

Onbekendheid met pre-implantatie genetische diagnostiek (PGD) is groot

# Doelgroep is onwetend

drs. A.M. Musters,  
arts-onderzoeker Centrum voor  
Voortplantingsgeneeskunde,

dr. C. Oosterwijk,  
directeur Vereniging Samenwerkende Ouder- en Patiëntenorganisaties, Soestdijk

dr. S. Repping, klinisch embryoloog Centrum voor Voortplantingsgeneeskunde, drs. M. Twisk, arts-onderzoeker Centrum voor Voortplantingsgeneeskunde, dr. M. Goddijn, gynaecoloog Centrum voor Voortplantingsgeneeskunde, dr. J.C. Korevaar, epidemioloog afdeling Klinische Epidemiologie en Biostatistiek, prof. dr. F. van der Veen, gynaecoloog Centrum voor Voortplantingsgeneeskunde, prof. dr. N.J. Leschot, klinisch geneticus, afdeling Klinische Genetica, AMC.

Correspondentieadres:  
c.oosterwijk@vsop.nl; c.c.: redactie@medischcontact.nl

beeld: Gamma, HH

Geen belangenverstrengeling gemeld.

Slechts de helft van de paren met een verhoogde kans op kinderen met een ernstige genetische aandoening weet wat pre-implantatie genetische diagnostiek (PGD) is. Er moet daarom in Nederland meer aandacht worden besteed aan voorlichting en de beschikbaarheid van de techniek moet worden verruimd.

In januari 2006 verscheen het advies van de Gezondheidsraad over pre-implantatie genetische diagnostiek (PGD) en pre-implantatie genetische screening (PGS). Eén van de belangrijkste vragen was of er in Nederland behoefte was aan een tweede PGD-centrum naast dat in Maastricht. Volgens de Gezondheidsraad was de omvang van de behoefte aan PGD onbekend, maar geschat werd dat die omvang 300 patiënten of meer zou kunnen zijn, bij een op dat moment bestaande capaciteit van 100 behandelingen per jaar.<sup>6</sup> De Vereniging Samenwerkende Ouder- en Patiëntenorganisaties (VSOP) schatte de behoefte vele malen hoger in mede vanwege de onbekendheid met de techniek onder de doelgroep en het terughoudende overheidsbeleid.

Om hierin inzicht te krijgen, heeft het AMC samen met de VSOP onderzoek gedaan onder Nederlandse patiënten. Doel van de studie was om bij paren met een verhoogde kans op een kind met een ernstige aangeboren afwijking de kennis van PGD en de voorkeur voor PGD of prenatale diagnostiek (PND) te inventariseren.

## Roulette

PND wordt in het eerste of tweede trimester van de zwangerschap uitgevoerd, via een vlokkentest of vruchtwaterpunctie. Bij een afwijkende uitslag is zwangerschapsafbreking een mogelijkheid. Dit is soms een stressvolle en traumatische gebeurtenis, zeker als de uitslag van PND ook in een vorige zwangerschap afwijkend was.<sup>7-11</sup> Bovendien veroorzaakt deze techniek bij drie tot vier op de 1000 ingrepen

## PGD, een alternatief voor prenatale diagnostiek

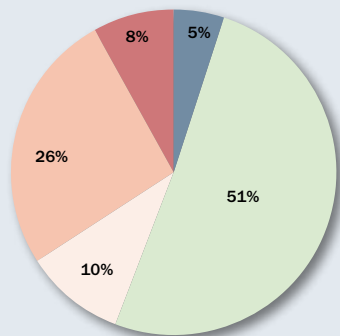
Pre-implantatie genetische diagnostiek (PGD) is een alternatief voor prenatale diagnostiek (PND).<sup>1</sup> De eerste PGD-toepassing dateert van 1990, toen geslachtsbepaling en selectie van embryo's in vitro werd ingevoerd om ernstige X-chromosomale aandoeningen (adrenoleukodystrofie en X-gebonden mentale retardatie) uit te sluiten.<sup>1</sup> Sindsdien zijn wereldwijd methoden ontwikkeld om erfelijke ziekten en chromosomale aandoeningen aan te tonen bij pre-implantatie-embryo's afkomstig van erfelijk belaste personen.<sup>2,5</sup> Als de precieze genetische afwijking bekend is, zijn alle erfelijke aandoeningen met behulp van PGD te diagnosticeren.

Bij deze techniek worden één of twee cellen van een embryo in

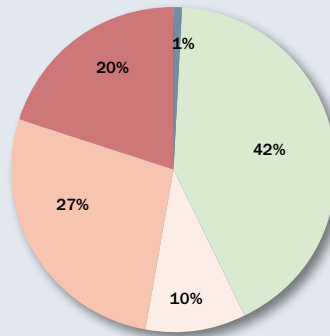
vitro afgenomen die vervolgens worden onderzocht op de van tevoren bekende genetische aandoening. Eén of twee embryo's die vrij zijn van de aandoening worden in de baarmoeder geplaatst. Niet-aangedane embryo's die overblijven, worden ingevroren om eventueel later terug te plaatsen.

