



# Colofon

## Data

Dr. Edith Coonen, *Maastricht UMC+*  
Dr. Aafke van Montfoort, *Maastricht UMC+*  
Jos Dreesen, *Maastricht UMC+*  
Chris van Uum, *Maastricht UMC+*  
Dr. Nicole Corsten-Janssen, *UMC Groningen*  
Dr. Irene Homminga, *UMC Groningen*  
Dr. Charine van Tilborg, *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

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](http://www.pgdnederland.nl)

## Inhoud

Voorwoord	5
Uitleg begrippen en verklaring afkortingen	6
<b>1</b> Aanvragen en uitspraken landelijke indicatiecommissie PGD (LIC) 2009-2018	7
<b>2</b> Besproken indicaties in de PGD werkgroep MUMC+	10
<b>3</b> Verwijzingen PGD Nederland in 2018 (n=474)	13
<b>4</b> Verwijzingen naar transportcentra en naar MUMC+	17
<b>A</b> Vervolgtraject van de in 2018 naar het MUMC+ verwezen paren (n=474)	17
<b>5</b> Indicaties van de gestarte PGD-behandelingen in Nederland in 2018 en cumulatief	18
<b>6</b> PGD Nederland: Gestarte PGD-behandelingen en zwangerschapspercentages in 2018 en 2017	27
<b>7</b> MUMC+: Gestarte PGD-behandelingen en zwangerschapspercentages in 2018	28
<b>8</b> UMCU: Gestarte PGD-behandelingen en zwangerschapspercentages in 2018	29
<b>9</b> UMCG: Gestarte PGD-behandelingen en zwangerschapspercentages in 2018	30
<b>10</b> Amsterdam UMC: Gestarte PGD-behandelingen en zwangerschapspercentages in 2018	30
<b>11</b> Zwangerschappen en geboortes na PGD in 2018 en cumulatief	31



## Voorwoord

**Met plezier presenteren wij u het jaarverslag 2018 van PGD Nederland. Een PGD-behandeling is in Nederland uitsluitend toegestaan bij ernstige erfelijke aandoeningen zoals de ziekte van Huntington, ziekte van Duchenne, erfelijke borst- en eierstokkanker en taaislijmziekte. In dit jaarverslag belichten wij de situatie in 2018.**

Het aantal verwijzingen voor PGD (naar het Maastricht UMC+) is in 2018 licht toegenomen tot in totaal 474 (2017: 461). Van deze verwezen paren hebben er 384 daadwerkelijk een intakegesprek gehad in het MUMC+ in 2018. Het blijkt dat in totaal rond de 60% van de verwezen paren doorgaat met PGD, dit is vergelijkbaar met voorgaande jaren. Deze paren worden vervolgens verwezen naar een van de vier ivf-centra die samenwerken in PGD Nederland. In 2018 zijn 559 ivf/PGD-behandelingen gestart, een stijging van 12% ten opzichte van 2017. Er hebben in 2018 493 PGD-analyses plaatsgevonden.

Verwijzingen voor PGD betreffen steeds vaker zeer zeldzame ernstige aandoeningen. Veel van deze aandoeningen komen jaarlijks (of zelfs cumulatief) dus maar één keer voor. Deze trend is onder meer het gevolg van de introductie van de Whole Exome Sequencing (WES) techniek in de genetische diagnostiek waarmee vele genen gelijktijdig kunnen worden onderzocht. Dankzij WES is bij een deel van patiënten met ernstige aangeboren afwijkingen of een verstandelijke beperking een erfelijke oorzaak te vinden. Als er sprake is van een hoog herhalingsrisico op de met WES vastgestelde ernstige erfelijke aandoening, kan het paar een verwijzing krijgen voor PGD.

PGD (embryoselectie) vindt plaats op basis van zeer zorgvuldige afwegingen. Een multidisciplinaire werkgroep in het MUMC+ toetst iedere aanvraag aan de gestelde medische en ethische criteria. Onderdeel van de afweging is het risico voor het kind, de beginleeftijd en ernst van de erfelijke aandoening en de mogelijkheid tot behandeling van de erfelijke aandoening, nu en in de toekomst. Als een nieuwe casus niet behoort tot een al bekende categorie of bij twijfel over de indicatie, legt de multidisciplinaire werkgroep van het MUMC+ de casus voor aan de landelijke indicatiecommissie (LIC) PGD. Deze commissie beoordeelt op basis van de stand van de wetenschap of toepassing van embryoselectie proportioneel en toelaatbaar is bij aandoeningen waarvoor PGD nog niet eerder is toegepast. Na de uitspraak van de LIC bespreekt de multidisciplinaire werkgroep de casus opnieuw en zal op basis van alle beschikbare kennis een definitief besluit nemen.

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

Bestuur PGD Nederland 2019 / 2020

Prof. dr. Christine De Die-Smulders, Maastricht UMC+

Dr. Ron van Golde, Maastricht UMC+

Dr. Charine van Tilborg, UMC Utrecht / drs. Marianne van Buul-van Zwet, UMC Utrecht

Dr. ir. Alwin Derijck Amsterdam UMC, locatie AMC

Dr. Nicole Corsten-Janssen, UMC Groningen

## Uitleg begrippen en verklaring afkortingen

### **Autosomaal dominant (AD)**

Bij autosomaal dominante overerving erft een kind de aanleg voor de ziekte als het van een van de ouders het afwijkende gen erft. Van alle genen zijn er twee versies: een van de vader en een van de moeder. Bij een autosomaal dominante ziekte overheerst het zieke het gezonde gen. Een kind dat het afwijkende gen heeft geërfd, kan de ziekte krijgen. Autosomaal betekent dat jongens en meisjes dezelfde kans hebben om de ziekte te erven.

### **Autosomaal recessief (AR)**

Dit zijn ziektes die een kind krijgt als het van beide ouders een fout in hetzelfde gen erft. De kans dat ouders de fout allebei doorgeven is altijd 25%. Er is ook 25% kans dat het kind de fout niet erft en 50% kans dat het kind drager is. Jongens en meisjes hebben dezelfde kans op overerving.

### **X-chromosoomgebonden aandoeningen (XL)**

Mannen hebben een X- en een Y-chromosoom. Vrouwen hebben twee X-chromosomen. Bij X-gebonden ziekten zit er een fout op het X-chromosoom. Zowel mannen als vrouwen kunnen klachten hebben bij een dergelijke aandoening.

### **Chromosomale afwijkingen (CH)**

Sommige ziektes ontstaan door fouten in de chromosomen. Soms gaat het mis bij de aanmaak van ei- of zaadcellen, bij de bevruchting of bij ontwikkeling in de baarmoeder. Chromosoomafwijkingen zijn erfelijk en kunnen leiden tot gezondheidsklachten of miskramen.

### **Mitochondriële overerving (MMt)**

Soms ontstaat een fout in het DNA buiten de kern van de cel, in de mitochondriën. Alleen de moeder kan een fout in de mitochondriën doorgeven aan het kind. Zowel jongens als meisjes kunnen een mitochondriële ziekte krijgen.

### **Overige afkortingen:**

ICSI	Intra cytoplasmatische sperma-injectie
Ivf	In vitro fertilisatie
LIC	Landelijke indicatiecommissie PGD
PCR	Polymerase chain reaction (onderzoek van een enkel gen)
PGD	Preïmplantatie genetische diagnostiek
TE	Trophectoderm (embryobiopsie op de vijfde dag na bevruchting)
WES	Whole Exome Sequencing (simultaan onderzoek van genen)

**Tabel 1** Aanvragen en uitspraken landelijke indicatiecommissie PGD (LIC) 2009-2018

Aandoening	Gen	Erfmodus	Datum ingebracht	Uitspraakdatum	Uitslag
<b>Craniofaciale afwijkingen</b>					
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	mar-19	ja, mits
<b>Neurologische aandoeningen</b>					
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	mar-12	ja, mits
Ziekte van Kennedy	AR	XL	feb-13	okt-13	ja, mits
Friedreichse ataxie	FA	AR	mar-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	mrt-17	jul-17	ja, mits
Dunnevezelneuropathie	SCN9A	AD	mrt-17	jul-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 familiale neonatale convulsies (BFNC)	KCNQ2	AD	mrt-17	mei-17	ja, mits
Paroxysmale dystonie	ATP1A3	AD	sep-17	nov-17	ja, mits
Spinocerebellaire ataxie intermediaire repeat	ATXN2	AS	aug-18	mar-19	nee, tenzij
<b>Erfelijke kanker en bloedziekten</b>					
Dyskeratosis congenita	TERC	AD	dec-11	mar-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
Succinaat-dehydrogenase type B (SDHB)	SDHB	AD	mei-13	jul-13	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
<b>Nierziekten</b>					
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 (RCAD)	HNF1B	AD	mei-10	jul-10	ja, mits
Alport syndroom, man aangedaan	COL4A5	XL	feb-17	mei-17	ja, mits
Autosomaal dominante polycysteuze nierziekte type 2 (ADPKD2)	PKD2	AD	mei-18	jun-18	nee, tenzij
<b>Zintuigen</b>					
Leber congenitale amaurosis	RPE65	AR	sep-10	nov-10	ja, mits
Congenitaal glaucoom	CYP1B1	AR	dec-11	mar-12	ja, mits
Oculo dental digital dysplasie (ODDD)	Connexine43	AD	sep-12	dec-12	ja, mits

Aandoening	Gen	Erfmodus	Datum ingebracht	Uitspraakdatum	Uitslag
Kegelstaaf dystrofie	GUCJ2D	AD	mar-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	mar-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
Stargardt syndroom	ABCA4	AR	jun-18	mar-19	ja, mits
<b>Aangeboren hartafwijkingen</b>					
Holt Oram syndroom	TBX5	AD	sep-10	nov-10	ja, mits
Noonan syndroom	PTPN11	AD	nov-10	mar-11	ja, mits
Congenitale hartafwijking	GATA6	AD	jul-15	okt-15	ja, mits
Heterotaxie met congenitale hartafwijking	ZIC3	XL	jul-15	okt-15	ja, mits
Arteriel tortuosity syndroom	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
<b>Endocrinologische, metabole en immunologische afwijkingen</b>					
Multipele endocriene neoplasie 2A (MEN2A)	RET	AD	feb-14	mei-14	ja, mits
Albright syndroom	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
Alfa1 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 HydroxylCo A dehydrogenase deficiëntie (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
Coenzym Q10 deficiëntie	COQ7	AR	nov-18	feb-19	ja, mits
<b>Huid-, bindweefsel-, botaandoeningen</b>					
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
Cleidocranial dysostose	RUNX3	AD	okt-13	jan-14	nee, tenzij
Larsen syndroom	FLNB	AD	feb-13	jul-13	ja, mits
Epidermolysis bullosa simplex type Dowling Meara (EBS-DM)	KRT5	AD	mar-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



