

Innovatie door combinatie

JAARVERSLAG 2022



Colofon

Data

Dr. Edith Coonen, *Maastricht UMC+*
Dr. Sonja de Munnik, *Maastricht UMC+*
Jos Dreesen, *Maastricht UMC+*
Chris van Uum, *Maastricht UMC+*
Bob Reuters, *Maastricht UMC+*
Margo Eijck-Vieversmans, *Maastricht UMC+*
Marjon Ortmans-Ploemen, *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 Vlierden, *Mach3 Communicatie*

Tekst- en eindredactie

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

Vormgeving

Menno Roosjen, *Rosaforma*

Fotografie

Appie Derks
GJ Emming (Gerald)
Alf Mertens
Loraine Bodewes
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

Voorwoord	5
Klinisch geneticus Nicole Corsten “Twee erfelijke aandoeningen roepen andere vragen en soms dilemma’s op”	6
PGT-aanvragen in 2022	8
<i>Tabel 1</i> In 2022 bij de landelijke indicatiecommissie (LIC) ingediende indicaties, met uitspraak van de LIC en besluit van de werkgroep PGT MUMC+ (n=18)	9
<i>Tabel 2a</i> Bestaande categorie indicaties besproken in de werkgroep PGT MUMC+ en niet opnieuw ingediend bij de LIC (n=59)	10
<i>Tabel 2b</i> Indicaties besproken in de werkgroep PGT MUMC+ in 2022, die eerder (vóór 2022) door de LIC als ‘nee, tenzij’ zijn beoordeeld (n=20)	11
<i>Tabel 3</i> Vervolgtraject van de in 2022 naar het MUMC+ verwezen paren (n=631)	11
<i>Tabel 4</i> Informatieve gesprekken en verwijzingen van/naar MUMC+	11
Christine de Die-Smulders “PGT in Maastricht is altijd synoniem geweest voor innovatie”	12
In memoriam - Joep Geraedts Pionier, visionair én een neus om de juiste personen binnen te halen	14
PGT-analyses en indicaties voor PGT in 2022	16
<i>Tabel 5a</i> PGT voor monogene aandoeningen (PGT-M): indicaties en analyses in 2022 (n=607)	17
<i>Tabel 5b</i> PGT voor (structurele) chromosomale afwijkingen (PGT-SR): indicaties en analyses in 2022 (n=75)	18
<i>Tabel 5c</i> PGT voor multiële indicaties	18
Embryotransfers en zwangerschapspercentages in 2022	19
<i>Tabel 6</i> PGT Nederland: Embryotransfers en zwangerschapspercentages in 2022	19
<i>Tabel 7</i> MUMC+: Embryotransfers en zwangerschapspercentages in 2022	19
<i>Tabel 8</i> UMCU: Embryotransfers en zwangerschapspercentages in 2022	20
<i>Tabel 9</i> UMCG: Embryotransfers en zwangerschapspercentages in 2022	20
<i>Tabel 10</i> AUMC: Embryotransfers en zwangerschapspercentages in 2022	20
<i>Tabel 11</i> Zwangerschappen, bevallingen en geboortes in 2022 en 2023 na een embryotransfer in 2022	21
Universele PGT-test - Sneller, robuuster en breder in te zetten	22
Verklaring afkortingen	24



Voorwoord

‘Innovatie door combinatie’ is het thema van het voorliggende PGT jaarverslag 2022.

PGT in het Maastricht UMC+ is vanaf de start in 1995 gevestigd op innovatie. Behaalde successen waren – en zijn – toe te schrijven aan pioniers die de weg bereidden en PGT maatschappelijk én politiek op de kaart zetten. Een van hen was prof. dr. Joep Geraedts, die helaas in 2022 is overleden. In dit jaarverslag vindt u zijn In Memoriam. Daarnaast blikken we terug met nóg een pionier, prof. dr. Christine de Die-Smulders, die onlangs – na 40 jaar Klinische Genetica en PGT in Maastricht – met emeritaat is gegaan.

De aanhoudend stijgende vraag naar PGT is ook in de cijfers van 2022 zichtbaar. De gerealiseerde groei in productie is toe te schrijven aan sterk verbeterde onderzoeksmethoden waardoor steeds meer erfelijke aandoeningen zijn op te sporen. Tegelijkertijd worden de genetische analysetechnieken geavanceerder waardoor alsmaar complexere analyses zijn uit te voeren op alsmaar kleinere hoeveelheden DNA. PGT Nederland loopt in die ontwikkelingen voorop en heeft de ambitie dat te blijven doen. Daarin ondersteund door het Maastricht UMC+ dat erfelijkheid, voortplanting en aanleg heeft benoemd tot een van de strategische speerpunten.

Voor steeds meer erfelijke aandoeningen kan inmiddels gebruik worden gemaakt van een generieke PGT-test. Aan de basis van die test stond Masoud Zamani Esteki, wetenschapper en een van de pioniers van de nieuwe generatie. Samen met laboratoriumspecialist Aimée Paulussen nemen zij u mee in de ontwikkelingen rondom deze generieke PGT-test en andere innovaties die op stapel staan.

Ook het gesprek in de spreekkamer verandert als gevolg van nieuwe inzichten en innovaties. Een combinatie van twee (of zelfs meer) erfelijke aandoeningen, een complexe voorgeschiedenis en zorgvraag, roepen andere vragen en dilemma's op. Klinisch geneticus Nicole Corsten (UMC Groningen) vertelt hoe zo'n gesprek eruit kan zien.

Het is onze missie om samen steeds betere PGT-zorg te bieden voor steeds meer mensen. Met de groei in mogelijkheden is meer dan ooit van belang dat op een verantwoorde en zinvolle wijze te doen. Die zorg bieden wij met een zeer betrokken en bevlogen team dat zich elke dag opnieuw inzet – in het lab, in de spreekkamer en kliniek – om wensparen de kans op een kind zonder de betreffende erfelijke aandoening(en) te bieden.

We hopen met dit jaarverslag 2022 een goed beeld te schetsen van de ontwikkelingen binnen PGT Nederland en wensen u veel leesplezier.

Stuurgroep PGT Nederland

Dr. Edith Coonen, *Maastricht UMC+*

Dr. Ron van Golde, *Maastricht UMC+*

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

Dr. ir. Alwin Derijck, *Amsterdam UMC, locatie AMC*

Dr. Nicole Corsten-Janssen, *UMC Groningen*

Klinisch geneticus Nicole Corsten

“Twee erfelijke aandoeningen roepen andere vragen en soms dilemma’s op”

In de spreekkamer van klinisch geneticus Nicole Corsten (UMC Groningen) melden zich steeds meer mensen met niet één maar twee redenen voor PGT. Dat heeft alles te maken met verbeterde genetische onderzoeken waardoor steeds meer erfelijke aandoeningen zijn op te sporen. “Tot op zekere hoogte verandert dit het gesprek in de spreekkamer”, ervaart Nicole Corsten. “Twee erfelijke aandoeningen roepen andere vragen en soms dilemma’s op. In het counselinggesprek komen alle aspecten uitgebreid aan bod zodat het paar een goede keuze kan maken.”

