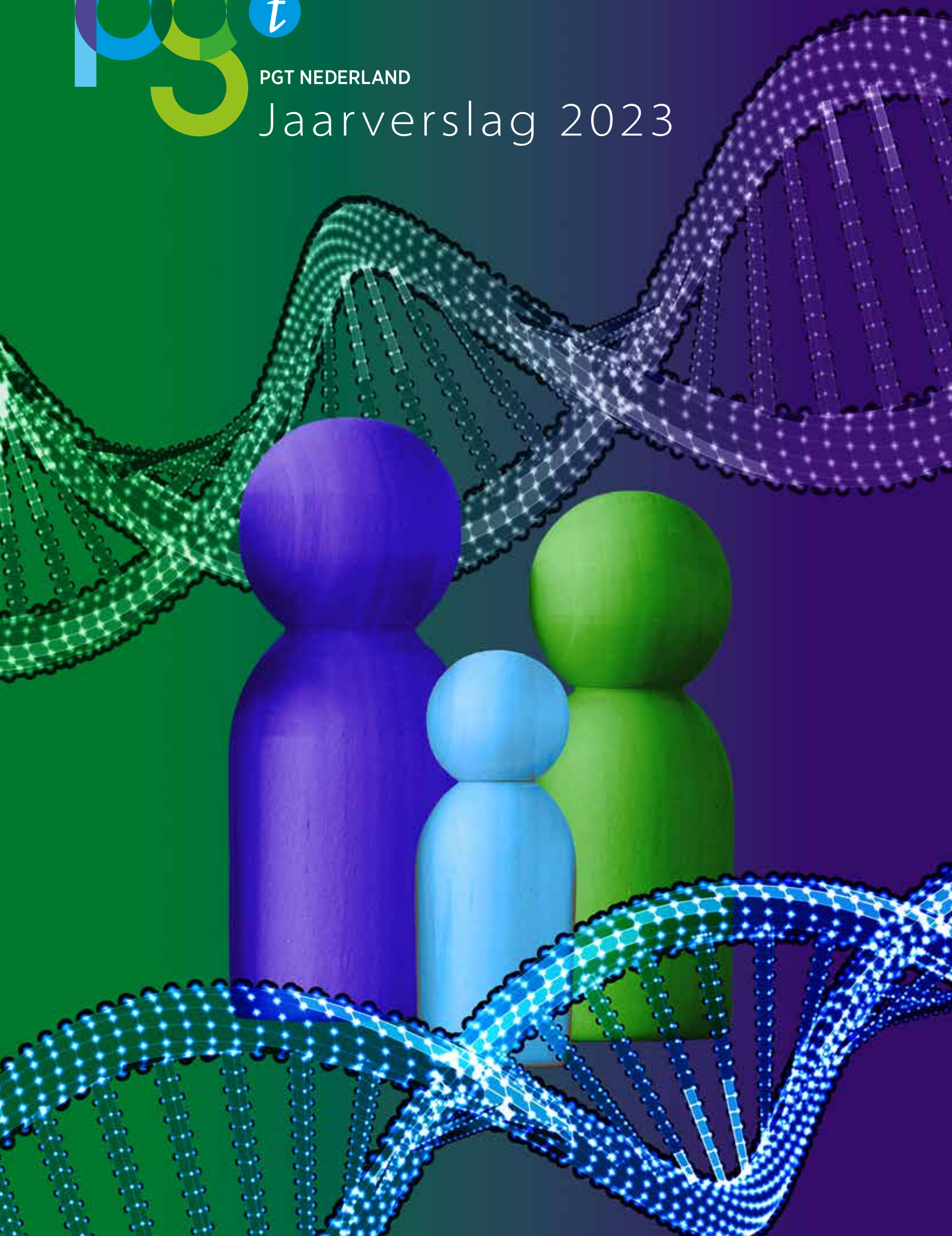




PGT NEDERLAND

Jaarverslag 2023



Colofon

Data

Ineke van Beurden-van der Hamsvoord, *Maastricht UMC+*
Dr. Edith Coonen, *Maastricht UMC+*
Dr. Josien Derhaag, *Maastricht UMC+*
Jos Dreesen, *Maastricht UMC+*
Margo Eijck-Vieversmans, *Maastricht UMC+*
Dr. Elke Klerkx, *Maastricht UMC+*
Mieke Kurvers-Alofs, *Maastricht UMC+*
Dr. Sonja de Munnik, *Maastricht UMC+*
Marjon Ortmans-Ploemen, *Maastricht UMC+*
Dr. Aimée Paulussen, *Maastricht UMC+*
Chris van Uum, *Maastricht UMC+*
Bob Reuters, *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

Dr. Edith Coonen, *Maastricht UMC+*
Drs. Margo van Vlieden, *Mach3 Communicatie*

Tekstredactie

Judith Maszewski, *Maastricht UMC+*

Eindredactie

Dr. Edith Coonen, *Maastricht UMC+*
Judith Maszewski, *Maastricht UMC+*

Vormgeving

Menno Roosjen

Fotografie

Thomas Dobber
Appie Derks
Ivo Vrancken
Marieke van Kessel
Joey Roberts
Adobe Stock

Redactieadres

Maastricht UMC+
Klinische Genetica
Dr. Edith Coonen
Postbus 5800
6202 AZ Maastricht
T: (+31) (0)43 387 58 99
E: edith.coonen@mumc.nl | judith.maszewski@mumc.nl

www.pgtnederland.nl

Inhoud

2	Colofon
5	Voorwoord
6	Interview met Alwin Derijck over buitengewone zorg
11	PGT-aanvragen in 2023
12	<i>Tabel 1</i> In 2023 bij de landelijke indicatiecommissie (LIC) ingediende indicaties, met uitspraak van de LIC en besluit van de werkgroep PGT MUMC+ (n=15)
13	<i>Tabel 2a</i> Bestaande categorie indicaties besproken in de werkgroep PGT MUMC+ en niet opnieuw ingediend bij de LIC (n=42)
14	<i>Tabel 2b</i> Indicaties besproken in de werkgroep PGT MUMC+ in 2023, die eerder (vóór 2023) door de LIC als ‘nee, tenzij’ zijn beoordeeld (n=36)
15	<i>Tabel 3</i> Vervolgtraject van de in 2023 naar het MUMC+ verwezen paren (n=584)
15	<i>Tabel 4</i> Informatieve gesprekken en verwijzingen van/naar MUMC+
16	Interview met Sonja de Munnik over de zoektocht naar betekenis
18	PGT-analyses en indicaties voor PGT in 2023
19	<i>Tabel 5a</i> PGT voor monogene aandoeningen (PGT-M): indicaties en analyses in 2023 (n=685)
20	<i>Tabel 5b</i> PGT voor (structurele) chromosomale afwijkingen (PGT-SR): indicaties en analyses in 2023 (n=100)
20	<i>Tabel 5c</i> PGT voor multipele indicaties
21	Embryotransfers en zwangerschapspercentages in 2023
21	<i>Tabel 6</i> PGT Nederland: Embryotransfers en zwangerschapspercentages in 2023
21	<i>Tabel 7</i> MUMC+: Embryotransfers en zwangerschapspercentages in 2023
22	<i>Tabel 8</i> UMCU: Embryotransfers en zwangerschapspercentages in 2023
22	<i>Tabel 9</i> UMCG: Embryotransfers en zwangerschapspercentages in 2023
22	<i>Tabel 10</i> AUMC: Embryotransfers en zwangerschapspercentages in 2023
23	<i>Tabel 11</i> Zwangerschappen, bevallingen en geboortes in 2022 en 2023 na een embryotransfer in 2022
24	Interview met Math Pieters over niet-conclusieve PGT-uitslagen
26	Verklaring afkortingen



Voorwoord

PGT-zorg is in meer dan één opzicht buitengewone zorg. Het geeft paren met een ernstige genetische aandoening de mogelijkheid een gezond kind op de wereld te zetten en is daarmee zorg die jaarlijks hét verschil maakt in honderden gezinnen. In dit jaarverslag leest u over de verschillende dimensies van buitengewone PGT-zorg.

Buitengewone zorg levert buitengewone casuïstiek op, zowel in de spreekkamer van de klinisch geneticus als in de ivf- en genetische laboratoria. In dit jaarverslag vertelt klinisch geneticus Sonja de Munnik over één van de grote uitdagingen binnen de klinische genetica vandaag de dag. Steeds vaker komen uit genetisch onderzoek DNA-varianten aan het licht waarvan de klinische betekenis nog onbekend is. Bij een zogenaamde ‘variant of unknown significance’ (VUS of klasse 3-mutatie) is er te weinig informatie om te duiden of een DNA-variant het risico op een bepaalde aandoening vergroot. Sonja legt uit wat een dergelijke variant betekent voor het gesprek in de spreekkamer en in relatie tot PGT.