Aandoening	Gen	Erfmodus	Datum ingebracht	Uitspraakdatum	Uitslag
Ziekte van Darrier	ATP2A2	AD	jul-15	jan-16	ja, mits
Palmoplantaire hyperkeratose	KRT9	AD	jan-16	okt-16	nee, tenzij
Multipele epiphyseale dysplasie	COL4A3	AD	aug-16	nov-16	ja, mits
Dentinogenesis imperfecta	DSPP	AD	apr-17	sep-17	nee, tenzij
Cerebro tendineuze 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
<b>Erfelijke hart- en longziekten</b>					
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
Arhythmogene rechter ventrikel cardiomyopathie (ARVC)	PKP2	AD	sep-11	nov-11	nee, tenzij
Long QT syndroom type 2 (LQT2)	HERG	AD	sep-11	mar-12	nee, tenzij
Non compactie cardiomyopathie	MYH7	AD	nov-11	mar-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
<b>Multipele congenitale afwijkingen, syndromen en overige</b>					
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	mar-16	apr-16	ja, mits
Beckwith Wiedemann syndroom	CDKN1C	AD	aug-16	nov-16	ja, mits
Currarino trias	MNX1	AD	mei-16	okt-16	ja, mits
Microdeleties, CNV		CH	mei-16	okt-16	geen algemene uitspraak mogelijk, veel variatie, per casus beoordelen
Arthrogyposis type 5D	ECEL1	AR	sep-16	dec-16	ja, mits
TrichRhinoPhalangeaal syndroom (TRP)	TRPS1	AD	dec-16	sep-17	ja, mits
Wiedemann 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

## Besproken indicaties in de PGD werkgroep MUMC+

In de werkgroep PGD MUMC+ zijn verschillende disciplines vertegenwoordigd, waaronder gynaecologen, klinisch en moleculair genetici, embryologen, ethici, ivf- en PGD-artsen. Op afroep zijn adviseurs aanwezig. De werkgroep vergadert maandelijks en bespreekt alle nieuwe indicaties voor PGD. Als duidelijk is dat de nieuwe indicatie behoort tot een categorie waarvoor al eerder PGD is uitgevoerd, keurt de werkgroep deze gemotiveerd goed. Voorbeelden zijn lethale aandoeningen op zeer jonge leeftijd of erfelijke aandoeningen met ernstige aangeboren afwijkingen of ernstige verstandelijke beperking tot gevolg.

Als de nieuwe indicatie niet behoort tot een al bekende categorie of bij twijfel over de indicatie, legt de werkgroep deze voor aan de landelijke indicatiecommissie (LIC) PGD. Alle uitspraken van de LIC komen weer ter bespreking terug in de werkgroep. Na de uitspraak van de LIC bespreekt de multidisciplinaire werkgroep de casus opnieuw en stelt beleid voor het specifieke paar vast binnen de gestelde kaders.

In tabel 2 staan de nieuwe indicaties die de werkgroep PGD MUMC+ heeft besproken en die vervolgens al of niet zijn voorgelegd aan de LIC. Bovendien zijn negen casussen besproken die eerder door de LIC zijn beoordeeld als 'nee, tenzij' en waarvan de wensouders toch PGD hebben gevraagd. De werkgroep is nagegaan of aan het 'tenzij'-criterium voldaan kon worden.

**Tabel 2** Besproken indicaties in de PGD-werkgroep MUMC+ in 2018

Indicatie	Gen	Erfmodus	Toelichting
<b>Nieuwe indicaties voor PGD, besproken in de werkgroep PGD MUMC+ in 2018 en niet ingediend bij de LIC</b>			
Epileptische encephalopathie	UGDH	AR	Bestaande categorie. Werkgroep akkoord, ernstige aandoening op kinderleeftijd.
CHARGE syndroom	CDH7	AD	Bestaande categorie. Werkgroep akkoord, ernstige aandoening op kinderleeftijd.
Complexe afwijking chromosoom 13	UPD 13	CH	Werkgroep niet akkoord, technisch niet mogelijk in MUMC+, eventueel advies inwinnen in buitenland.
Testotoxicose	LHR	AD	Werkgroep niet akkoord, behandelbare aandoening. Mevrouw spontaan zwanger.
Mentale retardatie	HUWE1	XL	Bestaande categorie. Werkgroep akkoord, ernstige aandoening op kinderleeftijd.
Fragiele-X syndroom type E	FRAXE	XL	Bestaande categorie. Ernstige aandoening op kinderleeftijd. Werkgroep akkoord met indicatie, echter sociale situatie evalueren.
Choroïderemie	CHM	XL	Bestaande categorie. Werkgroep akkoord, ernstige aandoening op jonge leeftijd, vergelijkbare vorm van slechtheid eerder goedgekeurd.
Amyotrofische lateraalsclerose, erfelijke vorm	SOD1	AD	Bestaande categorie (neurodegeneratieve aandoening). Werkgroep akkoord, ernstige aandoening met zeer progressief beloop.
Mitochondrieel DNA depletiesyndroom	SUCLA2	AR	Bestaande categorie. Werkgroep akkoord, ernstige aandoening op kinderleeftijd.
Microdeletie 15q11.2		CH	Werkgroep niet akkoord, deze deletie is een risicofactor voor ontwikkelingsproblemen.
Brown Vialetto van Laere (BVVL) syndroom	BBVL	AR	Bestaande categorie. Werkgroep akkoord, ernstige aandoening op kinderleeftijd.
Mitochondriële myopathie	m.5698G>A (tRNA Asn)	MT	Bestaande categorie. Werkgroep akkoord, ernstige progressieve aandoening.
Metabole aandoening gerelateerd aan MRPS15-mutatie	MRPS16	AR	Bestaande categorie. Werkgroep akkoord, lethale aandoening op jonge leeftijd.
Dyserythropoëtische anemie type II	SEC23B	AR	Bestaande categorie (hemoglobinoopathiën). Werkgroep akkoord, ernstige aandoening op kinderleeftijd.

Indicatie	Gen	Ermodus	Toelichting
Constitutioneel mismatch repair deficiëntie syndroom (CMMRD-S)	PMS2	AR	Bestaande categorie. Werkgroep akkoord, ernstige aandoening op kinderleeftijd.
Glycogeen stapelingsziekte type 4	GBE1	AR	Bestaande categorie. Werkgroep akkoord, ernstige aandoening op kinderleeftijd.
Sanfilippo type A	SGSH	AR	Bestaande categorie. Werkgroep akkoord, ernstige aandoening op kinderleeftijd.
Meckel-Gruber syndroom	CC2D2A	AR	Bestaande categorie. Werkgroep akkoord, lethale aandoening op jonge leeftijd.
Erfelijke borstkanker	PALB2	AD	Bestaande categorie. Werkgroep akkoord, ernstige aandoening met hoog risico op erfelijke borstkanker, vergelijkbaar met BRCA-mutaties.
Spier-/zenuwaandoening	TRPV4	AD	Werkgroep niet akkoord, klasse 3 variant, niet bewezen pathogeen.
Galloway-Mowat syndroom	YRDC	AR	Bestaande categorie. Werkgroep akkoord, lethale aandoening op jonge leeftijd.
Ontwikkelsachterstand	DLG3	XL	Bestaande categorie. Werkgroep akkoord, ernstige aandoening op kinderleeftijd.
Nance Horan syndroom	NHS	XL	Bestaande categorie. Werkgroep akkoord, ernstige aandoening op kinderleeftijd.
Noonan syndroom	LZTR1	AR/AD	Werkgroep akkoord, lethale vorm van Noonan syndroom waarvoor LIC case by case-benadering adviseerde.
Townes Brock syndroom	SALL1	AD	Bestaande categorie. Werkgroep akkoord, ernstige aandoening op kinderleeftijd.
Rhizomele chondrodysplasia punctata (RCDP) type 1	ARSE	XL R	Bestaande categorie. Werkgroep akkoord, ernstige aandoening op kinderleeftijd.
Deletie 1q21		CH	Werkgroep niet akkoord, deze deletie is een risicofactor voor ontwikkelingsproblemen.
Severe combined immunodeficiency (SCID)	ADA	AR	Bestaande categorie. Werkgroep akkoord, ernstige aandoening op kinderleeftijd.
3M syndroom	OBSL1	AR	Bestaande categorie. Werkgroep akkoord, ernstige aandoening op kinderleeftijd.
Congenitale ichthyosis	ALOXE3	AR	Bestaande categorie. Werkgroep akkoord, ernstige aandoening op kinderleeftijd.
Mitochondriële aandoening gerelateerd aan HADSHB-mutaties	HADHB	AR	Bestaande categorie. Werkgroep akkoord, lethale aandoening op jonge leeftijd.
Mitochondriaal complex 3 deficiëntie	BCS1L	AR	Bestaande categorie. Werkgroep akkoord, lethale aandoening op jonge leeftijd.
Multipel congenitale afwijkingen gerelateerd aan ABL1-mutatie	ABL1	AD	Bestaande categorie. Werkgroep akkoord, ernstige aandoening op kinderleeftijd.
<b>Nieuwe indicatie voor PGD besproken in de werkgroep PGD MUMC+ in 2018 en wel ingediend bij de LIC</b>			
Spinocerebellaire ataxie type 2 (SCA2)	ATXN2	AD	Vorgelegd aan LIC augustus 2018. Uitspraak LIC nog niet bekend op 1 januari 2019. Complexe situatie. Risico op kind met symptomatische SCA2 verhoogd, maar onbekend risico. Al eerder PGD voor SCA2 gedaan.
Rendu Osler Weber syndroom	HHT1	AD	Vorgelegd aan LIC september 2017. Uitspraak LIC april 2018: ja, mits.
Ziekte van Huntington, intermediaire repeatlengte	HTT	AD	Vorgelegd aan LIC december 2017. Uitspraak LIC februari 2018: nee, risico op expansie van de HD repeat in de symptomatische range is <1%. Werkgroep niet akkoord.
Heimler syndroom	PEX6	AR	Vorgelegd aan LIC november 2017. Uitspraak LIC augustus 2018: ja, mits.
X-linked properdine deficiëntie	CFP	XL R	Vorgelegd aan LIC december 2017. Uitspraak LIC maart 2018: ja, mits.
Hypoparathyreoïdie, doofheid en nierafwijkingen (HDR)	GATA3	AD	Vorgelegd aan LIC december 2017. Uitspraak LIC maart 2018: ja, mits.
Hyper IgE syndroom (Job syndroom)	STAT3	AD	Vorgelegd aan LIC januari 2018. Uitspraak LIC juni 2018: ja, mits.
Waardenburg syndroom type 1	PAX3	AD	Vorgelegd aan LIC januari 2018. Uitspraak LIC juni 2018: ja, mits.
AD polycysteuze nierziekte 2 (ADPKD2)	PKD2	AD	Vorgelegd aan LIC mei 2018. Uitspraak LIC juni 2018: nee, tenzij. Paar gaat naar buitenland.
Androgeenon gevoeligheidsyndroom (AIS)	AR	XL R	Vorgelegd aan LIC mei 2018. Uitspraak LIC juni 2018: ja, mits.
Multiple synostose syndroom	NOG	AD	Vorgelegd aan LIC mei 2018. Uitspraak LIC juni 2018: nee, tenzij.
Sick sinus syndroom	SCN5A	AD	Vorgelegd aan LIC mei 2018. Uitspraak LIC juni 2018: nee, tenzij.
Complex hartgebrek	FLNA	XL R/D	Vorgelegd aan LIC mei 2018. Uitspraak LIC juni 2018: ja, mits.

