2	Ehlers Danlos musculocontractural type	1	<b>Chromosomale afwijking</b>	<b>94</b>
Erfelijke darmkanker, niet polyposis (HNPCC)	2	Ellis van Crefeld syndroom	1	Reciproke translocatie	64
Hereditaire multipole exostosen (HME)	2	Galactosemie	1	Robertsoniaanse translocatie	18
Marfan syndroom	2	Glaucoom primair congenitaal	1	Robertsoniaanse translocatie en reciproke translocatie	1
Noonan syndroom	2	Leber congenitale amaurosis	1	Reciproke translocatie en Fragiele X	1
Paroxysmale ventrikel fibrilleren (DPP6 locus)	2	Ligase IV	1	Para- of pericentrische inversie	5
Peutz Jeghers syndroom	2	Long-Chain-AcylCoA dehydrogenase deficiëntie (LCHAD)	1	Recidiverende trisomie	2
Spinocerebellaire ataxie (SCA) 3	2	Metachromatische leucodystrofie	1	Mozaïek X-chromosoom	1
Trichorhinophalangeaal syndroom type 1 (TRPS 1)	2	Microvillius inclusion disease	1	Structurele afwijking X-chromosoom	1
Tubereuze sclerose 1/2 (TSC)	2	Mitochondriële myopathie Cox6B1	1	47XXY	1
Albright hereditaire osteodystrofie	1	Myastheen syndroom congenitaal	1		
Arhythmogene rechterventrikel cardiomyopathie (ARVC/D)	1	Sensenbrenner syndroom	1	<b>Overig</b>	<b>1</b>
Autoimmuun lymfoplastisch syndroom	1	Sikkelcelanemie	1	Autisme (geen genetische oorzaak bekend)	1
Benigne hereditaire chorea (TITF1)	1	Sikkelcelanemie/Beta thalassemie	1		
Branchio oto faciaal syndroom (BOF)	1	Surfactant proteïne B-deficiëntie	1	<b>* waarvan 1 exclusietest</b>	
Craniostenose	1	Ziekte van Pompe	1		
Cylindromatose	1				
Dyskeratosis congenita	1	<b>X-gebonden</b>	<b>48</b>		
Ectodermale dysplasie	1	Fragiele X syndroom	11		
Geleofysische dysplasie/ acromicrische dysplasie	1	Hemoflie A/B	10		
Gorlin syndroom	1	Duchenne/Becker spierdystrofie	7		
Hereditaire drukneuropathie (HNPP)	1	Alport syndroom	2		
Hereditaire motor en sensore polyneuropathie (HMSN1)	1	Severe Combined Immuu Deficiëntie	2		
Hypercholesterolemie	1	Adrenoleucodystrofie XL	1		
Li-Fraumeni syndroom	1	Agammaglobulinemie	1		
Lang QT syndroom type II	1	Ectodermale dysplasie Ectrodactylie Clefing (EEC) syndroom)	1		
Non compactie cardiomyopathie (NCCM)	1	FG syndroom	1		
Retinitis pigmentosa	1	Hunter syndroom	1		
Retinoblastoom	1	Ichtyosis	1		
Spastische paraplegie (SPG)	1	Incontinentia pigmenti	1		
Stickler syndroom	1				



figuur 2 // VERVOLGTRAJECT VAN DE IN 2011 NAAR HET MUMC+ VERWEZEN PAREN (N=326)



### Vervolgtraject van de paren die verwezen werden

Van de 326 paren die rechtstreeks of via een transportcentrum verwezen werden naar het MUMC+ zijn 172 paren (53%) gestart met PGD (figuur 2). 115 paren (35%) zagen af van PGD. 86 paren zagen af na het intakegesprek in het MUMC+ en 29 paren lieten weten na opgeroepen te zijn en/of schriftelijke informatie te hebben ontvangen, af te zien van het intakegesprek.

22 vrouwen (7%) waren spontaan zwanger bij de aanmelding voor PGD of bij het intakegesprek of kozen kort daarna voor natuurlijke conceptie. Voor hen was PGD voorlopig niet aan de orde. 6 paren (2%) bleken ongeschikt voor IVF; bij 3 paren had de vrouw een verminderde ovariële reservecapaciteit; 1 vrouw had een te hoge body mass index om verantwoord een IVF-behandeling te kunnen ondergaan; bij 2 paren was bij de man sprake van azöospermie.

11 paren (3%) werden voor behandeling afgewezen door de werkgroep PGD MUMC+ (tabel 2).

Voor 4 paren was de reden dat PGD volgens het Planningsbesluit niet was toegelaten. Voor 2 paren was de reden dat de combinatie TESE en PGD niet toegelaten is in hetzelfde centrum in Nederland. Bij 5 paren was of de mutatie (nog) niet bekend of was er geen genetische diagnose. 4 van deze 11 paren werden verwezen naar het PGD-centrum van de Vrije Universiteit in Brussel.

De indicatie van 16 paren werd voorgelegd aan de landelijke Indicatiecommissie PGD. Het betrof 13 verschillende indicaties (tabel 3). Het vervolgtraject van deze paren wordt niet apart uitgelicht maar is opgenomen in figuur 2. Voor een overzicht van de voorgelegde indicaties en uitspraken van de landelijke Indicatiecommissie wordt verwezen naar tabel 3. Het betrof 9 autosomaal dominante aandoeningen en 4 autosomaal recessieve aandoeningen. Er waren 4 indicaties uit de groep van autosomaal dominante erfelijke hartziekten (DCM, ARVC, NCCM en lange QT syndroom type II). Deze aandoeningen zijn ook binnen families vaak zeer wisselend van ernst. De landelijke Indicatiecommissie oordeelde dat de meeste aandoeningen in deze categorie genetisch heterogeen zijn en dat de ernst en het beloop van deze aandoeningen zeer variabel is. PGD is slechts toegestaan als er in de individuele situatie zwaarwegende argumenten naar voren komen die toch leiden tot een indicatie voor PGD.

### Behandelingen

#### Aantal gestarte behandelingen en resultaten

In totaal werden er in 2011 251 PGD-cycli gestart bij 190 paren: 88 paren in het MUMC+, 76 in het UMCU en 26 in het UMCG (tabel 4). In 2010 werden er 209 behandelingen gestart bij 148 paren. Het aantal gestarte behandelingen is gestegen met



tabel 2 // OVERZICHT VAN DE PAREN DIE IN 2011 WERDEN AFGEWEEZEN  
VOOR PGD DOOR DE WERKGROEP PGD MUMC+ EN DE REDEN  
VOOR AFWIJZING (N=11)

Aandoening	Aantal	Reden afwijzing	Beleid
Klinefelter syndroom (47,XXY)	1	Combinatie TESE en PGD niet mogelijk in één centrum in Nederland*	Verwezen naar Brussel voor PGD met TESE
46,X,t(Y;19)(q12;q13.3)	1	Combinatie TESE en PGD niet mogelijk in één centrum in Nederland*	Verwezen naar Brussel voor PGD met TESE
CADASIL exclusie	1	Afgewezen door werkgroep PGD MUMC+ . Conform Planningsbesluit niet toegestaan	Verwezen naar Brussel
Huntington exclusie	1	Afgewezen door werkgroep PGD MUMC+. Conform Planningsbesluit niet toegestaan	Paar kiest voor prenatale exclusietest
Hypercholesterolemie	1	Afgewezen door werkgroep PGD MUMC+. Aandoening is goed behandelbaar Conform Planningsbesluit niet toegelaten tot PGD	Paar overweegt alternatieven
Hereditaire drukneuropathie	1	Afgewezen door werkgroep MUMC+. Milde aandoening Conform Planningsbesluit niet toegelaten tot PGD	Paar overweegt alternatieven
46,XY,t(3;14)(q12;q11.2)	1	Afgewezen gezien leeftijd vrouw > 40 jaar	Verwezen naar Brussel
Recidiverende trisomieën	1	Geen betrouwbare methode voor diagnostiek beschikbaar	Paar streeft spontane zwangerschap met prenatale diagnostiek na
Autisme	1	Geen genetische diagnose bekend	Aanvullend onderzoek geadviseerd, paar overweegt alternatieven
Nemaline myopathie	1	Genetische diagnostiek niet rond	Aanvullend onderzoek geadviseerd
Duchenne spierdystrofie	1	Vrouw was geen draagster	Paar ziet af van PGD

\* Op grond van Moratorium waardoor TESE alleen is toegestaan in het UMC St. Radboud en het AMC, en geen transport mogelijk is naar het MUMC+ voor de PGD-behandeling

20%. Er zijn 17 cycli bij 12 paren gestart in het UMCG met satelliet-PGD-PCR, in samenwerking met het MUMC+. De stimulatie vond plaats in het UMCG, de eicelpunctie en terugplaatsing vonden plaats in het MUMC+.

In 6 cycli werden eerder ingevroren embryo's ontdooid en geanalyseerd (FEC = Frozen Embryo Cycle). De embryo's van 2 paren waren in een ander centrum ingevroren voordat er sprake was van een PGD-indicatie. Een vrouw had embryo's laten invriezen voordat zij met chemotherapie begon in verband met borstkanker op basis van een BRCA-mutatie. Een vrouw had elders reguliere IVF ondergaan. Haar na een terugplaatsing resterende embryo's waren ingevroren. Na de geboorte van haar kind bleek dat zij draagster was van een Robertsoniaanse translocatie. Eén van deze cycli heeft geleid tot een klinische zwangerschap. Er werden in 46 cycli embryo's ontdooid, die na analyse ingevroren waren (FET = Frozen Embryo Transfer), dit heeft geresulteerd in 43 embryo-transfers en 4 klinische zwangerschappen. Er ontstonden in 2011 in totaal 43 klinische zwangerschappen. Het zwangerschapspercentage per terugplaatsing was 21,8% (resp. 25,2% na een verse cyclus en 13,2 na een frozen cyclus). Ten opzichte van 2010 (22,3% klinische zwangerschap per terugplaatsing, resp. 25,0% na verse cyclus en 8,3% na frozen cyclus) is dit percentage nagenoeg gelijk gebleven.

tabel 3 // OVERZICHT AANVRAGEN EN UITSPRAKEN LANDELIJKE  
INDICATIECOMMISSIE PGD 2011 (N=13)

(Type) Aandoening	Erfmodus*	Uitspraak
Familiaire amyloid polyneuropathie**	AD	Ja
Dilaterende cardiomyopathie (DCM)***	AD	Nee, tenzij
Arythmogene rechterventrikel cardiomyopathie (ARVC/D)	AD	Nee, tenzij
Lange QT syndroom type II	AD	Nee, tenzij
Non compactie cardiomyopathie (NCCM)	AD	Nee, tenzij
Cylindromatose	AD	Ja
Albright hereditaire osteodystrofie	AD	Ja
Dyskeratosis congenita	AD	Ja
Autoimmuun lymfoplastisch syndroom	AD	Ja
LCHAD	AR	Ja
Benigne Recurrente Intrahepatische Cholestase	AR	Ja
Glaucoom primair congenitaal	AR	Ja
Galactosemie	AR	Ja

\* AD = autosomaal dominant

AR = autosomaal recessief

\*\* 2 paren

\*\*\* 3 paren

Het zwangerschapscijfer per eicelpuntie in 2011 (18,3%) was iets hoger dan in 2010 (17,8%), het verschil is niet significant. Er zijn geen beduidende verschillen in het zwangerschapspercentage per embryotransfer tussen het MUMC+ en het UMCU ( $p > 0,05$ ). Het klinische zwangerschapspercentage bedroeg in het MUMC+ 19,6% per eicelpuntie en 27,3% per transfer, in het UMCU 17,6% per eicelpuntie en 21,1% per transfer. 5 van de 17 PGD-satellietcycli UMCG-MUMC+ resulteerden in een klinische zwangerschap.

#### Verdeling over de centra

In 2011 werden 118 verse cycli bij 88 paren gestart in het MUMC+, daarnaast werden in 13 cycli embryo's ontdooid die reeds in een eerdere cyclus voor of na analyse ingevroren waren. In het UMCU werden 99 cycli bij 76 paren gestart en in 37 cycli

embryo's ontdooid die in een eerdere PGD-behandeling na analyse ingevroren waren (FET) (tabel 4). Het aantal cycli gestart in het UMCG bestond uit 17 satelliet-PGD-PCR-cycli en 17 FISH-cycli, waarvan de gehele behandeling in het UMCG plaatsvond. Daarnaast werden in 2 FISH-cycli embryo's ontdooid.