Sinds 1995 telt Nederland één laboratorium voor PGD: het academisch ziekenhuis Maastricht (azM). Het Universitair Medisch Centrum Utrecht en Universitair Medisch Centrum Groningen verzorgen sinds kort zogeheten transport-PGD. Dat betekent dat de ivf-behandeling en de embryobiopsie in Groningen en Utrecht worden verricht, maar dat de gebiopteerde cel per koerier naar Maastricht wordt gestuurd voor de genetische test.

### 1. Bekendheid met PGD



Alle paren met een verhoogd risico op een kind met een genetische afwijking (N=897)



Vrouwen (18-40 jaar) met kinderwens en een verhoogd risico op een kind met een genetische afwijking (N=230)



### Risico's bij ivf zijn bloedingen, infecties en het ovarieel hyperstimulatiesyndroom

Voorafgaand aan pre-implantatie genetische diagnostiek wordt een kweek geprepareerd en 24 uur in een incubator geplaatst om de gewenste temperatuur en zuurtegraad te bereiken.

een miskraam.<sup>12,13</sup> Voordat PGD bestond, hadden paren met een verhoogde kans op kinderen met een ernstige genetische aandoening die PND en eventuele zwangerschapsafbreking afwezen, de keus kinderloos te blijven, over te gaan tot eicel- of spermadonatie, een kind te adopteren of het erop te wagen, ook wel *reproductive roulette* genoemd.<sup>14</sup> PGD geeft deze paren de mogelijkheid op een niet-aangedaan genetisch eigen kind zonder de verhoogde kans op een zwangerschapsafbreking.

Dat neemt niet weg dat de techniek ook nadelen heeft. Vruchtbare paren moeten één of meerdere ivf-behandelingen ondergaan. Ivf is een invasieve behandeling met kans op complicaties als bloedingen, infecties of het ovarieel

hyperstimulatiesyndroom. Verder is ivf emotioneel zwaar en gaat de behandeling vaak gepaard met werkverzuim en een verhoogd risico op neonatale morbiditeit en mortaliteit vooral als gevolg van meerlingzwangerschappen.

Paren moeten de kans op deze complicaties en de belasting van de behandeling afwegen tegen het risico op een zwangerschap van een kind zonder de genetische aandoening. Die kans op zwangerschap hangt vooral samen met de leeftijd van de vrouw en haar ovariële reserve en verschilt daardoor per individu. Bovendien bestaat het risico dat een behandeling niet resulteert in een embryoterugplaatsing omdat er geen (gezonde) embryo's zijn om terug te plaatsen.

Van de gestarte PGD-behandelingen die tussen 1993 en 2004 in het PGD-centrum in Maastricht werden uitgevoerd, resulteerde 17 procent in een doorgaande zwangerschap.<sup>15</sup> Deze resultaten zijn lager dan de resultaten van ivf zonder PGD. Ook internationaal liggen de zwangerschapscijfers voor ivf in combinatie met PGD lager dan de zwangerschapscijfers voor ivf zonder PGD.<sup>3</sup>

#### PGD-toerisme

In Europa is PGD beschikbaar in vrijwel alle landen en steeds meer paren met een hoog risico op een kind met een ernstige genetische aandoening kiezen ervoor.<sup>3</sup> In 2005 heeft een Europese werkgroep van het Institute for Prospective Technological Studies (IPTS) het gebruik van PGD in Europa onderzocht. De conclusie was dat paren door wettelijke beperkingen in eigen land vaak kiezen voor PGD-klinieken in het buitenland.<sup>16</sup> Daarnaast noemde het IPTS nog een aantal redenen voor 'PGD-toerisme': de kwaliteit van de behandeling, de beschikbaarheid van PGD voor specifieke aandoeningen of capaciteitsproblemen in





Na het onderzoek van de embryo wordt deze in de baarmoeder geplaatst.

Rechterpagina: Oöcyt wordt geïdentificeerd om genetisch te worden onderzocht

eigen land. PGD-toerisme komt ook voor bij Nederlandse paren. Zo zijn in 2005 in België 127 buitenlandse patiënten behandeld. Dat waren voornamelijk patiënten uit Nederland.<sup>16</sup> Van 2000 tot 2004 zijn in Nederland 159 PGD-behandelingen uitgevoerd. Daarmee bezet het de achtste plaats van aantal PDG-behandelingen per inwoner op de lijst van landen die deze behandelingen registreren bij de European Society of Human Reproduction & Embryology (ESHRE) PGD Consortium (zie *figuur 2* op blz. 983). België is in Europa het land dat de meeste PGD-behandelingen uitvoert. Het verschil met Nederland wordt vooral veroorzaakt door verschil in wetgeving (in België is PGD voor meer indicaties toegestaan dan in Nederland) en het PGD-aanbod in beide landen.