Indicatie	Gen	Erfmodus	Toelichting
Immuundeficiëntie type 36H	PIKR3R1	AD	Vorgelegd aan LIC mei 2018. Uitspraak LIC juni 2018: ja, mits.
Stargardt syndroom	ABCA4	AR	Vorgelegd aan LIC juni 2018. Uitspraak LIC nog niet bekend op 1 januari 2019.
Primaire ciliaire dyskinesie type 15	CCD40	AR	Voorleggen aan LIC, vrouw spontaan zwanger.
Hartritmestoornis CPVT	RYR2	AD	Vorgelegd aan LIC november 2018. Uitspraak LIC nog niet bekend op 1 januari 2019.
Craniosynostose	ERF	AD	Vorgelegd aan LIC november 2018. Uitspraak LIC nog niet bekend op 1 januari 2019.
Coenzym Q10 deficiëntie	COQ7	AR	Vorgelegd aan LIC november 2018. Uitspraak LIC nog niet bekend op 1 januari 2019.
<b>Eerder door LIC beoordeeld als 'nee, tenzij', casus besproken in de werkgroep PGD MUMC+ in 2018</b>			
Noncompaction cardiomyopathie (NCCM)	MYH7	AD	Vorgelegd aan LIC. Uitspraak: nee, tenzij. Werkgroep akkoord voor deze casus gezien zeer ernstige uiting in deze familie.
Hereditaire motore en sensore neuropathie (HMSN1)	PMP22	AD	Vorgelegd aan LIC. Uitspraak: nee, tenzij. Werkgroep akkoord voor deze casus gezien zeer ernstige uiting in deze familie.
Hereditaire motore en sensore neuropathie (HMSN1)	PMP22	AD	Vorgelegd aan LIC. Uitspraak: nee, tenzij. Werkgroep akkoord voor deze casus gezien ernstige uiting in deze familie.
Brugada syndroom	SCN5A	AD	Vorgelegd aan LIC. Uitspraak: nee, tenzij. Werkgroep akkoord voor deze casus gezien zeer ernstige uiting in deze familie.
Dilaterende cardiomyopathie (DCM)	MYH7	AD	Vorgelegd aan LIC. Uitspraak: nee, tenzij. Werkgroep akkoord voor deze casus gezien zeer ernstige uiting in deze familie.
Arythmogene rechterventrikelcardiomyopathie (ARVC)	DSP	AD	Vorgelegd aan LIC. Uitspraak: nee, tenzij. Werkgroep akkoord voor deze casus gezien zeer ernstige uiting in deze familie.
Dilaterende cardiomyopathie (DCM)	LMNA	AD	Vorgelegd aan LIC. Uitspraak: nee, tenzij. Werkgroep akkoord voor deze casus gezien zeer ernstige uiting in deze familie.
Dilaterende cardiomyopathie (DCM)	LMNA	AD	Vorgelegd aan LIC. Uitspraak: nee, tenzij. Werkgroep akkoord voor deze casus gezien zeer ernstige uiting in deze familie.
Familiaire mediterrane koorts	MEFV	AD	Vorgelegd aan LIC. Uitspraak: nee, tenzij, behandelbare aandoening. Werkgroep akkoord voor deze casus gezien ernstige uiting en slechte reactie op behandeling.

## Verwijzingen voor PGD in 2018

Het aantal verwijzingen voor PGD naar het MUMC+ is in 2018 licht toegenomen, van 461 tot 474. De meeste verwijzingen zijn afkomstig van klinisch genetici uit een van de universitaire medische centra. Daarnaast verwijzen ook gynaecologen, huisartsen en andere artsen patiënten door.

Patiënten krijgen een intakegesprek in Maastricht. Eerst worden genetische (en overige medische) gegevens nauwkeurig gecheckt en waar nodig aangevuld. Vervolgens wordt de casus, indien van toepassing, besproken in de multidisciplinaire werkgroep PGD MUMC+ (zie tabel 1).

Paren die door willen gaan met PGD (circa 60%) krijgen een verwijzing naar een van de vier ivf-centra\* die samenwerken met PGD Nederland. Elk paar krijgt een PGD-test 'op maat'. Deze genetische voorbereiding vindt plaats in het MUMC+. Op indicatie krijgen de wensouders consulten bij andere specialisten of professionals, zoals de psycholoog of maatschappelijk werker. In de drie PGD-transportcentra zijn ook PGD-werkgroepen ingericht, die de naar hun verwezen paren aanvullend bespreken.

In algemene zin neemt het aantal verwijzingen voor PGD voor zeer zeldzame ernstige aandoeningen toe. Dit is onder andere een gevolg van de introductie van de Whole Exome Sequencing (WES) techniek in de algemene genetische diagnostiek. Met deze techniek kan een aantal genen simultaan worden onderzocht. Met als resultaat dat bij een gedeelte van de patiënten met ernstige verstandelijke beperkingen of ernstige aangeboren afwijkingen een (erfelijke) oorzaak te vinden is. In het verleden was dit vaak niet mogelijk. Nadat de erfelijke oorzaak is vastgesteld, kan het herhalingsrisico worden bepaald en de reproductieve opties besproken. Als er sprake is van een hoog herhalingsrisico op een ernstige erfelijke aandoening kan het paar een verwijzing krijgen voor PGD.

\* Ivf-centra Maastricht UMC+, UMC Utrecht, UMC Groningen of Amsterdam UMC.

**Tabel 3** Verwijzingen PGD Nederland in 2018 (n=474)

Indicatie	Gen	Aantal	Tweede indicatie	Gen
<b>Autosomaal dominant</b>		<b>284</b>		
Erfelijke borst- en eierstokkanker	49 BRCA1; 39 BRCA2; 1 CHEK2; 1 PALB2	80	Ziekte van Huntington	HTT
Ziekte van Huntington	HTT 13 direct; 13 exclusie	26		
Myotone dystrofie type 1 (DM1)	DMPK	20		
Neurofibromatose 1 (NF1)	NF1	18		
Marfan syndroom	FBN1	14		
AD polycysteuze nierziekte (ADPKD)	8 PKD1; 1 PKD2	9	MODY	HNF4A
Erfelijke darmkanker, niet polyposis (HNPCC)	3 MLH1; 1 MSH2; 3 MSH6	7		
Familiaire adenomateuze polyposis coli (FAP)	APC	6		
Hereditaire multiple exostosen type 1/2 (HME1/2)	6 EXT1	6		
Spinocerebellaire ataxie type 3 (SCA3)	ATXN3 6 direct; 1 exclusie	7		
Dilaterende cardiomyopathie (DCM)	2LMNA; 1TNNT2; 1 PLN; 1?	5		
Hereditaire motore en sensore polyneuropathie type 1 (HMSN1)	PMP22	5		
Multiple endocriene neoplasie 1/2 (MEN 1/2A)	3 MEN1; 2 RET	5		
Noonan syndroom	3 PTPN11; 1 RIT1	4	Robertsoniaanse translocatie	
Spastische paraplegie	SPAST	4		
Osteogenesis Imperfecta type 1	2 COL1A1; 1 COL1A2	3	Reciproke translocatie	

Indicatie	Gen	Aantal	Tweede indicatie	Gen
Angelman syndroom	UBE3A	2		
Arythmogene rechterventrikeldysplasie (ARVD)	DSP1PKP2; 1DSP	2		
CADASIL	NOTCH3	2		
Distale spinale spieratrofie	TRPV4	2		
Erfelijke maagkanker	1 CDH1; 1 CTNNA1	2		
Focale segmentale glomerulosclerose type 5	INF2	2		
Hyperostosis cranialis	SLC39A14	2		
Pulmonale hypertensie	1 BMPR	2	Arhythmogene rechterventrikeldysplasie	DSP
Spinocerebellaire ataxie type 6 (SCA6)	CACNA1A	2		
Stickler syndroom	COL2A1	2		
Treacher Collins syndroom	TCOF1	2		
Tubereuze scleroze complex 1 (TSC1)	1 TSC2; 1 TSC1	2		
Alagille syndroom	JAG1	1		
Anderson-Tawil	KCNJ2	1		
Branchio-oto-renaal (BOR) syndroom	EYA1	1		
Brugada syndroom	SCN5A	1		
Catecholaminerge polymorfe ventriculaire tachycardie (CPVT)	RYR2	1		
Congenitale myopatie	MYH7	1		
Cowden syndroom	PTEN	1		
Craniosynostose	ERF	1		
Crouzon syndroom	FGFR2	1		
Dyskeratosis congenita	TERC	1		
Dystrophische epidermolysis bullosa	COL7A1	1		
Ehlers Danlos syndroom type 1	COL5A1	1		
Facio scapulo humerale spierdystrofie (FSHD)	FSHD	1		
Familiaire paragangliomen	SDHB	1		
Frontotemporale dementie (FTD)/ALS	C9ORF72 1 direct; 1 exclusie	2		
Gorlin syndroom	PTCH1	1		
Hereditary Cerebral Hemorrhage (HCHWA-D)	APP	1		
Hereditaire sensore en autonome neuropathie	SPTLC1	1		
Holt Oram syndroom	TBX5	1		
Hypertrofe cardiomyopathie (HCM)	MyBPC3	1		
Immuunstoornis	PIKR3R1	1		
Kegelstaafdystrofie	GUCY2D	1		
Li Fraumeni syndroom	TP53	1		
Loeys-Dietz syndroom	SMAD3	1		
Longfibrose	SFTPA2	1		
Monilethrix	KRT86	1		
Multiple congenitale afwijkingen	ABL1	1	Erfelijke borst- en eierstokkanker	BRCA2
Multipel synostose	NOG	1		
Pitt Hopkins	TCF4	1		
Prader-Willi syndroom	deletie	1		
Renale hypoplasie	GREB1L	1		
Seathre Chotzen	TWIST1	1		
Sick sinus syndroom	SCN5A	1		
Small patella	TBX4	1		
Spierdystrofie	COL6A1	1		
Spinocerebellaire ataxie type 2 (SCA2)	SCA2	1		