Alwin Derijck, klinisch embryoloog in het Amsterdam UMC, beschrijft buitengewone casussen uit eigen praktijk. Paren die pas na een succesvol ivf-traject ontdekken dat ze beiden drager zijn van eenzelfde genetische aandoening bijvoorbeeld. Of paren die tijdens het PGT-traject ontdekken dat een van beide partners verminderd vruchtbaar is omdat de eicellen niet voldoende rijpen of vanwege genmutaties die de productie van zaadcellen beïnvloeden. In sommige gevallen biedt dit inzicht in voorheen onverklaarbare onvruchtbaarheid zelfs (nieuwe) behandelopties.

Math Pieters, klinisch embryoloog en hoofd laboratorium Voortplantingsgeneeskunde van het UMC Utrecht licht het biopsieproces toe en vertelt wat er gebeurt na een niet-conclusieve PGT-uitslag. Een dergelijke uitslag biedt onvoldoende bewijs voor de aan- of afwezigheid van de betreffende genetische aandoening in het embryo. Deze embryo's kunnen dan niet geplaatst worden. Wat gebeurt er met deze embryo's en in welke fase van het PGT-proces?

Buitengewoon is óók de manier waarop de PGT-zorg in Nederland georganiseerd is. Eén centraal PGT-lab dat samenwerkt met vier ivf-PGT-centra binnen het raamwerk PGT Nederland. Een manier van werken die excellente en nabije zorg voor patiënten waarborgt en effectieve besteding van middelen garandeert. Het is de missie van PGT Nederland om steeds betere PGT-zorg te bieden voor steeds meer wensouders met ernstige genetisch of chromosomale aandoeningen. Een van de belangrijke doelen daarbij is om de daadwerkelijke ivf-PGT-behandeling binnen een jaar na aanmelding van de patiënt te kunnen starten. Op basis van hoogstaand wetenschappelijk onderzoek staan wij garant voor innovatie PGT-zorg, waarbij kwaliteit en veiligheid voorop staan.

Wij hopen met dit verslag over 2023 een goed beeld te schetsen van de ontwikkelingen in de PGT-zorg in Nederland.

Stuurgroep PGT Nederland

Dr. Edith Coonen, *Maastricht UMC+*, voorzitter

Dr. Sonja de Munnik, *Maastricht UMC+*

Dr. Ron van Golde, *Maastricht UMC+*

Drs. Marianne van Buul-van Zwet, *UMC Utrecht*

Dr. ir. Alwin Derijck, *Amsterdam UMC*

Dr. Nicole Corsten-Janssen, *UMC Groningen*

Buitengewone zorg – buitengewone casuïstiek

“De PGT-zorg is buitengewone zorg die voor veel mensen het verschil maakt in hun leven”, zegt Alwin Derijck, klinisch embryoloog in het Amsterdam UMC.

“De snelle ontwikkelingen in de genetica brengen steeds meer ziekteverwekkende genetische varianten aan het licht en zorgen voor betere en snellere diagnoses. We zien daarnaast dat we steeds meer oorzaken van onvruchtbaarheid weten te verklaren die daardoor soms behandelbaar zijn.”

Buitengewone zorg brengt buitengewone casussen met zich mee. Alwin Derijck put rijkelijk uit voorbeelden uit zijn eigen praktijk. “Soms komt een PGT-behandeling voort uit een regulier ivf-traject. Mensen krijgen na een succesvolle ivf-behandeling, bij ons of in een ander Nederlands ivf-centrum, een kind met een aandoening en komen er dan pas achter dat ze beiden drager zijn van een recessieve aandoening. De resterende embryo's uit zo'n behandeling hebben 25% kans op deze ernstige aandoening en kunnen dus niet zonder meer geplaatst worden omdat ze eerst getest moeten worden. We hebben dat al een aantal keren meegemaakt. Als de embryo's zijn ingevroren en bewaard in een ivf-centrum dat geen onderdeel uitmaakt van PGT Nederland, dan moeten ze verplaatst worden. Nu is het overnemen van embryo's uit andere centra erg ingewikkeld. Er komt transport bij kijken en er is vaak sprake van een andere invriesmethode. Dit vraagt om veel maatwerk want natuurlijk willen we koppels zoveel mogelijk faciliteren.”

Buitengewone spermadonoren

“In het AMC hebben wij regelmatig te maken met paren die afhankelijk zijn van donorsperma in combinatie met PGT. Op principiële gronden maken wij geen gebruik van buitenlandse spermapanken. Alle donoren zien wij in Amsterdam, ze krijgen counseling en komen gedurende een langere periode langs om te doneren. Dat resulteert in langdurige relaties tussen ons centrum en de donoren. Wij hebben in onze donorbank donoren die voorafgaand aan donatie hebben ingestemd mee te werken aan een PGT-behandeling. Als het inderdaad zover komt, volgt uitgebreide counseling met deze donor, want PGT vraagt nogal wat. Voor zover ik weet is het Amsterdam UMC het enige centrum in Nederland dat werkt met donoren uit eigen bank die meewerken aan PGT-behandelingen.”

“Dankzij verbeterde genetische diagnostiek is voorheen onverklaarbare onvruchtbaarheid nu vaak wel te duiden.”

Alwin vervolgt: “Soms worden we geconfronteerd met onverwachte bevindingen tijdens het ivf-traject.” Hij beschrijft een casus: “Een koppel komt voor PGT in verband met een autosomaal dominante aandoening bij de man. Uit de anamnese bij de vrouw komen geen bijzonderheden. De PGT-behandeling gaat van start en alles verloopt volgens het boekje. De punctie levert 15 tot 20 eicellen op. Bij het uitvoeren van de ICSI-procedure ontdekten we dat geen enkele eicel voorbij het metafase-1-stadium kwam. Oftewel,

de eicellen rijpten niet. Ook bij het in-vitro doorkweken van de eicellen, ontwikkelden ze zich niet verder. Een behandeling is dan niet mogelijk. Voor zo'n paar is dat een enorme schok. Ze komen voor de aandoening van de man en dan blijkt de vrouw ineens een aandoening te hebben, die zwangerschap überhaupt onmogelijk maakt. We hebben een vergelijkbare casus gehad met een vrouw die eicellen wilde laten invriezen. Nadat we de eicellen hadden klaargemaakt en gekeken of ze rijp waren, bleek dat niet het geval. Deze mevrouw hebben we eveneens naar genetica doorverwezen en uit de WGS (whole genome sequencing) analyse bleek er inderdaad sprake te zijn van een genmutatie die een blokkade opwerpt bij het uitrijpen van eicellen. Voor deze vrouwen is eiceldonatie op dit moment de enige behandeloptie. Chinees onderzoek in menselijke eicellen laat echter zien dat een dergelijke blokkade in eicelrijping in sommige gevallen verholpen kan worden met een cRNA-injectie. Om de veiligheid en effectiviteit van deze of andere therapieën te testen, is het noodzakelijk om embryo's te mogen kweken voor wetenschappelijk onderzoek. Op dit moment is dat in Nederland nog niet toegestaan. Een aanpassing van de embryowet is daarvoor noodzakelijk.”

Genetische aspecten in semen

Alwin verwacht dat het aantal doorverwijzingen vanuit het ivf-laboratorium naar genetica de komende jaren verder zal toenemen. “Niet alleen vanuit de kant van de vrouwelijke voortplanting, ook die van de mannelijke kant. Vroeger was het op dat gebied zoeken naar de spreekwoordelijke speld in de hooiberg. Dan zag je wel dat er iets raars was met de zaadcellen, maar de diagnostiek was altijd beschrijvend van aard. Bijvoorbeeld: er zijn te weinig zaadcellen of ze bewegen te traag. Met de klassieke genetica is tot nu toe nauwelijks naar genetische aspecten in semen gekeken. Dankzij WGS kunnen we nu wel mutaties vinden in genen waarvan we weten dat ze met zaadcelvorming te maken hebben. Zo hebben we al een paar keer mannen gehad bij wie het mis gaat tijdens de vorming van de zaadcellen. Inmiddels zijn voor deze aandoening (MMAF of multiple morphological abnormalities of the sperm flagella) 14 genmutaties beschreven, in de meeste gevallen autosomaal recessief.”

