



Pré-implantatie Genetische Diagnostiek

brochure nr. 13

Inleiding

De wetenschap staat niet stil. Een aantal jaar geleden is er een nieuwe methode ontwikkeld die het mogelijk maakt om ernstige erfelijke afwijkingen aan te tonen in embryo's tijdens de vroegste stadia van ontwikkeling. De diagnose vindt plaats drie dagen na de bevruchting van de eicel, wanneer het embryo nog maar uit ongeveer acht cellen bestaat.

Het embryo is op dat moment nog niet in staat om zich in de baarmoederwand in te nestelen (=implanteren), vandaar de term pré-implantatie genetische diagnostiek. Deze vorm van diagnostiek kan uitsluitend worden toegepast na reageerbuisbevruchting ([In Vitro Fertilisatie, zie brochure 4](#)). Ze heeft als groot voordeel dat er selectie van embryo's met ernstige genetische afwijkingen plaatsvindt voordat er sprake is van een zwangerschap. Wanneer uit de analyse blijkt dat er embryo's zonder de onderzochte afwijking aanwezig zijn, worden er in de regel één tot maximaal twee naar de baarmoeder overgebracht. Hieruit kan zich vervolgens een normale zwangerschap ontwikkelen. De voor de PGD noodzakelijke IVF behandeling kan plaatsvinden in het IVF centrum van het academisch ziekenhuis Maastricht, het UMC Utrecht of het UMC Groningen. Het PGD onderzoek van de embryo's vindt uitsluitend plaats in het academisch ziekenhuis Maastricht.

Voor wie is PGD?

Tot voor kort was het alleen mogelijk om erfelijke afwijkingen te onderzoeken tijdens de zwangerschap. De vruchtwaterpunctie en de vlokcentest zijn de meest gangbare vormen van prenatale (letterlijk: voor de geboorte) diagnostiek. De pre-implantatie (letterlijk: voor de innesteling) genetische diagnostiek is een relatief nieuwe methode.

Het verschil tussen beide is dat er bij de prenatale diagnostiek wordt gekeken naar afwijkingen in een reeds bestaande zwangerschap, terwijl bij pré-implantatie genetische diagnostiek de analyse van de embryo's plaatsvindt vóórdat er sprake is van een eigenlijke zwangerschap.

De PGD is géén vruchtbaarheidsbehandeling. Ze is uitsluitend bedoeld voor paren met een hoog risico op een kind met een ernstige erfelijke aandoening of met een verhoogde kans op miskramen als gevolg van een chromosoomafwijking bij een van de ouders.

Voordat een paar in aanmerking kan komen voor PGD moet aan twee voorwaarden worden voldaan: Het moet technisch mogelijk zijn om de betreffende aandoening in embryo's op te sporen en beide partners moeten geschikte kandidaten zijn voor IVF. De IVF is een noodzakelijk onderdeel van de PGD-procedure. Alleen op deze wijze is het mogelijk om gelijktijdig meerdere eicellen te laten rijpen en te bevruchten, zodat meerdere embryo's ontstaan waar de test op kan worden toegepast.

Hoe verloopt een PGD-behandeling?

De PGD werd in 1989 in Engeland geïntroduceerd. PGD is binnen handbereik van artsen gekomen door wetenschappelijke ontwikkelingen die het mogelijk gemaakt hebben de erfelijke informatie van een individuele cel te onderzoeken. Zo kunnen embryo's met en zonder aandoening van elkaar onderscheiden worden.

Een IVF-behandeling met PGD verloopt grotendeels hetzelfde als een 'gewone' IVF-behandeling. De behandeling bestaat uit stimulatie van de eierstokken door middel van hormonen, een punctie van de eicellen uit de eierstokken en een terugplaatsing van embryo's. Om een redelijke kans van slagen te hebben, moeten er afhankelijk van de indicatie minimaal vier of minimaal acht eiblaasjes gepuncteerd kunnen worden. Zo blijft er na selectie van de embryo's een reële kans over op het terugplaatsen van een embryo. In veel gevallen zal naast de PGD ook ICSI worden toegepast. Bij deze methode van bevruchting, wordt elke eicel in het laboratorium geïnjecteerd door één zaadcel. ICSI is noodzakelijk bij PGD voor aandoeningen waarbij de PGD test bemoeilijkt wordt door aanklevende zaadcellen. Meer informatie over de ICSI methode vindt u elders op deze website. Nadat de eicel bevrucht is op het laboratorium, begint deze te delen. De eerste deling vindt plaats ongeveer dertig uur na de punctie. We spreken dan van een embryo. Nadat de eerste deling voltooid is, bestaat het embryo uit twee identieke dochtercellen. Ook deze cellen zullen vervolgens weer gaan delen en zestig tot tweeënzeventig uur na de punctie (dag 3) bestaat het embryo uit ongeveer acht dochtercellen. Dit stadium is de ideale situatie voor de afname van één of twee cellen die nodig zijn voor de analyse van het embryo.