#### MUMC+

In 2011 werden er in het MUMC+ 67 PGD-PCR-cycli bij 54 paren gestart. Er waren 55 eicelpuncties. In 4 dooicycli zijn embryo's ontdooid welke voor analyse waren ingevroren (FEC) en in 6 cycli zijn embryo's ontdooid welke na analyse zijn ingevroren (FET). In 57 cycli vond een analyse plaats. Er was een terugplaatsing in 43 verse cycli en 7 frozen cycli, resulterend in 10 klinische zwangerschappen: 8 na een verse cyclus en 2 na een frozen cyclus. Eén daarvan na een FEC-cyclus en één na een FET-cyclus.

De percentages klinische zwangerschappen voor PGD in het MUMC+ in verband met PCR-diagnostiek bedragen 14,5% per eicelpuntie en 20,0% per terugplaatsing (resp. 18,6% na een verse cyclus en 28,6% na een frozen cyclus). In 2011 werden er in het MUMC+ 51 FISH-cycli gestart bij 34 paren, resulterend in 37 eicelpuncties. Daarnaast waren er 2 analyses van embryo's die in een eerder gestarte cyclus ingevroren waren (FEC), waarvan in één cyclus de embryo's in een ander centrum waren ingevroren. In totaal vond er in 36 cycli een analyse plaats. Er was een terugplaatsing in 22 verse cycli en 1 frozen cyclus. Er ontstonden 10 klinische zwangerschappen na een verse cyclus. Het percentage klinische zwangerschappen voor PGD in het MUMC+ met FISH-diagnostiek bedroeg 27% per eicelpuntie. Het zwangerschapspercentage per terugplaatsing in verse cycli was 45,5%.

tabel 4 // TOTAAL AANTAL GESTARTE PGD-BEHANDELINGEN EN ZWANGERSCHAPSPERCENTAGES IN 2011

	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	Totaal Nederland		
	2011	2010	2011	2010	2011	2010	2011	2010	2011	2010	2011	2010	2011		
Gestarte paren	54	34	88	12	14	26	50	26	76	116	86	74	62	190	148
Gestarte cycli	67	51	118	17	17	34	64	35	99	148	115	103	94	251	209
FEC-dooicyclus*	4**	2**	6	-	-	-	-	-	-	4	1	2	2	6	3
Eicelpuncties	55	37	92	16	15	31	56	29	85	127	101	81	73	208	174
Cyclus met analyse***	57	36	93	16	14	30	55	29	84	128	96	79	69	207	165
FET-dooicyclus****	6	1	7	-	2	2	31	6	37	37	16	9	7	46	23
Cycli met embryotransfer in verse cyclus	43	22	65	15	9	24	42	20	62	100	81	51	43	151	124
Cycli met embryotransfer in frozen cyclus*****	7	1	8	-	1	1	31	6	37	38	15	8	9	46	24
Klinische zwangerschappen***** na verse cyclus	8	10	18	5	0	5	9	6	15	22	20	16	11	38	31
Klinische zwangerschappen***** na frozen cyclus	2	0	2	-	0	0	2	1	3	4	1	1	1	5	2
Klinische zwangerschappen***** totaal	10	10	20	5	0	5	11	7	18	26	21	17	12	43	33
% Klinische zwangerschappen per gestarte verse cyclus	11,9	19,6	15,3	29,4	0,0	14,7	14,1	17,1	15,2	14,9	17,4	15,5	11,7	15,1	14,8
% Klinische zwangerschappen per eicelpuntie in verse cyclus	14,5	27,0	19,6	31,3	0,0	16,1	16,1	20,7	17,6	17,3	19,8	19,8	15,1	18,3	17,8
% Klinische zwangerschappen per terugplaatsing in verse cyclus	18,6	45,5	27,7	33,3	0,0	20,8	21,4	30,0	24,2	22,0	24,7	31,4	25,6	25,2	25,0
% Klinische zwangerschappen per terugplaatsing in frozen cyclus	28,6	0,0	25,0	-	0,0	0,0	6,5	16,7	8,1	10,5	6,7	12,5	11,1	13,2	8,3
% Klinisch zwangerschappen per terugplaatsing totaal	20,0	43,5	27,3	33,3	0,0	20,0	15,1	24,1	21,1	18,8	21,9	28,8	23,1	21,8	22,3

\* FEC: ontdooven van een embryo in 2011 dat in een eerdere cyclus is ingevroren voor biopsie en analyse

\*\* waarvan 1 PGD-analyse van embryo's die eerder werden ingevroren in een ander centrum

\*\*\* inclusief (FEC) met dooidatum in 2011

\*\*\*\* FET: ontdooven van een embryo in 2011 dat reeds in een eerdere PGD-cyclus is geanalyseerd

\*\*\*\*\* incl. transfer van ontdoode embryo's in FEC- of FET-cyclus

\*\*\*\*\* positieve hartactie bij echo in 1<sup>e</sup> trimester

Opmerking: Op 01.01.2011 is het MUMC+ t.b.v. de PGD-PCR-techniek overgegaan op het biopteren van 1 blastomeer i.p.v. 2, het UMCU is overgegaan op 01.01.2012.

In het UMCG werden in 2011 geen biopsieën uitgevoerd t.b.v. de PGD-PCR-techniek.



tabel 5 // INDICATIES VOOR GESTARTE PGD-BEHANDELINGEN IN 2011, PER CENTRUM

PGD-methode en indicatie naar erfmodus	Aantal paren	Aantal cycli	Cycli MUMC+	Cycli UMCG	Cycli UMCG
<b>PCR</b>					
<b>Autosomaal dominant</b>	<b>91</b>	<b>114</b>	<b>50</b>	<b>47</b>	<b>17</b>
Myotone dystrofie type 1 (DM1)	17	23	10	13	
Erfelijke borstkanker (BRCA 1/2)	24	31	10	14	7
Ziekte van Huntington	17	20	12	7	1
Marfan syndroom	7	9	4	2	3
Spino cerebellaire ataxie type 3 (SCA3)	6	9	4		5
Familiaire adenomateuze polyposis coli (FAP)	4	5	2	3	
Erfelijke maagkanker (CDH1)	2	2	2		
Retinoblastoom (RB1)	2	2		2	
Erfelijke darmkanker, niet polyposis (HNPCC)	1	1	1		
Frontotemporale dementie	1	1	1		
Gorlin syndroom	1	1		1	
Hereditaire motorische sensorische neuropathie (MFN2)	1	1	1		
Hereditaire multiple exostosen (HME)	1	1		1	
Holoprosencephalie (SHH)	1	1	1		
Nemaline myopathie (ACTA1)	1	2		2	
Neurofibromatose 1 (NF 1)	1	1		1	
Neurofibromatose 1 (NF1) en Aniridie	1	1	1		
Noonan syndroom (PTPN11)	1	1		1	
Treacher Collins syndroom (TCOF1)	1	1	1		
Tubereuze sclerose complex 2 (TSC2)	1	1			1
<b>Autosomaal recessief</b>	<b>12</b>	<b>14</b>	<b>4</b>	<b>10</b>	<b>0</b>
Cystische fibrose	6	6		6	
Spinale spieratrofie type I/II	1	1		1	
Congenitale doofheid (GJB2)	1	1	1		
Glycogeen stapelingsziekte type 1b (G6PT1)	1	1		1	
Osteogenesis Imperfecta type 3 (LEPRE1)	1	2		2	
Pontocerebellaire hypoplasie type 2 (PCH2)	1	2	2		
Beta-thalassemie (HBB)	1	1	1		
<b>X-gebonden</b>	<b>11</b>	<b>18</b>	<b>11</b>	<b>7</b>	<b>0</b>
Fragiele X syndroom	8	13	7	6	
Adrenoleucodystrophy XL (ABCD1)	1	3	3		
Hemofilie A	1	1		1	
Retinitis Pigmentosa XL (RP3)	1	1	1		
<b>Mitochondrieel</b>	<b>2</b>	<b>2</b>	<b>2</b>	<b>0</b>	<b>0</b>
Leigh/NARP (8993T>C/G)	1	1	1		
MELAS (m.3243A>G)	1	1	1		
<b>Totaal PCR</b>	<b>116</b>	<b>148</b>	<b>67</b>	<b>64</b>	<b>17</b>
<b>FISH</b>					
<b>FISH geslachtsgebonden aandoeningen</b>	<b>16</b>	<b>24</b>	<b>10</b>	<b>9</b>	<b>5</b>
Androgeen ongevoeligheidssyndroom	2	2		2	
Duchenne/Becker spierdystrofie	2	4	2		2
Hemophilie A/B	2	5		3	2
Simpson Golabi Behmel syndroom	2	3	3		
XL nefrogene diabetes insipidus	2	4	2	2	
Alport syndroom	1	1	1		
Hydrocephalie X-gebonden	1	1		1	
Leber optic neuropathie	1	1	1		
Lesch Nyhan syndroom	1	1	1		
Mohr-Tranebjaerg	1	1		1	
SCID	1	1			1
<b>FISH structurele chromosoomafwijkingen</b>	<b>58</b>	<b>79</b>	<b>41</b>	<b>26</b>	<b>12</b>
Reciproke translocatie vrouw drager	23	29	8	14	7
Reciproke translocatie man drager	19	27	22	4	1
Robertsoniaanse translocaties vrouw drager	4	5		4	1
Robertsoniaanse translocaties man drager	10	16	10	4	2
Reciproke translocatie bij man en vrouw	1	1			1
22q11 deletie	1	1	1		
<b>Totaal FISH</b>	<b>74</b>	<b>103</b>	<b>51</b>	<b>35</b>	<b>17</b>
<b>Totaal alle indicaties*</b>	<b>190</b>	<b>251</b>	<b>118</b>	<b>99</b>	<b>34</b>

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

### UMCU

In 2011 werden er in het UMCU 64 PGD-PCR-cycli bij 50 paren gestart, resulterend in 56 eicelpuncties. In 55 cycli vond een analyse plaats. Daarnaast werden er 31 cycli embryo's ontdooid, die in een eerdere PGD-behandeling na analyse ingevroren waren (FET). Deze resulteerden in 31 terugplaatsingen. Er waren 42 terugplaatsingen in een verse cyclus. Dit resulteerde in 11 klinische zwangerschappen, waarvan 2 na FET. De percentages klinische zwangerschappen voor transport-PGD met het UMCU in verband met PCR-diagnostiek bedragen 16,1% per eicelpunctie en 15,1% per terugplaatsing (resp. 21,4% in een verse cyclus en 6,5% in een frozen cyclus).

In 2011 werden er in het UMCU 35 PGD-FISH-cycli bij 26 paren gestart, resulterend in 29 eicelpuncties. In 29 cycli vond een analyse plaats. Er was een terugplaatsing in 26 cycli, 20 terugplaatsingen in een verse cyclus en 6 terugplaatsingen na een FET-dooicyclus. Deze hebben geresulteerd in 7 klinische zwangerschappen, waarvan 1 na FET. De percentages klinische zwangerschappen voor transport-PGD met het UMCU in verband met FISH-diagnostiek bedragen 20,7% per eicelpunctie en 24,1% per terugplaatsing (resp. 30,0% na een verse cyclus en 16,7% na een frozen cyclus).

### UMCG

In 2011 zijn er in het kader van satelliet-PGD-PCR 17 cycli bij 12 paren gestart in het UMCG, resulterend in 16 eicelpuncties en 15 terugplaatsingen. Er ontstonden 5 klinische zwangerschappen uit de satelliet-PGD-PCR-behandelingen. Er werden in het UMCG 17 FISH-cycli bij 14 paren gestart, resulterend in 15 eicelpuncties. In 14 cycli vond een analyse plaats. Er was een terugplaatsing in 9 cycli, daarnaast was er een terugplaatsing van een embryo dat eerder geanalyseerd en ingevroren was (FET). Er ontstonden geen klinische zwangerschappen na PGD-FISH-behandeling in het UMCG.

