MUMC+
UMCU
UMCG
AUMC

NEDERLAND

Jaarverslag 2019

Colofon

Data
Dr. Edith Coonen, *Maastricht UMC+*
Dr. Aafke van Montfoort, *Maastricht UMC+*
Drs. Nienke Muntjewerff, *Maastricht UMC+*
Jos Dreesen, *Maastricht UMC+*
Chris van Uum, *Maastricht UMC+*
Dr. Nicole Corsten-Janssen, *UMC Groningen*
Dr. Irene Homminga, *UMC Groningen*
Drs. Marianne van Buul-van Zwet, *UMC Utrecht*
Dr. ir. Alwin Derijck, *Amsterdam UMC*
Dr. Phillis Lakeman, *Amsterdam UMC*

Tekst
Margo van Vlierden, *Mach3 Communicatie*

Tekst- en eindredactie
Prof. dr. Christine de Die-Smulders, *Maastricht UMC+*
Dr. Edith Coonen, *Maastricht UMC+*
Drs. Nienke Muntjewerff, *Maastricht UMC+*

Tekstredactie
Judith Maszewski, *Maastricht UMC+*

Vormgeving
Menno Roosjen, *Rosaforma*

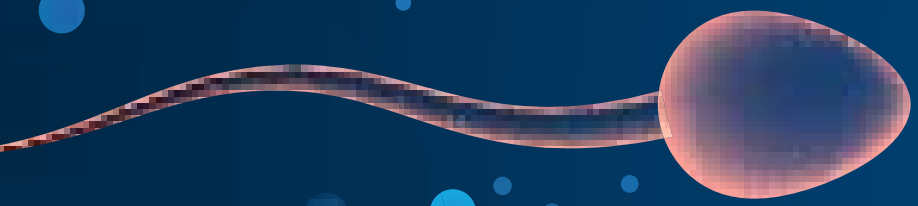
Fotografie
Joey Roberts Photography
Adobe Stock

Redactieadres
Maastricht UMC+
Klinische Genetica
Prof. dr. C. de Die-Smulders
Postbus 5800
6202 AZ Maastricht
T: (+31) (0)43 387 58 99
E: c.dedie@mumc.nl | judith.maszewski@mumc.nl

www.pgdnederland.nl

Inhoud

	Voorwoord	5
Tabel 1	Aanvragen en uitspraken landelijke indicatiecommissie PGD (LIC) 2009-2019	6
Interview	Sanne van der Hout - "Lijden is altijd het criterium"	10
Tabel 2	Besproken indicaties in de PGD werkgroep MUMC+	12
Tabel 3	Verwijzingen PGD Nederland in 2019	19
Fictieve casus	Het PGD-traject stap voor stap	24
Tabel 4	Verwijzingen naar transportcentra en naar MUMC+ in 2019	28
Figuur	Vervolgtraject van de in 2019 naar het MUMC+ verwezen paren	28
Tabel 5	Indicaties van de gestarte PGD-behandelingen in Nederland in 2019 en cumulatief tot en met 2019	29
Interview	Edith Coonen - "Invloed uitoefenen op beleid én kwaliteitsbevordering op Europese schaal"	38
Tabel 6	PGD Nederland: Gestarte PGD-behandelingen en zwangerschapspercentages in 2019 en 2018	40
Tabel 7	MUMC+: Gestarte PGD-behandelingen en zwangerschapspercentages in 2019	41
Tabel 8	UMCU: Gestarte PGD-behandelingen en zwangerschapspercentages in 2019	42
Tabel 9	UMCG: Gestarte PGD-behandelingen en zwangerschapspercentages in 2019	43
Tabel 10	Amsterdam UMC: Gestarte PGD-behandelingen en zwangerschapspercentages in 2019	44
Tabel 11	Zwangerschappen en geboortes na PGD in 2019 en cumulatief	45
	Verklaring afkortingen	46



Voorwoord

"Een PGD-behandeling is een ingrijpend traject. Paren die hiervoor kiezen, verdienen alle respect voor de wijze waarop zij hun toekomstige kinderen voor lijden willen beschermen." Dat zegt Martijn Breuning, voorzitter van de landelijke indicatiecommissie PGD, in dit jaarverslag. Martijn Breuning is één van de betrokkenen die, aan de hand van een fictieve casus, uitlegt wat er bij het PGD-traject komt kijken. PGD staat voor preïmplantatie genetische diagnostiek.

In dit jaarverslag vindt u ook een interview met Sanne van der Hout, biomedisch ethicus bij het Maastricht UMC+, over de ethische discussies en dilemma's rondom PGD. Edith Coonen, klinisch embryoloog in het Maastricht UMC+ licht toe hoe internationale samenwerking een bijdrage levert aan verbetering van de kwaliteit van zorg voor PGD-patiënten.

Een PGD-behandeling is in Nederland uitsluitend toegestaan bij ernstige erfelijke aandoeningen zoals de ziekte van Huntington, ziekte van Duchenne, erfelijke borst- en eierstokkanker, verschillende spierziektes en taaislijmziekte. PGD vindt plaats op basis van zeer zorgvuldige afwegingen. Een multidisciplinair team toetst iedere aanvraag aan de gestelde medische en ethische criteria. Onderdeel van de afweging is de mogelijkheid van behandeling van de erfelijke aandoening, nu en in de toekomst. In dit jaarverslag belichten wij de situatie in 2019.

Het aantal verwijzingen voor PGD is in 2019 toegenomen tot in totaal 565 (2018: 474). Bijna 65% van de paren is daadwerkelijk doorgegaan met PGD. Deze paren krijgen een verwijzing naar een van de vier ivf-centra die samenwerken met PGD Nederland. In 2019 zijn 623 ivf/PGD-behandelingen gestart, een stijging van ruim 10% ten opzichte van 2017.

Het is de missie van PGD Nederland om samen nog betere PGD-zorg te bieden voor meer mensen. In ons wetenschappelijk onderzoek ligt daarom de focus op evaluatie van kwaliteit en veiligheid van de PGD-zorg.

Bestuur PGD Nederland
Prof. dr. Christine de Die-Smulders, Maastricht UMC+
Dr. Ron van Golde, Maastricht UMC+
Drs. Marianne van Buul-van Zwet, UMC Utrecht
Dr. ir. Alwin Derijck, Amsterdam UMC, locatie AMC
Dr. Nicole Corsten-Janssen, UMC Groningen

Tabel 1 Aanvragen en uitspraken landelijke indicatiecommissie PGD (LIC) 2009-2019

Aandoening	Gen	Erfmodus	Datum ingebracht	Uitspraakdatum	Uitslag
Craniofaciale afwijkingen					
Treacher-Collins syndroom	TCOF1	AD	okt-09	mrt-10	ja, mits
Stickler syndroom	COL2A1	AD	sep-09	mrt-10	ja, mits
Branchio-oto-renaal syndroom (BOR)	EYA1	AD	sep-10	nov-10	ja, mits
Muenke syndroom	FGFR3	AD	sep-10	nov-10	ja, mits
Craniosynostose	ERF	AD	nov-18	mrt-19	ja, mits
Neurologische aandoeningen					
Hereditaire motore en sensore neuropathie type 1 (HMSN1)	PMP22	AD	okt-09	mrt-10	nee, tenzij
Spastische paraplegie type 3A (SPG3A)	ATL1	AD	okt-10	nov-10	ja, mits
Spastische paraplegie type 4 (SPG4)	SPAST	AD	okt-10	nov-10	ja, mits
Familiaire amyloïd neuropathie	APP	AD	dec-11	mrt-12	ja, mits
Ziekte van Kennedy	AR	XL	feb-13	okt-13	ja, mits
Friedreichse ataxie	FA	AR	mrt-14	mei-14	ja, mits
Cerebrale caverneuze malformaties (CCM)	KRIT1	AD	okt-13	mei-14	nee, tenzij
X-gebonden hereditaire motore en sensore neuropathie (HMSN)	GJB1	XL	okt-15	nov-15	ja, mits
Spinale musculaire atrofie lower extremity predominant (SMALED2)	BICD2	AD	okt-15	nov-15	ja, mits
Focale epilepsie	DEPDC5	AD	okt-15	nov-15	ja, mits
Vitamine B6 afhankelijke epilepsie	PROSC	AD	jun-17	sep-17	ja, mits
Dunnevezelneuropathie	SCN9A	AD	mei-17	sep-17	ja, mits
Ziekte van Huntington, exclusie 25%	HT	AD	feb-17	mei-17	nee, tenzij
Ziekte van Huntington, intermediaire repeat	HD	AD	dec-17	feb-18	nee
Benigne familiaire neonatale convulsies (BFNC)	KCNQ2	AD	mrt-17	mei-17	ja, mits
Paroxysmale dystonie	ATP1A3	AD	sep-17	nov-17	ja, mits
Spinocerebellaire ataxie type 2 (SCA2), intermediaire repeat	ATXN2	AD	aug-18	mrt-19	nee, tenzij
Hereditaire sensore en autonome neuropathie (HSAN)	SPTLC1	AD	feb-19	mrt-19	ja, mits
Spinocerebellaire ataxie type 6 (SCA6)	CACNA1A	AD	feb-19	mrt-19	ja, mits
Periodieke paralyse	SCN4A	AD	jun-19	okt-19	ja, mits
Gegeneraliseerde dystonie	TOR1A	AD	nov-19	mei-20	ja, mits
Bethlem myopathie	COL6A2	AD	jul-19	okt-19	nee, tenzij
Erfelijke kanker en bloedziekten					
Dyskeratosis congenita	TERC	AD	dec-11	mrt-12	ja, mits
Autoimmuun lymfoproliferatief syndroom (ALPS)	FAS	AD	feb-12	aug-12	ja, mits
Cyclische neutropenie	ELA2	AD	jun-12	dec-12	ja, mits
Cutane leiomyomatose	FH	AD	sep-12	dec-12	ja, mits
Sucinaatdehydrogenase type B (SDHB)	SDHB	AD	mei-13	jul-13	ja, mits
Multipele endocriene neoplasie type 2A (MEN2A)	RET	AD	mrt-14	mei-14	ja, mits
Melanoom predispositie	MITF	AD	sep-17	nov-17	nee, tenzij
Glucose Fosfaat Isomerase (GPI) deficiëntie	GPI	AR	aug-17	nov-17	ja, mits
Tumorsyndroom	DICER1	AD	aug-19	okt-19	ja, mits
Nierziekten					
Autosomaal dominante polycysteuze nierziekte type 1 (ADPKD1)	PKD1	AD	apr-10	sep-10	ja, mits
Nefrogene diabetes insipidus	AVPR2	XL	sep-10	nov-10	ja, mits
Renale cysten en diabetes	HNF1B	AD	mei-10	jul-10	ja, mits

Aandoening	Gen	Erfmodus	Datum ingebracht	Uitspraakdatum	Uitslag
Alport syndroom, man aangedaan, geslachtsbepaling	COL4A5	XL	feb-17	mei-17	ja, mits
Autosomaal dominant erfelijke polysysteuze nierziekte type 2 (ADPKD2)	PKD2	AD	mei-18	jun-18	nee, tenzij
Nierhypoplasie	GREB1L	AD	apr-19	mei-19	ja, mits
Zintuigen					
Leber congenitale amaurosis	RPE65	AR	sep-10	nov-10	ja, mits
Congenitaal glaucoom	CYP1B1	AR	dec-11	mrt-12	ja, mits
Oculo dental digital dysplasie (ODDD)	Connexine43	AD	sep-12	dec-12	ja, mits
Kegelstaafdystrofie	GUCJ2D	AD	mrt-13	jul-13	ja, mits
Dominante cystoïde maculadystrofie of -oedeem (DCMD)	haplotype	AD	jun-13	okt-13	ja, mits
Slechthorendheid	KCNQ4	AD	jul-15	okt-15	nee, tenzij
Opticusatrofie	OPA1	AD	mrt-15	jul-15	ja, mits
Slechthorendheid	POU4F3	AD	jun-16	okt-16	nee, tenzij
Wagner syndroom	VCAN	AD	jun-17	nov-17	nee, tenzij
Waardenburg syndroom type 1	PAX3	AD	jan-18	jun-18	ja, mits
Ziekte van Stargardt	ABCA4	AR	jun-18	mrt-19	ja, mits
Aangeboren hartafwijkingen					
Holt Oram syndroom	TBX5	AD	sep-10	nov-10	ja mits
Noonan syndroom	PTPN11	AD	nov-10	mrt-11	ja, case by case
Congenitale hartafwijking	GATA6	AD	jul-15	okt-15	ja, mits
Heterotaxie met congenitale hartafwijking	ZIC3	XL	jul-15	okt-15	ja, mits
Arterial tortuosity syndrome	TRP	AR	sep-17	nov-17	ja, mits
Hypoplastisch linkerhart	NOTCH1	AD	sep-17	nov-17	nee, tenzij
Complex hartgebrek	FLNA	XL	mei-18	jun-18	ja, mits
Endocrinologische, metabole en immunologische afwijkingen					
Multipele endocrine neoplasie type 2A (MEN2A)	RET	AD	feb-14	mei-14	ja, mits
Albright hereditaire osteodystrofie	GNAS	AD	mei-11	nov-11	ja, mits
Diffuus hyperinsulinisme	ABCC8	AR	okt-15	apr-16	ja, mits
Galactosemie	GALT	AR	mei-11	nov-11	ja, mits
Long chain hydroxyacyl CoA dehydrogenase (LCHAD) deficiëntie	HADHA	AR	apr-12	aug-12	ja, mits
Alpha-1-antitrypsine deficiëntie	AATD	AR	okt-13	jan-14	ja, mits
Ziekte van Wilson	ATP7B	AR	jan-14	mei-14	ja, mits
Dunnigan syndroom	LMNA	AD	okt-13	mei-14	ja, mits
Hyper IgE syndroom (syndroom van Job)	STAT 3 gen	AD	mei-14	dec-14	ja, mits
Ziekte van Fabry	GLA	AD	okt-15	apr-16	ja, mits
Hereditair angio-oedeem	SERPING1	AD	aug-16	okt-16	nee, tenzij
Congenitale primaire immuundeficiëntie	ARPC1B	AR	jun-17	sep-17	ja, mits
Familiaire mediterrane koorts	MEFV	AR	jun-17	nov-17	nee, tenzij
Medium chain acyl co-enzyme A dehydrogenase (MCADD)	ACADM	AR	sep-17	nov-17	nee, tenzij
Properdine deficiëntie	CFP	XL	dec-17	feb-18	ja, mits
Androgen insensitivity syndrome (AIS)	AR	XL	mei-18	jun-18	ja, mits
Immuundeficiëntie type 36H	PIK3R1	AD	mei-18	jun-18	ja, mits
Hyper IgE syndroom	STAT3	AD	jan-18	jun-18	ja, mits
Co-enzym Q10 deficiëntie	COQ7	AR	nov-18	feb-19	ja, mits
2-methylbutyryl-CoA dehydrogenase (MBD)	ADCA4	AR	feb-19	mrt-19	nee, tenzij
Tumor necrosis factor receptor 1 geassocieerd periodiek syndroom (TRAPS)	TNFRSF1A	AD	feb-19	mrt-19	nee, tenzij
Hyper IgM syndroom	CD40LG	XL	mrt-19	mei-19	ja, mits