“In elk counselinggesprek over PGT, of het nu een of twee aandoeningen betreft, geef ik uitleg over de zwaarte en duur van het traject, de slagingskansen en betrouwbaarheid en natuurlijk de voorwaarden waaronder PGT is toegestaan. Alle voor- en nadelen komen aan bod. Ook praktische zaken komen ter sprake, zoals bijvoorbeeld het aantal ziekenhuisbezoeken. Daarnaast bespreek ik andere opties bij kindwens, zoals vruchtwaterpunctie of vlokkentest.

“Je kunt je voorstellen, dat PGT voor twee aandoeningen, afhankelijk van de aard en ernst, ingewikkelder is.”

Vooraf veel vragen stellen

“In de meeste gevallen hebben de wensouders al een diagnose van de genetische aandoening. Soms komen ze gericht voor PGT, andere paren hebben juist behoefte aan bredere informatie. In het gesprek graaf ik behoorlijk diep om een zo compleet mogelijk beeld te krijgen van de gezondheid van de man en de vrouw en hun familiegeschiedenis, in relatie tot hun kindwens. Ik stel veel vragen. Vaak komen dingen naar boven waar het paar zelf nog niet bij stilgestaan heeft. Bijvoorbeeld het jong overlijden van een familielid aan borstkanker. Dan vraag ik door. Is dat al ooit verder onderzocht? Hoe belangrijk is dat voor hen in relatie tot PGT? Andere belangrijke voorwaarden zijn dat de vrouw de ivf-behandeling fysiek en mentaal aan kan en dat man én vrouw geschikt zijn voor ivf. Om dat te beoordelen, vindt een hormoononderzoek en echo plaats bij de vrouw en een zaadonderzoek bij de man. Ook gewicht en leeftijd zijn van belang.”

Dilemma’s

“Bij paren die twee erfelijke aandoeningen niet willen doorgeven aan hun kinderen, verloopt het gesprek grotendeels op dezelfde manier”, aldus Nicole. “Maar je kunt je voorstellen, dat PGT voor twee aandoeningen, afhankelijk van de aard en ernst, ingewikkelder is.” Nicole beschrijft het fictieve voorbeeld van een paar met erfelijke aanleg voor taaislijmziekte én erfelijke borstkanker. “Taaislijmziekte is een aandoening waar beide ouders drager van moeten zijn. Een kind met taaislijmziekte heeft daar al op jonge leeftijd last van. Erfelijke borstkanker is een aandoening waar met name vrouwen last van hebben en waarbij het verhoogde risico pas op volwassen leeftijd speelt. Dus dat verschilt nogal. Ook bespreek ik de gevolgen van bepaalde keuzes. Stel het paar wil beide aandoeningen uitsluiten, dat verkleint de kans op een embryo dat teruggeplaatst kan worden. Een andere overweging is dat, als je bijvoorbeeld erfelijke borstkanker niet meeneemt, een kind 50% kans heeft om de aanleg te krijgen. Dan heb je dus een ingewikkelde techniek ingezet en je kind alsnog een erfelijke ziekte meegegeven.”



Grenzen verschuiven soms

Stel, een paar kiest ervoor om slechts voor één aandoening PGT aan te vragen. Welke kiezen ze dan? Welke weegt zwaarder? Die afweging heeft alles te maken met wat het paar al heeft meegemaakt; zelf, met een kind of ander familielid. Soms merk ik dat grenzen verschuiven. Dan is de kinderwens zo groot, dat een bepaalde aandoening acceptabel wordt. We bespreken alle voors en tegens. Het lastige is, dat een eenmaal gemaakte keuze niet meer teruggedraaid kan worden. Als uit de PGT-test bijvoorbeeld blijkt dat geen enkel embryo geschikt is, is het niet toegestaan om dan alsnog een embryo met maar één aandoening terug te plaatsen. In het gesprek probeer ik erachter te komen wat voor het paar belangrijk is en of ze daarin op één lijn zitten. Soms verwijs ik mensen door naar medisch-maatschappelijk werk als ze extra hulp kunnen gebruiken bij het maken van een keuze. Wat ik in alle gesprekken merk, is dat paren zich erg verantwoordelijk voelen om het kind te vrijwaren van een ernstige erfelijke aandoening.

Seinen op groen

Als het paar de keuze voor PGT voor een of twee aandoeningen heeft gemaakt, zet Nicole het traject in werking. "Ik verwijs ze door naar voortplantingsgeneeskunde om te laten onderzoeken of ze voldoen aan alle voorwaarden voor het traject. Ook volgt een gesprek in Maastricht, eventueel online, waar het paar verder wordt meegenomen in het traject en wordt besloten of PGT voor beide aandoeningen mogelijk is. Als alle seinen op groen staan wordt in Maastricht de genetische test ontwikkeld. Het goede nieuws voor mensen met dubbele indicaties is dat er inmiddels een generieke test is waarmee meerdere ziektebeelden ontdekt kunnen worden."



PGT-aanvragen in 2022

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'.

In de afweging van de LIC worden onder andere de overerving en de kans op een aangedaan kind, de ernst en aard en eventuele behandelbaarheid van de betreffende erfelijke aandoening meegenomen, conform de criteria geformuleerd in de Regeling Preïmplantatie Genetische Diagnostiek 2009.

Bij het beoordelen van de PGT-zorgvraag door wensouders wordt tevens gekeken naar aanvullende medische criteria en psychische en morele factoren, zoals verwoord in de Regeling PGD 2009. Deze aspecten worden door de multidisciplinaire werkgroep PGT MUMC+ voor elk paar zorgvuldig en zo nodig herhaald, afgewogen.

Bij aanvullende medische criteria kan gedacht worden aan het al bestaan van een indicatie voor ivf wegens verminderde vruchtbaarheid of de gezondheid van de wensouders.

Bij psychische en morele factoren speelt de door de wensouders ervaren psychische belasting, waaronder ook de belasting van eventuele behandeling en periodiek onderzoek, een belangrijke rol.

Psychische en morele criteria zijn echter op zich geen rechtvaardiging voor PGT.

Besluitvorming PGT-aanvragen

In de tabellen 1, 2a en 2b worden achtereenvolgens weergegeven alle bij de LIC ingediende PGT-indicaties, alle nieuwe, niet bij de LIC ingediende indicaties en de opvolging van alle eerder bij de LIC ingediende indicaties.

In tabel 1 staat een overzicht van de aanvragen die in 2022 bij de LIC zijn ingediend en de uitspraken hiervan. Het betreft 17 verschillende aandoeningen.

Van deze 17 aandoeningen is de manier van overerven 12 maal autosomaal dominant (AD). In deze gevallen is een van de ouders zelf aangedaan met de aandoening waarvoor PGT werd 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 2 gevallen is de manier van overerven autosomaal recessief, dat 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, waarbij de aandoening nieuw is ontstaan bij het kind. De moeder is in dit geval geen draagster, maar er is een verhoogde kans op zogenaamd 'kiembaanmozaïcisme', waarin de mutatie niet aanwezig is in het bloed, maar wel in de eicellen.