#### Indicaties voor gestarte PGD-behandelingen

In tabel 5 zijn de indicaties voor behandelingen die gestart zijn in 2011 weergegeven per centrum. Een verhoogd risico (50%) op een kind met een autosomaal dominante aandoening, is de meest voorkomende reden voor PGD (114 cycli bij 91 paren). Dit in tegenstelling tot de afgelopen jaren waarin de meest voorkomende reden een verhoogd risico op een kind met een ongebalanceerde chromosoomafwijking ten gevolge van een structurele chromosoomafwijking bij een van de aanstaande ouders was. In totaal werden 77% (n=193 van 251)

van de behandelingen gestart wegens óf een structurele chromosoomafwijking óf een autosomaal dominante aandoening.

In de groep van autosomaal dominante aandoeningen was een mutatie in het BRCA1- of BRCA2-gen (erfelijke borst- en eierstokkanker) (31 cycli bij 24 paren) de meest voorkomende indicatie voor het starten van een PGD-behandeling. Daarna volgen myotone dystrofie type1 (DM1) (23 cycli bij 17 paren) en de ziekte van Huntington (20 cycli bij 17 paren).

#### Complicaties in het laboratorium

In de PGD-cyclus van één paar met als indicatie een BRCA1-mutatie bij de vrouw, waren er complicaties bij de analyse. De analyse werd uitgevoerd met een aantal aan het BRCA1-locus gekoppelde markers. Bij de analyse bleek een van de haplotypes bij de embryo's niet herleidbaar. Het maternale haplotype was wel herleidbaar, het paternale haplotype niet. Besloten werd alle embryo's in te vriezen. Na uitvoerig verder onderzoek bleek dat de man eerder een beenmergtransplantatie had ondergaan wegens een maligniteit. Zijn genetisch patroon in bloed kwam ten gevolge hiervan niet overeen met dat in zijn (vóór de maligniteit) ingevroren spermacellen. Na correctie van de haplotypering, werden de embryo's ontdooid en konden er alsnog een aantal embryo's zonder het met de BRCA-mutatie geassocieerde haplotype in de baarmoeder geplaatst worden. Bij biopsie van de embryo's van een ander paar dat PGD onderging voor een translocatie werd een vreemde waarneming gedaan. Bij het penetreren van de zona pellucida werden bij microscopisch onderzoek bewegende deeltjes gezien, die niet herkend konden worden. In verband met de angst voor een infectie werd besloten tot het cryopreserven van de embryo's en geen verse biopsie en

	MUMC+	UMCU	UMCG	Totaal
<b>Zwangerschappen</b>				
Aantal vrouwen	21	25	7	53
Aantal vrouwen zx zwanger middels PGD	0	0	0	0
Positieve zwangerschapstesten	*21	**25	7	53
Klinische zwangerschap met positieve hartactie	20	18	5	43

\* waarvan 1 van een eerder ingevroren embryo dat na ontdoeling geanalyseerd is (FEC), 1 van een embryo dat na analyse ingevroren is (FET)

\*\* waarvan 6 van een embryo dat na analyse ingevroren is (FET)

terugplaatsing te doen. Na analyse van het materiaal bleek er geen sprake van een infectie. De gecryopreserveerde embryo's zijn daarna gebiopteerd en in de baarmoeder geplaatst. Na deze cyclus was de zwangerschapstest positief maar bleek de zwangerschap bij echoscopisch onderzoek niet intact.

### Zwangerschappen en kinderen

Er waren in 2011 53 vrouwen met een positieve zwangerschapstest na PGD (tabel 6). 8 vrouwen hadden een positieve zwangerschapstest na een cyclus met een embryo, dat voor of na analyse ingevroren is geweest. 7 vrouwen hadden een positieve zwangerschapstest na een PGD-PCR-satellietbehandeling. Deze laatste zijn gerapporteerd als zwangerschappen van het UMCG. In 43 gevallen werd bij echoscopisch onderzoek in het eerste trimester een klinische zwangerschap met hartactie vastgesteld.

Bij 4 paren was na de positieve zwangerschapstest sprake van een vroege miskraam (vóór 9 weken). Bij 5 paren bleek de zwangerschap bij echoscopisch onderzoek niet intact. In één geval bleek er sprake van een buitenbaarmoederlijke zwangerschap. Daarnaast was er bij één paar sprake van een 'vanishing twin': op de echo werden twee vruchtzakken gezien waarvan er één leeg bleek. Deze zwangerschap is meegeteld als een doorgaande eenlingzwangerschap. De 43 klinische zwangerschappen bleken allemaal doorgaand bij meer dan 12 weken.

	MUMC+	UMCU	UMCG	Totaal
<b>PCR-methode</b>				
<b>Autosomaal dominant</b>	<b>9</b>	<b>9</b>	<b>7</b>	<b>25</b>
Erfelijke borstkanker (BRCA 1/2)*	4	2	0	6
Myotone dystrofie type 1 (DM1)**	2	2	0	4
Spinocerebellaire ataxie type 3 (SCA3)	4	0	0	4
Ziekte van Huntington**	2	2	0	4
Marfan syndroom	1	1	0	2
Aniridie + Neurofibromatose type 1 (NF1)**	1	0	0	1
HNPCC	1	0	0	1
Neurofibromatose type 1 (NF1)	0	1	0	1
Retinoblastoom	0	1	0	1
Tubereuze Sclerose Complex 1 (TSC1)	1	0	0	1
<b>Autosomaal recessief</b>	<b>0</b>	<b>6</b>	<b>0</b>	<b>6</b>
Cystische fibrose (CF) **	0	4	0	4
Spinale musculaire atrofie (SMA)	0	1	0	1
Osteogenesis imperfecta	0	1	0	1
<b>X-gebonden</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>1</b>
Fragiele X syndroom	0	1	0	1
<b>Mitochondriële aandoening</b>	<b>1</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>1</b>
Leigh syndroom	1	0	0	1
Positieve zwangerschapstest	10	16	7	33
Klinische zwangerschap met hartactie	10	11	5	26
<b>FISH</b>				
<b>X-gebonden aandoeningen/geslachtsbepaling</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>0</b>	<b>5</b>
Nefrogene diabetes insipidus	0	1	0	1
Simpson Golabi Behmel (SGB)	1	0	0	1
Androgeenongevoeligheidssyndroom (AOS)	0	2	0	2
Leber opticus neuropathie	1	0	0	1
<b>Structurele chromosoomafwijking</b>	<b>9</b>	<b>6</b>	<b>0</b>	<b>15</b>
Robertsonianse translocatie**	2	2	0	4
Reciproke translocatie	7	4	0	11
Positieve zwangerschapstest	11	9	0	20
Klinische zwangerschap met hartactie	10	7	0	17
<b>Totaal Positieve zwangerschapstest</b>	<b>22</b>	<b>25</b>	<b>7</b>	<b>53</b>
<b>Totaal Klinische zwangerschap met hartactie</b>	<b>20</b>	<b>18</b>	<b>5</b>	<b>43</b>

\* waarvan 1 na een analyse op reeds eerder ingevroren embryo's uit een ander centrum (FEC) en 2 na terugplaatsing van een embryo dat na analyse ingevroren is (FET)

\*\* waarvan 1 van een embryo dat na analyse ingevroren is (FET)

	MUMC+	UMCU	UMCG	Totaal
<b>Aantal bevallingen</b>	<b>20</b>	<b>21</b>	<b>2</b>	<b>43</b>
Pre- of immatuur (20-37 weken)	3	2	0	5
A terme (37-42 weken)	17	19	2	38
<b>Levendgeboren kinderen</b>				
Aantal eenlingen	14	19	2	35
Aantal tweelingen	6	2	0	8
<b>Aantal kinderen geboren</b>	<b>26</b>	<b>23</b>	<b>2</b>	<b>51</b>
Aantal jongens	13	11	0	24
Aantal meisjes	13	12	2	27

In tabel 7 zijn de indicaties voor PGD van de zwangeren weergegeven.

Na het eerste trimester bleken 43 zwangerschappen doorgaand te zijn. Op 31 december 2011 waren er nog 22 zwangerschappen gaande. Details van het verloop van de zwangerschappen zijn te vinden in de online tabel 8 (zie: [www.pgdnederland.nl](http://www.pgdnederland.nl) > over ons > jaarverslagen).

In 2011 werden er 51 kinderen geboren uit 43 zwangerschappen (22 zwangerschappen uit 2010 en 21 uit 2011): 35 eenlingen en 8 tweelingen (tabel 9).





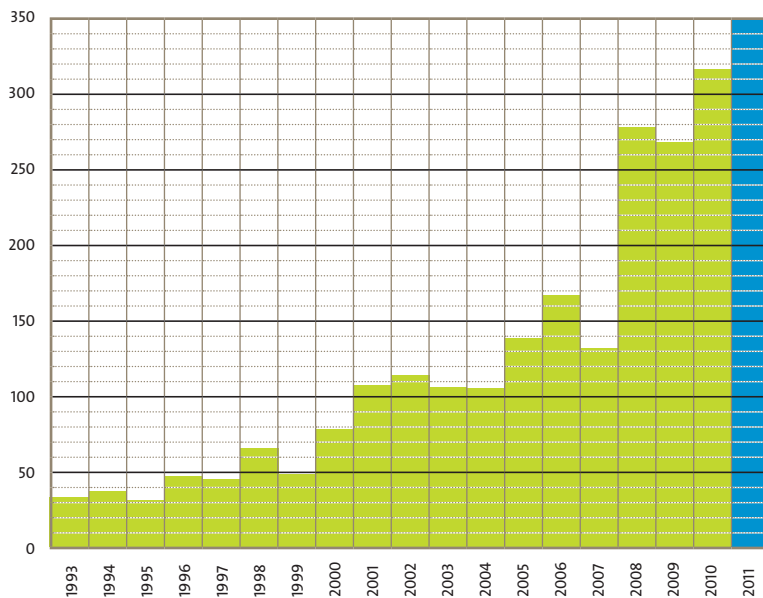
# Patiëntgebonden activiteiten cumulatief

## Verwijzingen cumulatief tot en met 2011

Het cumulatief aantal verwijzingen voor PGD in Nederland van 1995 tot en met 2011 bedraagt 2430 (figuur 3).

Het cumulatief aantal verwijzingen naar indicatie-categorie tot en met 2011 is weergegeven in tabel 10.

figuur 3 // AANTAL VERWIJZINGEN VOOR PGD CUMULATIEF TOT EN MET 2011 (N=2430)



Totaal Nederland

Totaal aantal paren	2430
<b>Autosomaal dominant (AD)</b>	<b>915</b>
Myotone dystrofie type 1 (DM1)	167
Ziekte van Huntington	149
Huntington exclusie	21
Erfelijke borstkanker (BRCA1/2)	136
Neurofibromatose 1 (NF1)	46
Marfan syndroom	41
Familiaire adenomateuze polyposis coli (FAP)	36
Spinocerebellaire atrofie type 3 (SCA 3)	25
MEN 1/2A	18
Tubereuze sclerose complex (TSC)	15
Facio scapulo humerale spierdystrofie (FSHD)	12
Erfelijke darmkanker, niet polyposis (HNPCC)	11
Von Hippel Lindau	11
Hypertrofe cardiomyopathie (HCM)	10
Retinoblastoom	10
CADASIL	10
CADASIL exclusie	1
Hereditaire spastische paraplegie (SPG)	9
AD polycysteuze nierziekte (ADPKD)	9
Hereditaire multipele exostosen (HME)	8
Osteogenesis imperfecta	8
Hereditaire motor en sensorische neuropathie (HMSN)	7
Noonan syndroom	7
Aniridie	6
HCHWA-D	5
Neurofibromatose 2 (NF2)	5
Treacher Collins syndroom	5