Aandoening	Gen	Erfmodus	Datum ingebracht	Uitspraakdatum	Uitslag
Chronische mucocutane candidiasis	STAT1	AD	mrt-19	mei-19	ja, mits
Ornithine transcarbamylase deficiëntie (OTC)	OTC	XL	aug-19	okt-19	ja, mits
Huid-, bindweefsel-, botaandoeningen					
Cylindromatose	CYLD	AD	mei-11	sep-11	ja, mits
Neurofibromatose type 2 (NF2)	NF2	AD	dec-14	feb-15	ja, mits
Osteogenesis Imperfecta type 1/4 (OI 1/4)	COL1A1	AD	okt-12	dec-12	ja, mits
Ectodermale dysplasie	ED1	XL	sep-12	dec-12	ja, mits
Cleidocraniale dysostose	RUNX3	AD	okt-13	jan-14	nee, tenzij
Larssen syndroom	FLNB	AD	feb-13	jul-13	ja, mits
Epidermolysis bullosa simplex type Dowling Meara (EBS-DM)	KRT5	AD	mrt-14	mei-14	ja, mits
Dystrofische epidermolysis bullosa	COL7A1	AR	feb-15	jul-15	ja,mits
Cherubisme	SH3BP2	AD	mei-15	jul-15	ja, mits
Ziekte van Darrier	ATP2A2	AD	jul-15	jan-16	ja.mits
Palmoplantaire hyperkeratose	KRT9	AD	jan-16	okt-16	nee, tenzij
Mutipele epiphyseale dysplasie	COL4A3	AD	aug-16	nov-16	ja, mits
Dentinogenesis imperfecta	DSPP	AD	apr-17	sep-17	nee, tenzij
Cerebrotendineuze xanthomatose	CYP27A1	AD	jun-17	sep-17	ja, mits
Ehlers Danlos syndroom type 1	COL5A1	AD	mei-17	sep-17	ja, mits
Pytiriasis rubra pilaris	CARD14	AD	mei-17	sep-17	ja,mits
Primair lymfoedeem type Nonne-Milroy	FLT4	AD	mrt-17	mei-17	ja, mits
Multipele synostose syndroom	NOG	AD	mei-18	jun-18	nee, tenzij
Dystrofische epidermolysis bullosa	COL7A1	AD	feb-19	mei-19	nee, tenzij
Hypofosfatemische rachitis met vitamine D deficiëntie	PHEX	XLD	aug-19	okt-19	ja, mits
Juveniele osteoartrose	TNFSF11B	AD	nov-19	mei-20	nee, tenzij
Insuline like growth factor 1 resistentie (IGF1R)	IGF1R	AD	sep-19	okt-19	nee, tenzij
Erfelijke hart- en longziekten					
Pulmonale arteriële hypertensie	BMPR2	AD	okt-10	nov-10	ja, mits
Hypertrofe cardiomyopathie (HCM)	MYBPC3	AD	mei-11	nov-11	nee, tenzij
Dilaterende cardiomyopathie (DCM)	Lamine A/C	AD	sep-11	nov-11	nee, tenzij
Arythmogene rechterventrikel cardiomyopathie (ARVC)	PKP2	AD	sep-11	nov-11	nee, tenzij
Lange QT syndroom type 2 (LQT2)	HERG	AD	sep-11	mrt-12	nee, tenzij
Non compactie cardiomyopathie	MYH7	AD	nov-11	mrt-12	nee, tenzij
Brugada syndroom	SCN5A	AD, AR	okt-13	jan-14	ja, mits
Andersen-Tawil syndroom	KCNJ2	AD	aug-14	nov-14	ja, mits
Longfibrose	SFTPA2	AD	dec-16	mei-17	ja, mits
Aortastenose en pulmonaalstenose	ELN	AD	sep-17	nov-17	nee, tenzij
Sick sinus syndrome	SCN5A	AD	mei-18	jun-18	ja, mits
Catecholaminerge polymorfe ventrikel tachycardien (CPVT)	RYR2	AD	nov-18	feb-19	ja, mits
Small patella syndroom	TBX4	AD	feb-19	mrt-19	ja, mits
Multipele congenitale afwijkingen, syndromen en overige					
Trisomie 21 recidiverend		CH	nov-10	mrt-11	ja, mits
Bardet-Biedl syndroom	BBS7	AR	okt-13	jan-14	ja, mits
Ziekte van Hirschsprung	RET	AD	nov-13	mei-14	ja, mits
Popliteal pterygium syndroom	IRF6	AD	jan-16	apr-16	ja, mits
Van der Woude syndroom	IRF6	AD	jan-16	apr-16	nee, tenzij
Congenitaal centraal hypoventilatie syndroom	PHOX2B	AD	mrt-16	apr-16	ja, mits

Aandoening	Gen	Erfmodus	Datum ingebracht	Uitspraakdatum	Uitslag
Beckwith Wiedemann syndroom	CDKN1C	AD	aug-16	nov-16	ja, mits
Currarino triad	MNX1	AD	mei-16	okt-16	ja, mits
Microdeleties, CNV		CH	mei-16	okt-16	geen algemene uitspraak mogelijk, veel variatie, per casus beoordelen
Arthrogryposis type 5D	ECEL1	AR	sep-16	dec-16	ja, mits
TrichRhinoPhalangeaal syndroom (TRP)	TRPS1	AD	dec-16	sep-17	ja, mits
Wiedermann Steiner syndroom	KMT2A	AD	mrt-17	mei-17	ja, mits
Cerebrotendineuze xanthomatose (CTX)	CYP27A1	AR	jun-17	sep-17	ja, mits
Feingold syndroom	MYCN	AD	jun-17	sep-17	ja, mits
Heimler syndroom	PEX6	AR	nov-17	feb-18	ja, mits
Rendu-Osler-Weber syndroom	HHT1	AD	sep-17	apr-18	ja, mits
Hypoparathyreoïdie, doofheid en nierafwijkingen (HDR)	GATA3	AD	dec-17	feb-18	ja, mits
5-alfa-reductase deficiëntie	SRDSA2	AR	jun-17	sep-17	ja, mits
Azoöspermie	AZFc deletie	CH	feb-19	mrt-19	nee, tenzij

Biomedisch ethicus Sanne van der Hout

“Lijden is altijd het criterium”

Met Preïmplantatie Genetische Diagnostiek (PGD) wordt een embryo geselecteerd zonder de genetische aandoening van de ouders. PGD is uitsluitend toegestaan als de wensouders een sterk verhoogd risico lopen op een kind met een ernstige genetische aandoening. Hoewel het Maastricht UMC+ al in 1995 de vergunning voor PGD kreeg, blijft het onderwerp ethische en politieke discussies oproepen. De beruchte ‘glijdende schaal’ doet nog regelmatig opgeld. Biomedisch ethicus Sanne van der Hout vindt dat de maatschappelijke discussie vaak niet strookt met intenties van betrokkenen. “Het idee dat we dit in Nederland zouden inzetten voor een ‘designer baby’ is echt heel ver gezocht. Lijden is altijd het criterium.”

Dat er discussie is, begrijpt Sanne wel. “We houden ons met PGD immers bezig met de beïnvloeding van het begin van het leven door de selectie van niet-aangedane embryo’s. Sommigen maken zich zorgen dat de techniek wordt ingezet voor steeds mildere aandoeningen. De Regeling PGD biedt echter een duidelijk kader dat heel serieus wordt genomen. Het advies van de LIC is formeel bindend voor een bepaald ziektebeeld. In de praktijk hebben ze tot nu toe echter altijd de vorm van ‘ja, mits’ of ‘nee, tenzij’ aangenomen, omdat de LIC de specifieke context niet kent. Dat biedt de werkgroep PGD de ruimte de casus nogmaals uitvoerig te bespreken en een definitief besluit te nemen.”

Ethische discussies

“De werkgroep PGD kijkt naar de geschiedenis van het paar; naar de medische aspecten, het ziekteverloop van de aandoening in dit gezin. Psychische en morele factoren wegen mee, bijvoorbeeld het overlijden van een kind aan de aandoening. Soms doen zich situaties voor waarbij de medische indicatie op zichzelf niet voldoende is. Neem bepaalde afwijkingen in het aangezicht waarmee een van de ouders ontzettend is gepest en een andere toekomst wil voor zijn kind. Het moet dan gaan om een verhaal dat dermate schrijnend is dat psychische en morele factoren zwaarwegender zijn en we het toch proportioneel vinden om PGD toe te staan. Een ander dilemma. Stel dat bekend is dat een ivf-paar drager is van een ernstige recessieve aandoening. Dan zou je kunnen stellen dat het paar uitsluitend toegang mag hebben tot ivf als het ook gebruik maakt van PGD. Een arts heeft immers niet alleen verantwoordelijkheid naar het wensouderpaar, maar ook naar het toekomstige kind. Overigens is een deel van de discussies theoretisch waarover nog geen concrete casuïstiek bestaat.”

Spanningsveld

“De werkgroep komt niet altijd tot een unaniem besluit”, zegt Sanne. “De uiteindelijke beslissing neemt de arts in de behandelkamer. Dat is logisch, want de arts kent het verhaal achter het verzoek, kent de subtiliteiten. Soms is er sprake van een spanningsveld; hoe verhoudt bijvoorbeeld de verantwoordelijkheid van de arts naar de wensouders zich tot de verantwoordelijkheid voor het welzijn van het toekomstige kind? Stel de kinderwens van de wensouders is zo sterk, dat ze in de loop van het traject bereid zijn bepaalde risico’s te nemen die ze in het begin onaanvaardbaar vonden. Ze hebben bijvoorbeeld twee indicaties voor PGD. Na een aantal cycli zijn er geen embryo’s die niet zijn aangedaan waarna ze het verzoek doen om op maar op één indicatie te selecteren. Hoe ga je daar als arts mee om? De professionele verantwoordelijkheid voor het welzijn van het toekomstige kind versus het respecteren van de autonomie van het paar met kinderwens kan heel moeilijk zijn. Het zijn thema’s waar we ons ook in de vakgroep Ethiek mee bezighouden.”

"Het idee dat we PGD in Nederland zouden inzetten voor een 'designer baby' is echt heel ver gezocht. Lijden is altijd het criterium."

Nieuwe technieken

De vakgroep Ethiek legt ook nieuwe reproductieve technieken langs de ethische meetlat. "Dat zijn interessante discussies", vindt Sanne. "Hoe verhoudt zo'n nieuwe techniek zich tot reeds bestaande behandelmethoden? Is de nieuwe techniek wellicht minder belastend voor de wensouders, bijvoorbeeld omdat de wensmoeder geen hormoonbehandeling hoeft te ondergaan? Wat doen we met nieuwe technieken die meer mogelijkheden bieden om meer aandoeningen te ontdekken? Meer weten, kan de afweging moeilijker maken; welke informatie gebruik je en welke niet? PGD kan tegenwoordig ook worden gebruikt om te onderzoeken of het embryo een chromosomale afwijking heeft. Dit zou betekenen dat paren die toch al een indicatie hebben voor PGD geen beroep meer hoeven te doen op de NIPT. In hoeverre is het gerechtvaardigd dat toe te voegen aan PGD? In welke situaties wel of niet? Stel dat na een PGD-traject blijkt dat het kind een chromosomale afwijking heeft die al voor de terugplaatsing ontdekt had kunnen worden, dan is het wel problematisch het niet aan te bieden. De meerwaarde van PGD is nou net dat er geen sprake is van een zwangerschap. Het voorkomt de morele en psychische belasting over het wel of niet afbreken van een gewenste zwangerschap. PGD is en blijft een onderwerp waarmee we uiterst zorgvuldig moeten omgaan. Vragen voor nadere ethische reflectie zullen blijven rijzen."

Besproken indicaties in de PGD-werkgroep MUMC+

In de werkgroep PGD MUMC+ werden in 2019 in totaal 89 indicaties besproken waarvan 68 nieuwe indicaties (zie tabel 2). Van de nieuwe indicaties zijn er 18 voorgelegd aan de landelijke indicatiecommissie (LIC). In 21 gevallen betrof de bespreking in de werkgroep PGD MUMC+ een indicatie waarvoor de LIC eerder een 'nee, tenzij' uitspraak had gedaan en waarbij het paar had verzocht voor hen een uitzondering te maken.

Proces van besluitvorming in de werkgroep PGD MUMC+ bij nieuwe PGD-indicaties

De procedure bij een verzoek om PGD bij een nieuwe indicatie is uitgebreid en zorgvuldig. Het paar krijgt eerst een gesprek met een klinisch geneticus, gynaecoloog of ivf-arts in een lokaal genetisch centrum of in een ivf/PGD-transportcentrum. Na verwijzing door de arts vindt de PGD-intake voor elk paar plaats in het Maastricht UMC+. Tijdens de intake worden medische en overige gegevens uitgebreid doorgenomen. Het paar krijgt voorlichting over de medisch inhoudelijke aspecten en de procedurele gang van zaken. Als het paar, al dan niet na bedenktijd en/of een vervolggesprek en/of consultatie van andere professionals, blijft bij de wens tot PGD, bespreekt de multidisciplinaire werkgroep PGD de casus met toestemming van de betrokkenen. Het voorleggen van alle casus gebeurt schriftelijk en zoveel mogelijk geanonimiseerd. De beraadslaging in de werkgroep wordt genotuleerd en per patiënt vindt verslaglegging in het elektronisch patiëntendossier plaats. Na bespreking (eenmaal of meerdere malen) is een aantal besluiten mogelijk.

a. De werkgroep concludeert dat het verzoek valt binnen een bestaande categorie van aanvaarde indicaties, bijvoorbeeld lethale of ernstige aandoening op de kinderleeftijd. Deze verzoeken worden conform de Regeling PGD niet voorgelegd aan de LIC. Dit zijn veelal de zeer zeldzame zogenoemde n=1 casus.

b. De werkgroep concludeert dat het verzoek niet binnen een bestaande categorie van aanvaarde indicaties valt, en dat bij voorbaat evident is dat het volgens de Regeling PGD niet voor PGD in aanmerking komt. Deze verzoeken worden niet voorgelegd aan de LIC en PGD wordt afgewezen.

c. De werkgroep concludeert dat er geen sprake is van de categorie zoals genoemd onder a. en b. en besluit advies te vragen aan de LIC. De behandelend arts van het MUMC+ dient de aanvraag schriftelijk in bij de LIC. Dit gebeurt zo geanonimiseerd mogelijk met een korte toelichting op het ziektebeeld en de relevante medische geschiedenis en situatie van het paar.

d. De werkgroep besluit dat het noodzakelijk is om aanvullende informatie te verzamelen of een aanvullend advies te vragen en schort het besluit in afwachting hiervan op.

Proces in de werkgroep PGD MUMC+ na advies van de LIC

De LIC formuleert haar adviezen in termen van 'ja, mits'; 'nee, tenzij'; 'aanhouden'. Bij een 'ja, mits' uitspraak van de LIC komt de casus opnieuw in de werkgroep PGD aan bod. Het 'mits' ziet in de meeste gevallen toe op een zorgvuldige advisering en begeleiding van de betrokkenen. Het is in zoverre een overbodige eis, aangezien alle paren zorgvuldig worden geïnformeerd en begeleid. In een enkel geval noemt de LIC aanvullende voorwaarden. Zo kan bij een binnen families sterk variabele ernst als nadere beperking gelden: 'mits in het specifieke geval ernstig'. Een andere aanvullende voorwaarde kan zijn: 'mits de pathogeniciteit (van de mutatie) zeker is'. De werkgroep beoordeelt in die gevallen of aan de genoemde voorwaarde is voldaan.

De werkgroep PGD MUMC+ bespreekt elke 'nee, tenzij' uitspraak van de LIC. De LIC specificeert het 'nee, tenzij' soms door te verwijzen naar medisch inhoudelijke factoren die kunnen leiden tot bijvoorbeeld een hoger risico, een ernstige uiting of minder gunstige verwachtingen wat betreft de behandelbaarheid dan in het algemeen voor de betreffende aandoening het geval is. Het 'tenzij' kan ook verwijzen naar de mogelijkheid dat individuele omstandigheden van het paar een reden kunnen zijn voor inwilliging van het verzoek om PGD.

Proces bij 'nee, tenzij' advies van de LIC

Veruit de meeste verwijzingen voor PGD in het MUMC+ komen binnen via een klinisch geneticus of een van de drie ivf/PGD-transportcentra. Het feit dat bepaalde aandoeningen te boek staan als een 'nee, tenzij' indicatie voor PGD, mag bekend worden verondersteld bij de verwijzers. Het is aannemelijk dat verwijzing van deze patiëntencategorie minder vaak voorkomt en/of met voorbehoud gebeurt. De eerste schifting vindt dus al plaats bij de verwijzers. Paren in deze categorie die toch voor informatie in het MUMC+ komen, zien na toelichting vaak alsnog zelf af van PGD. Deze zijn opgenomen in de categorie 'ziet af' (zie figuur op pagina 28). De enkele paren die dan nog steeds in aanmerking willen komen voor PGD zijn 'het topje van de ijsberg'. In vrijwel alle gevallen gaat het om patiënten met bijvoorbeeld een opvallend ernstige uiting, waarbij behandeling niet aanslaat of die al een ivf-indicatie hebben.

De werkgroep PGD MUMC+ weegt de informatie van elk individueel paar zorgvuldig en besluit vervolgens tot een definitief nee voor het paar of oordeelt dat er argumenten zijn voor een eventuele uitzondering. De klinisch geneticus van het MUMC+ licht het paar in over de uitspraak van de LIC en de werkgroep PGD MUMC+. Bij een 'nee, tenzij' uitspraak waarvoor de werkgroep eventueel een uitzondering wil maken, krijgt het paar een verwijzing naar de psycholoog in het MUMC+ met de expliciete vraag om hun motivatie voor PGD verder uit te vragen en te documenteren. Er volgt een tweede gesprek met de klinisch geneticus.

De werkgroep PGD MUMC+ bespreekt de verzamelde gegevens daarna nogmaals. De werkgroep kan vervolgens besluiten het verzoek definitief af te wijzen of toch te honoreren op grond van de bijzondere omstandigheden van het paar. Meestal gaat het daarbij om een mengeling van medische/genetische en psychosociale overwegingen. Bijvoorbeeld een paar dat geconfronteerd is met een traumatiserende familiegeschiedenis van een ernstige aandoening die aanzienlijk minder goed behandelbaar bleek dan op basis van de medische literatuur mocht worden verwacht. Overigens is de afwijzende boodschap van het 'nee, tenzij' voor het paar zelf soms al een reden om van PGD af te zien.