Indicatie	Gen	Aantal	Tweede indicatie	Gen
Split hand/foot type 2	SHFM3	1		
Townes-Brocks syndroom	SALL1	1		
TRAPS	TNFRSF1A	1		
Wilms tumor	WT1	1		
<b>Autosomaal recessief</b>		<b>90</b>		
Cystische fibrose (CF)	CFTR	16	2-methylbutyryl-coA dehydrogenase deficiëntie (MBD)	ACADSB
Spinale spieratrofie type 1/ 2 (SMA 1/2)	SMN1	5		
Bèta-thalassemie	HBB	4		
Congenital disorder of glycosylation (CDG)	2 PMM2;1 ALG6	3		
Usher syndroom	1 USH1C; 2 USH2A	3		
Congenitale ichthyosis	TGM1	2	Reciproke translocatie	
Dilaterende cardiomyopathie (DCM)	1 MYL2; 1 TTN	2		
Epidermolysis bullosa	1 LAMA3; 1 LAMB3	2		
Meckel-Gruber syndroom	1 TMEM67; 1 CC2D2A	2		
Sanfilipo syndroom	SGSH	2		
Sikkelcelanemie	HBB	2		
Achondrogenese type 1B	SLC26A2	1		
Alpers syndroom	POLG	1		
Polycysteuze nierziekte	PKHD1	1		
Beaulieu-Boycott-Innes syndroom	THOC6	1		
Brown Vialetto van Laere (BVVL) syndroom type 2	SLC52A2	1		
Canavan	ASRA	1		
Ciliopathie	CEP290	1		
Constitutional mismatch repair deficiency syndrome	PMS2	1		
Coenzym Q10 deficiëntie	COQ7	1		
Diastrofe dysplasie	SLC26A2	1		
Doofheid	STRC	1		
Dyserythropoëtische anemie type II (CDAII)	SEC23B	1		
Ehlers Danlos syndroom kyfoscoliotisch type	FKBP14	1		
Glycogeen stapelingsziekte type 4	GBE1	1		
HBSL syndroom	DARS	1		
Hypertrofe cardiomyopathie (HCM)	MYBPC3	1		
Immuunstoornis	MLK1	1		
Infantiele neuroaxonale dystrofie	PLA2G6	1		
Joubert syndroom	KIAA0586	1		
Leigh syndroom	SURF1	1		
Mentale retardatie, autosomaal recessief	MBOAT7	1		
Mitochondrial ribosomal protein S16	MRPS16	1		
Mitochondriële complex 3 deficiëntie	BSC1L	1		
Mitochondriopathie	RMND1	1		
Molybdeen cofactor deficiëntie	MOCS1	1		
Mucopolysaccharidose type 6	ARSB	1		
Multipel mitochondriële dysfunctie	NFU1	1		
Nefrotisch syndroom	YRDC	1		
Niemann Pick type C	NPC1	1		
Noonan syndroom	LTZR1	1		

Indicatie	Gen	Aantal	Tweede indicatie	Gen
Ziekte van Pompe	GAA	1		
Pontocerebellaire hypoplasie type 1B	EXOSC3	1		
Pontocerebellaire hypoplasie type 2	TSEN54	1		
Primaire ciliaire dyskinesie type 15	CCD40	1		
Renale hepatische pancreatische dysplasie	NEK8	1		
Ziekte van Sandhoff	HEXB	1		
Sensenbrenner syndroom	WDR35	1		
Severe combined immune deficiency	ADA	1		
Short rib thoracic dysplasia type 3	DYNC2H1	1		
Sialidose type 1	NEU1	1		
Sjögren Larson syndroom	ALDH3A2	1		
Smith Lemli Opitz syndroom	DHCR7	1		
Spinale spieratrofie met respiratoire insufficiëntie	SMARD	1		
SUCLA2 deficiëntie	SUCLA2	1		
Trombocytopenie absent radius (TAR) syndroom	RBM8	1		
Walker Warburg syndroom	POMT2	1		
Ziekte van Wolman	LIPA	1		
<b>Geslachtsgebonden</b>		<b>47</b>		
Duchenne/Becker spierdystrofie	DMD	8		
Hemofilie A	F8	8		
Fragiele-X syndroom	FMR1	4		
Alport syndroom	COL4A5	3		
Choroideremie	CHM	3		
Ziekte van Fabry	GLA	3		
Hereditaire motore en sensore polyneuropathie, X-gebonden	GJB1	3		
Androgeenongevoeligheidssyndroom	AR	2		
Chondrodysplasia punctata	ARSE	2		
Aarskog syndroom	FGD1	1		
Ectodermale dysplasie	ED	1		
Hydrocephalus, X-gebonden	L1CAM	1		
HyperIgM syndroom	CD40LG	1		
Incontinentia pigmenti	IKBKG	1		
Menkes	ATP7A	1		
Mentale retardatie X-gebonden	DLG3	1		
Mytubulaire myopathie	MTM1	1		
Nance Horan syndroom	NHS	1		
Pelizaeus Merzbacher	PLP1	1		
Periventriculaire nodulaire heteropie	FLNA	1		
<b>Mitochondriëel</b>		<b>4</b>		
MELAS	m.3243A>G	1		
Progressieve externe ophthalmoplegie		3		
<b>Chromosomale afwijking</b>		<b>49</b>		
Reciproke translocatie		29		
Robertsoniaanse translocatie		12		
Deletie		3		



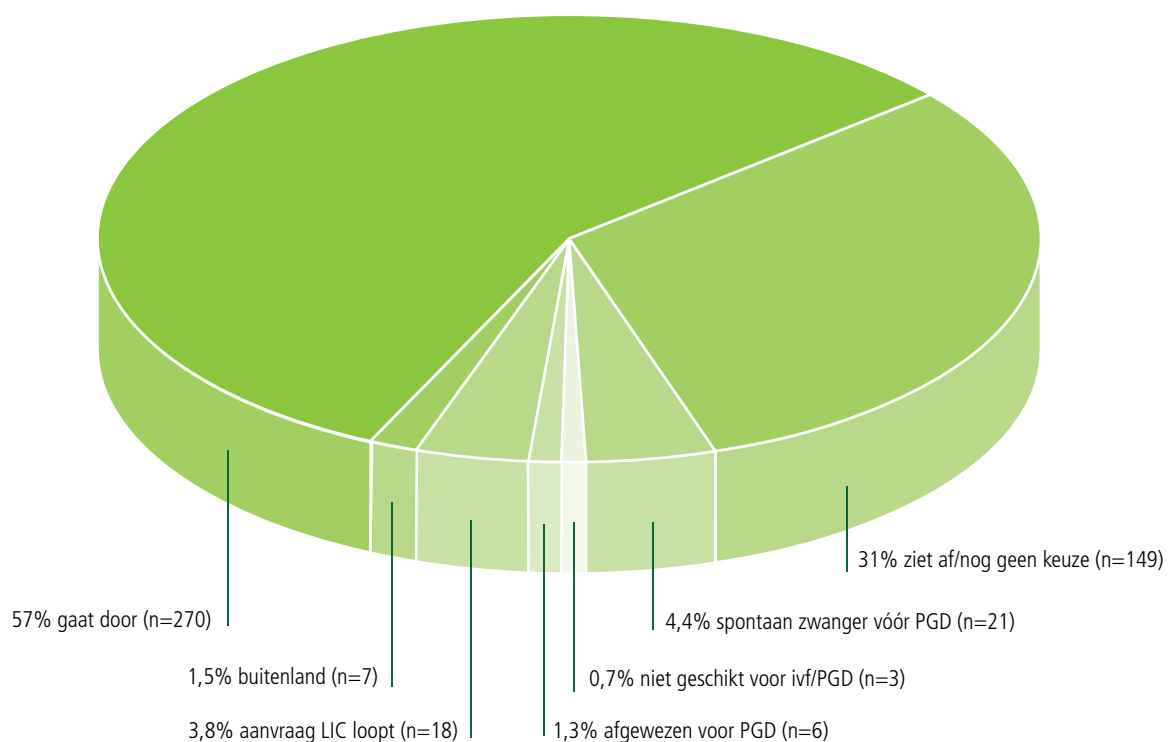
Indicatie	Gen	Aantal	Tweede indicatie	Gen
Paracentrische inversie		2		
Azoöspermie	AZFc	1		
Insertie		1		
Mozaïek marker chromosoom 15		1		

**Tabel 4** Verwijzingen naar transportcentra en naar MUMC+

Informatief gesprek	UMCU	AUMC	UMCG
Verwijzing naar MUMC+	70	77	36
Zien af van PGD, nog geen keuze	14	46	28
Spontaan zwanger bij intake/rond verwijzing	2	3	5
Niet geschikt voor ivf/PGD	5	9	4
Herhalingsconsult	29		
<b>Totaal</b>	<b>120</b>	<b>135</b>	<b>75</b>

Verwijzingen MUMC+	
Vorbereiding gestart	270   57%
Zien af van PGD, nog geen keuze	149   31%
Spontaan zwanger	21   4,4%
Niet geschikt voor ivf/PGD	3   0,7%
Technisch niet mogelijk of indicatie niet akkoord	6   1,3%
Aanvraag LIC loopt	18   3,8%
Buitenland	7   1,5%
<b>Totaal</b>	<b>474</b>

**Figuur A** Vervoltraject van de in 2018 naar het MUMC+ verwezen paren (n=474)



## Indicaties van de gestarte PGD-behandelingen in Nederland in 2018 en cumulatief

Het aantal gestarte PGD-behandelingen in 2018 bedraagt 559, een stijging van 12% ten opzichte van 2017 (497 gestarte cycli). Ongeveer 15 tot 20% van de gestarte cycli komt niet tot een analyse, bijvoorbeeld omdat er onvoldoende of juist teveel eicellen tot rijping komen.