De methode verloopt als volgt: met een uiterst dunne naald wordt een kleine opening gemaakt in de schil die het embryo omhult.

Met behulp van een iets grotere naald worden daarna één of twee cellen weggezogen (gebiopteerd). De afgenomen cellen worden zodanig behandeld dat de genetische samenstelling ervan onderzocht kan worden. Als de gebiopteerde cel(len) een normale uitslag laten zien voor de te onderzoeken aandoening, mag worden aangenomen dat het embryo, waarvan deze cel afkomstig was, vrij van de ziekte is. Het genetisch onderzoek voltrekt zich, afhankelijk van de analysemethode, binnen een of twee dagen, zodat de terugplaatsing van 'gezonde' embryo's in de baarmoeder de vierde of vijfde dag na de punctie kan plaatsvinden. Net als bij 'normale' IVF worden er bij PGD één tot maximaal twee embryo's per poging teruggeplaatst in de baarmoeder. Bij de afwegingen spelen de embryokwaliteit en de leeftijd van de vrouw een rol. Maar ook een onderliggende ziekte bij de vrouw kan extra gezondheidsrisico's bij een eventuele meerlingzwangerschap onaanvaardbaar maken. In een dergelijk geval kan bepaald worden dat er bij elke PGD cyclus maximaal één embryo wordt teruggeplaatst. Na een terugplaatsing is er echter nog geen garantie op zwangerschap.

Transport PGD

Als een paar de IVF behandeling in het UMC Utrecht of in het UMC Groningen ondergaat, vinden ook de voorbereidende gynaecologische onderzoeken voor deze paren vindt plaats in Utrecht en Groningen. Vervolgens worden na de embryobiopsie de te onderzoeken cellen per koerier naar Maastricht gebracht. De beschikbare embryo's blijven op het IVF laboratorium waar de IVF behandeling plaatsvindt. De uitslagen van de analyses van de embryonale cellen worden teruggerapporteerd naar het IVF centrum, waarna een eventueel geschikt embryo in de baarmoeder kan worden geplaatst.

Wat zijn de kansen?

De kans op succes (zwangerschap) wordt voornamelijk bepaald door de slagingskans van de IVF-behandeling. De slagingskans van IVF bedraagt bij paren die wegens verminderde vruchtbaarheid worden behandeld ongeveer 20-25% per gestarte cyclus. Aangezien er bij PGD minder kans bestaat op een terugplaatsing als gevolg van het selecteren van de embryo's, bedraagt hier de zwangerschapskans

15-20% per gestarte behandeling. Roken, alcoholgebruik en overgewicht bij de vrouw zijn factoren die de zwangerschapskans verkleinen. De ziektekostenverzekering vergoedt drie behandelingen.

Wat kan er onderzocht worden?

Op dit moment is in Maastricht onderzoek routinematig mogelijk bij geslachtgebonden aandoeningen, het fragiele X syndroom, cystische fibrose (CF, taaislijmziekte), spinale spieratrofie (de ziekte van Werdnig-Hofman, SMA type 1, SMA type 2), de ziekte van Huntington, bepaalde vormen van erfelijke ataxie (SCA 3), de ziekte van Steinert (myotone dystrofie), en een aantal meer zeldzame erfelijke aandoeningen. Ook voor chromosomale afwijkingen, waarbij het risico op een miskraam of een kind met een chromosomale afwijking hoog is, kan PGD worden toegepast. Bij PGD richt het onderzoek van de embryo's zich alléén op die aandoening waarvan van tevoren bekend was dat er een verhoogd risico op bestaat.

Bij de meeste aandoeningen is voorbereidend bloedonderzoek van beide partners en/of de aangedane persoon en/of andere familieleden nodig om na te gaan of PGD daadwerkelijk mogelijk is.