Casus met PMP22 duplicatie en hereditaire motore en sensore polyneuropathie type 1 (HMSN1) die ondanks 'nee, tenzij', wel gehonoreerd zijn
In 2010 is een HMSN1 casus ingediend bij de LIC. De LIC gaf als antwoord:

> "HMSN1... niet in aanmerking komt voor PGD, voor zover de commissie deze casus op grond van medische criteria kan toetsen aan de huidige wet- en regelgeving. De commissie kent de individuele omstandigheden echter onvoldoende en is daarom van mening dat in deze specifieke situatie wel een indicatie voor PGD kan worden gesteld indien er na zorgvuldige en uitgebreide genetische counseling naar uw oordeel zeer zwaarwegende individuele argumenten naar voren komen voor PGD, die alleen in de arts-patiëntrelatie beoordeeld kunnen worden".

Conform de Regeling PGD wordt als een aandoening eenmaal bij de LIC is ingediend, een volgende casus met dezelfde aandoening niet opnieuw ingediend. De werkgroep PGD MUMC+ bespreekt de casus conform de procedure die hierboven is beschreven.

Binnen de groep van de erfelijke spierziekten is HMSN1 (door een mutatie in het PMP22 gen) een van de meest frequent voorkomende aandoeningen. De ernst is wisselend, de uiting is vaak mild, maar soms ernstig. Een ernstige uiting kan een genetische oorzaak hebben, maar meestal is er geen (genetische) verklaring. We zien in de praktijk dat de patiënten met HMSN1 die naar ons verwezen worden, tot het topje van de ijsberg behoren en inderdaad de ernstige uiting betreffen. Zwaarwegende individuele argumenten geven dan de doorslag om in dat specifieke geval PGD aan te bieden. Op jaarbasis betreft dit meerdere casus met HMSN1 omdat het een relatief frequente aandoening is.

Casus met cardiomyopathie die ondanks 'nee, tenzij', wel gehonoreerd zijn

De cardiomyopathieën zijn klinisch en genetisch zeer heterogene aandoeningen. De ernst is zeer wisselend zowel binnen een familie als tussen families. De oorzaak van deze variatie in ernst is meestal niet bekend. Er zijn mutaties in vele verschillende genen betrokken bij de cardiomyopathieën. Een aantal genen, zoals LMNA en RBM20, is meestal geassocieerd met een ernstiger uiting. Er zijn bij de LIC een aantal casus ingediend (zie tabel 1). Paren die na een 'nee, tenzij' uitspraak van de LIC toch voor PGD in aanmerking willen komen, zijn geconfronteerd met een zeer ernstige uiting bij henzelf of in de familie, zoals een harttransplantatie of plotse dood op jonge leeftijd.

Tabel 2 Besproken indicaties in de PGD-werkgroep MUMC+ in 2019

2a. Nieuwe indicaties en casus met 'nee, tenzij' indicatie besproken in de werkgroep PGD MUMC+ in 2019 (n=89)

	Totaal	PGD akkoord	PGD niet akkoord	Geen uitspraak of nog niet bekend
Nieuwe indicatie, niet ingediend bij LIC	**50**	40	8	2
Nieuwe indicatie, wel ingediend bij LIC	**18**	11 ja, mits	5 nee, tenzij	2
Casus met indicatie nee, tenzij	**21**	18	3	-
Totaal	**89**	**69**	**16**	**4**

2b. Nieuwe indicaties besproken in de werkgroep PGD MUMC+ in 2019, niet ingediend bij de LIC (n=50)

Indicatie	Gen	Erfmodus	Toelichting
Congenitale cardiomyopathie	MYBPC3	AR	Werkgroep akkoord. Bestaande categorie. Ernstige of lethale aandoening perinataal of op jonge leeftijd. Kinderen overlijden door hartfalen of ritmestoornis.
Erfelijke borst- en eierstokkanker	BRCA1 en ATM	AD	Werkgroep niet akkoord om PGD voor ATM te doen, wel voor BRCA1, wat een reguliere indicatie is voor PGD. ATM-mutaties geven een matig verhoogd risico op borstkanker.
Mentale retardatie		XL	Werkgroep niet akkoord. Indicatie is bestaande categorie. Ernstige aandoening op jonge leeftijd. Verstandelijke beperking en gedragsproblemen. Echter de novo mutatie met laag herhalingsrisico.
Oculocutaan albinisme	SSLC24A5	AR	Werkgroep akkoord. Bestaande categorie. Ernstige aandoening op jonge leeftijd. Ernstig aangeboren visusverlies.
Sjögren-Larsson syndroom	ALDH3A2	AR	Werkgroep akkoord. Bestaande categorie. Ernstige aandoening op jonge leeftijd. Verstandelijke beperking, epilepsie, visus- en huidproblemen.
Type A aortadissectie (TAAD)	ACTA2	AD	Werkgroep akkoord. Bestaande categorie. Ernstige progressieve aandoening met hoog risico op plots overlijden op jongvolwassen leeftijd. Vergelijkbaar met Marfan syndroom, dat een reguliere indicatie is voor PGD.
Aarskog syndroom	FGD1	XL	Werkgroep voorleggen aan LIC. Aandoening met grote variatie in ernst en vaak mild. Diverse aangeboren afwijkingen. Ontwikkeling meestal normaal. Paar ziet af van PGD. Niet aan LIC voorgelegd.

Indicatie	Gen	Erfmodus	Toelichting
Primaire microcephalie type 5	ASPM	AR	Werkgroep akkoord. Bestaande categorie. Ernstige aandoening op jonge leeftijd. Ernstige verstandelijke beperking.
Congenitale myopathie	RYR1	AR	Werkgroep akkoord. Bestaande categorie. Ernstige of lethale aandoening perinataal of op jonge leeftijd.
Adrenoleucodystrofie (ALD)	ABCD1	XL	Werkgroep akkoord. Man heeft ALD. Geslachtsbepaling gevraagd om aanleg te voorkomen bij dochter. Hoog risico op symptomen bij draagsters van ALD.
SHFM3	10q24.31-q24.32 dup	AD	Werkgroep akkoord. Bestaande categorie. Ernstige aandoening op jonge leeftijd met ernstige invaliderende aangeboren afwijkingen van handen en voeten bij de geboorte.
Hypoalfalipoproteïnemie	ABCA1	AD	Werkgroep niet akkoord. Mutatie is risicofactor voor hart- en vaatziekten en niet zeker pathogeen.
Hyperostosis cranialis interna	SLC39A14	AD	Werkgroep akkoord. Bestaande categorie. Ernstige progressieve aandoening op jonge leeftijd. Verlammingen van de hersenzenuwen en gehoorverlies.
Angelman syndroom	UBE3A	AD	Werkgroep akkoord. Bestaande categorie. Ernstige aandoening op jonge leeftijd. Ernstige verstandelijke beperking met gedragsproblemen en epilepsie.
Megacystic microcolon intestinale hypoperistaltiek	ACTG2	AD	Werkgroep akkoord. Bestaande categorie. Ernstige of lethale aandoening op jonge leeftijd. Indien niet lethaal, ernstige blaas-, nier- en darmproblemen.
Leigh syndroom	SURF1	AR	Werkgroep akkoord. Bestaande categorie. Ernstige of lethale aandoening op jonge leeftijd. Meerdere orgaansystemen aangetast. Progressief leverfalen, nierfalen, hartfalen en verstandelijke beperking.
Bloom syndroom	RECQL3	AR	Werkgroep akkoord. Bestaande categorie. Ernstige aandoening op jonge leeftijd. Groeivertraging, huidproblemen, diabetes en verhoogd risico op kanker op zeer jonge leeftijd.
Hoyeraal-Hreidarsson syndroom	RTEL1	AR	Werkgroep akkoord. Bestaande categorie. Ernstige of lethale aandoening op jonge leeftijd. Groeivertraging, verstandelijke beperking, immuunstoornis, beenmergfalen.
Saethre Chotzen syndroom	TWIST1	AD	Werkgroep akkoord. Bestaande categorie. Ernstige aandoening op jonge leeftijd. Schedelafwijkingen, korte lichaamslengte, handafwijkingen. Andere typen craniosynostosen door LIC eerder goedgekeurd.
Ziekte van Huntington, non disclosure-test gevraagd	HD	AD	Werkgroep niet akkoord. Non disclosure PGD is niet toegestaan in Nederland conform de huidige wet- en regelgeving.
Ehlers-Danlos syndroom type 7B	COL1A2	AD	Werkgroep akkoord. Bestaande categorie. Ernstige progressieve aandoening. LIC heeft dezelfde aandoening door mutatie in ander gen (uit dezelfde genfamilie) eerder goedgekeurd.
Microphthalmie type 6	BMP4	AD	Werkgroep akkoord. Bestaande categorie. Ernstige aandoening op jonge leeftijd. Ogen (deels) niet aangelegd, diverse aangeboren afwijkingen van handen, nieren, hersenen.
Alfa-thalassemie, mentale retardatie syndroom (ATR-)	ATRX	XL	Werkgroep niet akkoord. Ernstige aandoening. Echter geen zekere diagnose/ causale mutatie. PGD niet toegestaan conform huidige wet- en regelgeving.
Recidiverende trisomie 18		CH	Werkgroep akkoord. Bestaande categorie. Ernstige of lethale aandoening op jonge leeftijd. Recidiverende trisomie 21 eerder voorgelegd aan LIC. Uitspraak ja, mits.
Duplicatie (15) (q11.2q13.1)		CH	Werkgroep niet akkoord. Variabel beeld met verhoogd risico op ontwikkelingsproblemen en PGD is technisch niet mogelijk.
Primaire ciliaire dyskinesie (PCD) type 1	DNAI1	AR	Werkgroep akkoord. Bestaande categorie. Ernstige of lethale aandoening op jonge leeftijd. Situs inversus, aangeboren hartafwijking en longproblemen.
Thrombocytopenie	RUNX1	AD	Werkgroep voorleggen aan LIC. Paar ziet af van PGD. Niet aan LIC voorgelegd.
Foetale akinesie	VARS	AR	Werkgroep niet akkoord. Wel akkoord met indicatie. Bestaande categorie. Lethale aandoening in de zwangerschap. Echter pathogeniciteit van de mutatie staat niet vast, dus PGD voor dit paar afgewezen.
Recidiverende trisomie 21 en leeftijd 42 jaar		CH	Werkgroep niet akkoord. Relatief laag risico. Valt onder PGS.
Koortsstuipen/Dravet syndroom	GABRG2	AD	Werkgroep niet akkoord. De mutatie is niet zeker pathogeen en is mogelijk benigne of een risicofactor met wisselende penetrantie. Risico op ernstige symptomen is relatief laag.
Craniofrontonasale dysplasie	EFNB1	AD	Werkgroep akkoord. Bestaande categorie. Ernstige aandoening op jonge leeftijd. Ernstige aangeboren afwijkingen van het gelaat met verhoogd risico op ontwikkelingsproblemen.

Indicatie	Gen	Erfmodus	Toelichting
Epidermolysis bullosa simplex (EBS), Dowling Meara type	KRT14	AD	Werkgroep akkoord. Bestaande categorie. Ernstige aandoening op jonge leeftijd. LIC heeft dezelfde aandoening door mutatie in ander gen (uit dezelfde genfamilie) eerder goedgekeurd.
Palmoplantaire hyperkeratose/pachyonychia congenita type 3	KRT6	AD	Werkgroep akkoord. Bestaande categorie. Ernstige aandoening op jonge leeftijd. Ernstige huid- en nagelafwijkingen met pijnklachten en functiebeperking.
Martsolf/Warburg microsyndroom	RAB3GAP2	AR	Werkgroep akkoord. Bestaande categorie. Ernstige aandoening op jonge leeftijd. Ernstige oog- en hersenafwijkingen. Ernstige verstandelijke beperking, spasticiteit.
Spondylo epifysaire dysplasie tarda	TRAPPC2	XL	Werkgroep akkoord. Bestaande categorie. Ernstige aandoening op jonge leeftijd. Skeletafwijkingen, korte lengte en gewrichtsproblemen op jonge leeftijd.
Kegelstaafdystrofie	GUCA1A	AD	Werkgroep akkoord. Bestaande categorie. Ernstige progressieve aandoening. Visusverlies. LIC heeft dezelfde aandoening door mutatie in ander gen eerder goedgekeurd.
Retinitis pigmentosa	RHO	AD	Werkgroep akkoord. Bestaande categorie. Ernstige progressieve aandoening. Visusverlies. LIC heeft dezelfde aandoening door mutatie in ander gen eerder goedgekeurd.
Lethale myosinopathie	MYL2	AR	Werkgroep akkoord. Bestaande categorie. Lethale aandoening perinataal of op jonge leeftijd.
Dyskeratosis congenita	TERT	AD	Werkgroep akkoord. Bestaande categorie. Ernstige progressieve aandoening. Longfibrose, beenmergfalen en verhoogd risico op maligniteiten op jonge leeftijd. LIC heeft dezelfde aandoening door mutatie in ander gen (uit dezelfde genfamilie) eerder goedgekeurd.
Congenitale megaconiale spierdystrofie	CHKB	AR	Werkgroep akkoord. Bestaande categorie. Ernstige aandoening op jonge leeftijd. Spierdystrofie met verstandelijke beperking. Verhoogd risico op lethaal hartfalen op jonge leeftijd.
Joubert syndroom type 10	OFD1	XL	Werkgroep akkoord. Bestaande categorie. Ernstige of lethale aandoening op jonge leeftijd. Verstandelijke beperking, hersen- en oogafwijkingen.
Retinale vasculopathie met cerebrale leukoencefalopathie en systemische manifestaties (RVCL-S)	TREX1	AD	Werkgroep akkoord. Bestaande categorie. Ernstige progressieve aandoening met duidelijk verminderde levensverwachting. Hersen- en oogafwijkingen.
Skeletdysplasie/ciliopathie	KIF24	AR	Werkgroep akkoord. Bestaande categorie. Ernstige of lethale aandoening op jonge leeftijd. Ernstige skeletafwijkingen.
Ziekte van Wolman	LIPA	AR	Werkgroep akkoord. Bestaande categorie. Lethale aandoening op jonge leeftijd. Progressieve stofwisselingsziekte.
Squaleen synthase deficiëntie	FDFT1	AR	Werkgroep akkoord. Bestaande categorie. Ernstige of lethale aandoening op jonge leeftijd. Progressieve stofwisselingsziekte.
Erfelijke borstkanker	PALB2	AD	Werkgroep akkoord. Bestaande categorie erfelijke borstkanker met hoog risico op basis van de familiegeschiedenis.
Argininosuccinaat lyase deficiëntie bij de man	ASL	AR maar voor dit paar AD	Werkgroep akkoord. Bestaande categorie. Ernstige aandoening op jonge leeftijd. Mentale retardatie, epilepsie, perioden van bewustzijnsverlies en progressieve fysieke klachten.
Ziekte van Dejerine-Sottas (HMSN type 3)	EGR2	AD	Werkgroep akkoord. Bestaande categorie. Ernstige of lethale aandoening op jonge leeftijd.
Renaal coloboom syndroom	PAX2	AD	Werkgroep akkoord. Bestaande categorie. Ernstige aandoening op jonge leeftijd. Nier- en visusproblemen.
Hypofosfatasia	ALPL	AR	Werkgroep akkoord. Bestaande categorie. Ernstige of lethale aandoening op jonge leeftijd of perinataal overlijden.