In 10 gevallen (11 paren) is 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. 5 paren zagen daarop af van PGT, 5 paren besloten door te gaan met PGT en één paar heeft nog geen besluit genomen.

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. Eén paar zag zelf af van PGT.

Tabel 1 In 2022 bij de landelijke indicatiecommissie (LIC) ingediende indicaties, met uitspraak van de LIC en besluit van de werkgroep PGT MUMC+ (n=18)

Type aandoening	Erftmodus	Uitspraak LIC	Uitspraak werkgroep en toelichting	Besluit paar
Erfelijke oogaandoening	Autosomaal dominant	Nee, tenzij	Tenzij kan ingevuld worden vanwege ernstige uiting	Paar gaat door met PGT
Erfelijke epilepsie	Autosomaal dominant	Ja, mits	Ja, mits-advies van LIC overgenomen	Paar ziet zelf af van PGT
Erfelijke neurologische aandoening	Autosomaal dominant	Ja, mits	Ja, mits-advies van LIC overgenomen	Paar ziet zelf af van PGT
Erfelijke nierziekte	X-gebonden	Ja, mits	Ja, mits-advies van LIC overgenomen	Paar ziet zelf af van PGT
Erfelijke oogaandoening	Autosomaal dominant	Ja, mits	Ja, mits-advies van LIC overgenomen	Paar gaat door met PGT
Erfelijke immunologische aandoening	Autosomaal dominant	Nee, tenzij	Tenzij kan ingevuld worden vanwege lijdensdruk gezin	Paar gaat door met PGT
Erfelijke aandoening van het lymfesysteem	Autosomaal dominant	Ja, mits	Ja, mits-advies van LIC overgenomen	Paar gaat door met PGT
Skeletafwijking	Autosomaal dominant	Ja, mits	Ja, mits-advies van LIC overgenomen	Paar heeft nog geen besluit genomen
Erfelijke bloedziekte	X-gebonden recessief	Nee, tenzij	Nee, tenzij-advies van LIC overgenomen	Geen PGT aangeboden
Syndroom met meerdere aangeboren afwijkingen	Autosomaal dominant	Ja, mits	Ja, mits-advies van LIC overgenomen	Paar ziet zelf af van PGT
Erfelijke immunologische aandoening	X-gebonden recessief	Ja, mits	Ja, mits-advies van LIC overgenomen	Paar gaat door met PGT
Erfelijke hartziekte	Autosomaal dominant	Ja, mits	Ja, mits-advies van LIC overgenomen	Een paar gaat door met PGT, het andere paar ziet zelf af van PGT
Erfelijke stofwisselingsziekte	Autosomaal recessief	Ja, mits	Ja, mits-advies van LIC overgenomen	Paar gaat door met PGT
Erfelijke oogaandoening	Autosomaal dominant	Nee, tenzij	Nee, tenzij-advies van LIC overgenomen	Geen PGT aangeboden
Erfelijke gehooraandoening	Autosomaal recessief	Nee, tenzij	Tenzij kan ingevuld worden vanwege dubbele PGT-indicatie	Paar gaat door met PGT
Erfelijke skeletaandoening	Autosomaal dominant	Nee, tenzij	Tenzij kan ingevuld worden vanwege lijdensdruk paar	Paar gaat door met PGT
Erfelijke immunologische aandoening	Autosomaal dominant	Nee, tenzij	Tenzij kan ingevuld worden vanwege ernstige uiting	Paar ziet zelf af van PGT

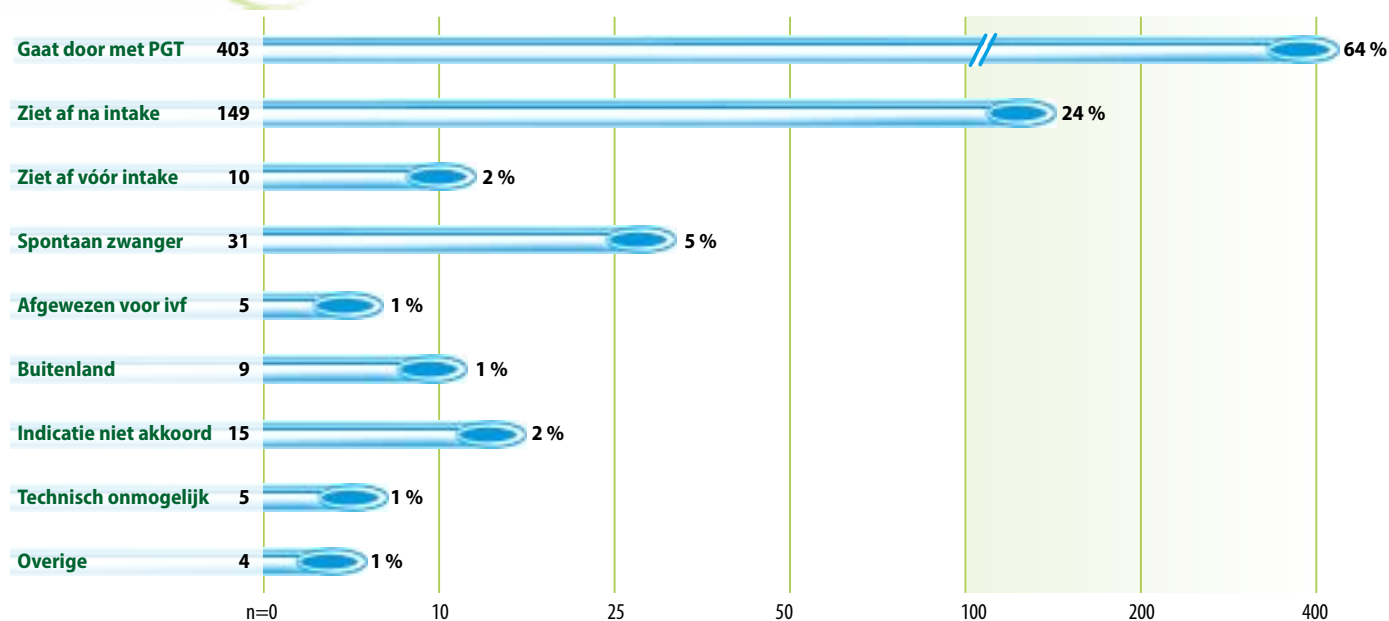
Tabel 2a Bestaande categorie indicaties besproken in de werkgroep PGT MUMC+ en niet opnieuw ingediend bij de LIC (n=59)