	Totaal Nederland		Totaal Nederland		Totaal Nederland
Familiaire multipele melanoma mole (FAMMM)	4	Nemaline myopathie	2	Andere	20
Cowden syndroom	3	Omenn syndroom	2	Herhaalde miskramen	6
Dilaterende cardiomyopathie (DCM)	3	Diversen*	92	Herhaalde mola zwangerschappen	4
Erfelijke maagkanker (E-cadherine mutatie)	3	<b>X-gebonden</b>	<b>463</b>	Bloedgroepantagonisme	3
Familiaire amyloid polyneuropathie	3	Fragiele X syndroom	135	Diversen*	7
Gorlin syndroom	3	Duchenne/Becker spierdystrofie	82	<b>Twee indicaties voor PGD**</b>	<b>21</b>
Peutz Jeghers syndroom	3	Hemofilie A/B	68	Reciproke translocatie man en vrouw	5
Waardenburg syndroom type 1	3	Mentale retardatie X-gebonden	27	Myotone dystrofie type 1 en Robertsoniaanse translocatie vrouw	2
Achondroplasia	2	Hydrocephalus X-gebonden	12	Aniridie man en NF1 vrouw	1
Albright hereditaire osteodystrofie	2	Alport syndroom	11	BRCA1 en Noonan syndroom vrouw	1
Allagille syndroom	2	Adrenoleucodystrofie	11	PKU en Down syndroom	1
Angelman syndroom	2	Incontinentia pigmenti	7	Ziekte van Pompe en reciproke translocatie vrouw	1
BOR syndroom	2	Chronische granulomateuze ziekte	5	CF en Zellweger syndroom	1
CHARGE syndroom	2	Myotubulaire myopathie XL	5	CF en Fragiele X syndroom	1
Cylindromatose	2	Retinitis pigmentosa XL	5	CF en Down syndroom	1
Ehlers Danlos syndroom type IV (EDS IV)	2	Agammaglobulinemie	4	Ehlers Danlos type IV en MPSVIII	1
Frontotemporale dementie	2	Simpson Golabi Behmel syndoom	4	Erfelijke borstkanker (BRCA2) en retinoblastoom	1
Nail-patella syndroom	2	Wiskott-Aldrich syndroom	4	Myotone dystrofie type 1 en del22q11	1
Paroxysmaal ventricel fibrilleren (DPP6 locus)	2	Ziekte van Menkes	4	Alpers syndroom en MELAS	1
Trichorhinophalangeaal syndroom type 1 (TRPS 1)	2	Androgeenongevoeligheidssyndroom	3	Reciproke translocatie en Fragiele X syndroom	1
Diversen*	83	Periventriculaire nodulaire heteropieën (filamine A)	3	Robertsoniaanse translocatie en reciproke translocatie	2
<b>Autosomaal recessief (AR)</b>	<b>408</b>	Retinoschisis	3	<b>HLA-typering gevraagd</b>	<b>9</b>
Cystische fibrose (CF)	126	Ataxie/spastische paraplegie	2	Beta-thalassemie	5
Spinale spieratrofie (SMA) 1/2	79	Barth syndroom	2	Fanconi anemie	2
Sikkelcelanemie	12	Coffin-Lowry syndroom	2	Chronische Granulomateuze ziekte	1
Beta thalassemie (1 beta thalassemie/sikkelcelanemie)	11	FG syndroom	2	Chronische myeloïde leukemie (CML)	1
CDG syndroom	9	Hypophosphatemische rachitis	2		
Pontocerebellaire hypoplasie type 2	8	Löwe syndroom	2		
Fanconi anemie	6	Nefrogene diabetes insipidus	2		
Ziekte van Krabbe	6	Severe combined Immuu Deficientie	2		
Ziekte van Pompe	6	Ziekte van Norrie	2		
Adrenogenitaal syndroom (AGS)	5	Diversen*	52		
AR Polycyesteuze nierziekte (ARPKD)	5	<b>Mitochondriële aandoening</b>	<b>26</b>		
Zellweger syndroom	5	MELAS m.3243A>G mutatie	9		
Metachromatische leukodystrofie	4	Leigh syndroom m.8993C>T/G mutatie	6		
Alpers syndroom	3	Diversen*	11		
AR doofheid (DFNB1)	3	<b>Structurele chromosoomafwijking</b>	<b>598</b>		
AR Osteogenesis imperfecta	3	Reciproke translocatie	407		
Merosine negatieve spierdystrofie	3	Robertsoniaanse translocatie	136		
Peroxisomale stoornis	3	Mozaïek Turner syndroom	4		
Phenylketonurie (PKU)	3	Para- of pericentrische inversie	6		
Schwachmann Diamond syndroom	3	Reciverende trisomie 21	4		
Walker Warburg syndroom	3	Deletie 22q11	3		
Aicardi-Goutieres syndroom	2	Diversen*	35		
Gaucher syndroom	2				
Hurler syndroom	2				

\* 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 11 // AANTAL GESTARTE PGD-BEHANDELINGEN CUMULATIEF TOT EN MET 2011 EN  
ZWANGERSCHAPSPERCENTAGES

	PCR	FISH	Totaal
Gestarte paren	343	313	656
Gestarte cycli	648	645	1293
FEC* dooicyclus	22	10	32
Eicelpuncties	542	512	1054
FET** dooicyclus	64	44	108
Cycli met embryo transfer in verse cyclus	441	326	767
Cycli met embryo transfer in frozen cyclus***	75	47	122
Klinische zwangerschap**** na terugplaatsing in verse cyclus	105	96	201
Klinische zwangerschap**** na terugplaatsing in frozen cyclus	8	6	14
Klinische zwangerschap**** totaal	113	102	215
% Klinische zwangerschappen per gestarte cyclus	17,4	15,8	16,6
% Klinische zwangerschap per eicelpunctie	20,8	19,9	20,4
% Klinische zwangerschappen per terugplaatsing in verse cyclus	23,8	29,4	26,2
% Klinische zwangerschap per terugplaatsing na frozen cyclus	10,7	12,8	11,5
% Klinische zwangerschap per terugplaatsing totaal	21,9	27,3	24,2

\* dooicyclus van embryo's die in een eerdere cyclus ingevroren zijn voor biopsie en analyse

\*\* dooicyclus van embryo's die in een eerdere PGD-cyclus na analyse zijn ingevroren

\*\*\* terugplaatsingen van embryo ontdooid in een FEC- of FET-cyclus

\*\*\*\* positieve hartactie bij echo in het eerste trimester

tabel 18 // AANTAL ZWANGERSCHAPPEN EN KINDEREN GEBOREN NA  
PGD CUMULATIEF TOT EN MET 2011

<b>Zwangerschappen</b>	
Aantal vrouwen met positieve zwangerschapstest	236
Aantal vrouwen 2x zwanger na PGD	32
Totaal aantal positieve zwangerschapstesten	268
Klinische zwangerschappen met positieve hartactie	215
Doorgaande zwangerschappen > 12 weken	209
<b>PCR</b>	
Klinische zwangerschappen met positieve hartactie	113
Doorgaande zwangerschappen > 12 weken	111
<b>FISH</b>	
Klinische zwangerschappen met positieve hartactie	102
Doorgaande zwangerschappen > 12 weken	98
<b>Verloop doorgaande zwangerschappen &gt; 12 weken</b>	
Partus immaturus	1
Aantal bevallingen	185
Prematuur (20-37 weken)	27
A terme (37-42 weken)	158
<b>Geboren kinderen</b>	223
Eenling	153
Tweeling	32
Drieling	2
Kinderen levendgeboren	221
Aantal jongens	94
Aantal meisjes	127
Kinderen doodgeboren	2
Aantal jongens	1
Aantal meisjes	1

## Behandelingen cumulatief tot en met 2011

Sinds de start van PGD zijn er in totaal 1293 behandelingen gestart bij 656 paren (tabel 11). Dit heeft geresulteerd in 1054 eicelpuncties, 889 terugplaatsingen (767 terugplaatsingen na een verse cyclus en 122 terugplaatsingen na een frozen cyclus) en 215 klinische zwangerschappen (positieve hartactie bij een echo in het eerste trimester). 201 klinische zwangerschappen na een verse cyclus en 14 zwangerschappen na een frozen cyclus. Het percentage klinische zwangerschappen bedroeg 20,4% per eicelpunctie en 24,2% per terugplaatsing (resp. 26,2% na een verse cyclus en 11,5% na een frozen cyclus).

Voor de FISH-analyses zijn de percentages: 19,9% klinische zwangerschappen per eicelpunctie en 27,3% per transfer (29,4% na een verse cyclus en 12,8% na een frozen cyclus). Voor de PCR-analyses zijn de percentages: 20,8% klinische zwangerschappen per eicelpunctie en 21,9% per transfer (resp. 23,8% na een verse cyclus en 10,7% na een frozen cyclus). De indicaties voor de gestarte PGD-behandelingen zijn weergegeven in tabel 12. Details van de PGD-behandelingscycli zijn in te zien in de online tabellen 13 tot en met 17 (zie: [www.pgdnederland.nl](http://www.pgdnederland.nl) > over ons > jaarverslagen).

Tot en met 2011 zijn in 32 cycli eerder ingevroren embryo's ontdooid en geanalyseerd met als resultaat 26 terugplaatsingen die 4 klinische zwangerschappen (FEC) opleverden.


Ook zijn er in 108 cycli embryo's ontdooid, die reeds geanalyseerd waren voor het invriezen (FET). Dit heeft geresulteerd in 96 terugplaatsingen, en 10 klinische zwangerschappen met positieve hartactie.



tabel 12 // INDICATIES VOOR DE GESTARTE PGD-BEHANDELINGEN IN DE 3 CENTRA EN TOTAAL IN NEDERLAND CUMULATIEF TOT EN MET 2011

## Zwangerschappen en kinderen geboren na PGD cumulatief tot en met 2011

In tabel 18 is een overzicht gegeven van het aantal zwangerschappen na PGD en de uitkomsten tot en met 2011 (peildatum 31 december 2011). In totaal zijn er 268 zwangerschappen bij 236 paren ontstaan na PGD. In totaal zijn er 215 klinische zwangerschappen, dat wil zeggen zwangerschappen met positieve hartactie tijdens echoscopisch onderzoek in het eerste trimester, waarvan er 209 doorgaand bleken bij een zwangerschapsduur van 12 weken. 32 paren waren tweemaal zwanger middels PGD. De indicaties voor PGD van de zwangeren zijn te vinden in de online tabel 19 (zie: [www.pgdnederland.nl](http://www.pgdnederland.nl) > over ons > jaarverslagen).

Er zijn sinds de start van PGD in 1995 223 kinderen geboren na PGD: 153 eenlingen, 32 tweelingen en 2 drielingen. Twee kinderen werden doodgeboren, 1 meisje was deel van een drieling en werd prematuur geboren en 1 jongen overleed intra-uterien bij 37 weken. Voor bijzonderheden tijdens de zwangerschappen en bevallingen en congenitale afwijkingen van kinderen geboren na PGD wordt verwezen naar de online tabellen 20 en 21 (zie: [www.pgdnederland.nl](http://www.pgdnederland.nl) > over ons > jaarverslagen). 