2c. Nieuwe indicaties besproken in de werkgroep PGD MUMC+ in 2019, ingediend bij de LIC (n=18)

Indicatie	Gen	Erfmodus	Toelichting
Small patella syndroom (SPS)	TBX4	AD	Uitspraak LIC ja, mits. Aandoening met grote variatie in ernst en begin meestal op volwassen leeftijd. Skeletafwijkingen met als ernstige levensbedreigende complicatie pulmonale hypertensie.
Ziekte van Stargardt	ABCA4	AR	Uitspraak LIC ja, mits. Langzaam progressieve visusproblemen met blindheid bij een deel van de patiënten. Geen effectieve behandeling.
Hyper IgM syndroom	CD40LG	XL	Uitspraak LIC ja, mits. Sterk verhoogde gevoeligheid voor ernstige infecties op jonge leeftijd. Behandeling beperkt effectief.
Dystrofische epidermolysis bullosa	COL7A1	AD	Uitspraak LIC nee, tenzij. Verschijnselen variabel, vaak mild en van cosmetische aard. Behandeling mogelijk.
Spinocerebellarie ataxie type 6 (SCA6)	CACN1A	AD	Uitspraak LIC ja, mits. Neurologische aandoening, begin op volwassen leeftijd met progressief beloop. PGD ook toegestaan voor andere typen van SCA.
Azoöspermie	AZFc deletie	CH	Uitspraak LIC nee, tenzij. Infertiliteit is altijd het gevolg bij mannen met deze deletie van het Y-chromosoom en is een probleem. Behandeling middels TESE zou in ruim 30 procent succesvol zijn.
Hereditaire sensore en autonome neuropathie (HSAN)	SPTLC1	AD	Uitspraak LIC ja, mits. Gevoels- en loopstoornissen vanaf jonge leeftijd. Klachten zijn langzaam progressief en invaliderend.
Tumor necrosis factor receptor 1 geassocieerd periodiek koortssyndroom (TRAPS)	TNFRSF1A	AD	Uitspraak LIC nee, tenzij. Aandoening met grote variatie in ernst. Koortssyndroom met frequente en langdurige aanvallen van koorts, malaise, buikklachten, hoofdpijn en secundair amyloïdose. Begin op kinderleeftijd. Behandelbaarheid meestal vrij goed.
Nierhypoplasie/-aplasie	GREB1L	AD	Uitspraak LIC ja, mits. Aandoening met grote variatie in ernst. Meest ernstige uiting is bilaterale afwezigheid van nieren hetgeen niet met leven verenigbaar is.
Chronische mucocutane candidiasis	STAT1	AD	Uitspraak LIC ja, mits. Ernstige aandoening, matig behandelbaar. Recidiverende infecties met virussen, schimmels en bacteriën. Verhoogd risico op auto-immuunziekten en vaatafwijkingen.
Hypofosfatemische rachitis met vitamine D deficiëntie	PHEX	XLD	Uitspraak LIC ja, mits. Vormafwijkingen van het skelet met vroege artrose.
Erfelijk tumorsyndroom	DICER1	AD	Uitspraak LIC ja, mits. Vanaf jonge leeftijd verhoogd risico tumoren in diverse organen. Aandoening is niet volledig penetrant.
Ornithine transcarbamylase deficiëntie (OTC)	OTC	XLD	Uitspraak LIC ja, mits. Ernstige stofwisselingsziekte, matig behandelbaar.
Insuline like growth factor 1 resistentie (IGF1R)	IGF1R	AD	Uitspraak LIC nee, tenzij. Aandoening met grote variatie in ernst.
Periodieke paralyse	SCN4A	AD	Uitspraak LIC ja, mits. Vanaf geboorte verlammingen en langzaam progressieve spierzwakte.
Bethlem myopathie	COL6A2	AD	Uitspraak LIC nee, tenzij. Relatief milde aandoening met grote variatie in ernst en meestal begin op volwassen leeftijd.
Gegeneraliseerde dystonie	TOR1A	AD	Uitspraak LIC op 01.01.2020 nog niet bekend.
Juveniele osteoartrose	TNFSF11B	AD	Uitspraak LIC op 01.01. 2020 nog niet bekend.

2d. 'Nee, tenzij' uitspraken van de LIC, besproken in de werkgroep PGD MUMC+ (n=21) (overlap met een aantal casus die worden genoemd als nieuwe indicatie voor PGD besproken in de werkgroep PGD MUMC+)

Indicatie	Gen	Erfmodus	Toelichting
Hereditaire motore en sensore polyneuropathie type 1 (HMSN1)	PMP22	AD	Indicatie HMSN1 eerder voorgelegd aan LIC. Uitspraak nee, tenzij. Werkgroep akkoord voor deze casus gezien ernstige uiting in deze familie.
Hereditaire motore en sensore polyneuropathie type 1 (HMSN1)	PMP22	AD	Indicatie HMSN1 eerder voorgelegd aan LIC. Uitspraak nee, tenzij. Werkgroep akkoord voor deze casus gezien ernstige uiting in deze familie.
Hereditaire motore en sensore polyneuropathie type 1 (HMSN1)	PMP22	AD	Indicatie HMSN1 eerder voorgelegd aan LIC. Uitspraak nee, tenzij. Werkgroep akkoord voor deze casus gezien ernstige uiting in deze familie.
Hereditaire motore en sensore polyneuropathie type 1 (HMSN1)	PMP22	AD	Indicatie HMSN1 eerder voorgelegd aan LIC. Uitspraak nee, tenzij. Werkgroep akkoord voor deze casus gezien ernstige uiting in deze familie.
Hereditaire motore en sensore polyneuropathie type 1 (HMSN1)	PMP22	AD	Indicatie HMSN1 eerder voorgelegd aan LIC. Uitspraak nee, tenzij. Werkgroep akkoord voor deze casus gezien ernstige uiting in deze familie.
Dilaterende cardiomyopathie	RBM20	AD	Indicatie cardiomyopathie eerder voorgelegd aan LIC. Uitspraak nee, tenzij. Werkgroep akkoord voor deze casus gezien ernstige uiting in deze familie.
Dilaterende cardiomyopathie	PLN	AD	Indicatie cardiomyopathie eerder voorgelegd aan LIC. Uitspraak nee, tenzij. Werkgroep akkoord voor deze casus gezien ernstige uiting in deze familie.
Dilaterende cardiomyopathie	RBM20	AD	Indicatie cardiomyopathie eerder voorgelegd aan LIC. Uitspraak nee, tenzij. Werkgroep akkoord voor deze casus gezien ernstige uiting in deze familie.
Dilaterende cardiomyopathie	RBM20	AD	Indicatie cardiomyopathie eerder voorgelegd aan LIC. Uitspraak nee, tenzij. Werkgroep akkoord voor deze casus gezien ernstige uiting in deze familie.
Dilaterende cardiomyopathie	TNNT2	AD	Indicatie cardiomyopathie eerder voorgelegd aan LIC. Uitspraak nee, tenzij. Werkgroep akkoord voor deze casus gezien ernstige uiting in deze familie.
Dilaterende cardiomyopathie	PLN	AD	Indicatie cardiomyopathie eerder voorgelegd aan LIC. Uitspraak nee, tenzij. Werkgroep akkoord voor deze casus gezien ernstige uiting in deze familie.
Hypertrofie cardiomyopathie	MyBPC3	AD	Indicatie cardiomyopathie eerder voorgelegd aan LIC. Uitspraak nee, tenzij. Werkgroep akkoord voor deze casus gezien ernstige uiting in deze familie.
Dilaterende cardiomyopathie	PLN	AD	Indicatie cardiomyopathie eerder voorgelegd aan LIC. Uitspraak nee, tenzij. Werkgroep akkoord voor deze casus gezien ernstige uiting in deze familie.
Supravalvulaire aortastenose (SVAS) en pulmonaalstenose (PS)	ELN	AD	Indicatie voorgelegd aan LIC. Uitspraak nee, tenzij. Werkgroep akkoord voor deze casus gezien ernstige uiting in deze familie.
Pulmonale arteriële hypertensie (PAH) en arythmogene rechterventrikel cardiomyopathie (ARVC)	BMPR2 en DSP	AD/AD	Indicatie cardiomyopathie eerder voorgelegd aan LIC. Uitspraak nee, tenzij. Werkgroep akkoord voor deze casus gezien ernstige uiting in deze familie.
Tumor necrosis factor receptor 1 geassocieerd periodiek koortssyndroom (TRAPS)	TNFRSF1	AD	Indicatie voorgelegd aan LIC. Uitspraak nee, tenzij. Werkgroep akkoord voor deze casus gezien ernstige uiting in deze familie en slechte reactie op behandeling. Risico hierop is mutatie-afhankelijk.
2-methylbutyryl-CoA dehydrogenase deficiëntie (MBD)	ACADSB	AR	Indicatie voorgelegd aan LIC. Uitspraak nee, tenzij. Werkgroep niet akkoord voor deze casus gezien milde uiting en goede behandelbaarheid.
Spinocerebellaire ataxie type 2 (SCA2) 31 repeats, intermediaire range	SCA2	AD	Indicatie voorgelegd aan LIC. PGD voor SCA2 is een reguliere indicatie. Voor deze intermediaire repeat is de uitspraak van de LIC nee, tenzij. Werkgroep akkoord voor deze casus. In familie bewezen instabiliteit met hoog risico op ernstige neurologische problemen.
Azoöspermie	AZFc deletie	CH	Indicatie voorgelegd aan LIC. Uitspraak nee, tenzij. Werkgroep akkoord voor deze casus. PGD wordt toegevoegd aan TESE/ICSI hetgeen PGD proportioneel maakt.
Resistentie insuline like growth factor 1 (IGF1R)	IGF1R	AD	Indicatie voorgelegd aan LIC. Uitspraak nee, tenzij. Werkgroep niet akkoord. Relatief milde aandoening met grote variatie in ernst.
Bethlem myopathie	COL6A2	AD	Indicatie voorgelegd aan LIC. Uitspraak nee, tenzij. Werkgroep niet akkoord. Relatief milde aandoening met grote variatie in ernst en meestal begin op volwassen leeftijd.

Tabel 3 Verwijzingen PGD Nederland in 2019 (n=565)

Eerste indicatie	Aantal	Gen 1	Tweede indicatie	Aantal	Erfmodus 2	Gen 2
Autosomaal dominant	**322**					
Erfelijke borst- en/of eierstokkanker (BRCA1/2)	79	45 BRCA1; 30 BRCA2; 2 BRIP2; 1 CHEK2; 1 PALB2	Adrenoleucodystrofie	1	XL	ABCD1
Ziekte van Huntington, directe test	20	HTT				
Ziekte van Huntington, exclusietest	12					
Neurofibromatose type 1 (NF1)	19	NF1				
AD polycysteuze nierziekte (ADPKD)	13	11 PKD1; 1 PKD2; 1 onbekend				
Myotone dystrofie type 1	13	DMPK				
Erfelijke darmkanker, niet polyposis (HNPCC)	9	3 MLH1; 2 MSH2; 2 MSH6; 1 PMS2; 1 EPCAM				
Achondroplasie	1	FGFR3				
Amyotrofische lateraalsclerose (ALS)	1	FUS				
Aniridie	2	PAX6				
Ankyloblepharon-ectodermal defects-cleft lip/palate (AEC)	2	TP63				
Aritmogene rechterventrikel dysplasie (ARVD)	1	PKP2				
Atypische teratoïde rhabdoïde tumor	1	SMARCB1				
Azoöspermie	1	AZFc				
Bethlem myopathie	1	COL6A2				
CADASIL	6	NOTCH3				
CHARGE syndroom	1	CHD7				
Chronische mucocutane candidiasis	1	STAT1				
Cleidocraniale dysplasie (CCD)	1	RUNX2				
Corticale malformaties	1	TUBB2B				
Cowden syndroom	3	PTEN	Noonan syndroom	1	AD	PTPN11
Craniosynostose	2	1 FGFR3; 1 TCF12				
Cyclische neutropenie	2	ELANE				
DICER1 syndroom	1	DICER1				
Dilaterende cardiomyopathie (DCM)	6	3 PLN; 2 RBM20; 1 DSP				
Dravet syndroom	1	GABRG2				
Dunnigan syndroom	1	LMNA				
Dyskeratosis congenita	2	TERT				
Dystonie	1	TOR1A				
Ehlers Danlos syndroom kyfoscoliotisch type	1	COL1A2				
Ehlers Danlos syndroom type 4	1	COL3A1				
Epidermolysis bullosa simplex	1	KRT14				
Epilepsie	1	DEPDC5				
Erfelijke diffuse maagkanker	3	CDH1	Dunne basaal membraan nefropathie	1	AD	COL4A3
Erfelijke Wilms tumor	1	WT1				
Facio scapulo humerale spierdystrofie (FSHD)	5	FSHD				
Familiaire adenomateuze polyposis coli (FAP)	7	APC				
Familiaire multipele melanoma mole (FAMMM)	2	CDKN2A				

Eerste indicatie	Aantal	Gen 1	Tweede indicatie	Aantal	Erfmodus 2	Gen 2
Frontotemporale dementie	1	TARDBP				
Frontotemporale dementie (FTD) / ALS	1	C9ORF72				
Genetic Epilepsy Febrile Seizures (GES)	1	SCN1A				
Hereditaire cerebrale hemorrhage (HCHWA-D)	3	APP				
Hereditaire motore en sensore neuropathie type 3	1	EGR2				
Hereditaire motore en sensore polyneuropathie type 1 (HMSN1)	3	PMP22				
Hereditaire multipele exostosen type 1 (HME1)	3	EXT1				
Holoprosencephalie	1	SHH				
Holt-Oram syndroom	1	TBX5				
Hypertrofe cardiomyopathie (HCM)	3	2 MyBPC3; 1 MYL2				
Hypoalfalipoproteïnemie	1	ABCA1				
Hypotonie, ataxie en delayed development syndroom (HADD)	1	EBF3				
Idiopatisch ventrikelfibrilleren	1	DPP6				
Juveniele osteoartrose	1	TNFSF11B				
Kegelstaafdystrofie	2	1 GUCA1A;1 GUCY2D				
Laing spierdystrofie	1	MYH7				
Lange QT syndroom type 1	1	KCNQ1				
Lehman syndroom	1	NOTCH3				
Li Fraumeni syndroom	2	TP53				
Limb girdle spierdystrofie type 1B	1	LMNA				
Loeys-Dietz syndroom	2	1 SMAD3; 1 TGFBR2				
Macrotrombocytopenie en doofheid	1	MYH9				
Marfan syndroom	7	FBN1	AD polycysteuze nierziekte type 1	1	AD	PKD1
Microphthalmie	1	BMP4				
Milroy syndroom	1	FLT4				
MMHIS/CIPO syndroom	1	ACTG2				
Multipele endocriene neoplasie type 2A (MEN2A)	3	RET				
Multiple endocriene neoplasie type 1 (MEN 1)	1	MEN1a				
Myoclonus dystonie	1	SGCE				
Noonan syndroom	3	2 LZTR1; 1 PTPN11				
Oculopharyngeale musculaire dystrofie	1	PABPN1				
Osteogenesis Imperfecta type 1/4	6	3 COL1A1; 3 COL2A1	1 Familiaire mediterrane koorts; 1 Neurofibromatose type 1 (NF1); 1 Osteogenesis Imperfecta type 1	3	AR; AD; AD	MEFV; NF1; COL1A2
Palmoplaintaire hyperkeratose	1	KRT6				
Periodieke paralyse	1	SCN4A				
Peutz Jeghers syndroom	2	STK11				
Piebaldisme	1	KIT				
Preseniele dementie	1	APP				
Renaal coloboom syndroom	1	PAX2				
Renal cysts and diabetes syndrome (RCAD)	2	HNF1B				
Rendu-Osler-Weber (HHT1)	1	ENG				
Resistentie insuline like growth factor 1 (IGF1R)	1	IGF1R				

Eerste indicatie	Aantal	Gen 1	Tweede indicatie	Aantal	Erfmodus 2	Gen 2
Retinale vasculopathie met cerebrale leucodystrofie (RVCL)	1	TREX1				
Retinitis pigmentosa	1	RHO				
Retinoblastoom	1	RB1				
Saethre Chotzen	2	TWIST1				
SALL spectrum	1	SALL4				
Spastische paraplegie type 4 (HSP)	1	SPAST				
Spinocerebellaire ataxie type 3 (SCA3)	3	ATXN3				
Split hand foot limb deformity	2	SHFM3				
Spondylepifysaire dysplasie	1	COL2A1				
Stickler syndroom	1	COL2A1				
Supravalvulaire aortastenose en -pulmonaalstenose	1	ELN				
Thrombocytopenie	1	RUNX1				
Townes-Brocks syndroom	1	SALL1				
Treacher Collins syndroom	1	TCOF1				
Tubereuze scleroze complex 1 (TSC1)	3	1 TSC1; 2 TSC2				
Type A aortadissectie (TAAD)	1	ACTA2				
Von Hippel Lindau	2	VHL				
Waardenburg syndroom type 1	3	PAX3				
Autosomaal recessief	**100**					
Cystische fibrose (CF)	14	CFTR	Spinale spieratrofie type 1/2 (SMA 1/2)	1	AR	SMN1
Spinale spieratrofie type 1/2 (SMA 1/2)	4	SMN1				
Adrenogenitaal syndroom (AGS)	2	CYP21A2				
Alpers syndroom	2	POLG				
Alpha-1-antitrypsine deficiëntie	1	SERPINA1				
Alpha-thalassemie	1	HBA				
AR polycysteuze nierziekte (ADPKD)	3	PKHD1				
Argininosuccinaatlyase deficiëntie	1	ASL				
Arthrogryposis renal dysfunction and cholestasis syndrome (ARCS) type 2	1	VIPAS39				
Ataxia telangiectasia	1	ATM				
Bardet Biedl syndroom	3	1 BBS4; 1 BBS7; 1 BBS9				
Bèta-thalassemie	3	HBB				
Bloom syndroom	1	BLM				
Brain small vessel disease	1	COLGALT1				
Ciliopathie	1	KIF24				
Cockayne syndroom	1	ERCC5				
Congenital disorder of glycosylation (CDG) 1a	2	PMM2				
Congenitale hartafwijking/heterotaxie	1	GDF1				
Congenitale megaconiale spierdystrofie	1	CHKB				
Congenitale myopathie	1	RYR1				
Dilaterende cardiomyopathie (DCM)	1	MYL2	Hereditaire motore en sensore neuropathie type 2 (HMSN2)	1	AR	IGHMBP2
Doofheid	4	2 GJB2; 1 CDH23; 1 MYO15A				
Dystrofische epidermolysis bullosa	1	COL7A1				