Indicatie	Totaal	Erftmodus	Akkoord-besluit werkgroep PGT MUMC+	Niet akkoord-besluit werkgroep PGMUMC+
Erfelijke kanker	2	1 AD	1x bestaande indicatie, nieuw gen	
		1 XLR	1x bestaande indicatie, nieuw gen	
Stofwisselingsziekte	4	AR	3x bestaande categorie: lethale/ernstige aandoening	
			1x passend binnen spectrum van bestaande indicatie	
Multiële congenitale afwijkingen/ verstandelijke handicap	25	12 AR	3x bestaande indicatie, nieuw gen	
			8x bestaande categorie: ernstige aandoening	
				1x geen PGT voor klasse 3 varianten
		6 AD	1x bestaande indicatie, nieuw gen	
			5x bestaande categorie: ernstige aandoening	
		4 XLR	1x bestaande indicatie, nieuw gen	
			3x bestaande categorie: ernstige aandoening	
		2 XLD	1x bestaande indicatie, nieuw gen	
			1x bestaande categorie: ernstige aandoening	
		1 chromosomaal		1x geen PGT voor risicofactor van onduidelijke betekenis
Skeletaafwijking	6	4 AR	1x bestaande indicatie, nieuw gen	
			3x bestaande categorie: lethale/ernstige aandoening	
		2 AD		2x geen PGT voor klasse 3 varianten
Zintuigen	5	3 AR	1x bestaande indicatie, nieuw gen	
			2x bestaande categorie: ernstige aandoening	
		2 AD	1x bestaande indicatie, nieuw gen	
			1x bestaande categorie: ernstige aandoening	
Neurologische aandoening	12	3 AR	2x bestaande indicatie, nieuw gen	
			1x bestaande categorie: ernstige aandoening	
		7 AD	4x bestaande indicatie, nieuw gen	
			2x bestaande categorie: ernstige neurologische aandoening	
			1x bestaande categorie: exclusie PGT voor ernstige neurodegeneratieve aandoening	
		1 XLR	1x bestaande categorie: ernstige neurologische aandoening	
		1 XLD	1x bestaande indicatie, geslachtsbepaling	
Gastro-intestinale afwijking	2	AR	2x bestaande categorie: lethale aandoening	
Endocrinologische aandoening	1	AR		1x technisch niet mogelijk
Immunologische aandoening	1	AR	1x bestaande categorie: ernstige aandoening	
Huidafwijking	1	AD	1x bestaande indicatie, nieuw gen	

Tabel 2b Indicaties besproken in de werkgroep PGT MUMC+ in 2022, die eerder (vóór 2022) door de LIC als 'nee, tenzij' zijn beoordeeld (n=20)

Indicatie nee, tenzij	Totaal	Erfmodus	Akkoord-besluit werkgroep PGT MUMC+	Anders
Skeletafwijking	2	AD	2 x na uitgebreide afweging en consultatie psycholoog, PGT gehonoreerd	
Hypertrofische cardiomyopathie (HCM)	6	AD	6 x na uitgebreide afweging en consultatie psycholoog, PGT gehonoreerd	
Dilaterende cardiomyopathie (DCM)	5	AD	5 x na uitgebreide afweging en consultatie psycholoog, PGT gehonoreerd	
Arythmogene rechterventrikel cardiomyopathie (ARVC)	3	AD	3 x na uitgebreide afweging en consultatie psycholoog, PGT gehonoreerd	2 x paar ziet zelf af van PGT
Aangeboren hartafwijking	1	AD	Na uitgebreide afweging en consultatie psycholoog, PGT gehonoreerd	
Neuromusculaire aandoening	1	AD	Na uitgebreide afweging en consultatie psycholoog, PGT gehonoreerd	Paar afgewezen voor ivf
Nierziekte	1	AR	Na uitgebreide afweging niet akkoord: genetische variant van onduidelijke betekenis, niet bewezen causaal	
Huidziekte	1	AD	Na uitgebreide afweging en consultatie psycholoog, PGT gehonoreerd	

Tabel 3 Vervolgtraject van de in 2022 naar het MUMC+ verwezen paren (n=631)



Tabel 4 Informatieve gesprekken en verwijzingen van/naar MUMC+

	UMCU	UMCG	AUMC
Informatief gesprek	102	58	140
Verwijzing naar MUMC+	68	25	73
Zien af van PGT/nog geen keuze	20	30	46
Spontaan zwanger bij intake/rond verwijzing	7	2	9
Niet geschikt voor ivf/PGT	6	0	8
Buitenland	1	0	1
Geen partner	0	1	3

Christine de Die-Smulders

“PGT in Maastricht is altijd synoniem geweest voor innovatie”

Prof. dr. Christine de Die-Smulders stond – samen met onder andere Joep Geraedts – aan de wieg van de afdeling Klinische Genetica in het Maastricht UMC+ en preïmplantatie genetische diagnostiek (PGD). Ze kijkt terug op een loopbaan van 40 jaar waarin ze alle ontwikkelingen in het vakgebied van dichtbij meemaakte. Op 1 juli 2023 bereikte ze haar pensioengerechtigde leeftijd en nam ze afscheid

Christine trad in de voetsporen van haar beide ouders toen zij geneeskunde ging studeren. In de jaren '80, een periode van grote werkloosheid, was het als arts niet eenvoudig een opleiding en baan te vinden. Ze werd huisarts in opleiding en kon terecht in een klein dorp in de buurt van Utrecht. “Binnen een jaar wist ik, dit is niets voor mij. Ik heb meer diepgang nodig, wilde zelf meer voor mijn patiënten betekenen. Wat ik wel leuk vond aan mijn werk is dat je deel uitmaakt van de familiedynamieken. Familiestambomen vond ik als kind al boeiend en misschien is daar dan al de kiem voor mijn latere werk gelegd.”

Zin in avontuur

Klinische genetica stelde in de jaren '80 nog niet zo veel voor. “Dat vond ik net interessant. Ik had zin in avontuur. In Nijmegen was een centrum voor klinische genetica in oprichting. Ik solliciteerde maar was net te laat. Ze adviseerden me het in Maastricht te proberen, want destijds werkten Maastricht en Nijmegen al samen. Dat ik hier ben aangenomen is eigenlijk toeval, want ik kreeg maar geen reactie op mijn sollicitatiebrief. Tot op een dag Joep Geraedts belde en zich afvroeg waarom ik niet op mijn sollicitatiegesprek was verschenen. Mijn brief was in het studentenhuus verloren geraakt! Het is maar goed dat Joep de moeite heeft genomen om mij even te bellen, anders was het allemaal heel anders gelopen.”



De vaart erin

"Eerlijk gezegd was er in het begin amper iets te doen. We hadden ook nog niet heel veel te bieden. Met de opkomst van het DNA-onderzoek kwam er vaart in. Prenatale diagnostiek kwam op; vruchtwaterpuncties voor zwangere vrouwen ouder dan 38 jaar. En toen, begin jaren '90, kwam PGD (nu PGT). Als eerste ziekenhuis in Nederland begonnen we hiermee. In het begin waren er nog niet veel mensen die deze revolutionaire techniek aandurfd. De paren die wel kwamen hadden al een hele geschiedenis van miskramen en doodgeboorten achter de rug. Het voorbereidingstraject kon tot wel twee jaar duren. Het was een feest toen de eerste gezonde PGT-kinderen werden geboren. Een wonder bijna."