PCR	Nederland Paren	Nederland Cycli*	MUMC+ Paren	MUMC+ Cycli*	UMCU Paren	UMCU Cycli*	UMCG Paren	UMCG Cycli*
	TOT EN MET 2011							
<b>Autosomaal dominant</b>	<b>227</b>	<b>425</b>	<b>153</b>	<b>314</b>	<b>74</b>	<b>111</b>		
BRCA 1	14	20	8	14	6	8		
BRCA 2	15	25	7	12	8	14		
Ziekte van Huntington	70	152	59	135	11	17		
Myotone dystrofie type 1 (DM1)	52	94	27	56	25	38		
Marfan syndroom	15	26	8	17	7	9		
Spinocerebellaire ataxie (SCA) 3	13	23	13	23	0	0		
Familiaire Adenomateuze Polyposis coli (FAP)	11	28	8	21	3	7		
Neurofibromatose type 1 (NF1)	3	4	1	1	2	3		
Tubereuze sclerose type 1 (TSC)	3	5	3	5	0	0		
Achondroplasie	1	1	1	1				
Aniridie	2	2	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)	2	4	2	4				
Familiaire atypische multiple mole melanoma (FAMMM)	1	1	1	1				
Frontotemporale dementie	2	3	2	3				
Gorlin syndroom	2	2			2	2		
Hereditaire Multiple Exostosen (HME)	2	2			2	2		
Holoprosencephalie	2	4	2	4				
Hypochondroplasie	1	3	1	3				
Li-Fraumeni syndroom	1	3	1	3				
Nail-patella syndroom	1	2	1	2				
Nemaline myopathie	2	3			2	3		
Noonan syndroom	2	4			2	4		
Retinoblastoom	3	4	1	2	2	2		
Erfelijke maagkanker (CDH1)	2	2	2	2	0	0		
Hereditaire motorische sensorische neuropathie (MFN2)	1	1	1	1	0	0		
Traecher Collins	1	1	1	1	0	0		
<b>Autosomaal recessief</b>	<b>75</b>	<b>150</b>	<b>54</b>	<b>118</b>	<b>21</b>	<b>32</b>		
Cystische fibrose (CF)	35	76	24	63	11	13		
Spinale spieratrofie type 1 of 2 (SMA I/II)	19	34	14	25	5	9		
Adrenogenitaal syndroom (AGS)	2	2	2	2				
AR Congenitale ichthyosis	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				
Familiaire Hemofagocytische Lymfohistiocytose type 3	1	3	1	3				
Fanconi anemie	1	1	1	1				
Metachromatische Leukodystrofie	1	2	1	2				
Mucopolysaccharidose 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				
Beta thalassemie	1	1	1	1				
Glycogeen stapelingsziekte	1	1			1	1		
Pontocerebellaire hypoplasie type 2	1	2	1	2				
Osteogenesis Imperfecta type 3	1	2			1	2		
Congenitale doofheid (GJB2)	1	1	1	1				
<b>X-gebonden</b>	<b>35</b>	<b>64</b>	<b>26</b>	<b>48</b>	<b>9</b>	<b>16</b>		
Fragiele X syndroom	29	54	22	40	7	14		
Incontinentia pigmenti	1	1	1	1				
Lissencephalie	1	1			1	1		
Pelizaeus-Merzbacher syndroom	1	3	1	3				
Hemofilie A	1	1			1	1		
Retinitis Pigmentosa	1	1	1	1				
Adrenoleucodystrofie XL	1	3	1	3				
<b>Mitochondriële aandoening</b>	<b>6</b>	<b>9</b>	<b>6</b>	<b>9</b>				
MELAS m.3243A>G mutatie	4	7	4	7				
Leigh/NARP m.8993 C>T/G mutatie	2	2	2	2				
<b>PCR Totaal</b>	<b>343</b>	<b>648</b>	<b>239</b>	<b>489</b>	<b>104</b>	<b>159</b>		
<b>FISH</b>								
<b>X-gebonden</b>	<b>88</b>	<b>200</b>	<b>63</b>	<b>149</b>	<b>19</b>	<b>41</b>	<b>6</b>	<b>10</b>
Hemophilie A/B	49	12	28	7	17	3	4	4
Duchenne/Becker spierdystrofie	41	15	35	2	4	1	2	2
Hydrocephalie X-gebonden	9	2	6	2	3			
Menkes syndroom	9	1	9					
Androgeen ongevoeligheidssyndroom	8	0	-	4	8			
Simpson Golabi Behmel syndroom	7	2	3	1	4			
Adrenoleucodystrofie XL	6	3	6					
Chronisch Granulomateuze ziekte (CGD)	5	1	5					
FG-syndroom	5	2	5					
Lowe syndroom	5	1	5					
Lenz syndroom	4	1	4					
Lymphoproliferatieve ziekte	4	1	4					
Myotubulaire myopathie	4	1	2	1	2			
Nefrogene diabetes insipidus	4	1	2	1	2			
Severe Combined Immune deficiency (SCID)	4	1	3			1	1	
Agammaglobulinemia	3	1	3					3
Chorioideremie	3	2	3					
Kegelstaafdystrofie	3					1	3	
Mentale retardatie X-gebonden	3	2	3					
Opitz syndroom	3	1	3					
Spinocerebellaire ataxia XL	3	1	3					
Ziekte van Norrie	3	1	3					
Alport syndroom	2	2	2					
Coffin Lowry syndroom	2	1	2					
Lesch Nyhan syndroom	2	2	2					
Ohdo syndroom	2	1	2					
Retinoschisis	2	1	2					1
Barth syndroom	1	1	1					

Hypophosphatemische rachitis	1	1	1					
Lujan Frijns syndroom	1	1	1					
Mohr-Tranebjaerg	1	0	-	1	1			
Pelizaeus Merzbacher syndroom	1	1	1					
<b>Mitochondriële aandoening</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>2</b>	<b>3</b>				
Leber Hereditaire Opticus Neuropathie (LHON)	2	3	2	3				
<b>Structurele chromosoomafwijking</b>	<b>223</b>	<b>442</b>	<b>126</b>	<b>268</b>	<b>75</b>	<b>137</b>	<b>22</b>	<b>37</b>
Reciproke translocaties	164	320	92	189	57	106	15	25
Robertsoniaanse translocaties	49	104	27	66	17	30	5	8
Deleties	5	10	5	10				
Reciproke en Robertsoniaanse translocatie	4					2	4	
Inserties	2	1	2					
Inversies	1			1	1			
Mozaïek Turner syndroom	1	1	1					4
<b>FISH totaal</b>	<b>313</b>	<b>645</b>	<b>193</b>	<b>420</b>	<b>94</b>	<b>178</b>	<b>28</b>	<b>47</b>
<b>Totaal</b>	<b>656</b>	<b>1293</b>	<b>432</b>	<b>909</b>	<b>198</b>	<b>337</b>	<b>28</b>	<b>47</b>

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





# PGD en de ziekte van Huntington

Het additionele thema van het jaarverslag 2011 is 'PGD bij de ziekte van Huntington'. Er is om diverse redenen voor dit thema gekozen. Ten eerste is het aantal aanvragen voor PGD in verband met de ziekte van Huntington door de jaren heen relatief hoog en vrij constant. Ook is deze aandoening een van de belangrijkste researchthema's van het MUMC+. Prof. Geraedts blikt terug op dertig jaar politieke ontwikkelingen rond PGD en gaat in op de stand van de exclusietesten bij Huntington. Een ethische reflectie kan natuurlijk niet ontbreken. Deze is van de hand van prof. Guido de Wert. Vervolgens geeft drs. Maartje van Rij, promovendus in het MUMC+ en het LUMC, een overzicht van de stand van zaken van haar wetenschappelijk onderzoek naar PGD bij Huntington. We vergeten het patiëntenperspectief niet: de familie Van Asten vertelt over haar ervaringen met PGD voor Huntington.

De ziekte van Huntington is een erfelijke ziekte die bepaalde delen van de hersenen aantast. Zij uit zich onder andere in onwillekeurige bewegingen die langzaam verergeren en een verscheidenheid van psychiatrische symptomen, waaronder persoonlijkheidsveranderingen en verstandelijke achteruitgang. Het is op dit moment niet mogelijk om de ziekte te genezen of zelfs het verloop af te remmen.  
(Bron: [www.huntington.nl](http://www.huntington.nl), website van de Vereniging van Huntington).



## Wat is non-disclosure-PGD? Wat is exclusie-PGD?

Non-disclosure PGD houdt in dat de aan- of afwezigheid van de Huntington-mutatie (de verlengde repeat in het DNA) wordt aangetoond zonder de ziektestatus van de aanstaande ouder te kennen. Op het eerste gezicht lijkt dit een aantrekkelijke optie, omdat alleen ziektevrije embryo's in de baarmoeder worden geplaatst, terwijl de toekomstige ouders hun ziektestatus niet te weten zullen komen. De ouders krijgen geen enkele informatie over het aantal eicellen dat is verkregen na hormonale stimulatie, het aantal gevormde embryo's en het aantal voor transplantatie in de baarmoeder in aanmerking komende embryo's. Zo wordt voorkomen dat ze kunnen afleiden of ze mogelijk drager zijn. Het zal heel moeilijk zijn de testresultaten en de embryologische informatie geheim te houden. Bovendien is het nodig een schijntransplantatie uit te voeren wanneer geen normale embryo's aanwezig zijn. Wanneer aan de andere kant bij een groot aantal

embryo's geen afwijking wordt gevonden is de kans zeer groot dat de betrokken aanstaande ouder geen drager is. In dat geval zijn (verdere) IVF-behandelingen overbodig.

Exclusie-PGD is een alternatief voor non-disclosure onderzoek. Het brengt andere problemen met zich mee, die ook verschillend zijn van de problemen bij prenatale diagnostiek. Het bezwaar tegen exclusietests is dat ook embryo's worden uitgesloten die een niet-gemuteerd gen van de aangedane grootouder dragen. Een ander bezwaar is dat in de helft van de gevallen een IVF/PGD-behandeling wordt verricht terwijl de hulpvrager deze in feite niet nodig heeft (omdat deze in werkelijkheid geen gendrager is, maar dat niet wil weten). Daardoor wordt de vrouw soms onnodig aan de risico's van hormonale stimulatie en het embryo aan embryobiopsie blootgesteld.





# PGD voor de ziekte van Huntington in Maastricht: een terugblik

*Prof. dr. Joep Geraedts, hoofd afdeling Klinische Genetica, MUMC+*



Bij het opstarten van het eerste onderzoek naar de mogelijkheden van PGD in het midden van de jaren 80 van de vorige eeuw kon niet worden vermoed dat ongeveer dertig jaar later de ziekte van Huntington een van de meest voorkomende verwijsredenen voor embryo-selectie zou worden.

In die tijd was binnen twee aangrenzende laboratoriumruimten van de toenmalige Stichting Klinische Genetica Limburg een voorzichtig begin gemaakt met zowel IVF als prenatale diagnostiek.

Het merkwaardige idee dat door IVF ontstane embryo's het laboratorium verlieten om er eventueel tijdens de zwangerschap weer onderzocht te worden, was aanleiding om genetische diagnostiek op IVF-embryo's te gaan ontwikkelen.

De ontwikkeling van PGD verliep niet zonder ethische en juridische slag of stoot. Mede daarom was de Kerncommissie Ethiek Medisch Onderzoek (KEMO) opgericht. In 1993 werd aan deze voorlopige landelijke ethische toetsingscommissie, de voorloper van de huidige CCMO het eerste protocol voor PGD ter goedkeuring voorgelegd. In 1994 werd toestemming voor het starten met de behandeling verkregen. De KEMO was van mening dat de eerste klinische toepassingen voornamelijk beperkt moesten blijven tot ernstige, onbehandelbare, erfelijke ziekten in verband met de belasting, de onzekerheden en risico's van de nog experimentele methoden.



In 1993 vond overleg plaats met minister Ernst Hirsch Ballin van Justitie en staatssecretaris Hans Simons van Volksgezondheid over een wettelijke regeling van het medisch onderzoek bij embryo's, waaronder het erfelijkheidsonderzoek bij reageerbuisembryo's. Dit werd toegestaan als het risico aanwezig was dat het embryo een ernstige erfelijke ziekte zou krijgen. Het was in de ogen van beide bewindslieden gewenst een lijst op te stellen. Twee jaar lang werd dit geprobeerd, echter zonder succes. Na het aantreden van het eerste paarse kabinet met minister Els Borst kwam alles in een stroomversnelling en kon de klinische toepassing op experimentele basis voor het eerst van start gaan. Maastricht was daarmee toch nog een van de eerste PGD-centra op het Europese vasteland. In april 1997 werd het eerste Nederlandse kind geboren na toepassing van PGD.

Aan het einde van 1998 was een commissie van de Gezondheidsraad van mening dat de introductie van PGD in Nederland zorgvuldig was verlopen. Door deze commissie werd geadviseerd geen verschil meer te laten bestaan tussen de inclusie- en exclusiecriteria voor PGD en prenatale diagnostiek, met uitzondering van de screening op risico's die moederleeftijdgebonden zijn. Op basis daarvan werd door de Maastrichtse werkgroep besloten PGD voor de ziekte van Huntington te gaan aanbieden.

De introductie van de diagnostiek van veel mono-geen erfelijke aandoeningen heeft plaatsgevonden in overleg met de betreffende patiëntenverenigingen. Dit was ook het geval bij de ziekte van Huntington. De eerste discussie met leden van de Vereniging van Huntington vond plaats in Breuke-

len in april 1997. Tijdens een bijeenkomst werd aan jonge leden van de vereniging de complete procedure uitgelegd en werd ingegaan op de belasting en de kansen op succes (dat wil zeggen het zwangerschapspercentage) van PGD.