Eerste indicatie	Aantal	Gen 1	Tweede indicatie	Aantal	Erfmodus 2	Gen 2
Epilepsie, gehoorverlies en mentale retardatie syndroom (EHLMRS)	1	SPATA5				
Erythropoietische protoporfyrie	1	PECH				
Factor 5 deficiëntie	1	F5				
Galactosemie	1	GALT				
Gaucher syndroom	1	GBA				
Glutaaracidurie type 1	1	GCDH				
Hennekam syndoom	1	CCBE1				
Hoyeraal-Hreidarsson	1	RTEL1				
Hydrocephalus	1	CCDC88C				
Hypofosfatasia	1	ALPL				
Hypokinesie	2	1 RYR1; 1 NEK				
Leber congenitale amourosis	1	CEP290				
Leigh syndroom	2	1 SURF1; 1 LRPPRC				
Leucoencephalopathy with brainstem and spinal cord involvement (LBSL)	1	DARS2				
Longfibrose	1	ABCA3				
Lysine proteïne intolerantie	1	SLC7A7				
Martsolf/Warburg micro	1	RABGAP2				
Non-ketotische hyperglycinemie	3	GLDC				
Oculocutaan albinisme	1	SCL24A5				
Osteopetrosis	1	TCIRG1				
Phenylketonurie (PKU)	3	PAH				
Pontocerebellaire hypoplasie	2	1 TSEN54; 1 AMPD2				
Primaire ciliaire dyskinesie type 1	1	DNAI1				
Primaire microcephalie	1	ASPM				
Rhizomele chrondrodysplasia punctata (RCDP) type 1	1	PEX7				
Short rib thoracic dysplasia type 3	2	DYNC2H1				
Sialidose type 2	2	NEU1				
Sikkelcelanemie	1	HBB				
Spastische paraplegie (HSP) type 51	1	AP4E1				
Squaleen synthase deficiëntie	1	FDFT1	Hypertrofe cardio-myopathie (HCM)	1	AD	TNNT2
Sulfiet oxidase deficiëntie	1	SUOX				
Surfactant metabolisme disfunctie	1	SFTPB				
Tyrosine hydroxylase deficiëntie (Segawa syndroom)	1	TH				
Usher syndroom	1	CLRN1				
Walker Warburg syndroom	2	1 POMT2; 1 POMGNT1				
Zeer lange keten co-enzym A dehydrogenase (VLCAD)	1	ACADVL				
Ziekte van Glanzmann	1	ITGA2B				
Ziekte van Pompe	2	GAA				

X-gebonden	**69**					
Fragiele-X syndroom	10	FMR1				
Hemofilie A	10	F8	Reciproke translocatie	1	CH	
Adrenoleucodystrofie XL (ALD)	5	ABCD1				
Duchenne spierdystrofie	5	DMD				

Eerste indicatie	Aantal	Gen 1	Tweede indicatie	Aantal	Erfmodus 2	Gen 2
Mentale retardatie X-gebonden	5	1 HUWE1; 1 MED12; 1 GLRA2; 1 ARX; 1 onbekend				
Agammaglobulinemie	1	BTK				
Alport syndroom	1	COL4A5	Robertsoniaanse translocatie	1	CH	
Androgeenongevoeligheidssyndroom	1	AR				
Barth syndroom	1	TAZ				
Becker spierdystrofie	2	DMD				
Chronische granulomateuze ziekte	2	CYBB				
Craniofrontonasale dysplasie	2	EFNB1				
Ectodermale dysplasie	1	EDA				
Fanconi anemie	1	FANCB				
Hereditaire motore en sensore polyneuropathie	4	GJB1				
Hypofosfatemische rachitis met vitamine D deficiëntie	2	PHEX				
Immuundysregulatie, polyendocrinopathie en entheropathie (IPEX)	1	FOXP3				
Incontinentia pigmenti	1	IKBKG				
Joubert syndroom	1	OFD1				
Leri Weill syndroom	3	SHOX				
Lissencephalie	1	DCX				
Ornithine transcarbamylase deficiëntie	1	OTC				
Pelizaeus Merzbacher	2	PLP1				
Spondylo-epiphysaire dysplasia tarda	1	TRAPPC2				
Wiskott-Aldrich syndroom	1	WAS				
Ziekte van Fabry	2	GLA				
Ziekte van Kennedy	1	AR				
Ziekte van Menkes	1	ATP7A				
Mitochondrieel	**3**					
MELAS	3	MT-TL1 3243A>G				
Chromosomale afwijking	**71**					
Reciproke translocatie	44					
Robertsoniaanse translocatie	21		1 AD polycysteuze nierziekte (ADPKD); 1 Greig syndroom	2	AD AD	PKD1; GLI3
Reciverende trisomie 21	2					
Deletie 22q11	1					
Deletie 15q	1					
Duplicatie 15q	1					
Mozaïek trisomie 18	1					
Totaal alle verwijzingen	**565**			**14**		

Het PGD-traject stap voor stap

Karin en Hans kennen elkaar drie jaar en willen graag kinderen*. Na drie maanden is Karin spontaan zwanger. De zwangerschap verloopt voorspoedig. Omdat Karin als kind een hartafwijking had, waaraan ze succesvol is geopereerd en waarvan ze nu geen last meer heeft, neemt de verloskundige het zekere voor het onzekere. Ze plant een 20 wekenecho in het umc. Uit de echo blijkt dat het kind – een meisje – een ernstige hartafwijking heeft. Enkele moeilijke weken volgen. Het paar krijgt de mogelijkheid aangeboden de zwangerschap af te breken, maar besluit toch door te zetten. Het ziekenhuis neemt de controles over en Karin bevalt van prachtige dochter die ze Ellen noemen. De hartafwijking wordt bevestigd maar het gaat goed met het kindje. Wel is op termijn een operatie nodig. Na drie weken mag Ellen naar huis.

Voordat de operatie kan plaatsvinden, overlijdt het meisje plotseling. Karin en Hans willen graag weten wat het risico op herhaling is bij een volgend kind en maken een afspraak bij de huisarts. Deze bespreekt de mogelijkheid van een genetische afwijking en verwijst door naar een klinisch geneticus in de buurt.

*Dit is een fictieve casus. Het hierna beschreven traject geldt uitsluitend voor deze specifieke fictieve casus.

1 **Klinisch genetisch onderzoek** toont aan dat de hartafwijking *autosomaal dominant* erfelijk is. De ernst van het beeld is zeer variabel. Karin en Hans hebben 50% risico op herhaling bij een volgend kind. De klinisch geneticus vertelt over de mogelijkheid van PGD en verwijst voor nadere informatie door naar een van de vier centra die aangesloten zijn bij PGD Nederland: Maastricht UMC+ (vergunninghouder PGD), UMC Utrecht, UMC Groningen en Amsterdam UMC (de zogenoemde PGD-transportcentra).

2 **Informatief gesprek met de klinisch geneticus**

Nicole Corsten-Janssen, klinisch geneticus UMC Groningen

"Wat weet u al van PGD en welke vragen heeft u? Zo begin ik meestal het gesprek. Ik geef uitleg over de zwaarte en duur van het traject, de slagingskansen en betrouwbaarheid van PGD. Ook praktische zaken komen aan bod (bijvoorbeeld het aantal ziekenhuisbezoeken), evenals eventuele alternatieve opties om een kind te krijgen. In de meeste gevallen heeft het ouderpaar al de diagnose van de genetische aandoening. Ik graaf dan ook dieper, om grondig inzicht te krijgen in de gezondheid van de man en de vrouw en hun familiegeschiedenis, alles in relatie tot de kinderwens. Belangrijke voorwaarden zijn dat de vrouw de ivf-behandeling fysiek en mentaal aankan en dat man én vrouw geschikt zijn voor ivf. Dit wordt beoordeeld bij het Centrum voor Voortplantingsgeneeskunde. Ook gewicht en leeftijd zijn van belang. Als aan alle voorwaarden is voldaan, stuur ik de aanvraag naar het Maastricht UMC+."

3 **Triage en toets op PGD-criteria bij het Maastricht UMC+**

Christine de Die-Smulders, hoogleraar PGD Maastricht UMC+

"Doel van dit gesprek is vaststellen of het paar voldoet aan de criteria voor PGD. Om de triage te kunnen uitvoeren, heb ik de medisch-genetische gegevens (DNA-test, chromosomenonderzoek) nodig. Het gesprek is tevens een kennismaking waarvoor ik de tijd neem zodat de wensouders hun verhaal in alle rust kunnen doen. We bespreken de familiegeschiedenis uitvoerig. Ik geef nogmaals uitleg over het PGD-traject en over het voorbereidend genetisch onderzoek. Hiervoor wordt bloed afgenomen bij beide partners en soms bij familieleden (ouders, kinderen). Als voor een aandoening nog niet eerder PGD is toegekend, wordt de casus besproken in onze PGD-werkgroep. In een aantal gevallen wordt de casus vervolgens voorgelegd aan de landelijke indicatiecommissie (LIC) PGD. Als het paar besluit het traject in te gaan, stuur ik alle documentatie naar de LIC."

4 **Medisch-ethische toets door de landelijke indicatiecommissie PGD**

Martijn Breuning, voorzitter LIC

"PGD is een ingrijpend traject. Paren die hiervoor kiezen verdienen alle respect voor de wijze waarop zij hun toekomstige kinderen voor lijden willen beschermen. De LIC is in 2009 ingesteld om te toetsen of PGD voor bepaalde aandoeningen ethisch en maatschappelijk aanvaardbaar is. De LIC toetst de casus op vier criteria: ernst en aard van de aandoening (o.a. verstandelijke ontwikkeling, progressiviteit en overlevingskansen), behandelmogelijkheden, aanvullende medische criteria (bijvoorbeeld alternatieven voor PGD, slagingskans ivf) en psychische en morele factoren (bijvoorbeeld ernstige vervorming). Uitsluitend paren met een hoog risico op een ernstige erfelijke ziekte komen in aanmerking. De LIC kan besluiten tot een *ja, mits* of *nee, tenzij*. Ja, mits betekent dat het paar zeer goed voorgelicht moet zijn over PGD en zich bewust is van de mentale en fysieke belasting. Nee, tenzij betekent dat PGD in principe voor deze aandoening niet is toegestaan. Tenzij betekent hier dat in individuele gevallen, wanneer een variabele aandoening heeft geleid tot ernstige complicaties, de indicatie voor PGD toch gesteld kan worden. In deze specifieke casus zou de LIC komen tot een nee, tenzij vanwege de variatie in ernst van de hartafwijking."

5 Gesprek met psycholoog

Gerdy Konings, psycholoog Maastricht UMC+

"Als gevolg van een erfelijke ziekte is spontaan kinderen krijgen soms niet meer de meest voor de hand liggende weg. Welke route dan? Vast staat dat de wensouders een intensief en onzeker traject tegemoet gaan. Soms is het paar het onderling (nog) niet eens, ze hebben de zorg voor een ziek familielid of – in het geval van de casus – rouwen om een overleden kind. Dat alles legt een zware mentale druk. In dit gesprek komen zorgen en twijfels aan bod, eventueel ook over de besluitvorming. De belangrijkste vraag die de psycholoog samen met de wensouders probeert te beantwoorden is: is PGD op dit moment de beste oplossing, is er voldoende steun in de omgeving en kunnen ze het traject aan? En ook: is er in aanloop naar het PGD-traject wellicht ondersteuning nodig om hen zo optimaal mogelijk te laten starten."

6 Definitief besluit door PGD-werkgroep Maastricht UMC+

Sanne van der Hout, biomedisch ethicus Maastricht UMC+

"De uitspraken van de LIC hebben de vorm van 'ja, mits' en 'nee, tenzij', omdat er altijd individuele, casus specifieke factoren aan de orde kunnen zijn die aanleiding geven om van het advies af te wijken. Bij een nee, tenzij heeft de werkgroep PGD de mogelijkheid om PGD onder bepaalde voorwaarden toch toe te staan. In de werkgroep PGD bespreken klinisch genetici, ivf-artsen, lab-specialisten en ethici de medische en ethische overwegingen. Het is cruciaal dat de behandelend arts van het paar deelneemt aan deze discussie. In de fictieve casus laat de hartafwijking van de moeder een variabel beeld zien; zelf ondervindt zij nauwelijks hinder, haar eerste kindje is eraan overleden. Dat is voor de werkgroep een zwaarwegend argument om PGD toe te staan. Andere redenen voor een 'tenzij' kunnen bijvoorbeeld zijn: meerdere miskramen of klachten op zeer jonge leeftijd."

7 Ontwikkeling (nieuwe) test in Laboratorium Klinische Genetica Maastricht UMC+

Aimée Paulussen, laboratoriumspecialist klinische genetica Maastricht UMC+

"Na akkoord op de indicatie starten we in het PGD-lab met de genetische voorbereiding en de ontwikkeling van de test. Het lab ontvangt de bloedbuizen en het aanvraagformulier inclusief uitgebreide documentatie over de familiegeschiedenis, stamboom, de ziekte en het betrokken gen. Op basis van het betrokken gen, beoordelen we of er al een test bestaat. Is dat het geval dan is er sprake van een *routinetest*. Deze test moet dan nog wel voor deze specifieke familie worden bekeken met het bestaande protocol, omdat iedere familie andere uitkomsten geeft. Dit duurt enkele maanden.

Als het, zoals in deze casus, gaat om een nieuwe aandoening, waarvoor niet eerder PGD is aangevraagd, is de ontwikkeling van een nieuwe test nodig. Eerst wordt beoordeeld of dit technisch überhaupt mogelijk is. Zo ja, dan moeten we de test zo ontwerpen, dat meerdere meetpunten in één test met slechts één cel (of soms twee) mogelijk zijn. Om de test te ontwikkelen is genetisch materiaal van zowel de moeder als het (overleden) kind nodig. Dit duurt 4 tot 12 maanden."

8 Start ivf-traject in Centrum voor Voortplantingsgeneeskunde

Marianne van Buul-van Zwet, fertiliteitsarts UMC Utrecht

"Om de kans op een genetisch of chromosomaal geschikt embryo te vergroten, worden bij een PGD-behandeling de eierstokken gestimuleerd, zodat meerdere eitjes tot rijping komen. Eerst vindt een informatief gesprek plaats, waarbij ik het hele traject nogmaals uitleg. Ook neem ik de gezondheid van het paar en de familiegeschiedenis uitgebreid door. In het geval van de casus ligt doorverwijzing van de vrouw naar een cardioloog en/of het preconceptiespreekuur voor de hand. Voor de start van de behandeling is een hormoononderzoek bij de vrouw en zaadonderzoek bij de man noodzakelijk. Als aan alle voorwaarden is voldaan, start een uitgekiende hormoonbehandeling die de groei van de eitjes (follikels) bevordert. De vrouw zet hiervoor zelf hormooninjecties. Als na een of enkele echo's blijkt dat er voldoende follikels zijn van een bepaalde grootte, wordt de eicelpunctie afgesproken. De follikels worden met een holle naald aangeprikt en leeggezogen. Het follikelvocht wordt opgevangen en naar het lab gebracht. Daar zoekt een analist in het vocht naar eitjes. Pas dan is duidelijk hoeveel eitjes geoogst zijn.

Op de dag van de punctie levert de man sperma in. Het lab beoordeelt de kwaliteit en het zaad ondergaat een speciale behandeling. Daarna vindt de bevruchting in het lab plaats. Voor PGD op deze indicatie wordt gebruik gemaakt van ICSI om verstoring van de test door aanklevende zaadcellen te voorkomen. ICSI staat voor intra cytoplasmatische spermainjectie. Dat betekent dat we met behulp van een microscoop een geschikte zaadcel selecteren. De zaadcel wordt vervolgens opgezogen en in de eicel gebracht. Vervolgens gaat het kweekschaaltje een incubator in waar de meest optimale omstandigheden voor bevruchting en ontwikkeling van embryo's zijn nagebootst. Dit is ook weer een spannend moment. Welke embryo's ontwikkelen mooi door en zijn geschikt voor biopsie?"