### Kinderwens

In het onderzoek van het AMC en de VSOP zijn Nederlandse paren met een verhoogde kans op een genetisch aangedaan kind on-

dervraagd over hun kennis van PGD, of zij kinderwens hebben, of zij PGD of PND overwegen en of zij voor een voorkeur hebben voor één van beide technieken nadat zij hierover zijn geïnformeerd. In totaal zijn 2692 vragenlijsten gestuurd, waarvan er 902 zijn teruggestuurd (34%). Verschillende organisaties, die bij de VSOP zijn aangesloten, werkten mee aan het onderzoek. Zij vertegenwoordigen patiënten met ernstige genetische aandoeningen, zoals skeletdysplasie, stofwisselingsziekten, neuromusculaire aandoeningen, stollingsafwijkingen en specifieke genetische aandoeningen. In Nederland is PGD voor al deze aandoeningen toegestaan.

Van de paren met een verhoogde kans op een genetisch aangedaan kind had 51 procent nog nooit van PGD gehoord. Van vrouwen in de vruchtbare leeftijd met een kinderwens had 42 procent nog nooit van de techniek gehoord (zie *figuur 1* op blz. 981). Verder bleek dat 65 procent van de paren met een kinderwens een test zou willen, hetzij PGD, hetzij PND. Het merendeel (77%) had een voorkeur voor PGD. Uitgaande van deze voorkeur, het aantal PND-verrichtingen voor monogenetische aandoeningen en structurele chromosoomafwijkingen per jaar in Nederland, het jaarlijks aantal PGD-behandelingen in Nederland en de geschatte PGD-migratie van Nederlandse paren naar België, willen naar schatting 430 paren per jaar in Nederland PGD ondergaan.<sup>16,17</sup> Omdat er per patiënt gemiddeld iets meer dan twee PGD-behandelingen plaatsvinden (in het azM 260 behandelingen bij 120 patiënten in de periode 1993-2003) vertaalt dit zich in een vraag naar ruim 900 PGD-behandelingen per jaar.<sup>15</sup>

### Onvoldoende kennis

De Gezondheidsraad schatte in zijn rapport het aantal PGD-verwijzingen op 300 per jaar. Volgens de raad waren bepaalde overwegingen relevant voor het antwoord op de vraag of een tweede PGD-centrum in Nederland wenselijk was. Deze overwegingen waren de wachttijd in het azM, de afstand naar Maastricht, het aantal paren met een ernstige erfelijke aandoening die in aanmerking komen voor PGD, het counsellen van paren voor PGD en de acceptatie en bekendheid van PGD bij patiëntenorganisaties. De afstand naar Maastricht lijkt sinds de recente start van transport-PGD minder relevant. Het huidige onderzoek toont echter duidelijk aan dat het de bekendheid van PGD bij paren met kinderwens en een verhoogde kans op kinderen met een ernstige genetische aandoening laag is waardoor deze patiënten geen alternatief hebben voor PND. Ook onvoldoende kennis