In november 1997 werd een groep eventueel voor PGD in aanmerking komende paren uitgenodigd om naar Maastricht te komen voor meer gedetailleerde informatie betreffende de klinische en laboratoriumaspecten. Bovendien werd uitleg verschaft over de diverse testmogelijkheden. Besloten werd met het direct testen van de mutatie bij de embryo's van bekende mutatie dragers en geen non-disclosure of exclusietesten aan te bieden. Beide laatstgenoemde testmethoden kunnen worden gevraagd door personen die 50% risico hebben om gendragers te zijn van de ziekte van Huntington, en niet willen weten of zij daadwerkelijk gendragers zijn, maar wel willen zorgen dat zij kinderen krijgen zonder de aanleg voor Huntington.

In 1997 werd dus in Maastricht besloten alleen aan paren waarvan de risicostatus bekend was de directe test aan te bieden en voorlopig geen exclusie- of non-disclosure PGD aan te bieden. Dit werd ook zo gecommuniceerd met de patiëntenorganisatie Vereniging van Huntington en met de leden via het Kontaktblad, dat gedurende die eerste jaren veel aandacht (in de helft van de uitgaven!) besteedde aan PGD.

In 2006 concludeerde een nieuwe Gezondheidsraadcommissie dat "het bij een ernstige onbehandelbare aandoening zoals de ziekte van Huntington, gezien de zware psychische belasting van de kennis over de genetische status,

aanvaardbaar is om exclusietests toe te passen". De commissie benadrukte het belang van goede voorlichting en counseling: "aan adviesvragers dienen de mogelijkheden, beperkingen en belasting (zoals de belasting van de IVF-behandeling voor de vrouw) helder uiteengezet te worden, opdat beide wensouders in staat zijn tot het nemen van een vrijwillige, weloverwogen beslissing". Deze commissie wees non-disclosure testing af. De Maastrichtse PGD-werkgroep besloot dit standpunt over te nemen maar staatssecretaris Ross-van Dorp volgde het advies van de Gezondheidsraad niet op. Zij was van mening dat in een aantal gevallen een kostbare en voor de vrouw belastende behandeling uitgevoerd wordt, die overbodig is. Volgens de toenmalige staatssecretaris heeft de keuze om niet geïnformeerd te worden tot gevolg dat PGD niet de aangewezen weg kan zijn. Dit aspect kunnen ouders betrekken bij een keuze om al dan niet geïnformeerd te willen worden.

Na het aantreden van het laatste, inmiddels demissionaire kabinet, was er in de Tweede Kamer een discussie over het opnemen van de exclusietest voor Huntington in de Regeling PGD (eerste versie 2009). Hierop besloot de minister van VWS, Edith Schippers, de Indicatiecommissie PGD om advies te vragen. In september 2011 heeft de minister haar standpunt aan de Tweede Kamer bekend gemaakt. Zij wil de exclusietest middels PGD bij de ziekte van Huntington en vergelijkbare aandoeningen niet langer verbieden. Zij was in 2011 voornemens de regeling PGD nog in dat jaar aan te passen. Sindsdien is er onzekerheid ontstaan en niets meer vernomen. Wordt vervolgd... 📧

“Maastricht was daarmee toch nog een van de eerste PGD-centra op het Europese vasteland”

## PGD voor de ziekte van Huntington: een ethische reflectie

*Prof. dr. Guido de Wert, hoogleraar Biomedische Ethiek, MUMC+*

Ethische aspecten van PGD waren van meet af aan een punt van aandacht in de interdisciplinaire werkgroep PGD. Zo ook 'de ethiek' van PGD voor de ziekte van Huntington. Al vond de werkgroep deze toepassing unaniem moreel gerechtvaardigd, tegelijk kwam een aantal ethische deelthema's in de afgelopen jaren regelmatig aan de orde.

Ten eerste (een preliminaire vraag): hoe zit het met het welzijn van het toekomstige kind in 'Huntington-gezinnen', dat wil zeggen: gezinnen waarin een van de ouders de ziekte van Huntington krijgt of wellicht zelfs al heeft? En vooral: is het psychosociale risico voor het toekomstige kind zo groot dat hulpverleners bij dragers van en lijdens aan deze ziekte eigenlijk van medische hulp bij voortplanting zouden moeten afzien?

Van groot belang is uiteraard welke standaard men hanteert om risico's voor het welzijn van het kind te evalueren. Nationaal en internationaal bestaat er een breed draagvlak voor de (door de werkgroep van oudsher gehuldigde) opvatting dat men van

medisch geassisteerde voortplanting moet afzien als er sprake is van een 'hoog risico op ernstige schade'. Critici die deze evaluatiestandaard te permissief vinden, lijken vaak ieder risico voor het kind te willen uitsluiten, maar 'zero tolerance' is een slechte evaluatiestandaard – men zal bij de meeste mensen wel een of andere risicofactor kunnen vinden. Dit laat onverlet dat de psychosociale risico's voor kinderen in Huntington-gezinnen een indringend probleem kunnen vormen, en dat hulpverleners, gezien hun rolspecifieke verantwoordelijkheid, niet de kop in het zand mogen steken.

De discussie wordt aanmerkelijk bemoeilijkt doordat er tot nu toe weinig onderzoek naar dit probleem is gedaan, zodat men moet koersen op niet veel meer dan impressies en anekdotes van hulpverleners. Het lijkt er – gelukkig – op dat veel kinderen in deze gezinnen het (redelijk) goed doen. Relevante variabelen zijn onder andere de 'coping skills' van de gezonde partner, de kwaliteit van het sociale netwerk, en de leeftijd waarop het kind met de ziekte bij de



ouder wordt geconfronteerd. Confrontatie met een aangedane ouder op (zeer) jeugdige leeftijd kan de problemen voor het kind vergroten. Van belang voor de afweging is dat kinderen vaak al adolescent of zelfs volwassen (zullen) zijn wanneer hun vader of moeder daadwerkelijk symptomen van de ziekte van Huntington krijgt. Tegelijk is hiermee duidelijk dat het risico toeneemt als de aanvrager van IVF/PGD al symptomatisch is; van jongs af aan zal het kind dan met een symptomatische ouder worden geconfronteerd. In hoeverre kunnen dan de draagkracht en het aanpassingsvermogen van de andere ouder, een goed sociaal netwerk en andere variabelen bescherming bieden?

Geconfronteerd met dit soort vragen, raakte de werkgroep overtuigd van het belang van systematisch psychologisch en ethisch onderzoek ter zake: wat zijn de relevante variabelen en hoe kunnen deze worden geoperationaliseerd en gewogen ten behoeve van een empirisch en ethisch onderbouwde case-by-case benadering? Voor een hiertoe ingediend onderzoeksvoorstel werd eind 2011 subsidie toegekend door ZonMw. Uiteraard zullen de uitkomsten ervan worden meegenomen in de nadere ethische reflectie.


Een tweede deelthema betrof de ethiek van exclusie-PGD. De werkgroep besloot aanvankelijk, in 1997, deze toepassing voorlopig niet aan te bieden. Tegelijk vonden enkele leden dit afwijzende standpunt te rigide. Voortgaande discussie, mede gevoed door ervaringen met exclusie-PGD in het buitenland, maakte dat het draagvlak voor exclusie-PGD binnen de werkgroep geleidelijk toenam. Toen een commissie van de Gezondheidsraad in 2006 concludeerde dat deze toepassing gerechtvaardigd is, stemde de werkgroep daarmee in. De politiek was toen echter nog niet zo ver: het advies van de Gezondheidsraad werd op dit punt niet overgenomen. Ook een ethisch-argumentatief stuk op de opiniepagina van de NRC, dat mede op basis van de discussie in de werkgroep werd geschreven, bracht daarin geen verandering (De Wert en De Beaufort, 1 juli 2008). Hangende de in 2011 verwachte politieke besluitvorming over eventuele opheffing van het verbod van exclusie-PGD heeft de werkgroep haar visie met onderliggende argumentatie op papier gezet en toegezonden aan de landelijke Indicatiecommissie PGD die door minister Schippers van VWS om advies was gevraagd.

Ervan uitgaand

- dat de vraag van betrokkenen naar exclusie-PGD invoelbaar en legitiem is, mede omdat een belangrijk gewicht moet worden toegekend aan het recht op niet-weten omtrent eigen dragerschap;
- dat te gemakkelijk wordt gezegd dat exclusie-PGD eigenlijk overbodig is (aanvragers achten exclusie-PGD wel degelijk nodig, namelijk om tegelijk hun recht op niet-weten te effectueren en genetisch-eigen kinderen zonder de aanleg voor de ziekte van Huntington te kunnen krijgen);
- dat het inconsistent is een belastende prenatale exclusietest toe te laten en tegelijk exclusie-PGD te verbieden met een beroep op de belasting van IVF/PGD voor de vrouw;
- dat de zorg dat de biopsie schade berokkent aan het toekomstige kind geen overtuigend bezwaar is, aangezien er daarvoor geen concrete aanwijzingen bestaan, en
- dat het teloorgaan van preïmplantatie-embryo's evenmin een overtuigend bezwaar oplevert in het licht van de (in ons land wettelijk verankerde) relatief geringe beschermwaardigheid van deze prille embryo's enerzijds en het belang van respect voor het recht op niet-weten van aanvragers anderzijds, concludeerde de werkgroep dat het verbod op exclusie-PGD zou moeten worden opgeheven. Wel bepleitte zij de inbedding van de exclusietest in zorgvuldige counseling, gericht op het faciliteren van een weloverwogen keuze van de aanvragers.

Het volledige standpunt van de werkgroep is te vinden op: [www.pgdnederland.nl](http://www.pgdnederland.nl).

Minister Schippers liet in een brief aan de Tweede Kamer d.d. 23 september 2011 weten dat zij voornemens is het verbod van exclusie-PGD op te heffen. In de vaste commissie voor Volksgezondheid, Welzijn en Sport bestond er bij enkele fracties behoefte een aantal vragen en opmerkingen voor te leggen aan de minister. In dit overleg werd door voorstanders van handhaving van het verbod onder andere gewezen op de kans dat de risicodragers de genmutatie heeft en het kind in de toekomst wordt geconfronteerd met de ziekte bij de betreffende ouder. Dit is echter een dubieus argument voor het verbod van exclusie-PGD.

Om te beginnen is er weinig bekend over de precieze risico's voor het kind en zijn er (nader te onderzoeken) beschermende factoren die mede verklaren dat de meeste kinderen in deze gezinnen 'het goed doen' (zie eerder). Bovendien is de kans dat het kind zal moeten opgroeien bij een daadwerkelijk zieke ouder bij exclusie-PGD op voorhand slechts half zo groot als bij de – ook in ons land aanvaarde – PGD voor bewezen dragers van de mutatie. Een verbod van exclusie-PGD om genoemde reden is dus niet alleen disproportioneel, maar ook inconsistent. 

“Hoe zit het met het welzijn van het toekomstige kind in 'Huntington-gezinnen'?”



## Reproductieve opties voor paren met een verhoogd risico op de ziekte van Huntington

*Drs. Maartje van Rij, promovendus MUMC+ en LUMC*

Paren van welke een van beide de aanleg heeft voor de ziekte van Huntington (afgekort HD = Huntington's Disease) hebben verschillende mogelijkheden om de geboorte van een kind met de erfelijke aanleg voor Huntington te voorkomen. Zo kunnen zij kiezen voor een vlokkentest in de zwangerschap (prenatale diagnostiek) waarna zij bij een ongunstige uitslag de zwangerschap kunnen afbreken. Bij PGD ondergaat de vrouw een IVF-behandeling waarbij na genetisch onderzoek alleen embryo's zonder de aanleg voor de ziekte van Huntington in de baarmoeder worden geplaatst. Tenslotte is een exclusietest mogelijk voor paren die 50% risico hebben op de ziekte, maar zelf niet willen weten of ze drager zijn. Deze test selecteert op de grootouderlijke herkomst van het vierde chromosoom. In Nederland wordt de exclusietest wel toegepast bij een prenatale test, maar niet bij PGD.