Visie én de juiste contacten

PGT in Maastricht is altijd synoniem geweest voor innovatie", zegt Christine. "We hebben aan de wieg gestaan van allerlei innovatieve technische ontwikkelingen. Ons geluk was - en is - dat we pioniers hadden die de weg bereidden en PGT op de kaart zetten. Zoals hoogleraren Hans Evers, Joep Geraedts en Han Brunner. Zij beschikten niet alleen over visie, maar ook over de juiste contacten om stappen te zetten én wisten de juiste personen aan te trekken. Door de jaren heen is er gigantisch veel gebeurd op het gebied van PGT, dat eigenlijk een combinatie is van twee vakgebieden: klinische genetica en reproductieve geneeskunde. Op beide gebieden hebben innovaties plaatsgevonden, die van grote betekenis zijn geweest voor de verdere ontwikkeling van PGT. Klinische genetica is erin geslaagd technieken te ontwikkelen die het mogelijk maken steeds complexere analyses uit te voeren op steeds kleinere hoeveelheden DNA. Innovaties op het gebied van ivf hebben geleid tot betere methoden om embryo's te kweken en veel meer kennis over wat het beste moment is om materiaal van het embryo af te nemen. Met een zo klein mogelijke impact voor het embryo en materiaal dat goed bruikbaar is voor de analyse."

Transportcentra

"De eerste jaren heeft het MUMC+ flink in PGT geïnvesteerd, want de overheid gaf nog niet thuis. Als PGT in 2008 in het basispakket van de zorgverzekering komt, ontstaat meer interesse. We gingen samenwerken met andere umc's in Utrecht, Groningen en Amsterdam zodat vrouwen daar

hun ivf-traject konden doorlopen. Tot die tijd moesten ze daarvoor naar Maastricht, wat erg belastend was in een fysiek en mentaal toch al zwaar traject. Vanaf 2007 zijn zogenaamde 'PGT-transportcentra' opgezet in de umc's Utrecht, Groningen en Amsterdam. Dat betekent dat patiënten hun ivf-behandeling dichterbij kunnen doen. In de transportcentra worden de embryo's gebiopteerd en de cellen ter analyse opgestuurd naar Maastricht. Ook de plaatsing van de geselecteerde embryo's gebeurt in de transportcentra. Zo realiseren we zorg dichtbij waar het kan en gecentraliseerd waar het moet."



One size fits all

Een van de zwaarste aspecten van een ivf/PGT-traject is de lange looptijd. Christine: "Dat heeft verschillende oorzaken, onder meer dat het ontwikkelen van een speciale test voor een aandoening bij een specifieke familie heel veel tijd kost, soms wel anderhalf jaar. Het goede nieuws is dat we sinds enige tijd voor steeds meer aandoeningen gebruik maken van generieke PGT. Dat is een 'one size fits all'-test die alle ziektebeelden over het hele genoom identificeert. Met andere woorden: één test is voldoende om te testen op alle ziektebeelden waarvoor het paar een indicatie heeft. Een ander voordeel is dat het voorbereiden van de test sneller gaat, binnen vier maanden. In theorie kan het nog enkele maanden sneller, maar in het kader van zorgvuldigheid werken we nu nog met een voorbereidende test. Een van de uitvinders van de generieke PGT, Masoud Zamani Esteki, werkt nu bij ons. Daarmee hebben we opnieuw een pionier in huis die innovatie een impuls geeft."



In memoriam

Joep Geraedts

Pionier, visionair én een neus om de juiste personen binnen te halen

Prof. dr. Joep Geraedts (1948-2022) is van onschatbare waarde geweest voor de afdeling Klinische Genetica in Maastricht én voor de PGT (preïmplantatie genetische test). Joep studeerde biologie in Nijmegen en ontwikkelde al tijdens zijn studie een fascinatie voor genetica. Zijn promotieonderzoek, over de cytogenetische aspecten van leukemie, deed hij in Leiden. Op voordracht van prof. Hans Galjaard werd hij in 1982 benaderd om de afdeling Klinische Genetica in Maastricht op te zetten.

Bij zijn benoeming tot hoogleraar Genetica en Celbiologie was Joep pas 34 jaar oud. Naast zijn hoogleraarschap werd hij directeur van de net opgerichte Stichting Klinische Genetica Limburg (SKGL), die begin 1983 met activiteiten startte. In die tijd was er nog helemaal niets; geen labs, geen apparatuur en slechts een handjevol artsen en laboratoriummedewerkers. De klinische genetica stond nog in de kinderschoenen. Maar Joep had een visie, een neus om de juiste mensen aan te trekken, beschikte over de juiste contacten, kon goed onderhandelen en obstakels overwinnen. Onder zijn bevlogen leiding groeide de afdeling Klinische Genetica uit tot bijna 200 medewerkers.

PGT

In 1985 vat Joep samen met Hans Evers en Guido de Wert het plan op om preïmplantatie genetische diagnostiek (PGD; nu PGT) te ontwikkelen. Het idee ontstond omdat in twee aangrenzende ruimten van het Biomedisch Centrum in Maastricht zowel ivf als prenatale diagnostiek werden uitgevoerd. PGT biedt paren met een ernstige genetische aandoening de mogelijkheid een kind te krijgen zonder die aandoening. PGT is een alternatief voor prenatale diagnostiek. Na talloze medisch ethische discussies en vergunningaanvragen werd in 1997 het eerste Nederlandse kind geboren na een PGD-behandeling. Het einde van de ethische vraagstukken was daarmee overigens nog niet in zicht. Het vierde kabinet Balkenende valt bijna over de vraag of het MUMC+ de mogelijkheden voor PGD mag verruimen voor paren met erfelijke borstkanker. Coalitiepartners stonden lijnrecht tegenover elkaar en het is aan Joep te danken dat het kabinet uiteindelijk een akkoord wist te bereiken. Hij wist duidelijk te maken dat er goed was nagedacht over deze nieuwe manier van voortplanting zonder risico op erfelijke ziekte én dat er zeer zorgvuldig wordt gehandeld. De politieke discussie heeft destijds geleid tot de regeling PGD waarin is vastgelegd dat nieuwe indicaties voor PGT moeten worden voorgelegd aan een landelijke commissie die per indicatie beslist of PGT wel of niet is toegestaan. Vandaag de dag is erfelijke borstkanker de meest voorkomende reden om een PGT-behandeling aan te vragen. Het Maastricht UMC+ is het enige centrum in Nederland met een vergunning voor PGT.

Internationaal

Ook internationaal timmerde Joep aan de weg. In 1996 was hij een van de initiatiefnemers van het internationale PGT-consortium, onder de vlag van ESHRE (European Society of Human Reproduction and Embryology). Hij bekleedde het voorzitterschap met verve en wist ook internationaal de juiste samenwerkingen tot stand te brengen die PGT tot een hoger niveau brachten. Maastricht heeft sindsdien altijd een actieve rol gespeeld in dit netwerk. MUMC+-embryoloog en landelijk coördinator PGT Edith Coonen die ook voorzitter van het PGT-consortium is geweest, zegt hierover: “ESHRE is een bijzonder waardevol netwerk zowel op het gebied van contacten als nieuwe wetenschappelijke kennis.”