Voorbeelden van geslachtsgebonden aandoeningen zijn de spierdystrofie van Duchenne/Becker en hemofilie A/B. In het geval van geslachtsgebonden aandoeningen kan er onderscheid gemaakt worden tussen mannelijke en vrouwelijk embryo's, omdat in de regel alleen jongens deze aandoeningen krijgen. Na bepaling van het geslacht, worden alleen de vrouwelijke embryo's in de baarmoeder geplaatst.

In juni 2008 is na enige politieke discussie besloten ook PGD voor een aantal erfelijke vormen van kanker toe te staan. In de discussie ging het met name over paren van wie een van beiden drager is van een BRCA1 of BRCA2 mutatie voor erfelijke borst- en eierstokkanker. Als een vrouw die draagster is van een BRCA mutatie in aanmerking wil komen voor PGD, dan is van belang dat haar eigen gezondheid goed in kaart wordt gebracht. Dit in verband met haar verhoogde risico op borst en of eierstokkanker. Als zij reeds kanker heeft gehad dan dient zij tenminste twee jaar vrij te zijn van een recidief kanker na het staken van de eventuele (chemo) therapie.

De ontwikkeling van nieuwe analysemethoden gaat continu door en er zullen in de toekomst steeds meer aandoeningen onderzocht kunnen worden. Voor meer zeldzame aandoeningen die niet in bovenstaande lijst voorkomen, kan PGD in een aantal gevallen voor u persoonlijk ontwikkeld worden. Een dergelijke voorbereiding duurt lang, meestal een half tot een jaar. Wat precies geldt voor uw situatie zal met u besproken worden tijdens een eerste bezoek aan de polikliniek klinische genetica te Maastricht. In de politieke discussie (juni 2008) is bovendien besloten dat nieuwe verzoeken tot PGD voor niet eerder toegepaste indicaties moeten worden voorgelegd aan een Landelijke Indicatiecommissie voor PGD. Deze commissie zal besluiten of het betreffende ziektebeeld ethisch gezien een PGD behandeling rechtvaardigt.

Als de vrouw die IVF/PGD wil ondergaan zelf een aandoening heeft of drager is van een aandoening, kan uitgebreider onderzoek nodig zijn om na te gaan of er een verhoogd risico is op complicaties bij de IVF behandeling of bij een zwangerschap. Pas als dit duidelijk is wordt besloten of de PGD doorgang kan vinden.

Voor alle bovengenoemde aandoeningen geldt dat alleen embryo's waarvan bekend is dat ze niet aangedaan zijn voor plaatsing in de baarmoeder in aanmerking komen. Embryo's die wel aangedaan zijn of waarvan de uitslag niet duidelijk is, worden niet teruggeplaatst. Wanneer er meer dan één of twee niet aangedane embryo's beschikbaar zijn voor terugplaatsing, is de vorm en delingssnelheid bepalend voor de keuze welke embryo's teruggeplaatst zullen worden.

Hoe betrouwbaar is PGD?

Alle PGD analyses die in een klinische setting worden toegepast zijn eerst zeer uitvoerig getest in het laboratorium. De nauwkeurigheid van de bestaande methoden is dan ook groot (95-98%). De betrouwbaarheid kan echter voor individuele paren hoger of lager liggen. Wanneer de diagnostiek op twee cellen kan worden uitgevoerd, wordt de betrouwbaarheid hoger. Daar de PGD nog maar recent ontwikkeld is en elke nieuwe methode zijn beperkingen heeft, wordt de patiënten prenatale diagnostiek (vlokkentest of vruchtwaterpunctie) aangeboden in het geval er een zwangerschap ontstaat.

Zijn er risico's verbonden aan PGD?

Door het weghalen van één of twee cellen (biopsie) bij een acht-cellig embryo worden de ontwikkelingskansen van het embryo, voor zover bekend, niet geschaad. Ook is er geen verhoogd percentage kinderen met afwijkingen na PGD gerapporteerd. Benadrukt moet worden dat de ervaring met deze nieuwe techniek nog beperkt is. We vinden het daarom belangrijk dat ouders die zwanger zijn geworden na PGD, toestemming verlenen om later naar de gezondheid van het kind te mogen informeren.

De risico's van PGD op de gezondheid van de vrouw zelf, zijn gelijk aan de risico's van IVF zonder embryoselectie ([In Vitro Fertilisatie, zie brochure 4](#)).

Meer informatie?

Als u denkt voor PGD in aanmerking te komen raden we u aan eerst te informeren bij uw eigen klinisch geneticus of gynaecoloog. Deze kan dan voor de stand van zaken betreffende de mogelijkheden voor PGD en de daarbij behorende restricties contact opnemen met het secretariaat van de werkgroep PGD (zie einde brochure).