Het promotieonderzoek gaat over het gebruik van de reproductieve opties voor de ziekte van Huntington.

In het eerste deel van het promotieonderzoek hebben we een overzicht gegeven van de resultaten van PGD voor de ziekte van Huntington in drie Europese PGD-centra, namelijk in Brussel (België), Straatsburg (Frankrijk) en Maastricht. De paren die in die periode 1995-2008 een intakegesprek hadden voor PGD voor de ziekte van Huntington werden meegenomen in het onderzoek. Van de



331 paren die voor een PGD-intake kwamen, vroeg 68% een directe en 32% een exclusietest. De PGD-exclusietest is in België en Frankrijk toegestaan, maar in Nederland niet. Van de 174 paren die tenminste één PGD-cyclus voltooiden, werden 84 vrouwen zwanger. Uiteindelijk bevielen 65 vrouwen van in totaal 90 kinderen in een of meerdere zwangerschappen. Dit komt overeen met de bekende internationale zwangerschapsaantallen na PGD. De resultaten van de drie PGD-centra waren vergelijkbaar. Wij concludeerden dat PGD met een bevallingspercentage van 37,4% per paar, een geschikte reproductieve optie is voor paren met kinderwens die een verhoogd risico hebben op nakomelingen met de ziekte van Huntington. Het is van belang dat alle paren met kinderwens alle mogelijkheden kunnen afwegen en alle vrijheid hebben om te kiezen tussen verschillende opties. De resultaten van dit onderzoek werden gepubliceerd in het *European Journal of Human Genetics*.

Voor het tweede deel van het onderzoek werd informatie verzameld over alle 162 paren die in de periode 1998-2008 prenatale diagnostiek of PGD ondergingen voor de ziekte van Huntington in Nederland. Van de 162 paren had de vrouw vaker

de erfelijke aanleg of 50% kans op de ziekte dan de man (vrouw : man = 55 : 45). De mannen hadden significant minder vaak een presymptomatische DNA-test ondergaan voor het eerste prenatale onderzoek, of voor de start van PGD, vergeleken met de vrouwen (71,0% van de mannen versus 86,7% van de vrouwen).

In totaal ondergingen 132 paren (81,5%) een prenatale test in 262 zwangerschappen. 54 paren (33,3%) startten een of meer PGD-behandelingen (gemiddeld 2,5 PGD-behandeling per paar). 25 paren maakten afwisselend gebruik van prenatale diagnostiek en PGD. Van de paren die een prenatale test deden, kreeg 76,5% (101/132) uiteindelijk een of meer kinderen zonder de aanleg voor Huntington.

Bij 44,4% (24/54) van de PGD-paren resulteerde de PGD-behandeling in de geboorte van een of meer kinderen zonder de aanleg voor Huntington. Bij 16% van de prenatale tests werd gebruik gemaakt van de exclusietest, tegenover 6% van de PGD-behandelingen (die vrijwel steeds in Brussel werden uitgevoerd, omdat exclusie-PGD in Nederland niet toegestaan is).

De studie liet verder zien dat de meeste paren blijven bij hun primaire keus voor een prenatale test of PGD voor één of meerdere keren. Bij de

paren die veranderen van methode, zagen we dat paren die in tweede instantie kozen voor PGD vaker een zwangerschapsafbreking achter de rug hadden na een slechte uitslag bij de prenatale test. De man-/vrouwverdeling tussen paren die primair voor PGD kozen en die in tweede instantie voor PGD kozen, liet een opvallend verschil zien: in de primaire PGD-groep was bij 75% de vrouw HD-(risico)drager, ten opzichte van 36% vrouwelijke HD-(risico)dragers in de groep paren die in tweede instantie voor PGD kozen. Wij concluderen dat paren bij elke zwangerschap een nieuwe afweging maken op basis van hun voorgaande ervaring en persoonlijke overtuiging. Het geslacht van de (risico)dragende partner speelt een rol bij de keuzes.

Tot slot werden alle Nederlandse paren die in de periode 1996-2011 een prenatale exclusietest ondergingen of een exclusie-PGD-behandeling (via Brussel) benaderd voor een interview. Doel van dit onderzoek was om de langetermijnconsequenties van beide vormen van exclusietesten te inventariseren alsmede de motieven van paren om te kiezen voor een prenatale of PGD-exclusietest. Het merendeel van de benaderde paren werkte mee aan een interview. Resultaten van de in totaal 18 interviews worden binnenkort verwacht. 📧

“Het is van belang dat alle paren met kinderwens alle mogelijkheden kunnen afwegen en alle vrijheid hebben om te kiezen tussen verschillende opties”

## “Dan ben je de enige aan tafel die zeker weet dat ie gezonde kinderen heeft...”

*Silvia van de Put, tekstschrijver en communicatieadviseur ([www.comeander.nl](http://www.comeander.nl))*

Dit is het verhaal van Maarten en Rianne van Asten uit het Brabantse De Moer, een dorp vlakbij Tilburg. Na veertien jaar huwelijk heeft het stel de knoop doorgehakt: ze willen heel graag kinderen. Maar: Maarten heeft de erfelijke ziekte van Huntington. Een ziekte die al generaties lang slachtoffers maakt in zijn familie. Hij weet één ding zeker: “Dit wil ik nooit aan mijn kinderen doorgeven.” De eerste keer dat zij contact hebben met prof. dr. Christine de Die van de afdeling Klinische Genetica van het MUMC+ is in het jaar 2000. Inmiddels zijn ze twaalf jaar later: Rianne en Maarten vertellen. Hun kinderen Eva (8) en Sander (6) lopen in en uit.

Laatst nog: ze praten met andere Huntington-patiënten en hun familieleden.

Rianne: “Als je dan vraagt: ‘Wat is je grootste zorg?’ dan is het antwoord steevast: ‘Dat mijn kinderen het ook hebben’ en dan denk ik: dat hebben wij gehad. Dan ben je de enige aan tafel, die zeker weet dat ie gezonde kinderen heeft...”



### Praten

Nú kunnen ze er over praten. Over de PGD-tijd. Over de aanloop daar naar toe. Over hoe moeizaam het ging. Over die mallemlolen waar je in terecht komt. Over de soms pijnlijke reacties van de buitenwereld. Over de twijfels die Rianne had: “Huntington openbaart zich rond het veertigste levensjaar. Tot die tijd kun je een heel normaal leven leiden. En wie weet: misschien hebben ze tegen die tijd wel een medicijn uitgevonden?” Een argument dat ze ook vaak horen van andere mensen: iedereen schijnt een mening te hebben en die ook – te pas en te onpas – te verkondigen.

### We moeten wel

Noodgedwongen – “zo voelt het, we moeten wel” – melden ze zich in 2001 bij het MUMC+ om te starten met PGD. ‘Ik begin aan iets waar ik niet aan wil beginnen’, Rianne heeft het onlangs nog teruggelezen in het dagboek dat ze in de PGD-tijd bijhield. Ze schreef alles op. Tot in de details. Ook een manier van verwerken. Want het kringetje rondom hen was in die periode wel heel erg klein. Gelukkig praten ze wel met elkaar. Al had – en heeft – Rianne daar meer behoefte aan dan Maarten, die dat met twee korte zinnen duidelijk maakt: “Ik ben een man. Die doen dat anders.”

### En toch ook mooi

Toch is de PGD-tijd ook een mooie tijd geweest. De contacten met de mensen van het MUMC+ zijn hartelijk, vertelt Rianne. “Deze mensen hebben ons zo gesteund. Zij weten wat we komen doen en waarom we dat doen. Die betrokkenheid, dat was echt geweldig. Je merkte dat ze het ons gunden. Iedereen baalde als een poging mislukte. We waren samen een team. Nu ik het dagboek herlezen heb, komt het allemaal terug. De vele telefoontjes, de oprechte interesse, het intensieve contact: heel bijzonder.” Ook de blijdschap wordt gedeeld: bij de aller-, allerlaatste poging, raakt Rianne eindelijk zwanger. Ze is dan bijna veertig. Het is echt nu of nooit. Rianne: “Je haalt echt alles uit de kast in die tijd. Alles. Je vecht. Het is loeizwaar, maar je zit er midden in, je gaat er voor.”

# “We waren met z'n allen samen een team”

### Zware tijden

Na een miskraam is Rianne zwanger van een tweeling, een meisje en een jongen. De aanvankelijke vreugde – “De hoofdprijs!” – slaat om in groot verdriet als blijkt dat beide kindjes drager van Huntington zijn. Met veel pijn in het hart besluiten ze de zwangerschap af te breken. Het is de zwaarste beslissing in hun leven.

### Wat is wijsheid?

Maarten en Rianne laten zich bij het MUMC+ uitgebreid informeren over PGD. Het zou een uitkomst kunnen zijn: de embryo's die via IVF worden verkregen, worden eerst getest op de ziekte van Huntington. Alleen gezonde embryo's worden vervolgens in de baarmoeder geplaatst. Er wordt gewikt en gewogen. Wat is wijsheid? Rianne: “Natuurlijk heb je 50% kans dat het niet goed is. Maar je hebt ook 50% kans dat het wel goed is. Dan hoef je niet het hele proces in van hormonen, behandelingen, toestanden.” Ze besluiten toch om het nog eens gewoon te proberen. Als Rianne vrij snel daarna opnieuw zwanger wordt, brengt de vlokentest echter slecht nieuws. Het kindje heeft weliswaar niet de ziekte van Huntington, maar ‘Frekie’ blijkt zeer zwaar gehandicapt en zal waarschijnlijk niet levend ter wereld komen. Ook deze zwangerschap wordt afgebroken

### Nu is het veilig

Via de Vereniging van Huntington praten ze eind 2011 met een journaliste van het tijdschrift Mama. ‘Weer nemen we afscheid van een kindje dat zo welkom is,’ luidt de titel (zie: [www.fabulousmama.nl](http://www.fabulousmama.nl) en [www.mamaschrijft.nl](http://www.mamaschrijft.nl) van tekstschrijver Heidi Kruize). Door de gesprekken worden herinneringen en gevoelens weer opgehaald. De dagboeken worden van zolder gehaald. Nu pas laat Rianne ze lezen aan haar ouders en haar zussen. Nu kan het, nu is het veilig om je diepste gevoelens en je twijfels te delen. Het is immers goed afgelopen. Wat niet wil zeggen dat er niet af en toe een traantje wordt weggepinkt.


### Pittig

Rianne: “Ik weet nog dat ik toen dacht: ik begin hieraan en ik zorg gewoon dat het meteen goed gaat.” De realiteit is veel weerbarstiger. Tientallen keren rijden ze in hun Volvo op en neer tussen De Moer en Maastricht. Levend van poging naar poging, heen en weer geslingerd tussen hoop en vrees, tussen vreugde en verdriet. Een periode van vele teleurstellingen. Van alleen maar bezig zijn met zwanger worden. Helemaal opgefokt van de hormonen. “Niemand die echt begrijpt waar je mee bezig bent. Wat je meemaakt, hoe je je voelt, wat je moet doorstaan.” Nu kunnen ze er over praten, toen liever niet.

### Zijden draadje

Ze realiseren zich heel goed dat ze geluk hebben gehad. Ze krijgen uiteindelijk via PGD een dochter, Eva: sterk, slim en bovenal gezond. Bijna anderhalf jaar later is Rianne weer zwanger, helemaal via de natuurlijke weg. Prenataal onderzoek wijst dit keer uit dat ze een kerngezonde jongen verwacht. Eva krijgt een broertje: Sander. “Een cadeautje!” Een succesverhaal dus? Maarten: “Ja, maar we realiseren ons heel goed dat het ook anders had kunnen lopen. Het heeft echt aan een zijden draadje gehangen.”

### Bedankt

2012: Maarten en Rianne rijden nog een keer naar Maastricht. Nog steeds in hun – inmiddels oude – Volvo, maar nu samen met Sander en Eva op de achterbank. Eva wil graag het laboratorium zien waar ze “gemaakt” is. Ze heeft veel vragen die haar ouders openhartig beantwoorden. Graag willen Maarten en Rianne prof. De Die nog een keer spreken. En de andere mensen van het team die in de PGD-tijd zo belangrijk voor hen geweest zijn. Ze willen laten weten dat het goed met hen gaat. Nog een keer bedanken. En praten over hoe het toen was en hoe het nu is. 