ICSI-behandeling mogelijk

“Voor zaadcellen die niet of niet volledig bewegen (PCD of primaire ciliaire dyskinesie) zijn 8 genmutaties beschreven, eveneens meestal autosomaal recessief,” vervolgt Alwin. “Hoe mild of ernstig de aandoening is, is afhankelijk van de mutatie, het gen en de locatie. Het mooie is nu, dat als we de genetische oorzaak kennen en weten dat het om een

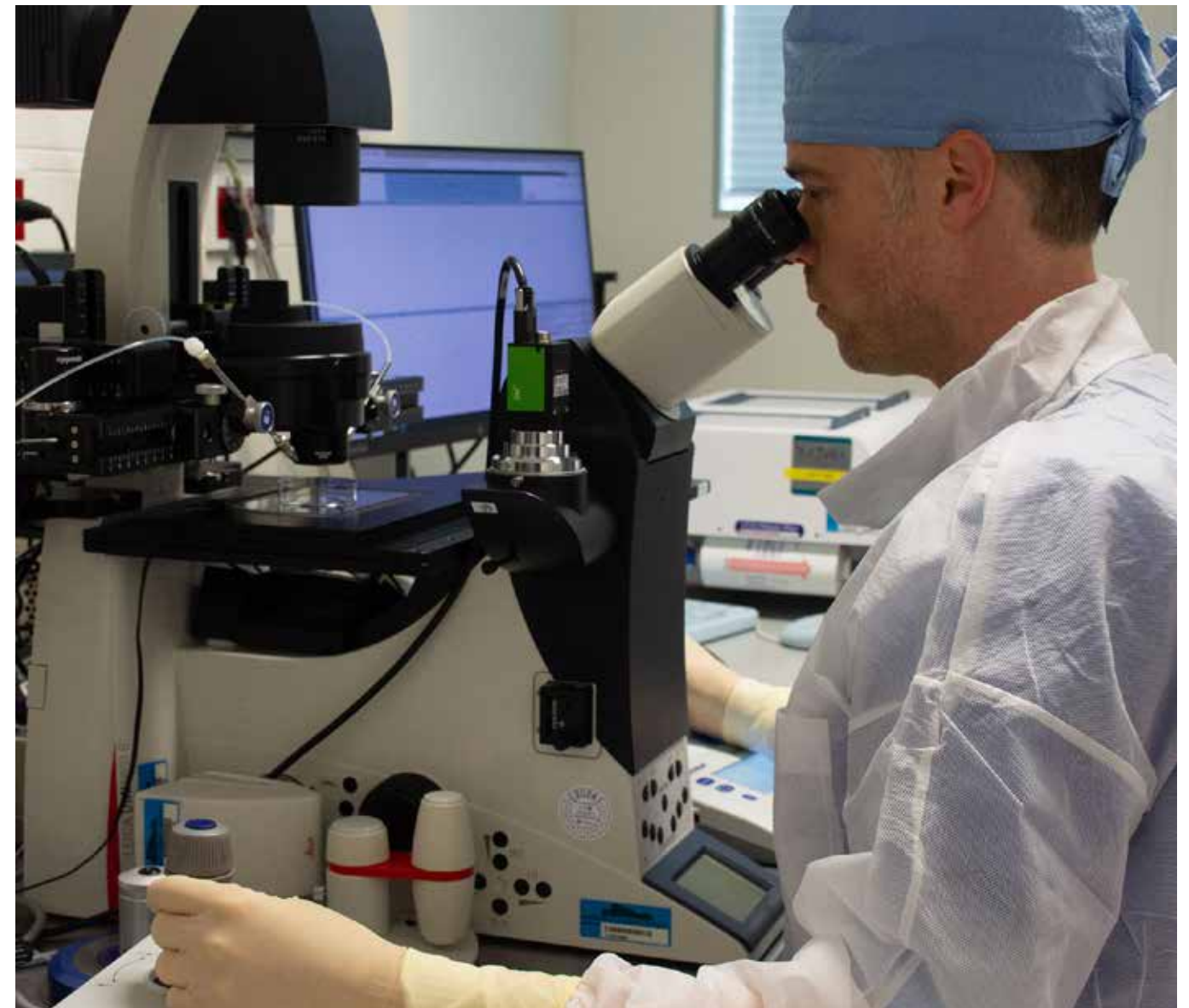
autosomaal recessieve aandoening gaat, we gewoon een ICSI-behandeling kunnen doen. Normaal zeggen we bij een niet bewegende zaadcel resoluut dat deze dood is en dus niet bruikbaar voor ICSI. Maar als iemand de genetische aandoening PCD heeft, dan weten we dat die zaadcellen niet dood zijn maar simpelweg niet bewegen omdat ze dat niet kunnen. We passen dan de zogenaamde tail-touch techniek toe om te testen of de staart van de zaadcel flexibel is. Is dat het geval, dan leeft de zaadcel en is bruikbaar voor ICSI-behandeling. Het besluit om ICSI toe te passen, is dan goed te verantwoorden.”

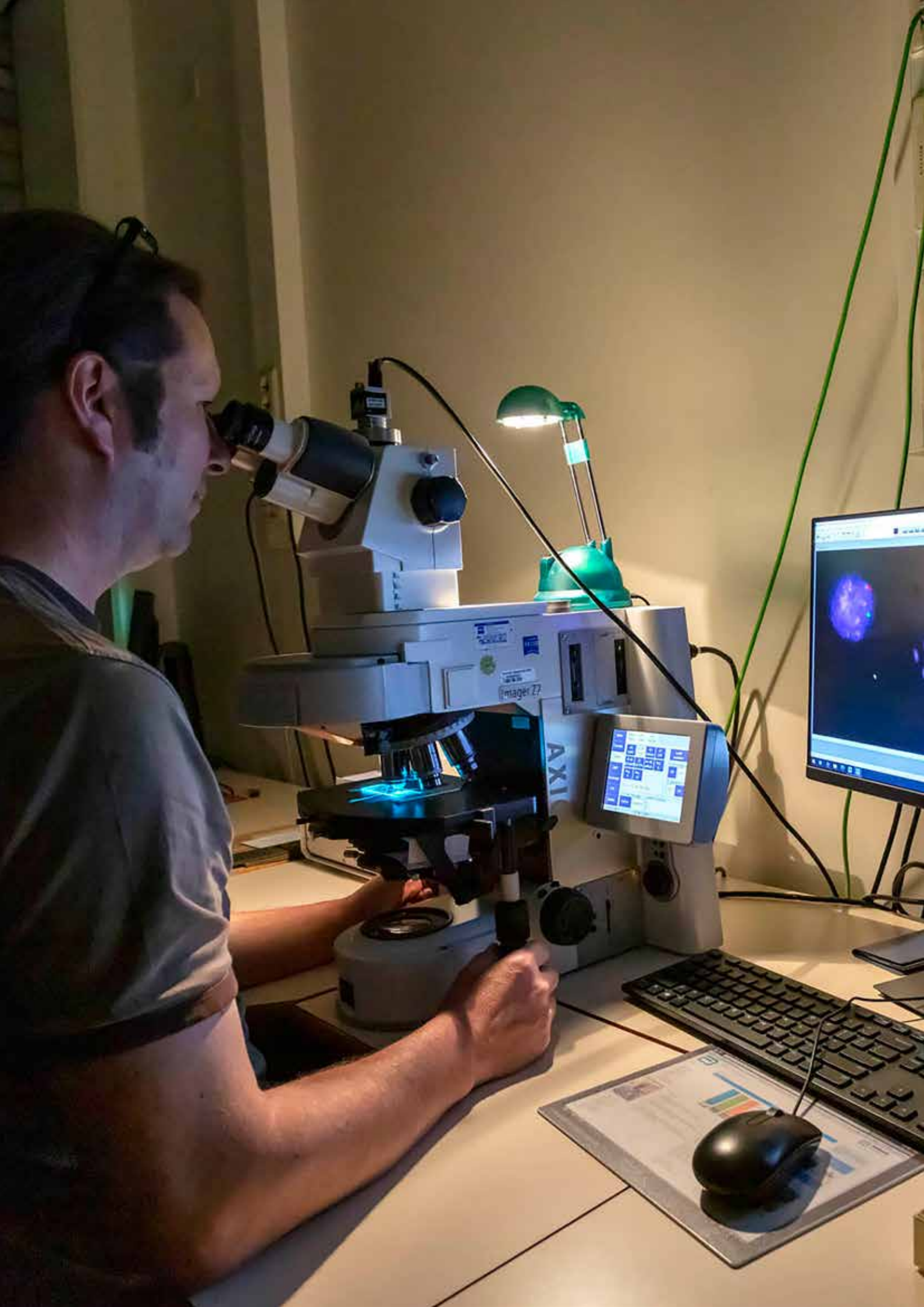
Monogene oorzaken onvruchtbaarheid

Alwin besluit met nog een voorbeeld. “Een patiënt, afkomstig uit de Noord-Afrikaanse Maghreb-regio, werd doorverwezen vanuit een perifeer ziekenhuis. Er waren al meerdere ICSI-behandelingen uitgevoerd, zonder resultaat. Bij hem was macrozoöpermie vastgesteld; zaadcellen met een te grote

kop en vaak meerdere staarten per kop. Wij hebben deze man doorverwezen naar genetica en er is een mutatie vastgesteld in het gen dat kritisch is voor de meiose. Hierdoor ontstaan alleen polyploïde zaadcellen (zaadcellen met meer dan twee sets chromosomen). Het is een recessieve aandoening waarvan de mutatie gemiddeld vaker voorkomt in de Maghreb-regio. Als de mutatie op beide allelen aanwezig is, is een ICSI-behandeling zinloos. Dat bleek bij deze man dus het geval.” Alwin pleit voor meer aandacht voor monogene oorzaken van onvruchtbaarheid.