Daarna kan een schriftelijke aanmelding plaatsvinden. Aanmelding kan gebeuren bij de werkgroep Pré-Implantatie Genetische Diagnostiek van het Academisch Ziekenhuis Maastricht. In Nederland heeft alleen het academisch ziekenhuis Maastricht een vergunning voor PGD. Het laboratoriumdeel van de PGD (het vooronderzoek bij de aanstaande ouders en het onderzoek van de embryonale cellen) gebeurt ook altijd in het azM. Verdere gegevens vindt u hierna. Een deel van de gynaecologische onderzoeken, de IVF behandeling en de embryobiopsie kunnen sinds 2007 naast het academisch ziekenhuis in Maastricht (azM), ook plaatsvinden in het Universitair Medisch Centrum in Utrecht (UMCU) en in het Universitair Medisch Centrum in Groningen (UMCG). U moet in alle gevallen tenminste één keer naar het azM komen voor een intakegesprek. Alle aanmeldingen worden in de werkgroep PGD besproken. In sommige gevallen volgt er daarna bericht dat er nog geen (technische) mogelijkheid is op korte termijn of dat de aanmelding om andere redenen wordt afgewezen. Ook kan het bij een nieuwe verzoek om PGD noodzakelijk zijn dat de eerder genoemde Landelijk Indicatiecommissie wordt geconsulteerd.

Is de mogelijkheid voor PGD er in principe wel dan volgt een gesprek in Maastricht over alle aspecten van de behandeling en de alternatieven die er voorhanden zijn. Na het gesprek worden de bevindingen nogmaals in de werkgroep PGD besproken of wordt zo nodig de eerder genoemde Landelijk Indicatiecommissie geconsulteerd. Zelf kunt u vervolgens de tijd nemen om te overwegen of u definitief voor PGD kiest. In dat geval volgt er een onderzoek door een van de gynaecologen/artsen van het IVF-team in Maastricht, Utrecht of Groningen.

Voor meer informatie:

Academisch ziekenhuis Maastricht (voor aanmeldingen of een informatief gesprek):

Dr. C.E.M. de Die-Smulders, klinisch geneticus, Medisch coördinator PGD
Drs. M.C. van Rij, PGD arts
Afdeling Klinische Genetica
Postbus 5800, 6202 AZ Maastricht
Telefoon: 043 3877855
E-mail: christine.dedie@gen.unimaas.nl of maartje.vanrij@gen.unimaas.nl.

Universitair Medisch Centrum Utrecht

Dr. G.C.M.L. Page-Christiaens, gynaecoloog
Afdeling Verloskunde UMCU, Locatie Wilhelmina Kinderziekenhuis, HP nr KE 04 123 1
Postbus 85090
3508 AB Utrecht
Telefoon: 030 2504010.
E-mail: L.Christiaens@umcutrecht.nl

Universitair Medisch Centrum Groningen

Dr. C.M.A. van Ravenswaaij-Arts, klinisch geneticus
Afdeling genetica
Postbus 30 001
9700 RB Groningen
Tel 050 3617229
E-mail: c.m.a.van.ravenswaaij@medgen.umcg.nl

Verder lezen

Joep Geraedts, Erfelijkheid en voortplanting
Uitgeverij Nieuwezijds, 1998
ISBN 90 5712 007 0

Didi Braat & Gemma Kleijne, Zwanger via een omweg
Uitgeverij Kosmos-Z&K, 1998
ISBN 90 215 3227 1

Freya [brochure ICSI](#) (nr. 5)

<http://www.pgdnederland.nl/>

Deze brochure is uitgegeven door:

Freya
Postbus 476
6600 AL Wijchen
tel.: 024 - 64 51 088
fax: 024 - 64 54 605
email: secretariaat@freya.nl

Delen van de tekst in deze brochure zijn ontleend aan de folder Pré-Implantatie Genetische Diagnostiek van het Academisch Ziekenhuis Maastricht.

Deze brochure is tot stand gekomen met medewerking van Dr. Edith Coonen, werkzaam als biologe op de afdeling Obstetrie & Gynaecologie / IVF laboratorium van het Academisch Ziekenhuis Maastricht.

Maart 2000

Herziene versie september 2008, door Drs. Maartje van Rij, PGD arts, en Dr. Christine de Die, klinisch geneticus en medisch coördinator PGD, beiden werkzaam op de afdeling klinische genetica van het academisch ziekenhuis Maastricht.