Het aantal gestarte cycli is veruit het grootst (53%) in de groep autosomaal dominante aandoeningen, gevolgd door de categorie structurele chromosomale afwijkingen (24%).

In de autosomaal dominante groep (297/559) heeft in de meeste gevallen een van de ouders zelf de aandoening waarop het PGD-onderzoek is gericht. De autosomaal dominante aandoeningen worden gediagnostiseerd met de PCR-methode. Deze methode geeft uitsluitend informatie over de aandoening waarvoor PGD wordt gevraagd. Embryo's waarbij in het biopt de aanleg voor deze aandoening niet is gevonden, worden in de baarmoeder geplaatst. De top 5 in deze groep is ongeveer gelijk aan die van voorgaande jaren en bestaat uit: de ziekte van Huntington, erfelijke borst- en eierstokkanker, myotone dystrofie, neurofibromatose type 1 en familiale adenomateuze polyposis coli/Marfan syndroom. Al deze aandoeningen komen relatief frequent voor in de populatie en zijn ernstig.

Ongeveer 10% (58/559) van de behandelingen betreft de autosomaal recessieve categorie. Deze worden gediagnostiseerd met de PCR-methode. Deze methode geeft uitsluitend informatie over de aandoening waarvoor PGD wordt gevraagd. De helft betreft cystische fibrose en spinale musculaire atrofie. Beide zijn ernstige aandoeningen die beginnen op jonge leeftijd. De ouders zijn drager maar hebben geen klachten. Embryo's waarbij in het biopt de aanleg afwezig is of waarbij dragerschap wordt vastgesteld, worden in de baarmoeder geplaatst. Bij de plaatsing wordt geen onderscheid gemaakt tussen dragers en embryo's waarbij de aanleg afwezig is.

Een aan het X-chromosoom gebonden aandoening is in 14% (76/559) van de cycli de reden om een PGD-behandeling te starten. De top 3 indicaties zijn Duchenne spierdystrofie, het Fragiele-X syndroom en hemofilie A. Vrijwel altijd is de vrouwelijke partner draagster van de X-chromosoom gebonden aandoening. Zij heeft 25% risico op een zoon met de ziekte en 25% risico op een dochter die draagster is. In 87% (66/76) van de gevallen werd de mutatie onderzocht met de PCR-methode. Mannelijke embryo's waarbij de mutatie in het biopt wordt gevonden, worden nooit in de baarmoeder geplaatst. Embryo's waarbij de mutatie niet is gevonden, worden wel geplaatst. Er wordt daarbij geen onderscheid naar geslacht gemaakt. Vrouwelijke dragsters kunnen eventueel geplaatst worden.

Slechts in 13% (10/76) van de gevallen is geslachtsbepaling gedaan en werden embryo's van het geslacht met een duidelijk verhoogd risico op de erfelijke aandoening niet in de baarmoeder geplaatst. Dit betreft uitzonderingsgevallen als PGD met de PCR-analyse technisch complex is of om andere redenen niet mogelijk is. Ten opzichte van 2017 is er een afname van het aantal geslachtsbepalingen bij de X-gebonden aandoeningen. In 2017 was dit 23% (15/66).

De indicatie chromosomale afwijkingen is met 24% (135/559) na de indicatie autosomaal dominante aandoening de grootste categorie waarvoor PGD wordt gestart. Paren waarbij bij een van beiden een structurele chromosoomafwijking wordt gevonden, kunnen of niet zwanger worden, of hebben een duidelijk verhoogd risico op een miskraam, of hebben een verhoogd risico op een kind met ernstige aangeboren afwijkingen en een verstandelijke beperking.

Er werden in 2018 drie methoden gebruikt voor de diagnostiek van structurele chromosomale afwijkingen: de FISH-methode in 20% (27/135), de arraymethode in 50% (67/135), en de NGS-SR-methode in 30% (41/135) van de gevallen.

De FISH-methode, voorheen de enige techniek voor PGD, heeft een aantal nadelen. Voor elk paar moet namelijk een specifieke test worden ontwikkeld en de interpretatie van de testresultaten kan moeilijk zijn. Bovendien worden bij voorkeur twee cellen gebiopteerd van een drie dagen oud embryo, terwijl voor andere analysemethoden één cel genoeg is. De afname van twee cellen van het achtcellig embryo kan de ontwikkelingskans van het embryo negatief beïnvloeden, waardoor de kans op zwangerschap afneemt.

De arraymethode was lange tijd de standaardmethode voor PGD-diagnostiek bij structurele chromosomale afwijkingen. In de loop van 2018 is de arraymethode vervangen door de NGS-SR-methode. Reden is dat de leverancier de arraymethode niet langer ondersteunt en dat producten die nodig zijn voor de analyse, niet meer verkrijgbaar zijn. De overstap van de arraymethode naar de NGS-SR-methode vereiste een zorgvuldige validatie en implementatie, die veel heeft gevraagd van het personeel van de PGD-diagnostieklaboratoria en gelukkig goed is verlopen.

Zowel de array- als de NGS-SR-methode zijn betrouwbaarder dan de FISH-methode en geven een uitslag op basis van één gebiopteerde cel. Een belangrijk verschil tussen de arraymethode en de NGS-SR-methode is dat de arraydiagnostiek een uitslag geeft binnen twee dagen, terwijl dat bij de NGS-SR enkele weken duurt. Voor de paren heeft dit tot gevolg dat bij toepassing van NGS-SR, de embryo's na biopsie ingevroren worden en pas ontdooid en geplaatst worden als de genetische uitslag bekend is.

**Tabel 5** Indicaties voor de gestarte PGD-behandelingen totaal in Nederland in 2018 en cumulatief tot en met 2018 (n=559)

PGD-methode en indicatie naar erfmodus	Gen	Totaal aantal paren 2018	Totaal aantal behandelingen gestart 2018	Totaal aantal paren t/m 2018	Totaal aantal behandelingen t/m 2018
<b>PCR</b>					
<b>Autosomaal dominant</b>		<b>207</b>	<b>297</b>	<b>844</b>	<b>2035</b>
Ziekte van Huntington, directe test	HTT	26	38	140	339
Ziekte van Huntington, exclusietest	HTT	8	14	34	93
Erfelijke borst- en eierstokkanker	BRCA1/2	45	64	172	379
Myotone dystrofie type 1 (DM1)	DMPK	20	31	113	276
Neurofibromatose type 1 (NF1)	NF1	10	10	42	102
Achondroplasie	FGFR3	1	1	3	5
Alagille syndroom	JAG1	0	0	1	2
Albright hereditaire osteodystrofie	GNAS	0	0	1	2
Amyotrofe laterale sclerose/frontotempotale dementie (ALS/FTD)	C9ORF72	2	3	6	16
Andersen-Tawil syndroom	KCNJ2	1	1	2	5
Aniridie	PAX6	0	0	2	5
Ankyloblepharon-ectodermal defects-cleft lip/palate (AEC)	TP63	1	1	1	1
Arythmogene rechterventrikeldysplasie (ARVD)	PKP2	0	0	1	1
Autosomaal dominante polycysteuze nierziekte type 1 (ADPKD1)	PKD1	7	8	11	27
Beals syndroom	FBN2	0	0	1	1
Benigne familiale neonatale convulsies	KCNQ2	1	1	1	1
Branchio-oto-renaal (BOR) syndroom	EYA1	1	1	2	7
Brooke-Spiegler syndroom	CYLD1	1	1	1	1
CADASIL	NOTCH3	4	7	14	31
Cardiomyopathie	DES; PLN	1	2	3	6
Cerebrale caverneuze malformaties (CCM)	KRIT1	0	0	1	5

PGD-methode en indicatie naar erfmodus	Gen	Totaal aantal paren 2018	Totaal aantal behandelingen gestart 2018	Totaal aantal paren t/m 2018	Totaal aantal behandelingen t/m 2018
Cherubisme	SH3BP2	1	1	1	3
Congenitaal centraal hypoventilatie syndroom	PHOX2B	0	0	1	1
Congenitale hartafwijking/heterotaxie	GATA6	2	3	2	3
Congenitale myopathie	BICD2	1	2	1	2
Cowden syndroom	PTEN	0	0	4	12
Crouzon syndroom	FGFR2	0	0	2	5
Cutane leiomyomatose	FH	1	1	1	4
Cutis Laxa	ELN	0	0	1	1
Doofheid	KCNQ4	1	1	1	2
Dunnigan syndroom	LMNA	1	2	2	7
Dyskeratosis congenita	TERC1	1	1	2	6
Ectodermale dysplasie ectrodactylie clefting (EEC) syndroom / split hand foot malformation type 4	TP63	0	0	3	5
Ehlers Danlos syndroom type 4	COL3A1	0	0	2	2
Erfelijke darmkanker, non polyposis (HNPCC)	MSH2; PMS2; MSH6; MLH1	4	4	12	26
Erfelijke maagkanker	CDH1	2	2	6	25
Familiaire adenomateuze polyposis coli (FAP)	APC	7	8	32	99
Familiaire amyloïd polyneuropathie (FAP)	TTR	1	2	1	5
Familiaire atypische multipele mole melanoma (FAMMM)	CDKN2A	3	5	6	12
Focale epilepsie	DEPDC5	0	0	1	1
Focale segmentale glomerulosclerose (FSGS) type 5	INF2	1	3	2	5
Frontotemporale demantie (FTD)	TAU	0	0	3	8
Gorlin syndroom	PTCH1	0	0	2	2
Hereditaire cerebrale hemorrhage met amyloïdose-Dutch type (HCHWA-D)	APP	1	2	7	21
Hereditaire motore en sensore neuropathie (HMSN)	PMP22; NEFL	4	6	9	20
Hereditaire motore en sensore neuropathie (HMSN1b)	MPZ	0	0	1	2
Hereditaire motore en sensore neuropathie (HMSN2)	MFN2	0	0	1	2
Hereditaire multipele exostosen - multipele osteochondromen type 1/2 (HME-MO1/2)	EXT1; EXT2	1	1	10	23
Hereditaire multipele exostosen type 1 (HME1) + retinitis pigmentosa (XL)	EXT1 + RP2	0	0	1	1
Holoprosencephalie	SHH	1	1	3	6
Holt Oram syndroom	TBX5	1	1	5	7
Hypochondropasie	FGFR3	0	0	1	3
Juvenile polyposis coli	SMAD4	1	1	1	1
Kegelstaaf dystrofie	GUCY2D	0	0	1	2
Larsen syndroom	FLNB	1	2	1	4
Li-Fraumeni syndroom	TP53	1	1	6	16
Limb-mammary syndrome	TP63	0	0	1	3
Marfan syndroom	FBN1	8	12	39	88
Muenke syndroom	FGFR3	1	2	3	8
Multipele endocriene neoplasia type 1 (MEN1)	MEN1	0	0	1	4
Multipele endocriene neoplasie type 2A (MEN2A)	RET	1	1	1	1
Myoclonus dystonie	SGCE	0	0	1	1
Myotone dystrofie type 1 + 22q11 deletie	DMPK	0	0	1	1
Nail-patella syndroom	LMX1B	0	0	2	4
Nemaline myopathie	ACTA1	0	0	2	4
Neurofibromatose 2	NF2	1	3	1	3