Alwin: “Deze voorbeelden laten zien dat de ivf-PGT-zorg vraagt om specialistische kennis en vaardigheden van een divers klinisch team, het ivf-lab én het geneticalab. Deze samenwerking leidt ertoe dat steeds meer oorzaken van onvruchtbaarheid verklaarbaar worden en hopelijk op termijn ook behandelbaar. Dit vraagt om verder onderzoek en verdere ontwikkelingen in het ivf-laboratorium.”





PGT-aanvragen in 2023

Ter beoordeling van nieuwe en/of complexe PGT-aanvragen legt de multidisciplinaire werkgroep PGT MUMC+ deze voor aan de landelijke indicatiecommissie (LIC).

Beslissingskader PGT en afwegingen

De LIC formuleert haar adviezen in termen van 'ja, mits' of 'nee, tenzij'. Het advies is voor de werkgroep PGT MUMC+ aanleiding om een verdiepende analyse van de casus te doen, om te beoordelen hoe op een verantwoorde manier invulling kan worden gegeven aan het 'ja, mits' of 'nee, tenzij'.

Besluitvorming PGT-aanvragen

In de tabellen 1, 2a en 2b worden achtereenvolgens weergegeven alle nieuwe, niet eerder door de LIC beoordeelde PGT-indicaties, alle nieuwe, in reeds door de LIC beoordeelde categorie vallende PGT-indicaties en de opvolging van verzoeken om PGT voor eerder door de LIC als 'nee, tenzij' gewogen indicaties.

In tabel 1 staat een overzicht van de aandoeningen waarvoor in 2023 een aanvraag is ingediend bij de LIC, de uitspraken hiervan en verdere opvolging. Het betreft 15 verschillende aandoeningen.

Van deze 15 aandoeningen is de manier van overerven 7 maal autosomaal dominant (AD). In deze gevallen is een van de ouders zelf aangedaan met de aandoening waarvoor PGT wordt gevraagd. Bij AD-aandoeningen is de ernst tussen personen, ook binnen families, vaak (zeer) wisselend. Dit maakt de afwegingen rondom PGT extra complex. In veel gevallen is de wensouder zelf ernstig aangedaan, heeft ervaring met een zeer ernstige uiting in de familie of vreest een ernstige uiting bij het kind.

In 5 casus is de manier van overerven autosomaal recessief. Dit zijn wensouders die zelf drager zijn (zonder klachten) en al een kind hebben met de betreffende aandoening of waarbij dragerschap is vastgesteld na preconceptie dragerschapsonderzoek. In 3 gevallen is de manier van overerven X-gebonden. Er zijn dan twee scenario's mogelijk. In het eerste betreft het een man met een X-gebonden aandoening, die de aandoening doorgeeft aan alle dochters en niet aan zonen. Dochters hebben een reële kans op ernstige problemen ten gevolge van de aandoening. In het tweede scenario betreft het een vrouwelijke drager van een X-gebonden aandoening, waarbij zoons 50% kans hebben op de aandoening. Dochters hebben 50% kans op dragerschap. Zij zijn meestal gezond, maar hebben mogelijk milde klachten.

Voor 11 ingediende aandoeningen was de uitspraak van de LIC 'ja mits'. Dat wil zeggen dat de LIC van mening is dat deze aandoening in aanmerking komt voor PGT, mits een uitvoerig counselinggesprek met de ouders is gevoerd. In alle gevallen nam de PGT-werkgroep de LIC-uitspraak over. 2 paren zagen daarop af van PGT, 8 paren besloten (in de toekomst) door te gaan met PGT en 1 paar heeft nog geen besluit genomen.

Voor 4 ingediende aandoeningen was de uitspraak van de LIC 'nee, tenzij'. Daarbij is door de LIC een duidelijk voorbehoud gemaakt dat PGT eventueel toch toelaatbaar is, gegeven specifieke omstandigheden. In 2 gevallen resulteerde de verdiepende analyse in een afwijzing voor PGT. Voor 2 paren is PGT uiteindelijk gehonoreerd na uitgebreide afweging in de werkgroep PGT MUMC+. Beide paren besloten vervolgens (in de toekomst) door te gaan met PGT.

In 7 gevallen is de uitspraak van de LIC 'nee, tenzij'. Daarbij is door de LIC een duidelijk voorbehoud gemaakt dat PGT eventueel toch toelaatbaar is voor de betreffende aandoening en situatie. Voor 2 paren resulteerde de verdiepende analyse in een afwijzing voor PGT. Voor 4 paren is PGT uiteindelijk gehonoreerd na uitgebreide afweging in de werkgroep PGT MUMC+. Deze paren besloten vervolgens door te gaan met PGT. 1 paar zag zelf af van PGT.

Tabel 1 In 2023 bij de landelijke indicatiecommissie (LIC) ingediende indicaties, met uitspraak van de LIC en besluit van de werkgroep PGT MUMC+ (n=15)

Type aandoening	Erfmodus	Uitspraak LIC	Uitspraak werkgroep en toelichting	Besluit paar
Erfelijke oogaandoening	Autosomaal recessief	Ja, mits hanteren wanneer aanzienlijk risico bestaat op visusproblemen	Ja, mits-advies van LIC overgenomen: PGT voor beide veranderingen	Paar gaat door met PGT
Erfelijke oogaandoening	Autosomaal recessief	Ja, mits	Ja, mits-advies van LIC overgenomen	Paar gaat door met PGT, betreft 3e PGT-indicatie
Erfelijke oogaandoening	X-gebonden female limited	Ja, mits	Ja, mits-advies van LIC overgenomen	Paar ziet zelf af van PGT
Erfelijke oogaandoening	X-gebonden dominant	Nee, tenzij	Uitspraak LIC overgenomen: nee, gezien overerving naar alleen dochters met verwacht milder beeld	Geen PGT aangeboden
Erfelijke aangeboren hartafwijking	Autosomaal dominant	Ja, mits	Ja, mits-advies van LIC overgenomen	Paar denkt na over PGT
Erfelijke stofwisselingsziekte	Autosomaal recessief	Nee, tenzij	Uitspraak LIC overgenomen: nee, gezien geen ernstige uiting in familie	Geen PGT aangeboden
Erfelijke stofwisselingsziekte	Autosomaal recessief	Ja, mits	Ja, mits-advies van LIC overgenomen	Paar gaat door met PGT
Erfelijke endocrinologische aandoening	Autosomaal dominant	Ja, mits	Ja, mits-advies van LIC overgenomen	Paar gaat door met PGT
Erfelijke huidaandoening	X-gebonden recessief	Nee, tenzij	Tenzij kan ingevuld worden vanwege lijdensdruk gezin	Paar gaat door met PGT
Erfelijke skeletafwijking	Autosomaal dominant	Ja, mits	Ja, mits-advies van LIC overgenomen	Paar ziet zelf af van PGT
Erfelijke kanker	Autosomaal dominant	Nee, tenzij	Tenzij kan ingevuld worden wegens ernstige uiting in de familie	Paar wenst PGT in de toekomst
Syndroom met meerdere aangeboren afwijkingen	Autosomaal dominant	Ja, mits	Ja, mits-advies van LIC overgenomen	Paar gaat door met PGT
Syndroom met meerdere aangeboren afwijkingen	Autosomaal dominant	Ja, mits	Ja, mits-advies van LIC overgenomen	Paar gaat door met PGT
Syndroom met meerdere aangeboren afwijkingen	Autosomaal dominant	Ja, mits	Ja, mits-advies van LIC overgenomen	Paar gaat door met PGT
Erfelijke stofwisselingsziekte	Autosomaal recessief	Ja, mits	Ja, mits-advies van LIC overgenomen	Paar wenst PGT in de toekomst

Tabel 2a Bestaande categorie indicaties besproken in de werkgroep PGT MUMC+ en niet opnieuw ingediend bij de LIC (n=42)