9 Biopsie en transport naar Maastricht

Alwin Derijck, klinisch embryoloog Amsterdam UMC

"Het biopteren van de embryo's en het klaarmaken van de cellen voor transport naar Maastricht voor genetische analyse is een kritisch proces. Afhankelijk van de genetische analyse, oogsten we op dag 3 óf dag 5 van de in vitro ontwikkeling cellen bij elk embryo. Bij een biopsie op dag 3 (blastomeerbiopsie) bestaat het embryo uit 8 cellen. Met een infraroodlaser maken we een minuscuul gaatje in de 'eischil' waarna we met een glazen biopsienaald één cel afnemen.

Als de genetische test onvoldoende gevoelig is om een betrouwbare uitslag te geven op één cel, vindt de biopsie op dag 5 of 6 (trofectoderm of TE-biopsie) plaats. De celdeling is doorgegaan en in enkele dagen heeft het embryo al grote veranderingen doorgemaakt. Vanaf dag 3 wordt het eigen DNA actief en ontstaat er een celklompje (meestal op dag 4), met een binnen- en buitenkant. Van dag 4 naar dag 5 neemt het embryo water op en ontstaat er een met vocht gevulde holte, het embryo heet nu blastocyste. Een klomp cellen aan de binnenkant (embryonale stamcellen) vormen het uiteindelijke kind. De cellen die holte omsluiten gaan deel uitmaken van de placenta. Bij de TE-biopsie nemen we cellen aan de buitenkant weg. Dit is een handeling die het nodige fingerspitzengefühl vergt. De geoogste cellen (5 tot 10) gaan in een reactievaatje en worden klaargemaakt voor het transport naar Maastricht. De embryo's blijven in beide gevallen in het ivf-centrum."

10 Onderzoek cellen in Laboratorium Klinische Genetica Maastricht UMC+

Aimée Paulussen, laboratoriumspecialist klinische genetica Maastricht UMC+

"PGD-analisten isoleren DNA uit de cel(len) en onderzoeken dit met de speciaal hiervoor ontwikkelde test. Bij een biopsie op dag 3 volgt een dag later al de uitslag. Nu is (meestal) duidelijk welke embryo's zijn aangedaan met de erfelijke ziekte en welke niet. In het ivf-centrum wordt één gezond embryo in de baarmoeder geplaatst. Als er meer embryo's zijn zonder de aandoening, worden deze ingevroren. Bij een dag 5/6-biopsie laat de uitslag langer op zich wachten. De embryo's worden dan ingevroren en het plaatsen van het gezonde embryo is circa een maand later."

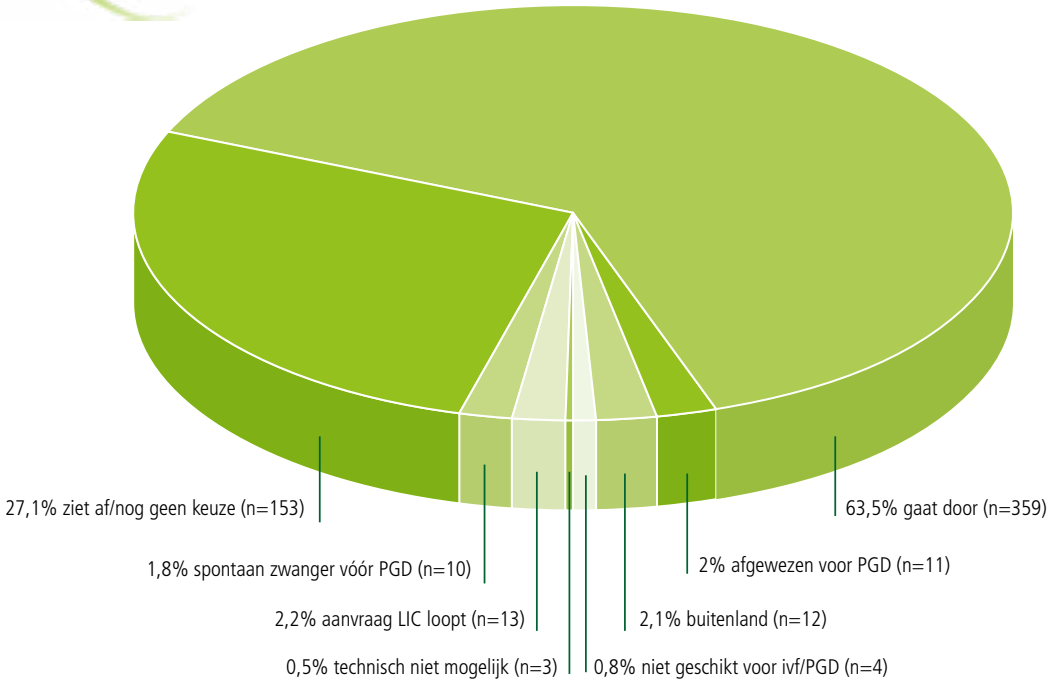
11 Zwangerschap en geboorte

Als de bevruchting heeft geleid tot een zwangerschap, is het PGD-traject afgerond. Terugplaatsing leidt in ongeveer 30% van de gevallen tot een zwangerschap. Als de vrouw niet zwanger is, kunnen ingevroren embryo's worden teruggeplaatst. Mocht dat niet tot het gewenste resultaat leiden, dan kan het paar beslissen een nieuw ivf/PGD-traject te starten. Gemiddeld genomen is de helft van de paren na drie puncties zwanger. De zorgverzekeraar vergoedt een ivf/PGD-procedure maximaal drie keer.

Tabel 4 Verwijzingen naar transportcentra en naar MUMC+ in 2019

Informatief gesprek	UMCU	AUMC	UMCG
Verwijzing van/naar MUMC+	147	87	28
Zien af van PGD/nog geen keuze	34	38	31
Spontaan zwanger bij intake/rond verwijzing	0	0	8
Niet geschikt voor ivf/PGD	10	5	0
Herhalingsconsult	23	2	7
Totaal	**214**	**132**	**74**

Figuur Vervolgtraject van de in 2019 naar het MUMC+ verwezen paren (n=565)



Tabel 5 Indicaties voor de gestarte PGD-behandelingen totaal in Nederland in 2019 en cumulatief tot en met 2019

PGD-methode en indicatie naar erfmodus	Gen	Totaal aantal paren 2019	Totaal aantal behandelingen gestart 2019	Totaal aantal paren t/m 2019	Totaal aantal behandelingen t/m 2019
Monogene aandoeningen					
PCR					
Autosomaal dominant		**246**	**341**	**993**	**2379**
Erfelijke borst- en eierstokkanker	BRCA1/2	50	72	206	451
Ziekte van Huntington, directe test	HTT	22	31	152	370
Ziekte van Huntington, exclusietest	HTT	13	17	45	110
Myotone dystrofie type 1 (DM1)	DMPK	22	34	125	310
Myotone dystrofie type 1 en 22q11 deletie	DMPK	1	2	1	6
Neurofibromatose type 1 (NF1)	NF1	12	15	50	117
Neurofibromatose type 1 (NF1) en hereditaire multipele exostosen type 1 (HME1)	NF1 + EXT1	0	0	1	3
Marfan syndroom	FBN1	21	28	53	116
Familiare adenomateuze polyposis coli (FAP)	APC	6	9	36	108
Achondroplasie	FGFR3	0	0	3	5
Alagille syndroom	JAG1	0	0	1	2
Albright hereditaire osteodystrofie	GNAS	0	0	1	2
Amyotrofe laterale sclerose/frontotemporale dementie (ALS/FTD) directe test	C9ORF72	2	2	4	12
Amyotrofe laterale sclerose/frontotemporale dementie (ALS/FTD) exclusietest	C9ORF72	1	1	3	7
Andersen-Tawil syndroom	KCNJ2	1	1	2	6
Aniridie	PAX6	0	0	2	5
Ankyloblepharon-ectodermal defects-cleft lip/palate (AEC)	TP63	0	0	1	1
Aritmogene rechterventrikel dysplasie (ARVD)	PKP2	0	0	1	1
Autosomaal dominante polycysteuze nierziekte type 1 (ADPKD1)	PKD1	5	6	12	33
Autosomaal dominante polycysteuze nierziekte type 1 (ADPKD1) en Robertsoniaanse translocatie (13;14)	PKD1	1	1	1	1
Bardet-Biedl syndroom	BBS5	1	1	1	1
Beals syndroom	FBN2	0	0	1	1
Benigne familiaire neonatale convulsies	KCNQ2	0	0	1	1
Branchio-oto-renaal (BOR) syndroom	EYA1	2	2	3	9
Brooke-Spiegler syndroom	CYLD1	1	2	1	3
CADASIL, directe test	NOTCH3	3	4	15	34
CADASIL, exclusietest	NOTCH3	1	1	1	2
Cerebrale caverneuze malformaties (CCM)	KRIT1	0	0	1	5
Cherubisme	SH3BP2	0	0	1	3
Congenitaal centraal hypoventilatie syndroom	PHOX2B	0	0	1	1
Congenitale hartafwijking/heterotaxie	GATA6	1	2	2	5
Congenitale myopathie	BICD2	1	1	1	3
Cowden syndroom	PTEN	0	0	4	12
Crouzon syndroom	FGFR2	0	0	2	5
Cutane leiomyomatose renaal cel carcinoom	FH	0	0	1	4
Cutis Laxa	ELN	0	0	1	1
Dilaterende cardiomyopathie	DES/PLN/ MYH7	4	6	6	12
Doofheid	KCNQ4	0	0	1	2
Dunnigan syndroom	LMNA	0	0	2	7

PGD-methode en indicatie naar erfmodus	Gen	Totaal aantal paren 2019	Totaal aantal behandelingen gestart 2019	Totaal aantal paren t/m 2019	Totaal aantal behandelingen t/m 2019
Dyskeratosis congenita	TERC1	0	0	2	6
Ectodermale dysplasie ectrodactylie clefting (EEC) syndroom / split hand foot malformation type 4	TP63	0	0	3	5
Ehlers Danlos syndroom type 1	COL5A1	2	4	2	4
Ehlers Danlos syndroom type 4	COL3A1	1	1	2	3
Erfelijke darmkanker, non polyposis (HNPCC)	MSH2/PMS2 MSH6/MLH1	7	10	16	36
Erfelijke maagkanker	CDH1	2	2	8	27
Familiaire amyloïd polyneuropathie (FAP)	TTR	1	1	1	6
Familiaire atypische multipele mole melanoma (FAMMM)	CDKN2A	1	1	6	13
Focale epilepsie	DEPDC5	0	0	1	1
Focale segmentale glomerulosclerosis (FSGS) type 5	INF2	1	3	3	8
Frontotemporale dementie (FTD), directe test	TAU	0	0	2	5
Frontotemporale dementie (FTD), exclusietest	TAU	0	0	1	3
Frontotemporale dementie (FTD), exclusietest	GRN	1	2	1	2
Gorlin syndroom	PTCH1	4	5	6	7
Hereditair angio-oedeem type 1	SERPING1	2	3	2	3
Hereditaire cerebrale hemorrhage met amyloidose-Dutch type (HCHWA-D)/ preseniele dementie	APP	3	4	9	25
Hereditair lymfoedeem type 1A	FLT4	1	2	1	2
Hereditaire motore en sensore neuropathie (HMSN)	PMP22/NEFL	4	5	12	25
Hereditaire motore en sensore neuropathie (HMSN1b)	MPZ	0	0	1	2
Hereditaire motore en sensore neuropathie (HMSN2)	MFN2	2	3	3	5
Hereditaire multipele exostosen - multipele osteochondromen type 1/2 (HME/MO1/2)	EXT1/EXT2	3	4	12	27
Hereditaire multipele exostosen type 1 (HME1) en retinitis pigmentosa (XL)	EXT1 + RP2	0	0	1	1
Holoprosencephalie	SHH	1	1	3	7
Holt Oram syndroom	TBX5	0	0	5	7
Hypertrofe cardiomyopathie	TNNT2	1	1	1	1
Hypochondroplasie	FGFR3	0	0	1	3
Idiopathische longfibrose	SFTPA2	1	1	1	1
Juveniele polyposis coli	SMAD4	0	0	1	1
Kegelstaafdystrofie	GUCY2D	1	1	2	3
Larsen syndroom	FLNB	1	1	1	5
Li-Fraumeni syndroom	TP53	2	3	7	19
Limb-mammary syndrome	TP63	1	1	1	4
Muenke syndroom	FGFR3	1	2	3	10
Multipele epifysaire dysplasie	COL9A3	1	1	1	2
Multipele endocriene neoplasie type 2A (MEN2A)	RET	0	0	1	1
Multipele endocriene neoplasia type 1 (MEN1)	MEN1	1	1	2	5
Myopathie, distale type 1	MYH7	3	4	3	4
Myoclonus dystonie	SGCE	0	0	1	1
Nail-patella syndroom	LMX1B	0	0	2	4
Nemaline myopathie	ACTA1	0	0	2	4
Neurofibromatose type 2 (NF2)	NF2	0	0	1	3
Non-compactie cardiomyopathie	MYH7	1	2	1	2
Noonan syndroom	PTPN11/ SOS1/NRAS	1	1	5	12

PGD-methode en indicatie naar erfmodus	Gen	Totaal aantal paren 2019	Totaal aantal behandelingen gestart 2019	Totaal aantal paren t/m 2019	Totaal aantal behandelingen t/m 2019
Noonan syndroom en Robertsoniaanse translocatie (13;22)	PTPN11	1	1	1	1
Oculodentodigital dysplasia (ODDD)	GJA1	0	0	2	3
Opticus atrofie	OPA1	1	2	2	6
Osteogenesis Imperfecta type 1/3 (OI1/3)	COL1A1/ COL1A2	7	11	12	41
Paragangliomen	SDHB	0	0	2	3
Peutz Jeghers syndroom	STK11	0	0	4	13
Popliteal pterygium syndroom (PPS)	IRF6	0	0	1	1
Porencephalie	COL4A1	0	0	2	2
Porencephalie en Peutz Jeghers syndroom	COL4A1 + STK11	0	0	1	3
Pulmonale hypertensie	BMPR2	1	1	1	2
Pityriasis rubra pilaris	CARD14	1	1	1	1
Renale hypoplasie	PAX2	0	0	1	1
Retinitis pigmentosa	PRPF31/RP1	1	1	2	2
Retinoblastoom	RB1	1	1	6	12
Retinoblastoom en erfelijke borst- en eierstokkanker	RB1+ BRCA2	0	0	1	3
Rieger syndroom	PITX2	0	0	1	1
Saethre Chotzen syndroom	TWIST1	0	0	2	5
Schwannomatose	SMARCB1	0	0	1	5
Spastische paraplegie type 3A (SPG3A)	ATL1	0	0	1	3
Spastische paraplegie type 4 (SPG4)	SPAST	3	4	6	20
Spinocerebellaire ataxie type 1 (SCA1)	ATXN1	1	1	2	2
Spinocerebellaire ataxie type 2 (SCA2)	ATXN2	1	1	1	6
Spinocerebellaire ataxie type 3 (SCA3)	ATXN3	3	5	22	72
Spinocerebellaire ataxie type 17 (SCA17)	TBP	0	0	1	3
Stickler syndroom	COL2A1	1	1	2	4
Treacher Collins syndroom	TCOF1	0	0	3	9
Trichorhinophalangeal syndroom type 1	TRPS1	1	2	1	2
Tubereuze sclerose complex type 1/2 (TSC1/2)	TSC1/TSC2	1	1	16	38
Von Hippel Lindau syndroom	VHL	0	0	4	11
Warts hypogammaglobulinemia infections myelokathexis (WHIM)	CXCR4	0	0	1	3
Wilms tumor	WT1	0	0	1	1
Ziekte van Darrier	ATP2A2	0	0	1	3
Ziekte van Hirschsprung	RET	0	0	2	5
Autosomaal recessief		**45**	**59**	**278**	**565**
Cystische fibrose (CF)	CFTR	14	16	82	172
Spinale spieratrofie type 1/2 (SMA1/2)	SMN1	3	3	48	97
Spinale spieratrofie (SMA) en ataxia oculomotore apraxie (AOA)	SMN1 + APTX	1	1	1	3
Achromatopsie	CNGB3	0	0	2	4
Adrenogenitaal syndroom	CYP21A2	1	2	5	8
Aicardi Goutieres syndroom	RNAseH2C	0	0	1	4
Alpers syndroom	POLG	1	2	3	5
Alpers syndroom en MELAS m.3243A>G	POLG + mt.TL1	0	0	1	2
Alpha-1-antitrypsine deficiëntie	Serpina 1	0	0	1	1