Joep lanceerde het magazine ‘Dezen en Genen’ voor eerste en tweedelijns zorgprofessionals. In dit magazine werd de rol die genetica kan spelen in de geneeskunde en maatschappij, evenals maatschappelijke en ethische aspecten belicht. In 2008 werd hij benoemd tot Officier in de Orde van Oranje-Nassau, onder andere voor zijn pionierswerk in de PGT.

“Ik heb altijd geprobeerd om voor de afdeling een koers uit te zetten waarmee we ons konden onderscheiden om zodoende evenveel mensen te helpen als de zeven andere centra in Nederland, onder andere door als enige centrum in Nederland in te zetten op PGT.”

PGT-analyses en indicaties voor PGT in 2022

In de tabellen 5a, 5b en 5c wordt een overzicht gegeven van het aantal uitgevoerde PGT-analyses voor respectievelijk monogene aandoeningen (PGT-M), (structurele) chromosomale afwijkingen (PGT-SR) en voor multi-pele indicaties. Niet elke gestarte PGT-behandeling leidt tot een eicelpunctie en/of een PGT-analyse. Op jaarbasis stopt 10-15% van de gestarte behandelingen vroegtijdig. Deze vroegtijdig gestopte (gecancelde) behandelingen zijn niet opgenomen in de PGT-productie. In de tabellen 5a en 5b worden alleen de meest voorkomende PGT-indicaties met naam weergegeven. De minder voorkomende aandoeningen waarvoor een PGT-analyse is gedaan, staan onder de kop 'overige'. In tabel 5c zijn de PGT-analyses voor multi-pele indicaties onderverdeeld in de categorieën 'monogene indicatie en monogene indicatie', 'chromosomale indicatie en chromosomale indicatie', 'monogene indicatie en chromosomale indicatie' en 'meer dan twee indicaties'.

Methoden

Voor de meest voorkomende monogene aandoeningen wordt doorgaans nog de 'klassieke' PCR-methode gebruikt. Dit is voornamelijk ook de enige methode die we kunnen gebruiken als er sprake is van een de novo-mutatie, dat wil zeggen dat de adviesvrager de eerste patiënt in de familie is met de betreffende aandoening. Voor alle aandoeningen waarvoor nog niet eerder een preïmplantatie genetische test is ontwikkeld of waarvoor de eerder ontwikkelde test niet meer aan de huidige kwaliteitsstandaard voldoet, wordt een op next-generation sequencing (NGS) gebaseerde methode gebruikt (NGS-M). Bij de diagnostiek van chromosomale afwijkingen geven we de voorkeur aan de NGS Veriseq-methode. De FISH-methode gebruiken we nog bij kleine, niet met de NGS Veriseq-methode 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 NGS-M methode gedaan. Bij PGT voor multi-pele monogene indicaties wordt gebruik gemaakt van de NGS-M methode. Bij PGT voor multi-pele chromosomale indicaties wordt gebruik gemaakt van de NGS Veriseq-methode. Bij PGT voor zowel een monogene als een chromosomale indicatie worden per te analyseren embryo twee biopten afgenomen. Een eerste biopt op dag 3 na de fertilisatie (blastomeerbiopsie), dat geanalyseerd wordt met de Veriseq-methode voor de chromosomale indicatie en een tweede biopt op dag 5 of 6 na de fertilisatie (TE-biopsie), dat geanalyseerd wordt met de NGS-M methode voor de monogene indicatie.

Aantal primaire analyses

In 2022 zijn er 607 analyses voor een of meerdere monogene aandoeningen uitgevoerd. De lijst van meest voorkomende PGT-M-indicaties is niet veranderd ten opzichte van 2021 en het hoogste aantal analyses is wederom uitgevoerd voor erfelijke borst- en eierstokkanker. Er zijn in 2022 75 analyses voor (structurele) chromosomale afwijkingen uitgevoerd, het merendeel voor een reciproke translocatie, waarmee het totaal aantal PGT-analyses in 2022 uitkomt op 682. Van dit aantal zijn er 12 analyses uitgevoerd voor multi-pele PGT-indicaties, leidend tot 1 embryoplaatsing en doorgaande zwangerschap.

Aantal 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/heranalyse 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 2022 (n=607)

Aandoening en erfmodus	Gen	Methode PCR	Methode NGS-M
Autosomaal dominant			
Erfelijke borst- en eierstokkanker	BRCA1/BRCA2	84	5
Ziekte van Huntington, directe test	HTT	52	1
Ziekte van Huntington, exclusietest	HTT	8	2
Myotone dystrofie type 1 (DM1)	DMPK	23	0
Neurofibromatose type 1 (NF1)	NF1	22	5
Marfan syndroom	FBN1	13	4
Familiaire adenomateuze polyposis coli (FAP)	APC	2	2
Autosomaal dominante polycysteuze nierziekte type 1 (ADPKD1)	PKD1	2	7
Overige indicaties		62	116
Totaal		268	142
Autosomaal recessief			
Cystische fibrose (CF)	CFTR	18	0
Spinale spieratrofie type 1/2 (SMA1/2)	SMN1	1	4
Overige indicaties		13	63
Totaal		32	67
X-gebonden			
Fragiele-X syndroom	FMR1	6	13
Hemofilie A	F8	4	2
Duchenne/Becker spierdystrofie	DMD	13	2
Overige indicaties		15	29
Totaal		38	46
Mitochondrieel			
MELAS	tRNA-Leu	2	
Multipale indicaties			
1 x autosomaal dominant + 1 x autosomaal recessief	SERPING1/ATAD3		1
2 x autosomaal recessief	GAA/ZMPSTE24		1
2 x autosomaal recessief	CFTR/SMN1	2	
2 x autosomaal recessief	RMND1/NEB		1
3 x autosomaal recessief	DYNC2H1/IGHMBP2/WDR73		1
1 x X-linked + 1 x autosomaal dominant	DMD/PLN		1
1 x autosomaal dominant + 1 x autosomaal recessief	BRCA1/OCA2		1
2 x autosomaal dominant	BRCA1/TTN		1
1 x XL recessief + chromosomaal	COL4A5/45,XY,der(13;14)(q10;q10)	1	
2 x autosomaal recessief	SCAPER/ABCB4	1	
2 x autosomaal dominant	BRCA2/KIF1A		1
Totaal		4	8
Totaal aantal analyses		344	263
			607

Tabel 5b PGT voor (structurele) chromosomale afwijkingen (PGT-SR): indicaties en analyses in 2022 (n=75)

Chromosomale afwijkingen	NGS Veriseq	FISH	
Reciproke translocatie	41	2	
Robertsoniaanse translocatie	12	0	
Complexe chromosomale afwijking	1	0	
Deletie	3	5	
Inversie	4	0	
Recidiverende trisomie	1	0	
Dubbele indicaties*	1	0	
Totaal chromosomale afwijkingen	63	7	
Geslachtsbepaling X-gebonden aandoening			
Totaal geslachtsbepaling		5	
Totaal analyses	63	12	75
Totaal gestarte cycli (op basis van agenda)	91		
Cancel voor OPU	15		