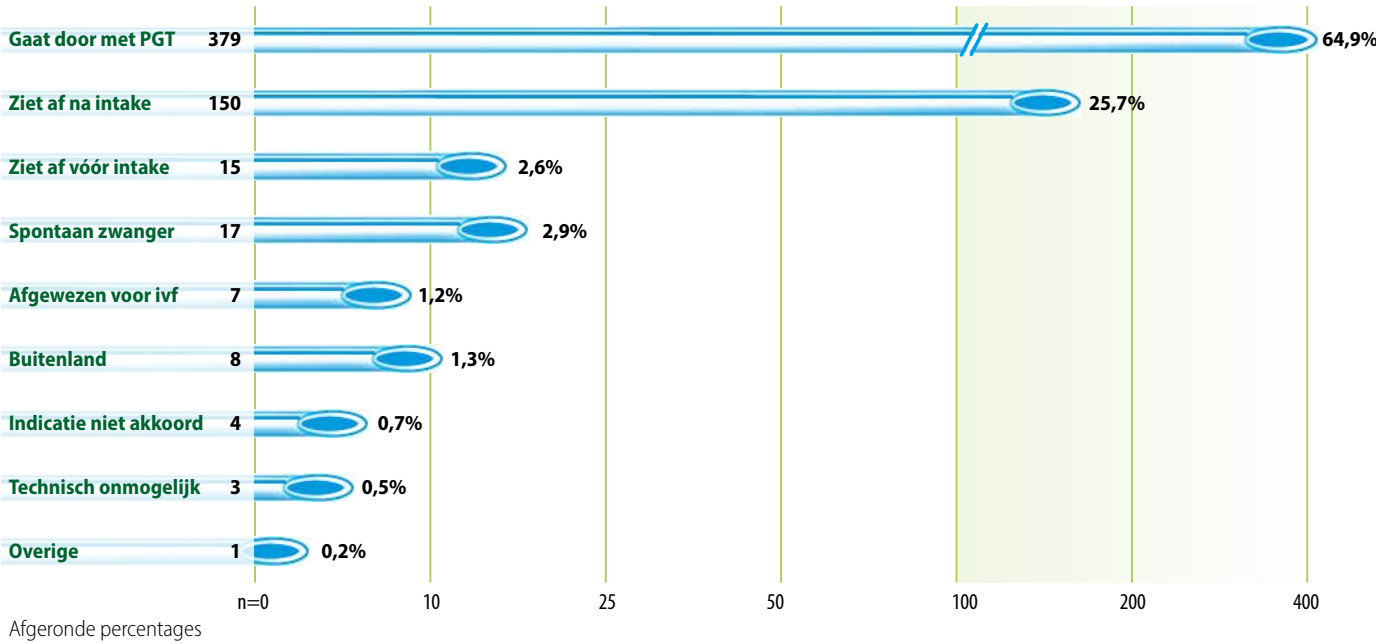
Indicatie	Totaal	Erfmodus	Akkoord-besluit werkgroep PGT MUMC+	Niet akkoord-besluit werkgroep PGT MUMC+
Multipele congenitale afwijkingen/ verstandelijke handicap	13	5x autosomaal recessief	Bestaande categorie, ernstige aandoening	
		1x autosomaal recessief	Bestaande indicatie, nieuw gen	
		1x chromosomaal	Bestaande categorie, nieuw chromosoom	
		3x chromosomaal	Passend binnen spectrum van bestaande indicatie	
		3x autosomaal dominant	Bestaande categorie, ernstige aandoening	
Erfelijke nierziekte	1	autosomaal recessief	Causaliteit is vastgesteld. Recessieve variant in dominant gen, bestaande indicatie	
Erfelijke longaandoening	1	autosomaal recessief		
Mitochondriële aandoening	1	mitochondrieel	Bestaande categorie, ernstige aandoening	
Erfelijke kanker en bloedziekte	3	1x autosomaal dominant		
		1x autosomaal dominant	Na negatief advies landelijke werkgroep Oncologie geen PGT aangeboden	
		1x autosomaal recessief	Bestaande categorie, ernstige aandoening	
Erfelijke immunologische aandoening	1	autosomaal recessief	Passend binnen spectrum van bestaande indicatie	
Neurologische aandoening	6	3x autosomaal recessief		
		1x chromosomaal	Niet akkoord, milde aandoening	
		1x autosomaal dominant		
		1x autosomaal dominant	Bestaande categorie, ernstige aandoening	
		1x autosomaal dominant	Bestaande indicatie, nieuw gen	
Erfelijke huidaandoening	1	autosomaal dominant	Bestaande categorie, ernstige aandoening	
Erfelijke stofwisselingsziekte	8	1x autosomaal recessief	Passend binnen spectrum van bestaande indicatie	
		4x autosomaal recessief	Bestaande categorie, ernstige aandoening	
		1x autosomaal recessief	Bestaande indicatie, nieuw gen	
		1x autosomaal dominant	Passend binnen spectrum van bestaande indicatie	
		1x X-gebonden recessief		
Erfelijke bindweefselaandoening	1	autosomaal recessief	Bestaande indicatie, eerder PGT voor dominante vorm	
Erfelijke stollingsstoornis	1	autosomaal recessief	Passend binnen spectrum van bestaande indicatie	
Zintuigen	4	X-gebonden recessief	Bestaande categorie, ernstige aandoening	
		2x autosomaal recessief	Bestaande categorie, ernstige aandoening	
		1x autosomaal recessief	Bestaande indicatie, nieuw gen	
		1x autosomaal recessief	Passend binnen spectrum van bestaande indicatie	
		1x autosomaal dominant	Passend binnen spectrum van bestaande indicatie	
Erfelijke skeletaandoening	1	autosomaal dominant	Passend binnen spectrum van bestaande indicatie	

Tabel 2b Indicaties besproken in de werkgroep PGT MUMC+ in 2023, die eerder (vóór 2023) door de LIC als ‘nee, tenzij’ zijn beoordeeld (n=36)

Indicatie nee, tenzij	Totaal	Erfmodus	Akkoord-besluit werkgroep PGT MUMC+	Anders
Erfelijke gehoorandoening	2	autosomaal dominant	Na uitgebreide afweging en consultatie psycholoog, PGT gehonoreerd	
Erfelijke oogaandoening	2	autosomaal dominant	Na uitgebreide afweging en consultatie psycholoog, PGT gehonoreerd	
Erfelijke nierziekte	1	autosomaal dominant	Na uitgebreide afweging en consultatie psycholoog, PGT gehonoreerd	
Erfelijke hartaandoening	12	autosomaal dominant	10x na uitgebreide afweging en consultatie psycholoog, PGT gehonoreerd	1x paar spontaan zwanger en 1x paar naar buitenland
Erfelijke immunologische aandoening	2	1x autosomaal dominant	Na uitgebreide afweging en consultatie psycholoog, PGT gehonoreerd	
		1x autosomaal recessief	Na uitgebreide afweging niet akkoord: geen invulling aan de 'tenzij' te geven	
Neurologische aandoening	7	autosomaal dominant	Na uitgebreide afweging en consultatie psycholoog, PGT gehonoreerd	
Craniofaciale afwijking	2	autosomaal dominant	Na uitgebreide afweging en consultatie psycholoog, PGT gehonoreerd	
Erfelijke skeletafwijking	4	2x autosomaal dominant	Opnieuw voorgelegd aan LIC; 'ja, mits'-besluit overgenomen	
		2x autosomaal dominant	Na uitgebreide afweging en consultatie psycholoog, PGT gehonoreerd	
Multipele congenitale afwijkingen/verstandelijke handicap	3	chromosomaal	1x na uitgebreide afweging en consultatie psycholoog, PGT gehonoreerd	1x paar ziet af van PGT en 1x PGT technisch onmogelijk
Erfelijke stofwisselingsziekte	1	autosomaal recessief	Na uitgebreide afweging niet akkoord: geen invulling aan de 'tenzij' te geven	



Tabel 3 Vervolgtraject van de in 2023 naar het MUMC+ verwezen paren (n=584)



Tabel 4 Informatieve gesprekken en verwijzingen van/naar MUMC+

	UMCU	UMCG	AUMC
Informatief gesprek	12	1	180
Verwijzing naar MUMC+	89	33	102
Zien af van PGT/nog geen keuze	23	24	48
Spontaan zwanger bij intake/rond verwijzing	10	5	9
Niet geschikt voor ivf/PGT	2	3	9
Buitenland	2	0	2
Geen partner	1	0	10



Sonja de Munnik over de soms moeizame zoektocht naar betekenis

“Een van de grote uitdagingen van klinische genetica vandaag de dag is dat we steeds vaker varianten zien waarvan de betekenis onbekend is. We noemen dat een variant of unknown significance (VUS oftewel klasse 3-mutatie). Er is dan te weinig informatie om te duiden of deze variant het risico op een bepaalde aandoening vergroot. In relatie tot PGT is dat een lastige”, zegt klinisch geneticus Sonja de Munnik, “want PGT is dan in principe niet toegestaan.”

De toename van het aantal klasse 3-mutaties is toe te schrijven aan betere onderzoekstechnieken waarbij alle genen in een keer kunnen worden bekeken. De mutaties die worden ontdekt, zijn onder te verdelen in vijf categorieën. Klasse 1 en 2 zijn veranderingen waarvan uit functioneel onderzoek blijkt dat die onschuldig zijn. Bij klasse 3 wordt een verandering in het DNA gevonden waarvan de betekenis onduidelijk is. Klasse 4 is een mutatie die waarschijnlijk de oorzaak is van de erfelijke aandoening, hoewel niet 100% zeker. Bij klasse 5-mutatie is die zekerheid er wel. Alleen klasse 4 en 5 komen in aanmerking voor PGT.