PGD-methode en indicatie naar erfmodus	Gen	Totaal aantal paren 2018	Totaal aantal behandelingen gestart 2018	Totaal aantal paren t/m 2018	Totaal aantal behandelingen t/m 2018
Neurofibromatose type 1 (NF1) en hereditaire multipele exostosen type 1 (HME1)	NF1 + EXT1	0	0	1	3
Noonan syndroom	PTPN11; SOS1; NRAS	0	0	6	11
Oculo-facio-cardio-dental (OFCD) syndroom	BCOR	1	1	1	1
Oculodentodigital dysplasia (ODDD)	GJA1	0	0	2	3
Opticus atrofie	OPA1	2	3	2	4
Osteogenesis Imperfecta type 1/3 (OI1/3)	COL1A1; COL1A2	6	11	10	30
Paragangliomen	SDHB	1	1	2	3
Peutz Jeghers syndroom	STK11	1	1	4	13
Popliteal pterygium syndroom (PPS)	IRF6	0	0	1	1
Porencephalie	COL4A1	0	0	2	2
Porencephalie + Peutz Jeghers syndroom	COL4A1 + STK11	0	0	1	3
Pulmonale hypertensie	BMPR2	1	1	1	1
Renale hypoplasie	PAX2	0	0	1	1
Retinitis pigmentosa	PRPF31	1	1	1	1
Retinoblastoom	RB1	0	0	5	11
Retinoblastoom + erfelijke borst- en eierstokkanker	RB1 + BRCA2	0	0	1	3
Rieger syndroom	PITX2	0	0	1	1
Saethre Chotzen	TWIST1	1	2	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	5	16
Spinocerebellaire ataxie type 1 (SCA1)	ATXN1	0	0	1	1
Spinocerebellaire ataxie type 17 (SCA17)	TBP	0	0	1	3
Spinocerebellaire ataxie type 2 (SCA2)	ATXN2	1	3	1	5
Spinocerebellaire ataxie type 3 (SCA3)	ATXN3	6	9	21	67
Stickler syndroom	COL2A1	2	3	2	3
Treacher Collins syndroom	TCOF1	1	3	3	9
Tubereuze sclerose complex type 1/2 (TSC1/2)	TSC1;TSC2	2	2	16	37
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 Darier	ATP2A2	1	1	1	3
Ziekte van Hirschsprung	RET	0	0	2	5
<b>Autosomaal recessief</b>		<b>45</b>	<b>58</b>	<b>252</b>	<b>505</b>
Cystische fibrose (CF)	CFTR	12	17	73	156
Spinale spieratrofie type 1/2 (SMA1/2)	SMN1	9	12	46	94
Achromatopsie	CNGB3	0	0	2	4
Adrenogenitaal syndroom	CYP21A2	1	1	5	6
Aicardi Goutieres syndroom	RNAseH2C	0	0	1	4
Alpers syndroom	POLG	0	0	2	2
Alpers syndroom en MELAS m.3243A>G	POLG+MTTL1	0	0	1	2
Alpha-1 antitrypsine deficiëntie	SERPINA1	0	0	1	1
Autosomaal recessieve polycysteuze nierziekte (ARPKD)	PKHD1	0	0	2	4
Benigne recurrenente intrahepatische cholestase (BRIC)	ATP8B1	0	0	1	2

PGD-methode en indicatie naar erfmodus	Gen	Totaal aantal paren 2018	Totaal aantal behandelingen gestart 2018	Totaal aantal paren t/m 2018	Totaal aantal behandelingen t/m 2018
Bèta-thalassemie/Sikkelcelanemie	HBB	1	1	8	13
Carnitine acylcarnitine translocase deficiëntie	CACT	0	0	1	3
Combined oxidative phosphorylation deficiency 7 (COXPD7)	C12orf65	0	0	1	1
Congenital cataracts, hearing loss and neurodegeneration (CCHLND)	SLC33A1	0	0	1	2
Congenital disorder of deglycosylation	NGLY1	0	0	1	3
Congenital disorder of glycosylation (CDG) 1a	PMM2	0	0	2	8
Congenital disorder of glycosylation type 1c (CDG1c)	ALG6	1	1	2	2
Congenital Ichthyosis syndrome	ALOX; TGM1	0	0	5	5
Congenital myasthenic syndrome (CMS16)	SCN4A	0	0	1	2
Congenitale merosine negatieve spierdystrofie	LAMA2	0	0	1	5
Congenitale slechthorendheid	GJB2	0	0	4	7
Crigler Najjar syndroom type 1	UGT1A1	0	0	1	1
Desbuquois dysplasie	CANT1	1	1	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	1	1	2	5
Epilepsy, hearing loss and mental retardation syndrome (EHLMS)	SPATA5	1	2	1	3
Epileptic Encephalopathy Early Infantile type 25 (EIEE25)	SLC13A5	1	2	1	3
Familiaire hemofagocytische lymfohistiocytose type 3	MUNC13.4	0	0	1	3
Fanconi anemie	FANC-F	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
Hyperinsulinemische hypoglycemia	ABCC	0	0	1	1
Joubert syndroom	C5orf42; CEP290; TCTN	1	1	4	4
Leber congenitale amaurosis	CEP290	2	3	2	3
Leigh syndroom	NDUFS4	0	0	1	3
Marinesco Sjögren syndroom	SIL1	0	0	1	2
Mentale retardatie en epilepsie	NALCN	1	1	1	1
Metachromatische leukodystrofie	ARSA	0	0	2	5
Microcephalic osteoplastic primordial dwarfism	RNU4ATAC; PCNT	0	0	2	4
Microvillus inclusion disease	MYO5B	0	0	1	1
Molybdeen Cofactor Deficiency of Complementation group A (MOSC1)	MOCS1	0	0	1	1
Mucopolysaccharidose type 2	GNPTAB	0	0	1	3
Multipele congenitale afwijkingen	CLPB	0	0	1	2
Multipele epifysaire dysplasie	COL9A3	1	1	1	1
Muscle eye brain disease (MEB)	POMGnT1	0	0	1	4
Niemann Pick syndroom	SMPD1; NPC1	1	1	2	2
Non ketotische hyperglycemia	GLDC	0	0	1	4
Oculocutaneous albinism type 1a	TYR	0	0	1	5
Osteogenesis Imperfecta type 2 (OI2)	CRTAP	0	0	1	2
Osteogenesis Imperfecta type 3 (OI3)	LEPRE1	0	0	1	2
Peters Plus syndroom	B3GALT	0	0	1	1
Phenylketonurie (PKU)	PAH	1	1	3	10
Pontocerebellaire hypoplasie type 2 (PCH2)	TSEN54	0	0	6	12

PGD-methode en indicatie naar erfmodus	Gen	Totaal aantal paren 2018	Totaal aantal behandelingen gestart 2018	Totaal aantal paren t/m 2018	Totaal aantal behandelingen t/m 2018
Progressive External Ophthalmoplegia with Mitochondrial DNA	POLG	1	1	1	1
Rhabdomyolyse	LPIN1	0	0	1	2
Rigidity and multifocal seizure syndrome (RMFSL)	BRAT1	0	0	1	2
Sanfilippo syndroom type B	NAGLU	0	0	1	3
Sensenbrenner syndroom	IFT43	0	0	2	2
Smith-Lemli-Opitz syndroom	DHCR7	2	3	3	7
Spinale spieratrofie (SMA) en ataxia oculomotor apraxie (AOA)	SMN1 + APTX	0	0	1	2
Thrombocytopenia Absent Radius (TAR) syndroom	RBM8A	1	1	1	2
Tyrosine hydroxylase deficiëntie	TH	0	0	1	1
Usher syndroom	USH2A	2	2	2	2
Very long chain coenzym A dehydrogenase (VLCAD)	ACADVL	0	0	1	1
VICI syndroom	EPG5	1	1	4	8
Walker-Warburg syndroom	FKRP	1	2	2	6
Wolcott-Rallison syndroom	EIF2AK3	0	0	1	2
Zellweger syndroom	PEX1	1	1	3	6
Ziekte van Gaucher	GBA	0	0	1	1
Ziekte van Krabbe	GALC	0	0	4	7
Ziekte van Pompe	GAA	1	1	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
<b>X-gebonden (mutatiedetectie)</b>		<b>45</b>	<b>66</b>	<b>163</b>	<b>354</b>
Fragiele-X syndroom	FMR1	10	14	66	137
Duchenne/Becker spierdystrofie	DMD	10	17	25	67
Hemofilie A	F8	10	14	18	30
Adrenoleucodystrofie (ALD)	ABCD1	2	3	5	12
Agammaglobulinemie	BTK	0	0	1	3
Alport syndroom	COL4A5	4	4	9	19
Congenital adrenal hypoplasia	DAX1	1	2	1	3
Congenitale hartafwijking/heterotaxie	ZIC3	0	0	1	3
Cornelia de Lange syndroom	SMC1A	0	0	1	3
Hemofilie B	F9	0	0	2	4
Incontinentia pigmenti	IKBKG	0	0	5	9
Leri-Weil dyschondrosteosis	SHOX	0	0	1	2
Lissencephalie	DCX	0	0	1	1
Lujan-Frijns syndroom	MED12	0	0	2	5
Lujan-Frijns syndroom + erfelijke borst- en eierstokkanker	MED12 + BRCA2	0	0	1	1
Lymfangioproliferatieve ziekte	SH2D1A	1	1	2	3
Ogden syndroom	NAA	0	0	1	1
Pelizaeus Merzbacher syndroom	PLP1	0	0	3	6
Periventriculaire nodulaire heterotopie	FLN1	0	0	1	1
Retinitis pigmentosa	RPGR; RP1; RP2	2	4	5	18
Retinoschisis	RS1	0	0	2	4
Rett syndroom	MECP2	1	1	1	4
Severe combined immune deficiency (SCID)	IL2RG	1	2	1	3