* Translocatie / monogeen

Tabel 5c PGT voor multi-pele indicaties

Type multi-pele indicatie	UMCU	AUMC	MUMC+	Totaal
Monogene indicatie en monogene indicatie	3	5	2	10
Chromosomale indicatie en chromosomale indicatie				
Monogene indicatie en chromosomale indicatie	1			1
Meer dan twee indicaties			1	1
Totaal analyses				12

Embryotransfers en zwangerschapspercentages in 2022

Tabel 6 PGT Nederland: Embryotransfers en zwangerschapspercentages in 2022

	PCR	NGS-M	NGS-SR	FISH	Totaal
Verse embryotransfers uit cyclus met blastomeerbiopsie					
Embryotransfer (N)	165			6	171
Doorgaande zwangerschap > 12 weken na verse embryotransfer (N)	51				51
Percentage doorgaande zwangerschap > 12 weken na verse embryotransfer per embryotransfer	30,9%				29,8%
Frozen embryotransfers uit cyclus met blastomeerbiopsie					
Embryotransfer (N)	149		45		194
Doorgaande zwangerschap > 12 weken na frozen embryotransfer (N)	33		12		45
Percentage doorgaande zwangerschap > 12 weken na frozen embryotransfer per embryotransfer	22,1%		26,7%		23,2%
Frozen embryotransfers uit cyclus met trophectoderm (TE-biopsie)					
Embryotransfer (N)	196	271	25		492
Doorgaande zwangerschap > 12 weken na frozen embryotransfer (N)	53	84	10		147
Percentage doorgaande zwangerschap > 12 weken na frozen embryotransfer per embryotransfer	27,0%	31,0%	40,0%		29,9%

Tabel 7 MUMC+: Embryotransfers en zwangerschapspercentages in 2022

	PCR	NGS-M	NGS-SR	FISH	Totaal
Verse embryotransfers uit cyclus met blastomeerbiopsie					
Embryotransfer (N)				2	2
Doorgaande zwangerschap > 12 weken na verse embryotransfer (N)				0	
Percentage doorgaande zwangerschap > 12 weken na verse embryotransfer per embryotransfer				0,0%	0,0%
Frozen embryotransfers uit cyclus met blastomeerbiopsie					
Embryotransfer (N)	1			1	2
Doorgaande zwangerschap > 12 weken na frozen embryotransfer (N)	0			0	
Percentage doorgaande zwangerschap > 12 weken na frozen embryotransfer per embryotransfer	0,0%			0,0%	0,0%
Frozen embryotransfers uit cyclus met trophectodermbiopsie (TE-biopsie)					
Embryotransfer (N)	145	111	19	0	275
Doorgaande zwangerschap > 12 weken na frozen embryotransfer (N)	39	30	6	0	75
Percentage doorgaande zwangerschap > 12 weken na frozen embryotransfer per embryotransfer	26,9%	27%	31,6%	0%	27,3%

Tabel 8 UMCU: Embryotransfers en zwangerschapspercentages in 2022

	PCR	NGS-M	NGS-SR	FISH	Totaal
Verse embryotransfers uit cyclus met blastomeerbiopsie					
Embryotransfer (N)	94			4	98
Doorgaande zwangerschap > 12 weken na verse embryotransfer (N)	31			0	31
Percentage doorgaande zwangerschap > 12 weken na verse embryotransfer per embryotransfer	33,0%			0,0%	31,6%
Frozen embryotransfers uit cyclus met blastomeerbiopsie					
Embryotransfer (N)	89		29	3	121
Doorgaande zwangerschap > 12 weken na frozen embryotransfer (N)	25		10	0	35
Percentage doorgaande zwangerschap > 12 weken na frozen embryotransfer per embryotransfer	28,1%		34,5%	0,0%	28,9%
Frozen embryotransfers uit cyclus met trophectodermbiopsie (TE-biopsie)					
Embryotransfer (N)	3	68	0		72
Doorgaande zwangerschap > 12 weken na frozen embryotransfer (N)	0	27	0		27
Percentage doorgaande zwangerschap > 12 weken na frozen embryotransfer per embryotransfer	0,0%	39,7%	0,0%		37,5%

Tabel 9 UMCG: Embryotransfers en zwangerschapspercentages in 2022

	PCR	NGS-M	NGS-SR	Totaal
Verse embryotransfers uit cyclus met blastomeerbiopsie				
Embryotransfer (N)	nvt	nvt	nvt	nvt
Doorgaande zwangerschap > 12 weken na verse embryotransfer (N)				
Percentage doorgaande zwangerschap > 12 weken na verse embryotransfer per embryotransfer				
Frozen embryotransfers uit cyclus met blastomeerbiopsie				
Embryotransfer (N)	nvt	nvt	nvt	nvt
Doorgaande zwangerschap > 12 weken na frozen embryotransfer (N)				
Percentage doorgaande zwangerschap > 12 weken na frozen embryotransfer per embryotransfer				
Frozen embryotransfers uit cyclus met trophectoderm (TE-biopsie)				
Embryotransfer (N)	48	26	6	80
Doorgaande zwangerschap > 12 weken na frozen embryotransfer (N)	14	9	4	27
Percentage doorgaande zwangerschap > 12 weken na frozen embryotransfer per embryotransfer	29,2%	34,6%	66,7%	33,8%

Tabel 10 AUMC: Embryotransfers en zwangerschapspercentages in 2022

	PCR	NGS-M	NGS-SR	Totaal
Verse embryotransfers uit cyclus met blastomeerbiopsie (d3)				
Embryotransfer (N)	71	nvt	nvt	71
Doorgaande zwangerschap > 12 weken na verse embryotransfer (N)	20	nvt	nvt	20
Percentage doorgaande zwangerschap > 12 weken na verse embryotransfer per embryotransfer	28,2%	nvt	nvt	28,2%
Frozen embryotransfers uit cyclus met blastomeerbiopsie (d3)				
Embryotransfer (N)	59	nvt	16	75
Doorgaande zwangerschap > 12 weken na frozen embryotransfer (N)	8	nvt	2	10
Percentage doorgaande zwangerschap > 12 weken na frozen embryotransfer per embryotransfer	13,6%	nvt	12,5%	13,3%
Frozen embryotransfers uit cyclus met trophectoderm (TE-biopsie) (d5/d6)				
Embryotransfer (N)	nvt	66	nvt	66
Doorgaande zwangerschap > 12 weken na frozen embryotransfer (N)	nvt	18	nvt	18
Percentage doorgaande zwangerschap > 12 weken na frozen embryotransfer per embryotransfer	nvt	27,3%	nvt	27,3%

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

	MUMC+	UMCU	UMCG	AUMC	Totaal	PGT NL cumulatief levendge- boren
Zwangerschappen						
Positieve zwangerschapstest	81	113	28	58		
Doorgaande zwangerschap > 12 weken	43	82	23	42		
Verloop doorgaande zwangerschap > 12 weken						
Zwangerschapsafbreking	0	1	0	2		
Lost to follow-up	1	0	0	2		
Bevallingen						
Immatuur (12-24 weken)	2	0	0	0		
Prematuur (24-37 weken)	3	7	1	4		
À terme (> 37 weken)	37	74	22	34		
Geboortes						
Eenling	40	78	22	37		
Tweeling	2	3	1	1		
Drieling	0	0	0	0		
Levendgeboren					191	1.418
Jongen	27	34	10	14	85	
Meisje	17	50	14	25	106	
Geslacht onbekend	0	0	0	0		
Doodgeboren						
Tussen 12-24 weken	0	0	0	0		
Vanaf 24 weken	0	0	0	0		



Universele PGT-test Sneller, robuuster en breder in te zetten

Fundamenteel onderzoeker Masoud Zamani Esteki ontwikkelt genetische testmethoden. Zo stond hij aan de wieg van de huidige universele PGT-test waarmee meerdere ziektebeelden tegelijkertijd zijn op te sporen, zowel mono-genetische aandoeningen als chromosomale aandoeningen. Deze baanbrekende innovatie levert een enorme versnelling op van het PGT-traject.