Weinig aanknopingspunten

“Wensouders willen een genmutatie met mogelijk risico op een ernstige aandoening liever niet doorgeven, tegelijkertijd geeft een VUS te weinig aanknopingspunten voor PGT. Van een VUS is namelijk niet te voorspellen of die goed of slecht is in relatie tot de gezondheid van een toekomstig kind. Helaas staat ons maar beperkt functioneel onderzoek ter beschikking om te onderzoeken of de VUS een verklaring geeft voor de aandoening van de patiënt. We komen dan al snel terecht bij familieonderzoek waarbij we kijken of er familieleden zijn met hetzelfde beeld en dezelfde variant. En of familieleden zonder dit beeld de variant niet hebben. Dat kan soms meer duidelijkheid scheppen, maar lang niet altijd.”

Specifiek klinisch beeld

“Het concept van zo’n onduidelijke variant met onbekende betekenis is moeilijk te bevatten voor patiënten”, ervaart

Sonja. “Soms is de verandering weliswaar van onbekende betekenis, maar is het klinisch beeld specifiek en verdacht. Dan lijkt het waarschijnlijk dat de variant de oorzaak is. Als de wensouders besluiten dat ze de variant niet willen doorgeven, neemt de klinisch geneticus contact met ons op en pakken wij het verder op. Aan de basis ligt dat we voor klasse 3-veranderingen géén PGT bieden, en verreweg de meeste verzoeken wijzen we dan ook af. Soms is het echter dusdanig verdacht dat we het toch verder proberen uit te diepen. We hebben dan een intake, brengen in kaart wat er is gevonden en kijken technisch naar het type verandering en of die al eerder is beschreven. We kijken naar het klinisch beeld van de patiënt en in hoeverre dat past bij de kenmerken van de genmutatie. We overleggen met de verwijzer en het laboratorium dat het DNA-onderzoek heeft gedaan. Soms, als er aanleiding toe is, praten we aanvullend met experts die op een bepaald gebied meer ervaring hebben. Alles met het doel toch zoveel mogelijk over de VUS te weten te komen en een zo goed mogelijke inschatting te maken of de VUS de oorzaak is van het beeld dat we zien. Als de inschatting heel waarschijnlijk is, bespreken we die altijd in onze maandelijkse PGT-werkgroep om te bepalen of we deze mensen – bij uitzondering – toch PGT bieden.”

Moeilijke afweging

Sonja benadrukt dat de afweging moeilijk is. “We gaan daar dan ook zeer voorzichtig en zorgvuldig mee om. We willen mensen zo goed mogelijk helpen en niet in de kou laten staan. Potentieel kan de VUS een ernstige aandoening opleveren die de wensouders niet willen doorgeven. Aan de andere kant willen we ze niet voor niets een belastend traject laten doorlopen waarbij het risico op een aangedaan kind blijft bestaan omdat naar de verkeerde variant is gekeken.”

“In relatie tot PGT is een VUS een lastige, want PGT is dan in principe niet toegestaan.”



PGT-analyses en indicaties voor PGT in 2023

In de tabellen 5a en 5b wordt een overzicht gegeven van het aantal in 2023 uitgevoerde PGT-analyses voor respectievelijk monogene aandoeningen (PGT-M) en (structurele) chromosomale afwijkingen (PGT-SR). Niet elke gestarte PGT-behandeling leidt tot een eicelpunctie en/of een PGT-analyse. Op jaarbasis stopt 15-20% van de gestarte behandelingen vroegtijdig. Deze vroegtijdig gestopte (gecancelde) behandelingen zijn niet opgenomen in de PGT-productie.

In tabel 5a worden alleen de meest voorkomende PGT-M-indicaties met naam weergegeven. De minder voorkomende aandoeningen waarvoor een PGT-analyse is gedaan, staan onder de kop ‘overige indicaties’.

In tabel 5c wordt een overzicht gegeven van het aantal PGT-aanvragen voor multipele indicaties. Voor sommige combinaties zijn meerdere PGT-analyses uitgevoerd.

In 2023 is de transitie van casus-specifieke genetische testen (PCR voor PGT-M en FISH voor PGT-SR) naar generieke genetische testen (next-generation sequencing (NGS) en whole genome sequencing (WGS)) verder doorgezet.

Methoden

In ongeveer de helft van de PGT-cycli voor een monogene aandoening is nog de ‘klassieke’ PCR-methode gebruikt. In de andere helft van de PGT-M-cycli, waaronder die voor aandoeningen waarvoor nog niet eerder PGT is ontwikkeld of waarvoor de bestaande test niet meer aan de huidige kwaliteitsstandaard voldoet, is een op DNA-sequencing gebaseerde methode gebruikt (NGS-M/WGS-M). Bij de diagnostiek van chromosomale afwijkingen is vrijwel uitsluitend gebruik gemaakt van op DNA-sequencing gebaseerde methoden (NGS-SR/WGS-SR). De FISH-methode wordt alleen nog toegepast bij kleine, niet met de huidige sequencingmethoden te detecteren, chromosomale afwijkingen en voor geslachtsbepaling. Bij aan het X-chromosoom gebonden aandoeningen wordt bij voorkeur een mutatieanalyse met behulp van de PCR- of een op DNA-sequencing gebaseerde methode toegepast (NGS-M/WGS-M). Bij PGT voor multipele monogene indicaties wordt voornamelijk gebruik gemaakt van op DNA-sequencing gebaseerde methoden (NGS-M/WGS-M). Bij PGT voor multipele chromosomale indicaties wordt gebruik gemaakt van een op DNA-sequencing gebaseerde methode (WGS-SR). Bij PGT voor zowel een monogene als een chromosomale indicatie wordt een op DNA-sequencing gebaseerde methode toegepast (WGS).

Aantal primaire analyses

In 2023 zijn er 685 analyses voor een of meerdere monogene aandoeningen uitgevoerd. De lijst van meest voorkomende PGT-M-indicaties is niet veranderd ten opzichte van 2022 en het hoogste aantal analyses is wederom uitgevoerd voor erfelijke borst- en eierstokkanker. Er zijn in 2023 100 analyses voor (structurele) chromosomale afwijkingen uitgevoerd, het merendeel voor een reciproke translocatie. Het totaal aantal PGT-analyses in 2023 komt daarmee op 785, een stijging van 15% ten opzichte van 2022. Van dit aantal zijn er 15 analyses uitgevoerd voor multipele PGT-indicaties.

Heranalyses

In voorkomende gevallen kan een poging gedaan worden om een embryo waarvan het eerste biopt geen of geen conclusieve uitslag heeft opgeleverd, te herbioteren en/of te heranalyseren. Als het biopt van het embryo bij de heranalyse een normaal resultaat laat zien voor de te onderzoeken aandoening(en), kan het embryo alsnog in aanmerking komen voor plaatsing in de baarmoeder. Het aantal embryo’s met herbiopsie is laag (~3%). De extra PGT-analyses die daaruit voortvloeien zijn niet in de tabellen 5a, 5b en 5c opgenomen.



Tabel 5a PGT voor monogene aandoeningen (PGT-M): indicaties en analyses in 2023 (n=685)

Aandoening en erfmodus	Gen	PCR	NGS-M	WGS-M	Totaal
Autosomaal dominant					
Erfelijke borst- en eierstokkanker	BRCA1/BRCA2	87	10	13	110
Ziekte van Huntington, directe test	HTT	38	1	1	40
Ziekte van Huntington, exclusietest	HTT	13	3	5	21
Myotone dystrofie type 1 (DM1)	DMPK	26	2	0	28
Neurofibromatose type 1 (NF1)	NF1	17	4	2	23
Marfan syndroom	FBN1	16	7	3	26
Familiaire adenomateuze polyposis coli (FAP)	APC	5	1	2	8
Autosomaal dominante polycysteuze nierziekte type 1 (ADPKD1)	PKD1	2	10	4	16
Overige indicaties		60	119	43	222
Totaal		264	157	73	494
Autosomaal recessief					
Cystische fibrose (CF)	CFTR	13	2	0	15
Spinale spieratrofie type 1/2 (SMA1/2)	SMN1	0	2	1	3
Overige indicaties		8	49	23	80
Totaal		21	53	24	98
X-gebonden					
Fragiele-X syndroom	FMR1	4	9	4	17
Hemofilie A	F8	4	1	1	6
Duchenne/Becker spierdystrofie	DMD	8	0	2	10
Overige indicaties		6	23	14	43
Totaal		22	33	21	76
Mitochondrieel					
MELAS	tRNA-Leu	2			2
Totaal					2
Multipele indicaties					
2x autosomaal dominant	BRCA1/CACNA1A			1	1
2x autosomaal dominant	MyBPC3/TNNI3K		1		1
2x autosomaal dominant	ENG/BAP1	1		1	2
2x autosomaal recessief	NDUFS4/NEB			1	1
2x autosomaal recessief	AMPD2/ACAT1		1		1
2x autosomaal recessief	SUCLA2/ARSB		1		1
2x autosomaal recessief	RMND1/NEB		1		1
2x autosomaal recessief	USH1C/PRF1			1	1
1x X-linked + 1x autosomaal dominant	AMER1/MYH7	1	1		2
1x X-linked + 1x autosomaal dominant	EBP/PAX6	1	1		2
1x X-linked + 1x autosomaal recessief	DMD/MEFV			1	1
1x autosomaal dominant + chromosomaal	C9ORF72/45,XY,der(13;14)(q10;q10)			1	1
Totaal		3	6	6	15
Totaal analyses					
		312	249	124	685