# PGD: Voor mensen, door mensen

Wim Loneus

*Senioranalist PGD-PCR-laboratorium,  
Maastricht UMC+*

“In 2009 heb ik de overstap gemaakt van het FISH-laboratorium naar het PCR-laboratorium binnen de afdeling Klinische Genetica van het MUMC+. Met name bij het laboratorium Cytogenetica is duidelijk zichtbaar welke impact een genetische afwijking heeft op de kinderwens van het betreffende echtpaar. Bij de PGD kun je een bijdrage leveren aan het vervullen van deze kinderwens, dat geeft je wel een bijzonder gevoel. Vooral als dan bekend wordt, dat er weer een poging geresulteerd heeft in een gezond kind.”

Dr. Edith Coonen

*Klinisch embryoloog, Maastricht UMC+*

“De PGD-beginjaren waren pionierswerk: het spannende gevoel dat een select, internationaal wetenschappelijk gezelschap aan de vooravond stond van vele nieuwe ontwikkelingen en dat jij er deel van uitmaakte. PGD anno 2011 is veelzijdig en multidisciplinair: het besef dat er een heleboel mensen, kennis en kunde nodig zijn om tot een verantwoord zorgaanbod te komen. PGD in de toekomst? Nieuwe inzichten, technieken en toepassingen en nog altijd een wetenschappelijke liefde van het eerste uur.”

Dr. Ron van Golde

*Gynaecoloog, Maastricht UMC+*

“Ik vind het een enorme uitdaging deel te nemen aan het behandelteam waarbij geprobeerd wordt een ‘gezond’ kind op de wereld te zetten. Onderwerpen zoals de voortplantingsgeneeskunde en de genetica staan dicht bij het leven en zijn zeer interessante biomedische thema’s. Daarnaast is de begeleiding en ondersteuning van paren die uiteindelijk kiezen voor een embryo-selectiebehandeling zeer verrijkend.”

Prof. dr. Christine de Die-Smulders

*Klinisch geneticus Maastricht UMC+,  
medisch coördinator PGD Nederland*

“Wie had in 1995 kunnen bedenken dat er in 2011 al meer dan 1000 PGD-behandelingen in Nederland zijn gedaan. Binnen PGD Nederland kunnen we nu patiënten uit heel Nederland een behandeling dichtbij huis bieden. Toen ik recent op de poli een tweeling in 2000 geboren na PGD, zag, samen met hun tevreden ouders dacht ik: wat fijn dat we mensen zo gelukkig kunnen maken.”

Dr. Annelien Bredenoord

*Assistant professor Medische Ethiek,  
UMC Utrecht*

“Het is bijzonder om als ethicus mee te mogen denken over de ontwikkelingen binnen de PGD. Deze techniek beweegt zich op het snijvlak van de voortplantingsgeneeskunde en de genetica en daarmee roept het vele ethische vragen op die niet alleen patiënten en artsen aangaan, maar ook een sterke politieke en maatschappelijke dimensie hebben. Met mijn onderzoek, onderwijs en advies hoop ik een bijdrage te kunnen leveren aan een ethisch verantwoorde PGD-praktijk.”

Drs. Yvonne Koot

*Fertiliteitarts PGD, UMC Utrecht*

“Het is heel interessant om als arts te werken binnen het zich steeds ontwikkelende gebied tussen de fertiliteit en de genetica. De patiënten met vele gezichten en medische problemen maken de PGD bijzonder. Het begeleiden van deze mensen en met de kennis en kunde van ons multidisciplinaire team ervoor zorgen dat zij een kans maken een gezond kind te krijgen, is mooi en zeer de moeite waard. Ik ben blij hierin een rol te vervullen.”





Harma Spakman

*IVF-analist, UMC Groningen*

“PGD werkt heel motiverend omdat je meehelpt dat mensen met een genetische aandoening een gezond kind kunnen krijgen. En naast het ‘gewone’ IVF-werk is de PGD-techniek boeiend, vooral het biopteren van embryo’s. En dit gaan we meer doen vanaf 2012, want het laboratorium is verbouwd waardoor we ook PCR-PGD in het UMCG kunnen uitvoeren.”

Natasja Theusink

*Genetisch consulent, UMC Groningen*

“Sinds begin 2009 counsel ik paren die PGD overwegen. De keuze voor PGD of een alternatief met betrekking tot de kinderevans is voor het paar vaak een moeilijke afweging, vanwege de ernst van de achterliggende aandoening en soms ook vanwege de emotionele voorgeschiedenis. Het is boeiend hen hierin te mogen begeleiden. Wanneer het paar voor PGD kiest, is het prettig dat het toch al intensieve traject door de mogelijkheid van transport-PGD nu voor een deel bij hen in de buurt kan plaatsvinden. Inmiddels zijn een aantal van ‘mijn’ PGD-paren bevallen van gezonde kinderen. Dat is natuurlijk erg fijn.”

Drs. Elsbeth Dul

*IVF-arts, UMC Groningen*

“Het is leuk om me met PGD-behandelingen bezig te houden, aangezien mijn promotieonderzoek ook over PGD en de genetica van subfertiliteit gaat. Het is een uitdaging om de behandelingen goed en naar tevredenheid van de patiënten te laten verlopen door goed te communiceren met het PGD-centrum in Maastricht, 350 kilometer verderop.”

# Samenstelling werkgroepen

## PGD-WERKGROEP MAASTRICHT UMC+

Mw. dr. Y. Arens *klinisch geneticus, afdeling Klinische Genetica*  
 Mw. dr. E. Coonen *klinisch embryoloog, afdeling Klinische Genetica*  
 Mw. drs. M. van Deursen-Luijten *casemanager PGD, afdeling Klinische Genetica*  
 Mw. prof. dr. C. de Die-Smulders *klinisch geneticus, medisch coördinator PGD Nederland, afdeling Klinische Genetica*  
 Dr. W. Dondorp *ethicus, vakgroep Metamedica, Universiteit Maastricht*  
 J. Dreesen *klinisch genetisch laboratoriumassistent PCR, afdeling Klinische Genetica*  
 Mw. drs. C. Eggen *PGD-arts/IVF-arts, afdeling Klinische Genetica/Voortplantingsgeneeskunde*  
 Prof. dr. J. Evers *gynaecoloog, afdeling Voortplantingsgeneeskunde (voorzitter)*  
 Prof. dr. J. Geraedts *anthropogeneticus, afdeling Klinische Genetica*  
 Dr. R. van Golde *gynaecoloog, afdeling Voortplantingsgeneeskunde*  
 Mw. dr. J. den Hartog *gynaecoloog, afdeling Voortplantingsgeneeskunde*  
 Mw. drs. G. de Krom *IVF-arts, afdeling Voortplantingsgeneeskunde*  
 Mw. drs. N. Muntjewerff *PGD-arts/IVF-arts, afdeling Klinische Genetica/Voortplantingsgeneeskunde*  
 Mw. drs. D. Pattinaja *IVF-arts, afdeling Voortplantingsgeneeskunde*  
 Mw. dr. ir. A. Paulussen *klinisch moleculair geneticus, afdeling Klinische Genetica*  
 Mw. drs. I. Smeets *PGD-arts/arts-onderzoeker, afdeling Klinische Genetica*  
 Prof. dr. G. de Wert *ethicus, afdeling Metamedica, Universiteit Maastricht*

## PGD-WERKGROEP UMC UTRECHT

Mw. dr. A. Bredenoord *ethicus, afdeling Medische Ethiek*  
 Prof. dr. F. Broekmans *gynaecoloog, afdeling Voortplantingsgeneeskunde*  
 Mw. T. Brouwer *maatschappelijk werker, afdeling Biomedische Genetica*  
 Prof. dr. B. Fauser *gynaecoloog, afdeling Voortplantingsgeneeskunde*  
 Mw. dr. D. Gutknecht *klinisch embryoloog, afdeling Voortplantingsgeneeskunde*  
 Dr. P. Kastrop *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 UMCU, 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*  
 R. Hardenberg, *IVF-analist, afdeling Voortplantingsgeneeskunde*  
 Mw. dr. I. Homminga *IVF-arts, 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 *IVF-analist, afdeling Voortplantingsgeneeskunde*  
 Mw. prof. dr. C. van Ravenswaaij-Arts *klinisch geneticus, medisch coördinator PGD UMCG, afdeling Klinische Genetica*  
 Mw. H. Spakman *IVF-analist, afdeling Voortplantingsgeneeskunde*  
 Mw. N. Theusink-Kirchhoff *genetisch consulent, afdeling Klinische Genetica*  
 Mw. T. Tijmstra *maatschappelijk werker, afdeling Klinische Genetica*

## LANDELIJKE INDICATIECOMMISSIE PGD

Prof. dr. M. Breuning *hoogleraar Klinische Genetica, LUMC, Leiden (voorzitter)*  
 Dr. R-J. Galjaard *klinisch geneticus, Erasmus MC, Rotterdam (secretaris)*  
 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. 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

AMC	Academisch Medisch Centrum Amsterdam	SNP	Single nucleotide polymorphism
ESHRE	European Society for Human Reproduction and Embryology	TESE	Testiculaire Sperma Extractie
FEC	Frozen Embryo Cycle	UMCG	Universitair Medisch Centrum Groningen
FET	Frozen Embryo Transfer	UMCU	Universitair Medisch Centrum Utrecht
FISH	Fluorescentie in situ hybridisatie	VSOP	Vereniging Samenwerkende Ouder- en Patiëntenorganisaties
HLA	Human Leucocyte Antigen		
IVF	In vitro fertilisatie		
LUMC	Leids Universitair Medisch Centrum		
Ministerie VWS	Ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport		
MUMC+	Maastricht Universitair Medisch Centrum +		
PCR	Polymerase chainreaction		
PGD	Preïmplantatie Genetische Diagnostiek		

# Colofon

## Teksten

Mw. drs. M. van Deursen-Luijten, MUMC+  
 Mw. L. Amory-van Wissen, MUMC+  
 Mw. prof. dr. C. de Die-Smulders, MUMC+  
 Prof. dr. J. Geraedts, MUMC+  
 Mw. drs. M. van Rij, MUMC+, LUMC  
 Prof. dr. G. de Wert, UM  
 Mw. S. van de Put, [www.comeander.nl](http://www.comeander.nl)  
 Mw. dr. G. Page-Christiaens, UMCU  
 Mw. prof. dr. J. Land, UMCG

## Data

Mw. L. Amory-van Wissen, MUMC+  
 J. Dreesen, MUMC+  
 Mw. dr. M. Meijer-Hoogeveen, UMCU  
 Mw. N. Theusink, UMCG

## Tekstredactie

Mw. J. Maszewski, MUMC+

## Fotografie

Joey Roberts  
 Appie Derks, MUMC+  
 Guill Wolfs

## Logo

Muis Mûcher Grafische Vormgeving & Illustraties

## Felicitatiekaart

Ontwerpburo Bertus, [www.ontwerpburobertus.nl](http://www.ontwerpburobertus.nl)

## Vormgeving

Océ Business Services, Maastricht | OBS 8411

## Druk

Drukkerij Pietermans

Met dank aan Familie Van Asten-Hazenberg, Townhouse Design-hotel Maastricht, [www.townhousehotels.nl](http://www.townhousehotels.nl), Kim Wolfs-Herzberg (dochter Elvi en zoon Jelle), Daphne Adams en Björn Dierx die model hebben gestaan voor deze PGD-uitgave.

## Redactieadres

Dezen en Genen  
 MUMC+ | Afdeling Klinische Genetica  
 Mw. J. Maszewski  
 Postbus 5800 | 6202 AZ Maastricht  
 T: 043 3875899 | E: [judith.maszewski@mumc.nl](mailto:judith.maszewski@mumc.nl)

## Vakinhoudelijke informatie

MUMC+ | Afdeling Klinische Genetica  
 Mw. prof. dr. C. de Die-Smulders  
 Postbus 5800 | 6202 AZ Maastricht  
 T: 043 3877859 | E: [c.dedie@mumc.nl](mailto:c.dedie@mumc.nl)

## [www.pgdnederland.nl](http://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