Aimée Paulussen, laboratoriumspecialist klinische genetica: "Als gevolg van nieuwe, genoombrede testen zijn de laatste jaren veel meer genetische ziektebeelden ontdekt. Steeds meer mensen krijgen daardoor een diagnose van een ziekte die voorheen nog niet op DNA-niveau bekend was. De consequentie daarvan is dat wij veel nieuwe PGT-aanvragen krijgen voor ziekten waarbij geen 'routinetest' voorhanden is. In het verleden moesten we dan een hele nieuwe, op maat gemaakte test ontwikkelen en dat duurde soms wel een jaar tot anderhalf jaar. Vervelend voor de wensouders die lang moesten wachten tot ze met hun PGT-traject konden starten. Sinds de ontwikkeling en toepassing van een universele PGT-test in 2019 is dat grotendeels verleden tijd. Recent is deze test verder doorontwikkeld. Het is nu een 'one size fits all' die we voor alle ziektebeelden kunnen inzetten, of het nu gaat om borstkanker, een spierziekte of een combinatie van

meerdere aandoeningen. Dat is een enorme stap voorwaarts in de PGT."

Sneller en robuuster

Masoud vult aan: "Een ander voordeel is dat we deze test geautomatiseerd hebben, wat de doorlooptijd van de analyse aanzienlijk heeft verkort. De test is bovendien veel gevoeliger en robuuster omdat we honderdduizenden meetpunten kunnen bekijken." Aimée: "Wel moeten we nog van elk koppel weten voor welke aandoening(en) getest moet worden en op welke locatie (op welk chromosoom) het ziektegen/de ziektegenen zich bevindt/bevinden. Je laat het systeem daarmee inzoomen op de juiste informatie. Met deze test kijken we niet naar de ziekteveroorzakende DNA-variant in het gen zelf, maar naar een breder gebied daaromheen, dat het embryo (toekomstig kind) van moeder

en/of vader geërfd heeft. Dat gebeurt aan de hand van DNA-markers die links en rechts van de ziekteveroorzakende DNA-variant liggen. Tegenwoordig hebben we steeds vaker te maken met meerdere ziektebeelden (meerdere genvarianten) en ook daarvoor heeft deze test een grote meerwaarde. Voorheen moesten we voor elk ziektebeeld een apart embryobiopsie nemen, nu is nog maar één embryobiopsie voor alle te onderzoeken ziektebeelden nodig.”

Combinatie moleculaire genetica en AI

Masoud is de bedenker van de huidige universele PGT-test. Hij vertelt: “Toen ik begon in dit veld, werd er één cel van een embryo weggenomen om te testen op één bepaalde aandoening. Het was technisch moeilijk om de oorsprong van een ziekteveroorzakende DNA-variant te ontdekken, of de juiste structuur van de chromosomen te bepalen. Ik was op zoek naar een manier om niet alleen naar de betreffende aandoening te kijken, maar ook te zien wat er gebeurt in de andere chromosomen. Ik wilde onderzoeken waar en wanneer een chromosomale afwijking ontstaat. In de eierstokken tijdens de aanmaak van de eitjes? Voor of na de bevruchting? Op een conferentie in Istanbul woonde ik een interessante lezing bij van een expert op het gebied van meiose (celdeling tijdens de aanmaak van eicellen of



*“Als gevolg van nieuwe
genoombrede testen
zijn de laatste jaren
veel meer genetische
ziektebeelden ontdekt.”*

zaadcellen). Ik was verbijsterd toen hij vertelde dat 80% van de ivfembryo's cellen met chromosomale afwijkingen bevatten. Op dat moment klikte het in mijn hoofd. Ik kreeg het idee een techniek te ontwikkelen waarmee we niet alleen naar een ziekte veroorzakende variant kunnen kijken, maar naar het hele genoom, om te zien of er ook afwijkingen zijn in andere chromosomen. Onderweg naar huis, in het vliegtuig, begon ik al te schetsen. Ik heb een achtergrond in moleculaire genetica en kunstmatige intelligentie. Deze twee vakgebieden heb ik gecombineerd om tot deze test te komen. Ik werkte destijds in Leuven (B), waar de test werd ontwikkeld. Hier in Maastricht hebben we die test verder ontwikkeld met een meer geavanceerde techniek.

Hierdoor is de test gemakkelijker te implementeren en te automatiseren. De afgelopen jaren hebben we de test nog verder uitgebreid en verfijnd om nog sneller en betere resultaten voor patiënten te realiseren.”

What's next?

Inmiddels werkt het team in Maastricht al aan de volgende stap, niet-invasieve PGT. “Dat betekent dat we in plaats van het biopsieren van embryonale cellen, gebruikmaken van het kweekmedium waarin het embryo groeit in het ivf laboratorium. Het voordeel daarvan is dat het minder



*“Automatisering van
de analyse heeft
de doorlooptijd
aanzienlijk verkort.”*

risico's oplevert voor het embryo omdat je er niet aan komt. Een andere ontwikkeling ligt op het gebied van kunstmatige intelligentie. Tegenwoordig kunnen we de groei van embryo's in de incubator volgen. Aan de hand van de manier en timing van de celdelingen in de eerste dagen, gecombineerd met informatie over de chromosomen, kunnen we dan afleiden welke embryo's de meeste kans op zwangerschap geven. Deze innovatie is dus een combinatie van morfologie en moleculaire genetica.”

De universele PGT-test is nu nog niet geschikt voor alle wensouders, maar ook daaraan wordt gewerkt. Aimée: “Bijvoorbeeld als één wensouder – als enige in de familie – een aandoening heeft. Dan is die ziekte dus bij deze persoon nieuw ontstaan. Ook als ouders niet beschikbaar zijn om genetisch materiaal af te staan, is de universele test nu nog niet bruikbaar. Het is dan helaas niet mogelijk te ontdekken welk DNA gebied van ouder op kind overgaat. Masoud werkt nu aan een technisch hoogstandje om dit probleem op te lossen. Masoud: “We weten al dat het werkt, maar we moeten het nog op grotere schaal testen. Dat zou opnieuw een belangrijke stap in de richting van betere patiëntenzorg en vereenvoudiging van de PGT-diagnostiek betekenen.”

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	preïmplantatie 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 samen steeds betere PGT-zorg te bieden voor meer mensen.