PGD-methode en indicatie naar erfmodus	Gen	Totaal aantal paren 2018	Totaal aantal behandelingen gestart 2018	Totaal aantal paren t/m 2018	Totaal aantal behandelingen t/m 2018
Simpson Golabi Behmel syndroom	GPC3	0	0	1	3
X-gebonden chronische granulomateuze (CGD)	CYBB	2	3	2	3
X-gebonden hereditaire motore en sensore neuropathie (XL HMSN)	GJB1	0	0	1	1
Ziekte van Fabry	GLA	1	1	2	4
Ziekte van Kennedy	AR	0	0	1	2
Ziekte van Norrie	NDP	0	0	1	2
<b>Mitochondrieel (mutatiedetectie)</b>		<b>1</b>	<b>3</b>	<b>16</b>	<b>38</b>
MELAS m.3243A>G	mt-TL1	1	3	10	27
Leigh/NARP 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 + erfelijke borst- en eierstokkanker	mt-TL1 + BRCA2	0	0	1	2
MERRF m.8344A>G	mt-TK	0	0	1	1
<b>Totaal PCR</b>		<b>298</b>	<b>424</b>	<b>1275</b>	<b>2932</b>

## FISH

<b>X-gebonden (geslachtsbepaling)</b>	<b>7</b>	<b>9</b>	<b>147</b>	<b>299</b>
Hemophilie A/B	0	0	34	66
Duchenne/Becker spierdystrofie	1	1	24	52
Adrenoleucodystrofie (ALD)	1	1	7	13
Agammaglobulinemia	0	0	3	7
Alport syndroom	1	1	7	9
Androgeen ongevoeligheidssyndroom	1	2	6	12
Barth syndroom	0	0	1	1
Choroideremie	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	2
Ectodermale dysplasie	0	0	1	1
FG syndroom	0	0	2	5
Hunter syndroom	0	0	2	3
Hydrocephalie	0	0	4	9
Hypophosphatемische rachitis	0	0	2	2
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



PGD-methode en indicatie naar erfmodus	Gen	Totaal aantal paren 2018	Totaal aantal behandelingen gestart 2018	Totaal aantal paren t/m 2018	Totaal aantal behandelingen t/m 2018
Menkes syndroom		0	0	1	9
Mohr-Tranebjaerg syndroom		0	0	1	2
Myotubulaire myopathie		0	0	2	4
Nefrogene diabetes insipidus		0	0	2	7
Ohdo syndroom		0	0	1	2
Opitz syndroom		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 immune deficiency (SCID)		0	0	4	8
Simpson Golabi Behmel syndroom		0	0	3	8
SOX3		0	0	1	2
Spondylo epimetafysaire dyplasie (SEMD)		0	0	2	3
X-gebonden hereditaire motore en sensore neuropathie (XL HMSN)		1	1	2	3
X-gebonden Incontinentia pigmenti (NEMO)		1	1	1	1
X-gebonden mentale retardatie		0	0	2	3
X-gebonden multipele congenitale afwijkingen		0	0	1	2
X-gebonden mutatie PCDH19 gen		1	2	1	3
X-gebonden spinocerebellaire ataxia		0	0	1	3
Ziekte van Fabry		0	0	1	1
Ziekte van Norrie		0	0	1	3
<b>Autosomaal dominant (geslachtsbepaling)</b>		<b>0</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>1</b>
Erfelijke borst- en eierstokkanker (BRCA1)		0	0	1	1
<b>Mitochondrieel (geslachtsbepaling)</b>		<b>0</b>	<b>0</b>	<b>4</b>	<b>10</b>
Leber hereditaire opticus neuropathie (LHON)		0	0	4	10
<b>Structurele chromosoomafwijking</b>		<b>12</b>	<b>17</b>	<b>427</b>	<b>782</b>
Reciproke translocaties		7	11	284	519
Robertsoniaanse translocaties		0	0	99	183
Deleties		3	4	22	47
Inversies		1	1	11	16
Inserties		0	0	4	6
Reciproke en Robertsoniaanse translocatie		0	0	2	4
Inversie, deletie en duplicatie		0	0	1	2
Mozaïek Turner syndroom		0	0	2	2
Recidiverende trisomie 21		0	0	1	2
Twee reciproke translocaties (combinatie FISH- en arraydiagnostiek, later NGS)		1	1	1	1
<b>Totaal FISH</b>		<b>19</b>	<b>26</b>	<b>579</b>	<b>1092</b>

PGD-methode en indicatie naar erfmodus	Gen	Totaal aantal paren 2018	Totaal aantal behandelingen gestart 2018	Totaal aantal paren t/m 2018	Totaal aantal behandelingen t/m 2018
--	-----	--------------------------	--	------------------------------	--------------------------------------

## Array

### Structurele chromosoomafwijking

Reciproke translocatie		49	53	151	272
Robertsoniaanse translocatie		10	10	65	105
Deletie		0	0	4	7
Inversie		3	3	11	17
Insertie		0	0	0	0
Reciproke en Robertsoniaanse translocatie		0	0	5	8
Recidiverende trisomie 21		1	1	1	2
Twee reciproke translocaties (combinatie FISH en array, later NGS)		1	1	1	1
<b>Totaal array</b>		<b>64</b>	<b>68</b>	<b>238</b>	<b>412</b>

## NGS-VeriSeq (NGS-SR)

### Structurele chromosoomafwijking

Reciproke translocatie (in 2018 ook array / FISH gehad)		13	14	0	14
Robertsoniaanse translocatie (in 2018 ook array gehad)		4	4	0	4
Twee reciproke translocaties (in 2018 ook FISH en array gehad)		1	1	0	1
Inversie (in 2018 ook array gehad)		1	1	0	1
Reciproke translocatie		12	12	5	12
Robertsoniaanse translocatie		6	7	2	7
Inversie		1	1	1	1
Insertie		1	1	1	1
<b>Totaal NGS-VeriSeq</b>		<b>39</b>	<b>41</b>	<b>9</b>	<b>41</b>

<b>Totaal structurele chromosoomafwijking</b>		<b>111</b>	<b>134</b>	<b>825</b>	<b>1544</b>
---	--	------------	------------	------------	-------------

<b>Totaal</b>		<b>409</b>	<b>558</b>	<b>2100</b>	<b>4476</b>
---------------	--	------------	------------	-------------	-------------


**Tabel 6** PGD Nederland: Gestarte PGD-behandelingen en zwangerschapspercentages in 2018 en 2017

	PCR 2018	NGS-SR 2018	Array 2018	FISH 2018	Totaal 2018	Totaal 2017
Gestarte cyclus	414	41	67	27	<b>549</b>	497
<b>Cycli met blastomeerbiopsie (dag 3)</b>						
Eicelpunctie	327	22	52	26	<b>427</b>	398
Cyclus met analyse	314	21	52	26	<b>413</b>	388
Cyclus met verse embryotransfer	253	nvt	33	13	<b>299</b>	283
Doorgaande zwangerschap >12 weken na verse embryotransfer	79	nvt	11	3	<b>93</b>	83
Percentage doorgaande zwangerschap >12 weken na verse embryotransfer per eicelpunctie	24,2%	nvt	21,2%	12,5%	<b>21,8%</b>	20,9%
Percentage doorgaande zwangerschap >12 weken na verse embryotransfer per embryotransfer	31,2%	nvt	33,3%	23,1%	<b>31,1%</b>	29,3%
<b>Dooicycli embryo's ingevroren na analyse blastomeerbiopsie (dag 3)</b>						
Gestarte dooicyclus*	209	6	31	7	<b>253</b>	242
Cyclus met frozen embryotransfer	184	5	28	6	<b>223</b>	210
Doorgaande zwangerschap > 12 weken na frozen embryotransfer	37	2	5	1	<b>45</b>	36
Percentage doorgaande zwangerschap > 12 weken na frozen embryotransfer per embryotransfer	20,1%	40%	17,9%	16,7%	<b>20,2%</b>	17,1%
<b>Cycli met trophectoderm (TE-biopsie) (dag 5/dag 6)**</b>						
Eicelpunctie	45	18	6	nvt	<b>69</b>	43
Cyclus met analyse	46	16	8	nvt	<b>70</b>	42
Gestarte dooicyclus*	68	9	15	nvt	<b>92</b>	76
Embryotransfer in een dooicyclus na TE-biopsie	66	9	15	nvt	<b>90</b>	76
Doorgaande zwangerschap > 12 weken na TE frozen embryotransfer	15	4	5	nvt	<b>24</b>	13
Percentage doorgaande zwangerschap > 12 weken na TE frozen embryotransfer per embryotransfer	22,7%	44,4%	33,3%		<b>26,7%</b>	17,1%

\* 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. Er is dus nooit sprake van een direct gekoppelde embryotransfer. De berekening van het percentage doorgaand zwanger wordt gebaseerd op het aantal afgeronde cycli dat wil zeggen zowel de start van de cyclus als de (eerste) frozen embryotransfer vallen in het rapportagejaar.

**Tabel 7** MUMC+: Gestarte PGD-behandelingen en zwangerschapspercentages in 2018

	PCR 2018	NGS-SR 2018	Array 2018	FISH 2018	Totaal 2018	Totaal 2017
Gestart paar	69	17 <sup>a</sup>	22	12	<b>120</b>	128
Gestarte cyclus vers	94	18	30	17	<b>159</b>	184
Cyclus met OPU	85	17	28	16	<b>146</b>	
<b>Cycli met blastomeerbiopsie (dag 3)<sup>b</sup></b>						
Eicelpunctie	40	0	22	16	<b>78</b>	115
Cyclus met analyse	40	0	22	16	<b>78</b>	111
Cyclus met verse embryo transfer	29	nvt	13	8	<b>50</b>	78
Doorgaande zwangerschap > 12 weken na verse embryo transfer	3	nvt	5	2	<b>10</b>	15
Percentage doorgaande zwangerschap > 12 weken na verse embryo transfer per eicelpunctie	7,5%	nvt	22,7%	12,5%	<b>12,8%</b>	13%
Percentage doorgaande zwangerschap > 12 weken na verse embryo transfer per embryo transfer	10,3%	nvt	38,5%	25%	<b>20%</b>	19,2%
<b>Dooicycli embryo's ingevroren na analyse blastomeerbiopsie (dag 3)</b>						
Gestarte dooicyclus*	30	nvt	16	3	<b>49</b>	62
Cyclus met frozen embryo transfer	30	nvt	14	3	<b>47</b>	58
Doorgaande zwangerschap > 12 weken na frozen embryo transfer	7	nvt	3	0	<b>10</b>	9
Percentage doorgaande zwangerschap > 12 weken na frozen embryo transfer per embryo transfer	23,3%	nvt	21,4%	0%	<b>21,3%</b>	15,5%
<b>Cycli met trophectoderm (TE) biopsie (dag 5/dag 6)**</b>						
Eicelpunctie	45	17	6		<b>68</b>	43
Cyclus met analyse	45	15	6		<b>66</b>	42
Gestarte dooicyclus*	67	9	12		<b>88</b>	76
Embryo transfer in een dooicyclus na TE-biopsie	66	9	12		<b>87</b>	76
Doorgaande zwangerschap > 12 weken na TE-embryo transfer	15	4	3		<b>22</b>	13
Percentage doorgaande zwangerschap > 12 weken na TE-embryo transfer per embryo transfer	22,7%	44,4%	25%		<b>25,3%</b>	17,1%

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

\*\* Een cyclus met TE-biopsie gaat altijd gepaard met embryo-cryopreservatie. Er is dus nooit sprake van een direct gekoppelde embryo transfer.

a Sommige paren hebben in 2018 een cyclus met array en een cyclus met NGS gehad.

b 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.