PGD-methode en indicatie naar erfmodus	Gen	Totaal aantal paren 2019	Totaal aantal behandelingen gestart 2019	Totaal aantal paren t/m 2019	Totaal aantal behandelingen t/m 2019
Autosomaal recessieve polycysteuze nierziekte (ARPKD)	PKHD1	0	0	2	4
Benigne recurrente intrahepatische cholestase (BRIC)	ATP8B1	0	0	1	2
Beta-thalassemie/sikkelcel anemie	HBB	1	1	9	14
Carey-Fineman-Ziter syndrome	TMEM8C	1	1	1	1
Carnitine acylcarnitine translocase deficiëntie	CACT	0	0	1	3
Combined oxidative phosphorylationd deficiency 7 (COXPD7)	C12orf65	0	0	1	1
Congenitaal cataract, gehoorverlies en neurodegeneratie (CCHLND)	SLC33A1	0	0	1	2
Congenital disorder of deglycosylation	NGLY1	0	0	1	3
Congenital disorder of glycosylation type 1a (CDG1a)	PMM2	1	2	3	10
Congenital disorder of glycosylation type 1c (CDG1c)	ALG6	0	0	2	2
Congenitale ichtyosis	ALOX/TGM1	0	0	5	5
Congenitaal myasthenie syndroom (CMS16)	SCN4A	0	0	1	2
Congenitale merosine negatieve spierdystrofie	LAMA2	0	0	1	5
Congenitale slechthorendheid	GJB2	1	1	5	8
Crigler Naijar syndroom type 1	UGT1A1	0	0	1	1
Desbuquois dysplasie	CANT1	0	0	2	5
Dilaterende cardiomyopathie (DCM)	MYL2	0	0	1	2
Ehlers-Danlos type VIb	CHST14	0	0	1	2
Ellis van Creveld syndroom	EVC	0	0	2	5
Epidermolysis bullosa dystrophica	COL7A1	0	0	2	5
Epilepsie, gehoorverlies en mentale retardatie syndroom (EHLMRS)	SPATA5	1	4	1	7
Epileptische encephalopathie vroeg infantiel type 25 (EIEE25)	SLC13A5	1	1	1	4
Familiaire hemofagocytische lymfohistiocytose type 3	MUNC13.4	0	0	1	3
Fanconi anemie	FANCF	0	0	1	1
Gangliosidose type 1	GLB1	0	0	1	3
Glycogeen stapelingsziekte type 1a	G6PC	0	0	2	2
Glycogeen stapelingsziekte type 1b	G6PT1	0	0	1	3
Hurler syndroom	IDUA	1	1	1	1
Hyperinsulinemische hypoglycemia	ABCC	0	0	1	1
Hypotonie infantiele met psychomotore retardatie en karakteristiek gelaat type 3	TBCK	1	1	1	1
Hypotonie infantiele met psychomotore retardatie en karakteristiek gelaat type 1	NALCN	1	2	1	3
Joubert syndroom	C5ORF42/ CEP290/ TCTN	0	0	3	4
Leber congenitale amaurosis	CEP290	2	2	3	5
Leigh syndroom	NDUFS4	0	0	1	3
Lethaal congenitaal contractuur syndroom type 10	NEK9	1	1	1	1
Marinesco Sjögren syndroom	SIL1	0	0	1	2
Medium Chain Deficiency of Acyl-CoA dehydrogenase (MCADD)	ACADM	1	2	2	4
Mentale retardatie type 58	ELP2	1	1	1	1
Metachromatische leukodystrofie	ARSA	0	0	2	5
Microcephalie osteoplastische primordiale dwerggroei	RNU4ATAC/ PCNT	0	0	2	4
Microvillus inclusieziekte	MYO5B	0	0	1	1
Molybdeen cofactor deficiëntie	MOCS1	0	0	1	1
Mucolipidose type 2	GNPTAB	0	0	1	3
Multipele congenitale afwijkingen	CLPB	0	0	1	2
Muscle eye brain disease (MEB)	POMGnT1	0	0	1	4

PGD-methode en indicatie naar erfmodus	Gen	Totaal aantal paren 2019	Totaal aantal behandelingen gestart 2019	Totaal aantal paren t/m 2019	Totaal aantal behandelingen t/m 2019
Nefronoftisis type 1	NPHP1	1	4	1	4
Niemann Pick syndroom	SMPD1/NPC1	0	0	2	2
Non ketotische hyperglycemie	GLDC	0	0	1	4
Oculocutaan albinisme type 1a	TYR	0	0	1	5
Osteogenesis Imperfecta type 2 (OI2)	CRTAP	0	0	1	2
Osteogenesis Imperfecta type 3 (OI3)	LEPRE1/P3H1	1	1	2	3
Peters Plus syndroom	B3GALTL	1	2	1	3
Phenylketonurie (PKU)	PAH	1	1	4	11
Pontocerebellaire hypoplasie type 2 (PCH2)	TSEN54	3	3	8	15
Pontocerebellaire hypoplasie type 2 (PCH2)	TSEN34/54	1	1	1	1
Rhabdomyolyse	LPIN1	0	0	1	2
Rigiditeit en multifocaal seizure syndroom (RMFSL)	BRAT1	0	0	1	2
Sanfilippo syndroom type B	NAGLU	0	0	1	3
Sensenbrenner syndroom	IFT43	0	0	1	2
Smith-Lemli-Opitz syndroom	DHCR7	0	0	3	7
Thrombocytopenia Absent Radius (TAR) syndroom	RBM8A	0	0	1	2
Tyrosine hydroxylase deficiëntie	TH	0	0	1	1
Usher syndroom	USH2A	2	2	3	4
VICI syndroom	EPG5	0	0	4	8
Walker-Warburg syndroom	FKRP	0	0	1	3
Walker-Warburg syndroom	ISPD	1	1	1	4
Wolcott-Rallison syndroom	EIF2AK3	0	0	1	2
Zeer lange keten co-enzym A dehydrogenase (VLCAD)	ACADVL	0	0	1	1
Zellweger syndroom	PEX1	0	0	3	6
Ziekte van Gaucher	GBA	0	0	1	1
Ziekte van Krabbe	GALC	0	0	4	7
Ziekte van Pompe	GAA	0	0	4	6
Ziekte van Sandhoff	HEXB	0	0	2	3
Ziekte van Tay-Sachs	HEXA	0	0	1	2
Ziekte van Wilson	ATP7B	0	0	1	2
X-gebonden (mutatiedetectie)		**51**	**71**	**191**	**426**
Fragiele-X syndroom	FMR1	11	18	69	155
Duchenne/Becker spierdystrofie	DMD	7	8	29	75
Hemofilie A	F8	13	18	25	48
Alport syndroom	COL4A5	2	3	10	22
Adrenoleucodystrofie (ALD)	ABCD1	1	1	6	13
Incontinentia pigmenti	IKBKG	1	1	5	10
Retinitis pigmentosa	RPGR/RP1/RP2	0	0	5	18
Agammaglobulinemie	BTK	0	0	1	3
Chronisch granulomateuze (CGD)	CYBB	1	1	2	4
Congenitale bijnierhypoplasie	DAX1	0	0	1	3
Congenitale hartafwijking/heterotaxie	ZIC3	0	0	1	3
Cornelia de Lange syndroom	SMC1A	0	0	1	3
Ectodermale dysplasie	EDA	1	2	1	2
Hemofilie B	F9	0	0	2	4

PGD-methode en indicatie naar erfmodus	Gen	Totaal aantal paren 2019	Totaal aantal behandelingen gestart 2019	Totaal aantal paren t/m 2019	Totaal aantal behandelingen t/m 2019
Hereditaire motore en sensore neuropathie (XL HMSN)	GJB1	1	1	2	2
Leri-Weil dyschondrosteosis	SHOX	1	2	2	4
Lissencephalie	DCX	0	0	1	1
Lujan-Frijns syndroom	MED12	1	2	3	7
Lujan-Frijns syndroom en erfelijke borst- en eierstokkanker	MED12 + BRCA2	0	0	1	1
Lymfangioproliferatieve ziekte	SH2D1A	0	0	2	3
Mentale retardatie (Claes Jensen type)	KDM5C	1	1	1	1
Oculo-facio-cardio-dental (OFCD) syndroom	BCOR	2	3	2	4
Ogden syndroom	NAA10	0	0	1	1
Pelizaeus Merzbacher syndroom	PLP1	0	0	3	6
Periventriculaire nodulaire heterotopie	FLN1	0	0	1	1
Retinoschisis	RS1	2	2	3	6
Rett syndroom	MECP2	0	0	1	4
Severe combined immunodeficiency (SCID)	IL2RG	1	1	1	4
Simpson Golabi Behmel syndroom	GPC3	0	0	1	3
Ziekte van Fabry	GLA	3	5	4	9
Ziekte van Kennedy	AR	1	1	2	3
Ziekte van Norrie	NDP	0	0	1	2
Ziekte van Menkes	ATP7A	1	1	1	1
Mitochondrieel (mutatiedetectie)		**4**	**5**	**20**	**43**
Leigh (m.8993C>T/G)	mt-ATP6	0	0	2	4
Leigh (m.14487T>C)	mt-ND6	0	0	1	2
Leigh (m.9176T>C)	mt-ATP6	0	0	1	2
MELAS m.3243A>G	mt-TL1	3	4	13	31
MELAS m.3243A>G en erfelijke borst- en eierstokkanker	mt-TL1 + BRCA2	0	0	1	2
MELAS en lateral meningocele syndrome	mt.TL1 + NOTCH3	1	1	1	1
MERRF m.8344A>G	mt-TK	0	0	1	1
Totaal PCR		**346**	**476**	**1482**	**3413**

NGS

Autosomaal dominant		**2**	**2**	**2**	**2**
Dunnevezelneuropathie	SCN9A	1	1	1	1
Waardenburg syndroom type 1	PAX3	1	1	1	1
Autosomaal recessief		**1**	**1**	**1**	**1**
Cystische fibrose (CF)	CFTR	1	1	1	1
Totaal NGS		**3**	**3**	**3**	**3**
Totaal monogene aandoeningen (PCR en NGS)		**349**	**479**	**1485**	**3416**

Geslachtsbepaling en chromosomale afwijkingen

FISH

PGD-methode en indicatie naar erfmodus	Gen	Totaal aantal paren 2019	Totaal aantal behandelingen gestart 2019	Totaal aantal paren t/m 2019	Totaal aantal behandelingen t/m 2019
X-gebonden (geslachtsbepaling)		**11**	**15**	**154**	**313**
Hemophilie A/B		0	0	34	66
Duchenne/Becker spierdystrofie		1	1	25	53
Androgeen ongevoeligheidssyndroom		1	1	6	13
Adrenoleucodystrofie (ALD)		1	1	8	14
Agammaglobulinemie		0	0	3	7
Alport syndroom		1	1	7	10
Barth syndroom		0	0	1	1
Chondrodysplasia punctata		1	2	1	2
Chorioideremie		0	0	5	7
Chronisch granulomateuze ziekte (CGD)		0	0	1	5
Coffin Lowry syndroom		0	0	1	2
Early infantile epileptic encefalopathy type 9		0	0	1	3
Ectodermale dysplasie		0	0	1	1
FG-syndroom		0	0	2	5
Hereditaire motore en sensore neuropathie (XL HMSN)		2	3	3	6
Hunter syndroom		0	0	2	3
Hydrocephalie		0	0	4	9
Hyper IGM syndroom		1	2	1	2
Hypophosphatemische rachitis		0	0	2	2
Incontinentia pigmenti		0	0	1	1
Kegelstaafdystrofie		0	0	1	3
Lenz syndroom		0	0	1	4
Leri Weill dyschondrosteosis		0	0	1	1
Lesch Nyhan syndroom		0	0	3	3
Lowe syndroom		0	0	2	8
Lujan Frijns syndroom		0	0	1	1
Lymphoproliferatieve ziekte		0	0	3	7
Menkes syndroom		0	0	1	9
Mentale retardatie		2	3	4	7
Mentale retardatie met groeihormoondeficiëntie		0	0	1	2
Mohr-Tranebjaerg syndroom		0	0	1	2
Multipele congenitale afwijkingen		0	0	1	2
Myotubulaire myopathie		0	0	2	4
Nefrogene diabetes insipidus		0	0	2	7
Ohdo syndroom		0	0	1	2
Opitz sydroom		0	0	1	3
Pelizaeus Merzbacher syndroom		0	0	1	1
Retinitis pigmentosa (RP2/RP3)		0	0	3	5
Retinoschisis		0	0	2	3
Severe combined immunodeficiency (SCID)		0	0	4	8
Simpson Golabi Behmel syndroom		0	0	3	8

PGD-methode en indicatie naar erfmodus	Gen	Totaal aantal paren 2019	Totaal aantal behandelingen gestart 2019	Totaal aantal paren t/m 2019	Totaal aantal behandelingen t/m 2019
Spinocerebellaire ataxia		0	0	1	3
Spondylo epimetafysaire dyplasie (SEMD)		0	0	2	3
Ziekte van Fabry		1	1	2	2
Ziekte van Norrie		0	0	1	3
Autosomaal dominant (geslachtsbepaling)		**0**	**0**	**1**	**1**
Erfelijke borst- en eierstokkanker (BRCA1)		0	0	1	1
Mitochondrieel (geslachtsbepaling)		**0**	**0**	**4**	**10**
Leber hereditaire opticus neuropathie (LHON)		0	0	4	10

FISH

Chromosomale afwijkingen		**6**	**10**	**429**	**792**
Reciproke translocatie		3	4	286	523
Robertsoniaanse translocatie		0	0	99	183
Dubbele indicatie chromosomaal		0	0	3	5
Dubbele indicatie deletie/monogene aandoening (DM1)		1	2	0	2
Deletie		2	4	22	51
Inversie		0	0	11	16
Insertie		0	0	4	6
Complexe chromosomale afwijking		0	0	1	2
Mozaïek Turner syndroom		0	0	2	2
Recidiverende trisomie 21		0	0	1	2
Totaal FISH		**17**	**25**	**588**	**1116**

Array

Chromosomale afwijkingen		**0**	**0**	**238**	**345**
Reciproke translocatie		0	0	0	0
Robertsoniaanse translocatie		0	0	0	0
Dubbele indicatie chromosomaal		0	0	0	0
Deletie		0	0	0	0
Inversie		0	0	0	0
Insertie		0	0	0	0
Recidiverende trisomie		0	0	0	0
Totaal array		**0**	**0**	**238**	**345**

NGS-VeriSeq

Chromosomale afwijkingen		**89**	**119**	**60**	**160**
Reciproke translocatie		51	71	33	97
Robertsoniaanse translocatie		25	34	19	45
Dubbele indicatie chromosomaal		1	1	0	1
Dubbele indicatie translocatie en monogene aandoening (NF1)		3	3	3	4
Inversie		5	6	2	8
Insertie				1	1

INHOUD

PGD-methode en indicatie naar erfmodus	Gen	Totaal aantal paren 2019	Totaal aantal behandelingen gestart 2019	Totaal aantal paren t/m 2019	Totaal aantal behandelingen t/m 2019
Recidiverende trisomie/mozaïek trisomie		3	3	2	3
Complexe chromosomale afwijking		1	1	0	1
Totaal chromosomale afwijkingen		**95**	**129**	**727**	**1297**
Totaal geslachtsbepaling en chromosomale afwijkingen (FISH, array en NGS-VeriSeq)		**106**	**144**	**886**	**1621**
Totaal alle indicaties		**452**	**623**	**2371**	**5037**

Internationale samenwerking

“Invloed uitoefenen op beleid én kwaliteitsbevordering op Europese schaal”

“Snel op de hoogte van internationale ontwikkelingen, een enorm netwerk en de beschikbaarheid van data. Dat zijn kort samengevat de belangrijkste voordelen van samenwerking in het internationale netwerk ESHRE. Plus natuurlijk de mogelijkheid om zelf invloed uit te oefenen op beleidsvorming rond PGD en de kwalitatieve uitvoering van PGD in de praktijk”, zegt Edith Coonen, klinisch embryoloog in het Maastricht UMC+ en lid van het hoofdbestuur van ESHRE. Van 2016-2018 was zij voorzitter van het PGD-consortium, dat deel uitmaakt van ESHRE.