Tabel 5b PGT voor (structurele) chromosomale afwijkingen (PGT-SR): indicaties en analyses in 2023 (n=100)

Chromosomale afwijkingen	FISH	NGS-SR	WGS-SR	
Reciproke translocatie	4	36	22	
Robertsoniaanse translocatie	0	16	6	
Complexe chromosomale afwijking	0	0	0	
Deletie	2	3	1	
Inversie	0	2	0	
Recidiverende trisomie	0	1	0	
Totaal chromosomale afwijkingen	6	58	29	
Geslachtsbepaling X-gebonden aandoening	6	0	0	
Multipele indicaties	0	0	1	
Totaal analyses	12	58	30	100

Tabel 5c PGT-aanvragen voor multipele indicaties

Type multipele indicatie	MUMC+	UMCU	UMCG	AUMC	Totaal
Monogene indicatie en monogene indicatie	5	4		2	11
Chromosomale indicatie en chromosomale indicatie					
Monogene indicatie en chromosomale indicatie	1				1
Meer dan twee indicaties					
Totaal	6	4	0	2	12

Embryotransfers en zwangerschapspercentages in 2023

Tabel 6 PGT Nederland: Embryotransfers en zwangerschapspercentages in 2023

	PCR	NGS/ WGS-M	NGS-SR	FISH	Totaal
Verse embryotransfers uit cyclus met blastomeerbiopsie					
Embryotransfer (N)	156	0	0	4	160
Doorgaande zwangerschap > 12 weken na verse embryotransfer (N)	47	nvt	nvt	1	48
Percentage doorgaande zwangerschap > 12 weken na verse embryotransfer per embryotransfer	30,1%	nvt	nvt	25,0%	30,0%
Frozen embryotransfers uit cyclus met blastomeerbiopsie					
Embryotransfer (N)	117	0	60	2	179
Doorgaande zwangerschap > 12 weken na frozen embryotransfer (N)	34	nvt	16	0	50
Percentage doorgaande zwangerschap > 12 weken na frozen embryotransfer per embryotransfer	29,1%	nvt	26,7%	0,0%	27,9%
Frozen embryotransfers uit cyclus met trophectodermbiopsie (TE)					
Embryotransfer (N)	165	411	36	0	612
Doorgaande zwangerschap > 12 weken na frozen embryotransfer (N)	49	128	12	nvt	189
Percentage doorgaande zwangerschap > 12 weken na frozen embryotransfer per embryotransfer	29,7%	31,1%	33,3%	nvt	30,9%

Tabel 7 MUMC+: Embryotransfers en zwangerschapspercentages in 2023

	PCR	NGS-M	NGS-SR	FISH	Totaal
Verse embryotransfers uit cyclus met blastomeerbiopsie					
Embryotransfer (N)	0	0	0	4	4
Doorgaande zwangerschap > 12 weken na verse embryotransfer (N)	nvt	nvt	nvt	1	1
Percentage doorgaande zwangerschap > 12 weken na verse embryotransfer per embryotransfer	nvt	nvt	nvt	25,0%	25,0%
Frozen embryotransfers uit cyclus met blastomeerbiopsie					
Embryotransfer (N)	0	0	5	0	5
Doorgaande zwangerschap > 12 weken na frozen embryotransfer (N)	nvt	nvt	2	nvt	2
Percentage doorgaande zwangerschap > 12 weken na frozen embryotransfer per embryotransfer	nvt	nvt	40,0%	nvt	40,0%
Frozen embryotransfers uit cyclus met trophectodermbiopsie (TE)					
Embryotransfer (N)	113	175	23	0	311
Doorgaande zwangerschap > 12 weken na frozen embryotransfer (N)	37	51	7	nvt	95
Percentage doorgaande zwangerschap > 12 weken na frozen embryotransfer per embryotransfer	32,7%	29,1%	30,4%	nvt	30,5%

Tabel 8 UMCU: Embryotransfers en zwangerschapspercentages in 2023

	PCR	NGS/WGS-M	NGS-SR	FISH	Totaal
Verse embryotransfers uit cyclus met blastomeerbiopsie					
Embryotransfer (N)	105	0	0	0	105
Doorgaande zwangerschap > 12 weken na verse embryotransfer (N)	40	nvt	nvt	nvt	40
Percentage doorgaande zwangerschap > 12 weken na verse embryotransfer per embryotransfer	38,1%	nvt	nvt	nvt	38,1%
Frozen embryotransfers uit cyclus met blastomeerbiopsie					
Embryotransfer (N)	79	0	31	2	112
Doorgaande zwangerschap > 12 weken na frozen embryotransfer (N)	26	nvt	10	0	36
Percentage doorgaande zwangerschap > 12 weken na frozen embryotransfer per embryotransfer	32,9%	nvt	32,3%	0,0%	32,1%
Frozen embryotransfers uit cyclus met trophectodermbiopsie (TE)					
Embryotransfer (N)	0	82	5	0	87
Doorgaande zwangerschap > 12 weken na frozen embryotransfer (N)	nvt	39	1	nvt	40
Percentage doorgaande zwangerschap > 12 weken na frozen embryotransfer per embryotransfer	nvt	47,6%	20,0%	nvt	46,0%

Tabel 9 UMCG: Embryotransfers en zwangerschapspercentages in 2023

	PCR	NGS-M WGS-M	NGS-SR	Totaal
Verse embryotransfers uit cyclus met blastomeerbiopsie				
Embryotransfer (N)	0	0	0	0
Doorgaande zwangerschap > 12 weken na verse embryotransfer (N)	nvt	nvt	nvt	nvt
Percentage doorgaande zwangerschap > 12 weken na verse embryotransfer per embryotransfer	nvt	nvt	nvt	nvt
Frozen embryotransfers uit cyclus met blastomeerbiopsie				
Embryotransfer (N)	0	0	0	0
Doorgaande zwangerschap > 12 weken na frozen embryotransfer (N)	nvt	nvt	nvt	nvt
Percentage doorgaande zwangerschap > 12 weken na frozen embryotransfer per embryotransfer	nvt	nvt	nvt	nvt
Frozen embryotransfers uit cyclus met trophectodermbiopsie (TE)				
Embryotransfer (N)	45	37	3	85
Doorgaande zwangerschap > 12 weken na frozen embryotransfer (N)	12	16	2	30
Percentage doorgaande zwangerschap > 12 weken na frozen embryotransfer per embryotransfer	26,7%	43,2%	66,7%	35,3%

Tabel 10 AUMC: Embryotransfers en zwangerschapspercentages in 2023

	PCR	NGS-M WGS-M	NGS-SR	Totaal
Verse embryotransfers uit cyclus met blastomeerbiopsie (d3)				
Embryotransfer (N)	51	nvt	nvt	51
Doorgaande zwangerschap > 12 weken na verse embryotransfer (N)	7	nvt	nvt	7
Percentage doorgaande zwangerschap > 12 weken na verse embryotransfer per embryotransfer	13,7%	nvt	nvt	13,7%
Frozen embryotransfers uit cyclus met blastomeerbiopsie (d3)				
Embryotransfer (N)	38	nvt	24	62
Doorgaande zwangerschap > 12 weken na frozen embryotransfer (N)	8	nvt	4	12
Percentage doorgaande zwangerschap > 12 weken na frozen embryotransfer per embryotransfer	21,1%	nvt	16,7%	19,4%
Frozen embryotransfers uit cyclus met trophectodermbiopsie (TE) (d5/d6)				
Embryotransfer (N)	7	117	5	129
Doorgaande zwangerschap > 12 weken na frozen embryotransfer (N)	0	22	2	24
Percentage doorgaande zwangerschap > 12 weken na frozen embryotransfer per embryotransfer	0,0%	18,8%	40,0%	18,6%

Tabel 11 Zwangerschappen, bevallingen en geboortes in 2022 en 2023 na een embryotransfer in 2022

	MUMC+	UMCU	UMCG	AUMC	Totaal
Verloop zwangerschappen					
Positieve zwangerschapstest	96	112	35	63	306
Doorgaande zwangerschap > 12 weken	70	86	27	49	233
Zwangerschapsafbreking	2	3*	0	0	5
Lost to follow-up	0	1	0	3	4
Bevallingen					
Immatuur (12-24 weken)	0	1**	0	1	2
Prematuur (24-37 weken)	4	6	2**	7	19
À terme (> 37 weken)	64	75	26	38	203
Levendgeboren					
Eenling	68	77	27	45	219
Tweeling	0	4	0	1	5
Drieling	0	0	0	0	0
Jongen	28	43	12	28	111
Meisje	39	42	15	19	117
Geslacht onbekend	1	0	0	0	1
PGT Nederland cumulatief levendgeboren					1.648

* medische, niet aan PGT gerelateerde, oorzaak
** waarvan 1 doodgeboren

Een niet-conclusieve uitslag. Wat nu?