## Aantal gestarte PGD-behandelingen en zwangerschapspercentages in 2018 en 2017

In 2018 is het MUMC+ doorgedaan met het uitvoeren van de embryo biopsie op de vijfde dag na de bevruchting, als de embryo's in het blastocystestadium zijn. Deze zogenaamde trophectoderm (TE) biopsie is een alternatief voor de traditionele biopsie op de derde dag na de bevruchting. Het MUMC+ is hiermee gestart in 2016/2017. In de drie ivf-transportcentra is de TE-biopsie in 2018 nog niet uitgevoerd.

Uit literatuur blijkt dat er aanwijzingen zijn dat een biopsie op de vijfde dag minder schadelijk is voor de ontwikkeling van het embryo dan een biopsie op dag drie. Dat geldt vooral bij embryo's die na biopsie ingevroren moeten worden. In 2018 is voorzien dat TE-biopsie, in combinatie met het invriezen van embryo's, ook voor de toekomstige diagnostiek van monogene aandoeningen nodig zou zijn. Voordeel is dat het MUMC+ al ervaring heeft kunnen opdoen met TE-biopsie. De eerste evaluatie van de TE-biopsie laat zien dat de resultaten per embryo transfer tenminste even goed zijn als die na dag 3-biopsie.

**Tabel 8** UMCU: Gestarte PGD-behandelingen en zwangerschapspercentages in 2018

	PCR 2018	NGS-SR 2018	Array 2018	FISH 2018	Totaal 2018	Totaal 2017
Gestart paar	112	10	17	7	<b>146</b>	125
Gestarte cyclus	167	11	24	10	<b>212</b>	167
<b>Cycli met blastomeerbiopsie (dag 3)</b>						
Eicelpunctie	152	11	21	10	<b>194</b>	154
Cyclus met analyse	143	11	20	10	<b>184</b>	150
Cyclus met verse embryotransfer	109	nvt	12	5	<b>126</b>	104
Doorgaande zwangerschap > 12 weken na verse embryotransfer	43	nvt	4	1	<b>48</b>	33
Percentage doorgaande zwangerschap > 12 weken na verse embryotransfer per eicelpunctie	28,3%	nvt	20%	10%	<b>24,7%</b>	21,4%
Percentage doorgaande zwangerschap > 12 weken na verse embryotransfer per embryotransfer	39,5%	nvt	33,3%	20%	<b>38,1%</b>	31,7%
<b>Dooicycli embryo's ingevroren na analyse blastomeerbiopsie (dag 3)</b>						
Gestarte dooicyclus*	90	3	14	4	<b>111</b>	82
Cyclus met frozen embryotransfer	78	3	13	3	<b>97</b>	67
Doorgaande zwangerschap > 12 weken na frozen embryotransfer	17	2	2	1	<b>22</b>	16
Percentage doorgaande zwangerschap > 12 weken na frozen embryotransfer per embryotransfer	21,8%	66,7%	15,4%	33,3%	<b>22,7%</b>	23,9%
<b>Cycli met trophoctodermbiopsie (TE-biopsie) (dag 5/dag 6)</b>						
Eicelpunctie						
Cyclus met analyse	1	1	2		<b>4</b>	
Gestarte dooicyclus*	1		3		<b>4</b>	
Embryotransfer in een dooicyclus na TE-biopsie			3		<b>3</b>	
Doorgaande zwangerschap > 12 weken na TE-embryotransfer		nvt	2		<b>2</b>	
Percentage doorgaande zwangerschap > 12 weken na TE-embryotransfer per eicelpunctie	nvt	nvt	nvt			
Percentage doorgaande zwangerschap > 12 weken na TE-embryotransfer per embryotransfer	nvt	nvt	66,7%			

\* 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 2018

	PCR 2018	NGS-SR 2018	Array 2018	Totaal 2018	Totaal 2017
Gestart paar	33	3	1	37	33
Gestarte cyclus	56	3	1	60	43
<b>Cycli met blastomeerbiopsie (dag 3)</b>					
Eicelpunctie	45	3	1	49	40
Cyclus met analyse	43	3	1	47	40
Cyclus met verse embryo transfer	38	nvt	1	39	37
Doorgaande zwangerschap > 12 weken na verse embryo transfer	12	nvt	1	13	10
Percentage doorgaande zwangerschap > 12 weken na verse embryo transfer per eicelpunctie	26,7%	nvt	100%	26,5%	25%
Percentage doorgaande zwangerschap > 12 weken na verse embryo transfer per embryo transfer	31,6%	nvt	100%	33,3%	27%
<b>Dooicycli embryo's ingevroren na analyse blastomeerbiopsie (dag 3)</b>					
Gestarte dooicyclus*	18	1		19	30
Cyclus met frozen embryo transfer	17	1		18	28
Doorgaande zwangerschap > 12 weken na frozen embryo transfer	1	0		1	4
Percentage doorgaande zwangerschap > 12 weken na frozen embryo transfer per embryo transfer	5,9%	0%		5,6%	14,3%

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

**Tabel 10** Amsterdam UMC: Gestarte PGD-behandelingen en zwangerschapspercentages in 2018

	PCR 2018	NGS-SR 2018	Array 2018	Totaal 2018	Totaal 2017
Gestart paar					81
Gestarte cyclus	97	10	11	118	103
<b>Cycli met blastomeerbiopsie (dag 3)</b>					
Eicelpunctie	90	8	10	108	89
Cyclus met analyse	88	7	9	104	87
Cyclus met verse embryo transfer	77	nvt	7	84	63
Doorgaande zwangerschap > 12 weken na verse embryo transfer	21	nvt	1	22	25
Percentage doorgaande zwangerschap > 12 weken na verse embryo transfer per eicelpunctie	23,3%	nvt	10%	20,4%	28,1%
Percentage doorgaande zwangerschap > 12 weken na verse embryo transfer per embryo transfer	27,3%	nvt	14,3%	26,2%	39,7%
<b>Dooicycli embryo's ingevroren na analyse blastomeerbiopsie (dag 3)*</b>					
Gestarte dooicyclus	71	2	1	74	68
Cyclus met frozen embryo transfer	59	1	1	61	57
Doorgaande zwangerschap > 12 weken na frozen embryo transfer	12	0	0	12	7
Percentage doorgaande zwangerschap > 12 weken na frozen embryo transfer per embryo transfer	20,3%	0%	0%	19,7%	12,3%

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

## Aantal zwangerschappen en kinderen geboren na PGD in 2018 en cumulatief

Er zijn in 2018 105 kinderen geboren na PGD. Hun moeders zijn behandeld in 2017 of (begin) 2018. De meeste zwangerschappen waren eenlingen, er waren slechts vier tweelingzwangerschappen in 2018. Het relatieve aantal tweelingzwangerschappen is in de loop der jaren sterk afgenomen, doordat er steeds vaker één embryo in de baarmoeder wordt geplaatst. Slechts in uitzonderingsgevallen worden twee embryo's in de baarmoeder geplaatst. Er zijn al vele jaren geen drielingen meer geboren na PGD.

In de periode 1995 tot en met 2018 zijn in totaal ruim 700 kinderen via PGD geboren, vrijwel allemaal levend. Van 120 zwangerschappen is de afloop onbekend. Er zijn iets meer meisjes dan jongens geboren. De verklaring hiervoor is dat bij aan het X-chromosoom gebonden aandoeningen in een aantal gevallen een vrouwelijk embryo in de baarmoeder is geplaatst om de geboorte van een jongen met de aandoening te voorkomen. Het aantal 'geslachtsbepalingen' in de PGD was in de beginjaren duidelijk hoger dan recent.

**Tabel 11** Zwangerschappen en geboortes na PGD in 2018 en cumulatief

	MUMC+	UMCU	UMCG	AMC	PGD NL 2018	PGD NL cumulatief alle jaren
<b>Zwangerschappen</b>						
Positieve zwangerschapstest	64	96	19	45	224	1339
Doorgaande zwangerschap > 12 weken	44	71	14	32	161	962
<b>Verloop doorgaande zwangerschap &gt; 12 weken</b>						
Zwangerschapsafbreking		0	0	0	0	6
Lost to follow-up	5				5	119
Nog zwanger op 1 januari 2019	31	46	10	3	90	90
<b>Bevalling</b>					<b>102 *</b>	<b>677</b>
Immatuur (12-24 weken)	0	0	0	0	0	3
Prematuur (24-37 weken)	4	2	1	14	21	96
À terme (> 37 weken)	33	23	10	16	82	579
<b>Geboorte</b>					<b>105 **</b>	<b>738</b>
Eenling	37	23	10	28	98	621
Tweeling	0	2	1	1	4	54
Drieling	0	0	0	0	0	3
<b>Levendgeboren</b>					<b>106</b>	<b>734</b>
Jongen	20	10	6	12	48	348
Meisje	17	17	6	18	58	385
Onbekend geslacht	0	0	0	0	0	1
<b>Doodgeboren</b>						
Tussen 12-24 weken	0	0	0	0	0	2
Vanaf 24 weken	0	0	0	0	0	2

\* Bevalling tussen 1 januari 2018 en 31 december 2018 ontstaan na een behandeling in 2017 of 2018.

\*\* Geboren tussen 1 januari 2018 en 31 december 2018.



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.

Wij streven naar optimale zorg voor paren die te maken hebben met preïmplantatie genetische diagnostiek.