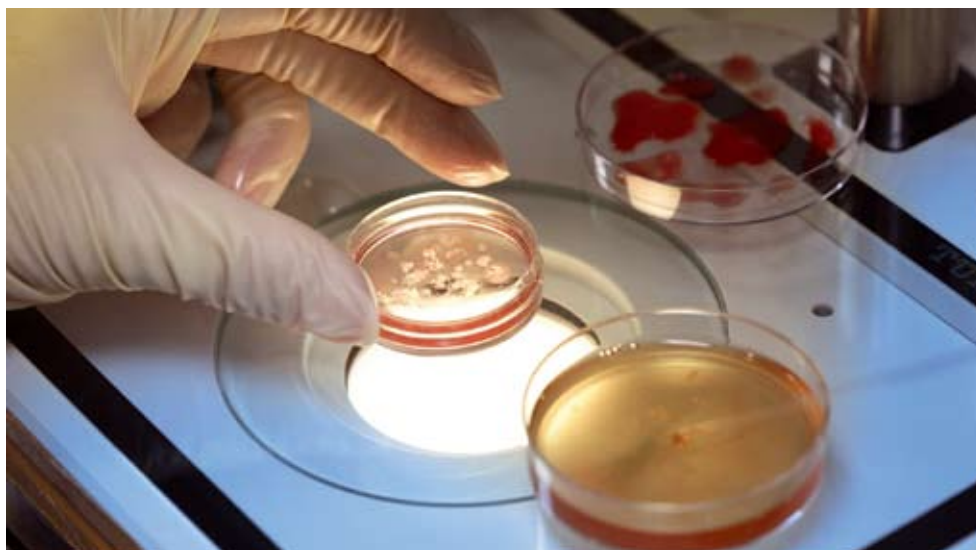
### Capaciteit

In de brief aan de Kamer, die staatssecretaris Bussemaker van Volksgezondheid inmiddels onder druk van de ChristenUnie heeft ingetrokken, gaat zij ook in op de behoefte aan een tweede PGD-laboratorium. Op grond van de schatting van deskundigen acht zij dat het huidige aantal behandelingen van 100 tot 200 per jaar, voldoende is, ook als de indicatie voor deze techniek wordt verruimd.

Maar uit het onderzoek van de auteurs van dit artikel blijkt dat deze patiënten slecht geïnformeerd zijn over PGD. Als zij wel geïnformeerd zijn over de voor- en nadelen van de techniek en over het alternatief (prenatale diagnostiek), geven zij de voorkeur aan PGD. Bovendien wijken nu al veel patiënten uit naar het buitenland in verband met de capaciteitsproblemen (zie *fig. 2* op blz. 983).

**SAMENVATTING**

- Meer dan de helft van de paren met een hoge kans op een kind met een ernstige genetische afwijking weet niet van het bestaan van pre-implantatie genetische diagnostiek (PGD) af.
- Nadat paren zijn geïnformeerd over PGD en prenatale diagnostiek (PND), geeft de meerderheid de voorkeur aan PGD.
- De geschatte behoefte aan PGD bij deze paren in Nederland is vele malen groter dan het aanbod.



*In Nederland is ivf een toegankelijke en geaccepteerde behandeling*

over de mogelijkheden van PGD bij artsen zou hierbij een rol kunnen spelen.


Daarnaast geeft, na informatie, 77 procent van de ondervraagden de voorkeur aan PGD boven PND. Dit percentage is hoger dan gerapporteerd in de bestaande wetenschappelijk literatuur. Daarin wordt een gemiddelde gemeld van net boven de 50 procent.<sup>18-21</sup> Voor deze

hogere voorkeur zijn twee mogelijke verklaringen.

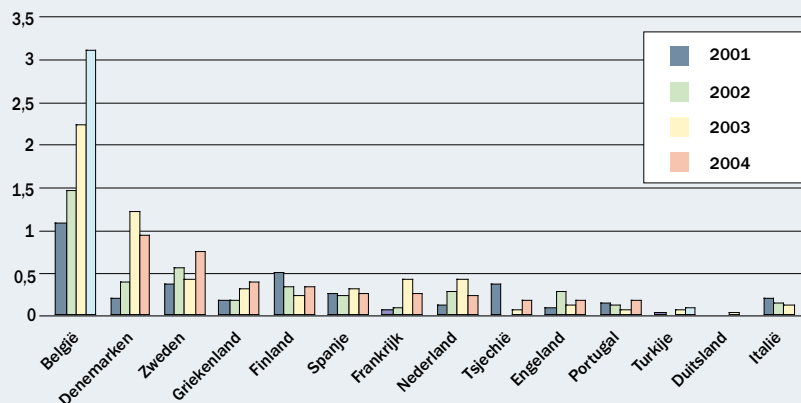
Ten eerste is ivf in Nederland een toegankelijke en geaccepteerde behandeling, waardoor paren wellicht ook minder terughoudend staan tegenover PGD.

Ten tweede is het eerdere onderzoek naar de patiëntenvoorkeur tien jaar geleden verricht, terwijl ivf en PGD zich sinds die tijd enorm hebben ontwikkeld. Verder geeft

het onderzoek de voorkeur weer van patiënten met diverse ernstige genetische aandoeningen. In de literatuur zijn de voorkeuren van patiënten bestudeerd bij slechts een paar genetische aandoeningen. Dit onderzoek lijkt door de diversiteit aan aandoeningen die zijn onderzocht veel beter generaliseerbaar.

Uit het onderzoek blijkt dat er, als paren goed zijn voorgelicht, naar schatting vraag is naar ruim 900 PGD-behandelingen per jaar. Dat is vier keer zoveel als het huidig aanbod van 100 tot 200 behandelingen. Met de door de staatssecretaris voorgestelde indicatieverruiming zal de vraag naar PGD de komende tijd alleen maar verder toenemen. Het is daarom van groot belang te investeren in betere voorlichting en counseling van deze paren. Alleen dan kan een paar een weloverwogen beslissing nemen. 

**2. Aantal PGD-behandelingen**



De literatuurlijst vindt u onder de digitale versie van dit artikel op [www.medischcontact.nl](http://www.medischcontact.nl).