ESHRE staat voor European Society of Human Reproduction and Embryology, opgericht in 1985 om de studie en onderzoek op het gebied van menselijke reproductie te erkennen en aan te moedigen. “Toen in 1990 de eerste rapporten over PGD verschenen, is ESHRE daar direct op ingesprongen. In 1996 is het ESHRE PGD-consortium opgericht, mede op initiatief van Joep Geraedts, emeritus hoogleraar genetica en celbiologie, destijds afdelingshoofd Klinische Genetica MUMC+. ‘Maastricht’ heeft sindsdien altijd een actieve rol gespeeld, zowel in het PGD-consortium als binnen ESHRE. Dat heeft zo zijn voordelen. We zijn altijd als een van de eersten op de hoogte van nieuwe, internationale ontwikkelingen. We hebben de beschikking over kennis en ervaringen van andere centra in vergelijkbare landen of in landen die in de positie verkeren waar wij naar toe willen. ESHRE levert bovendien een enorm netwerk op wat ervoor zorgt dat we gemakkelijk op elkaar afstappen als zich bepaalde kennislacunes of vraagstukken voordoen. Het MUMC+ profileert zich – terecht – als een academisch centrum dat voorop loopt in de PGD en de reproductieve genetica. Die positie geeft ons een stem in hoe het vakgebied zich ontwikkelt en maakt ons een gewaardeerde gesprekspartner voor nationale en internationale beleidsmakers.”

Good practice recommendations

Binnen ESHRE werken wetenschappers samen aan publicaties. Een onderwerp dat de laatste jaren in de belangstelling stond, was de implementatie van innovatieve technieken binnen de PGD. Edith: “Eén van de kerndoelen van ESHRE is het ontwikkelen en publiceren van referentiedocumenten die bijdragen aan de best mogelijke zorg voor patiënten in de reproductieve geneeskunde.” Onlangs zijn vier nieuwe ‘good practice recommendations’ (GPR’s) verschenen voor PGD: algemene richtlijnen (organisatie van de PGD-zorg voor verschillende indicaties), biopsie, PGD voor monogene aandoeningen (o.a. taaislijmziekte of ziekte van Huntington) en PGD voor chromosomale afwijkingen. Bij drie van de vier GPR’s was Maastricht betrokken. Dat is relevant, want door mee te schrijven aan de richtlijnen, kunnen we bijdragen aan de inhoud ervan. De GPR’s bieden een kwaliteitsstandaard die weliswaar niet verplicht kan worden opgelegd, maar in de praktijk toch fungeert als een ‘keurmerk’. Ook, of misschien wel vooral, voor commerciële partijen in het buitenland. In Nederland is commerciële PGD overigens niet toegestaan en heeft alleen het Maastricht UMC+ een vergunning.”

BRUMASTRA

Naast ESHRE werkt Maastricht (PGD Nederland) samen in een kleinschaliger internationaal verband, BRUMASTRA. Edith: “Dat staat voor Brussel, Maastricht en Straatsburg. Deze unieke samenwerking is 25 jaar geleden ontstaan. PGD bevond zich nog in de pioniersfase en het idee was zoveel mogelijk met elkaar te delen. De hoogleraren Joep Geraedts en Hans Evers kenden hun collega’s in Brussel goed en er was een groot onderling vertrouwen. Zo ontstond BRUMA. Het doel was successen en

"Ik vind het fantastisch om betrokken te zijn bij beleidsvorming en kwaliteitsbevordering van PGD."

ontwikkelingen te delen, maar zeker ook fouten en mislukkingen om herhaling te voorkomen. In een later stadium sloot het PGD-centrum uit Straatsburg aan. We komen tegenwoordig één keer per jaar bij elkaar om bij te praten, terug te kijken, plannen te maken voor de toekomst van PGD en hoe daar te komen. Ook bespreken we nieuwe technieken, voor welke aandoeningen die wel/niet geschikt zijn, de communicatie hierover met patiënten etc. Alle betrokkenen vinden dat ongelooflijk waardevol."

Kwaliteitsbewaking

Edith is ook actief in GENQA, een Europese organisatie die zich bezighoudt met kwaliteitsbewaking voor medisch diagnostische centra. "Ik heb PGD-testschema's medeontwikkeld en beoordeel de inzendingen van de deelnemende laboratoria. Daarbij gaat de aandacht onder meer uit naar de competentie van het lab, maar ook naar zaken als het opstellen van een goed rapport; wat moet daar in staan, hoe kan informatie het beste gedeeld worden etc. GENQA maakt weer gebruik van de GPR's die door ESHRE worden opgesteld. Zo is de cirkel rond", lacht Edith. "Ik vind het fantastisch om op deze manier betrokken te zijn bij de beleidsvorming en kwaliteitsbevordering van PGD. Daarnaast werk ik ook nog in de ivf- en PGD-praktijk en houd ik mij bezig met opleiden van zorgprofessionals en studenten, de specialisten van de toekomst. Juist die combinatie maakt dat ik de mooiste baan van de wereld heb."

Tabel 6 PGD Nederland: Gestarte PGD-behandelingen en zwangerschapspercentages in 2019 en 2018

	PCR 2019	NGS-M 2019	Array* 2019	NGS-SR 2019	FISH 2019	Totaal 2019	Totaal 2018
Gestarte cyclus	470	3	nvt	117	25	**615**	549
Cycli met blastomeerbiopsie (dag 3)							
Eicelpunctie	359	nvt	nvt	86	22	**467**	427
Cyclus met analyse	352			83	21	**456**	413
Cyclus met verse embryotransfer	274			nvt	13	**287**	299
Doorgaande zwangerschap > 12 weken na verse embryotransfer	84				4	**88**	93
Percentage doorgaande zwangerschap > 12 weken na verse embryotransfer per eicelpunctie	23,4%				18,2%	**18,8%**	21,8%
Percentage doorgaande zwangerschap > 12 weken na verse embryotransfer per embryotransfer	30,7%				30,8%	**30,7%**	31,1%
Dooicycli embryo's ingevroren na analyse blastomeerbiopsie (dag 3)							
Gestarte dooicyclus*	214	nvt	10	88	6	**318**	253
Cyclus met frozen embryotransfer	184		10	63	4	**261**	223
Doorgaande zwangerschap > 12 weken na frozen embryotransfer	33		1	12	0	**46**	45
Percentage doorgaande zwangerschap > 12 weken na frozen embryotransfer per embryotransfer	17,9%		10,0%	19,0%	0,0%	**17,6%**	20,2%
Cycli met trophectoderm (TE-biopsie) (dag 5/dag 6)							
Eicelpunctie	67	2	nvt	18	nvt	**87**	69
Cyclus met analyse	70	1		18		**89**	70
Gestarte dooicyclus*	106	0		16		**122**	92
Embryotransfer in een dooicyclus na TE-biopsie	104			19		**123**	90
Doorgaande zwangerschap > 12 weken na TE frozen embryotransfer	24			8		**32**	24
Percentage doorgaande zwangerschap > 12 weken na TE frozen embryotransfer per embryotransfer	23,1%			42,1%		**26,0%**	26,7%

* De patiënten met een dooicyclus zijn niet per definitie dezelfde personen als die met een eicelpunctie in datzelfde jaar.

Tabel 7 MUMC+: Gestarte PGD-behandelingen en zwangerschapspercentages in 2019

	PCR 2019	NGS-M 2019	NGS-SR 2019	FISH 2019	Totaal 2019	Totaal 2018
Gestarte cyclus	138	3	36	11	**188**	159
Cycli met blastomeerbiopsie (dag 3)* **						
Eicelpunctie	51	nvt	10	8	**69**	78
Cyclus met analyse	49		10	7	**66**	78
Cyclus met verse embryotransfer	34		nvt	4	**38**	50
Doorgaande zwangerschap > 12 weken na verse embryotransfer	8			0	**8**	10
Percentage doorgaande zwangerschap > 12 weken na verse embryotransfer per eicelpunctie	15,7%			0,0%	**11,6%**	12,8%
Percentage doorgaande zwangerschap > 12 weken na verse embryotransfer per embryotransfer	23,5%			0,0%	**21,1%**	20,0%
Dooicycli embryo's ingevroren na analyse blastomeerbiopsie (dag 3)						
Gestarte dooicyclus*	36	nvt	4	1	**41**	49
Cyclus met frozen embryotransfer	36		4	0	**40**	47
Doorgaande zwangerschap > 12 weken na frozen embryotransfer	6		1	0	**7**	10
Percentage doorgaande zwangerschap > 12 weken na frozen embryotransfer per embryotransfer	16,7%		25,0%		**17,5%**	21,3%
Cycli met trophectoderm (TE) biopsie (dag 5/dag 6)**						
Eicelpunctie	67	2	18	nvt	**87**	68
Cyclus met analyse	67	1	18		**86**	66
Gestarte dooicyclus*	106	0	16		**122**	88
Embryotransfer in een dooicyclus na TE-biopsie	104	0	19		**123**	87
Doorgaande zwangerschap > 12 weken na TE-embryotransfer	24	0	8		**32**	22
Percentage doorgaande zwangerschap > 12 weken na TE-embryotransfer per embryotransfer	23,1%	0,0%	42,1%		**26,0%**	25,3%

* De patiënten met een dooicyclus zijn niet per definitie dezelfde personen als die met een eicelpunctie in datzelfde jaar.

** Een cyclus met TE-biopsie gaat altijd gepaard met embryo-cryopreservatie.

*** Met uitzondering van de FISH-cycli zijn deze cycli uitgevoerd met een dag 3-biopsie, omdat niet werd voldaan aan de criteria voor dag 5-biopsie. Dit zijn dus patiënten met een minder goede prognose.

Tabel 8 UMCU: Gestarte PGD-behandelingen en zwangerschapspercentages in 2019

	PCR 2019	NGS-M 2019	NGS-SR 2019	Array* 2019	FISH 2019	Totaal 2019	Totaal 2018
Gestarte cyclus	172	0	47		14	**233**	212
Cycli met blastomeerbiopsie (dag 3)							
Eicelpunctie	162	nvt	44		14	**220**	194
Cyclus met analyse	159		41		14	**214**	184
Cyclus met verse embryotransfer	117		nvt		9	**126**	126
Doorgaande zwangerschap > 12 weken na verse embryotransfer	40				4	**44**	48
Percentage doorgaande zwangerschap > 12 weken na verse embryotransfer per eicelpunctie	24,7%				28,6%	**20,0%**	24,7%
Percentage doorgaande zwangerschap > 12 weken na verse embryotransfer per embryotransfer	34,2%				44,4%	**34,9%**	38,1%
Dooicycli embryo's ingevroren na analyse blastomeerbiopsie (dag 3)							
Gestarte dooicyclus*	81	nvt	40	7	5	**133**	111
Cyclus met frozen embryotransfer	63		26	7	4	**100**	97
Doorgaande zwangerschap > 12 weken na frozen embryotransfer	14		7	1	0	**22**	22
Percentage doorgaande zwangerschap > 12 weken na frozen embryotransfer per embryotransfer	22,2%		26,9%	14,3%	0,0%	**22,0%**	22,7%
Cycli met trophectodermbiopsie (TE-biopsie) (dag 5/dag 6)							
Eicelpunctie							
Cyclus met analyse	3					**3**	4
Gestarte dooicyclus*							4
Embryotransfer in een dooicyclus na TE-biopsie							3
Doorgaande zwangerschap > 12 weken na TE-embryotransfer							2
Percentage doorgaande zwangerschap > 12 weken na TE-embryotransfer per embryotransfer							

* De patiënten met een dooicyclus zijn niet per definitie dezelfde personen als die met een eicelpunctie in datzelfde jaar.

Tabel 9 UMCG: Gestarte PGD-behandelingen en zwangerschapspercentages in 2019

	PCR 2019	NGS-M 2019	NGS-SR 2019	Totaal 2019	Totaal 2018
Gestarte cyclus	48		7	**55**	60
Cycli met blastomeerbiopsie (dag 3)					
Eicelpunctie	39	nvt	5	**44**	49
Cyclus met analayse	38		5	**43**	47
Cyclus met verse embryotransfer	29		nvt	**29**	39
Doorgaande zwangerschap > 12 weken na verse embryotransfer	9			**9**	13
Percentage doorgaande zwangerschap > 12 weken na verse embryotransfer per eicelpunctie	23,1%			**20,5%**	26,5%
Percentage doorgaande zwangerschap > 12 weken na verse embryotransfer per embryotransfer	31,0%			**31,0%**	33,3%
Dooicycli embryo's ingevroren na analyse blastomeerbiopsie (dag 3)					
Gestarte dooicyclus*	33		17	**50**	19
Cyclus met frozen embryotransfer	33		17	**50**	18
Doorgaande zwangerschap > 12 weken na frozen embryotransfer	6		1	**7**	1
Percentage doorgaande zwangerschap > 12 weken na frozen embryotransfer per embryotransfer	18,2%		5,9%	**14,0%**	5,6%

* De patiënten met een dooicyclus zijn niet per definitie dezelfde personen als die met een eicelpunctie in datzelfde jaar.

Tabel 10 AUMC: Gestarte PGD-behandelingen en zwangerschapspercentages in 2019

	PCR 2019	NGS-SR 2019	Array* 2019	Totaal 2019	Totaal 2018
Gestarte cyclus	112	27		**139**	118
Cycli met blastomeerbiopsie (dag 3)					
Eicelpunctie	107	26	nvt	**133**	108
Cyclus met analyse	106	26		**132**	104
Cyclus met verse embryotransfer	94	nvt		**94**	84
Doorgaande zwangerschap > 12 weken na verse embryotransfer	27			**27**	22
Percentage doorgaande zwangerschap > 12 weken na verse embryotransfer per eicelpunctie	25,2%			**20,3%**	20,4%
Percentage doorgaande zwangerschap > 12 weken na verse embryotransfer per embryotransfer	28,7%			**28,7%**	26,2%
Dooicycli embryo's ingevroren na analyse blastomeerbiopsie (dag 3)*					
Gestarte dooicyclus	64	27	3	**94**	74
Cyclus met frozen embryotransfer	52	16	3	**71**	61
Doorgaande zwangerschap > 12 weken na frozen embryotransfer	7	3	0	**10**	12
Percentage doorgaande zwangerschap > 12 weken na frozen embryotransfer per embryotransfer	13,5%	18,8%	0,0%	**14,1%**	19,7%

* De patiënten met een dooicyclus zijn niet per definitie dezelfde personen als die met een eicelpunctie in datzelfde jaar.

Tabel 11 Zwangerschappen en geboortes na PGD in 2019 en cumulatief

	MUMC+	UMCU	UMCG	AUMC	PGD NL 2019	PGD NL cumulatief alle jaren
Zwangerschappen						
Positieve zwangerschapstest	64	89	23	50	226	1565
Doorgaande zwangerschap > 12 weken	45	66	16	37	164	1126
Verloop doorgaande zwangerschap > 12 weken						
Zwangerschapsafbreking	1	0	0	0	1	7
Lost to follow-up	0	0	0	0	0	119
Nog zwanger op 1 januari 2020	29	45	12	15	101	191
Bevallingen*	**39**	**65**	**13**	**37**	**154**	**831**
Immatuur (12-24 weken)	0	0	0	0	0	3
Prematuur (24-37 weken)	4	5	3	6	18	114
À terme (> 37 weken)	35	60	10	31	136	715
Geboortes**	**41**	**68**	**15**	**38**	**162**	**900**
Eenling	37	62	11	36	146	767
Tweeling	2	3	2	1	8	62
Drieling	0	0	0	0	0	3
Levendgeboren	**41**	**68**	**15**	**38**	**162**	**896**
Jongen	20	21	4	16	61	409
Meisje	21	47	11	22	101	486
Geslacht onbekend	0	0	0	0	0	1
Doodgeboren						
tussen 12-24 weken	0	0	0	0	0	2
vanaf 24 weken	0	0	0	0	0	2

* Bevalling tussen 1 januari 2019 en 31 december 2019 ontstaan na een behandeling in 2018 of 2019.
** Geboren tussen 1 januari 2019 en 31 december 2019.

Verklaring afkortingen

AD	autosomaal dominant
AR	autosomaal recessief
CH	chromosomale afwijkingen
FISH	fluorescentie-in-situhybridisatie
ICSI	intra cytoplasmatische sperma-injectie
Ivf	in vitro fertilisatie
LIC	landelijke indicatiecommissie PGD
Mt	mitochondriële overerving
NIPT	niet-invasieve prenatale test
NGS	next-generation sequencing
NGS-VeriSeq	een op NGS gebaseerde methode om chromosomale afwijkingen met PGD te testen
PCR	polymerase chain reaction (onderzoek van een enkel gen)
PGD	preïmplantatie genetische diagnostiek
PGS	preïmplantatie genetische screening
TE	trophectoderm (embryobiopsie op de vijfde dag na bevruchting)
TESE	testiculaire sperma-extractie
OPU	ovum pick-up
WES	whole exome sequencing (simultaan onderzoek van genen)
XL	X-chromosoomgebonden aandoeningen
XLD	X-chromosoomgebonden dominante aandoeningen

PGD NEDERLAND

PGD Nederland is een samenwerkingsverband tussen het PGD-centrum van het Maastricht UMC+ en de PGD-transportcentra van het UMC Utrecht, UMC Groningen en Amsterdam UMC.

Samen streven we naar nog betere zorg rondom preïmplantatie genetische diagnostiek en voor meer mensen.