Soms is de uitslag van een PGT-test niet-conclusief. De uitslag wijkt af van een normale uitslag, maar wijst niet sterk genoeg op de aanwezigheid van een genetische aandoening of er is sprake van geen (amplificatie) resultaat. Embryo's met een PGT-uitslag die niet-conclusief is, kunnen niet geplaatst worden. Math Pieters, klinisch embryoloog en hoofd laboratorium voor Voortplantingsgeneeskunde van het UMC Utrecht, legt uit wat er met deze embryo's gebeurt. "Als het embryo voldoende ontwikkelpotentie heeft, biedt het aan het einde van het PGT-traject soms een extra kans op een gezond kind."

Math Pieters begint met een korte uitleg over het biopsieproces. "Het biopteren van de embryo's gebeurde in het UMC Utrecht tot voor kort deels nog op dag 3 óf op dag 5-7 na de bevruchting. Bij een biopsie op dag 3 (blastomeerbiopsie) bestaat het embryo uit ongeveer 8 cellen. Met een infraroodlaser maakten we een minuscuul gaatje in de 'eischil' waarna we met een biopsienaald één cel afnamen.

Sinds eind april vindt de biopsie echter alleen nog plaats op dag 5-7. De celdeling is tussen dag 3 en dag 5-7 verder doorgegaan en in enkele dagen heeft het embryo al grote veranderingen doorgemaakt. Vanaf dag 5 ontstaat in het zich ontwikkelende embryo een herkenbare binnen- en buitenkant. De cellen aan de binnenkant vormen de embryonaalknop, waaruit later de eigenlijke foetus zal ontstaan. De cellen aan de buitenkant, die geen onderdeel vormen van de latere foetus, dragen onder andere bij aan de vorming van vruchtvlies en placenta. Bij een biopsie op dag 5-7 (TE-biopsie) nemen we cellen aan de buitenkant weg. Omdat het embryo inmiddels uit enkele tientallen tot



soms wel meer dan honderd cellen bestaat, kunnen we dan tot wel tien cellen afnemen. De genetische inhoud van alle cellen is met betrekking tot de PGT-indicatie identiek. Dus als je diagnostiek doet op één of enkele cellen, dan geldt de uitslag ook voor de andere cellen van het embryo. Bij de TE-biopsie is de uitslag betrouwbaarder."

Scoren embryo's

De gebiopteerde cellen gaan in een reactievaatje en vervolgens op transport naar het PGT-laboratorium in Maastricht, waar ze worden getest. Het DNA wordt uit de cellen geïsoleerd en onderzocht met een speciaal ontwikkelde PGT-test of (steeds vaker) met een genoombrede, generieke test. Bij een biopt op dag 3 was de uitslag er binnen 24 uur en kon een gezond embryo vaak al een dag later worden geplaatst. Bij een dag 5-7 biopsie laat de uitslag enkele weken op zich wachten. We vriezen de embryo's daarom in en bij groen licht kunnen ze later worden geplaatst. Soms is een uitslag niet-conclusief. Dat betekent dat de uitslag afwijkt van een normale uitslag, maar niet afwijkend genoeg is om een genetische aandoening te vermoeden. De embryo's worden dan niet geplaatst." Math Pieters legt uit dat elk embryo een kwaliteitscore krijgt. "Hebben we een embryo dat qua ontwikkeling onder de maat is en waarvan we ons afvragen of het voldoende ontwikkelpotentie heeft en of het (een tweede keer) biopteren, invriezen en ontdooien zal overleven, dan doen we er niks meer mee, want we willen wensouders niet voor de gek houden. Hebben we daarentegen een supermooi embryo, met hoge scores, dan biopteren we een tweede keer en vriezen we het embryo opnieuw in. Als de test ook de tweede keer een niet-conclusieve uitslag geeft, wordt het embryo vernietigd."

Gratis surplus

Met betrekking tot de timing van het tweede biopt en de daaropvolgende PGT-analyse bestaat binnen PGT Nederland een gevarieerde aanpak. Sommige PGT-transportcentra nemen tweede biopten al mee in de eerstvolgende nieuwe cyclus. Anderen – waaronder UMC Utrecht – doen dit pas aan het einde van de rit als het paar 'uitbehandeld' is. Math Pieters: "Misschien zijn er dan nog een of enkele embryo's over die niet-conclusief zijn en die we dan alsnog kunnen biopteren om opnieuw te laten testen in het PGT-lab in Maastricht. Zo kunnen we mogelijk aan het einde van de rit toch nog iets voor mensen betekenen. Een gratis surplus, want de kosten voor zo'n tweede biopt en test betaalt de verzekeraar niet."

Logistieke exercitie

"Het is bovendien een logistieke kwestie", vervolgt hij. "Als we verse embryo's uit een nieuwe cyclus én ontdooide embryo's uit een eerdere cyclus tegelijk willen laten testen, dan is dat een majeure exercitie, zeker in het licht van de circa 1.600 ivf/ICSI-cycli die wij hier in Utrecht (naast PGT) hebben. De toegevoegde waarde ervan is per keer in mijn ogen gering. Waarom zou je het zo ingewikkeld maken, als je het ook in één keer, en alleen als het nodig is, aan het einde van de drie cycli kan doen?" Op de vraag wat de impact van een tweede biopt op het embryo is, antwoordt Math: "Het embryo kan een tweede biopt over het algemeen goed aan. Vergelijk het met een voetbal die uit allemaal vlakjes bestaat, die op elkaar aansluiten. Als je daar een stukje uitneemt, dan lijkt het aanvankelijk alsof de bal, het embryo, 'dat niet zo fijn vindt'. Het klappt als het ware een beetje in elkaar. Als je het dan een paar uur later bekijkt, is er niets meer aan de hand. De celdeling is doorgegaan, het het weggenomen 'vlakje' is hersteld en de voetbal is weer rond en compleet. De kans op een gezonde zwangerschap is daarmee net zo groot als voorheen."



Afvalrace

Math Pieters licht de Utrechtse resultaten van embryo's met een tweede biopt toe: "In de periode 2019-2023 zijn 119 embryo's van 73 paren ontdooid voor een tweede biopsie. Daarvan waren er 109 goed ontdooid en bij 68 (48 paren) hebben we de herbiopsie kunnen uitvoeren. Bij 52 embryo's (40 paren) was de PGT-uitslag van het tweede biopt wél conclusief en daarvan zijn er 35 (30 paren) vrijgegeven voor plaatsing. Uiteindelijk hebben 19 paren een plaatsing gekregen (20 plaatsingen in totaal), 11 vrouwen werden zwanger en bij 8 paren is daarna een doorgaande zwangerschap ontstaan. In totaal 11%, dus van het totaal aantal patiënten maar 42% van de paren die een plaatsing hebben gekregen. Het is een afvalrace. Aan de andere kant, deze paren hebben wel een extra kans gekregen."

Verklaring afkortingen

AD	autosomaal dominant
AR	autosomaal recessief
CH	chromosomale afwijkingen
ET	embryotransfer
FISH	fluorescentie-in-situhybridisatie
ICSI	intra cytoplasmatische sperma-injectie
Ivf	in vitro fertilisatie
LIC	landelijke indicatiecommissie PGT
Mt	mitochondriële overerving
NIPT	niet-invasieve prenatale test
NGS	next-generation sequencing
NGS-M	next-generation sequencing voor monogene aandoeningen
NGS-SR	next-generation sequencing voor structurele chromosomale afwijkingen
NGS-VeriSeq	een op NGS gebaseerde methode om chromosomale afwijkingen met PGT te testen
PCR	polymerase chain reaction (onderzoek van een enkel gen)
PGT	preimplantatie genetische test
PGS	preïmplantatie genetische screening
SNP-array	analysetechniek op basis van single nucleotide polymorphism
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
XLR	X-chromosoomgebonden recessieve aandoeningen



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

Het is de missie van PGT Nederland om steeds betere PGT-zorg te bieden voor steeds meer wensouders met ernstige genetische of chromosomale aandoeningen. Op basis van hoogstaand wetenschappelijk onderzoek staan wij garant voor innovatieve PGT-zorg, waarbij kwaliteit en veiligheid voorop staan.

