

Patient Care 2002; 29 (4): 33-39

Met toestemming overgenomen uit Patient Care. Overname door bezoekers van deze site en andere derden is niet toegestaan.

Klinische genetica (26): voortplanting

Prof. dr. J.P.M. Geraedts, Antropogeneticus Universiteit Maastricht

Dr. C.E.M. de Die-Smulders, Klinisch geneticus, Afdeling klinische genetica Academisch ziekenhuis Maastricht

Dr. J.A. Land, Gynaecoloog, Academisch ziekenhuis Maastricht

Dr. C.T.R.M. Schrander-Stumpel, Klinisch geneticus/kinderarts, Afdeling klinische genetica, Academisch ziekenhuis Maastricht

H. de Nijs Bik, Kinderarts (senior) Den Haag

Redactionele coördinatie:

K. Wils

fertiliteit/genetica (*fertility/genetics*) – geassisteerde voortplanting (*reproductive techniques, assisted*)

Tegenwoordig passen de meeste paren gedurende een aantal jaren een vorm van anticonceptie toe voor ze – weloverwogen – proberen een kind te krijgen. Meestal volgt er binnen een half jaar een zwangerschap. Paren waarbij de zwangerschap langer uitblijft, melden zich in de regel een jaar na aanvang van hun pogingen bij de huisarts. Sommigen wachten langer, terwijl weer anderen het uitblijven van kinderen niet als een medisch probleem zien.

Het percentage vrouwen dat al dan niet vrijwillig kinderloos blijft, nadert in Nederland de 20%. De gemiddelde leeftijd waarop de moeder haar eerste kind krijgt (gemiddeld 30 jaar) is waarschijnlijk nergens ter wereld zo hoog als in Nederland. Naarmate de leeftijd van de vrouw toeneemt, daalt de kans op zwangerschap en eindigt een zwangerschap vaker in een miskraam. Boven de 40 jaar daalt de zwangerschapskans dramatisch en eindigt een zwangerschap vaker in een miskraam. Ten minste 10% van de paren is ongewenst onvruchtbaar of krijgt te maken met herhaalde miskramen. De huisarts wordt dus geregeld met deze problematiek geconfronteerd.*

Genetica en fertiliteitstoornissen

De oorzaak van infertiliteit kan zowel bij de man als bij de vrouw liggen. Een vuistregel is dat bij een op de drie paren de oorzaak bij de man ligt en bij een op de drie bij de vrouw en in de resterende gevallen een combinatie van beiden. Het is niet eenvoudig om na te gaan of een paar wel of niet normaal vruchtbaar is.

Tussen fertiliteit en genetica zijn de volgende verbanden te leggen.

- Door een afwijkende genetische aanleg van een volwassene worden geen of onvoldoende voortplantingscellen aangemaakt.
- Door delingsfouten tijdens de meiose bij genetisch volledig normale personen worden afwijkende ei- of zaadcellen gevormd. Ook kan zich na de bevruchting een defect voordoen dat al in een zeer vroeg stadium leidt tot de dood van het embryo en dus tot een (vroeg) miskraam.
- Ten slotte kunnen aan de toepassing van moderne voortplantingsmethoden genetische risico's kleven.

We zullen we elk van deze relaties behandelen.

* Zie ook Holtrop R. De rol van de huisarts bij subfertiliteit: diagnostisch beleid en verwijzing. *Patient Care* 2002;29(3):39-48.

EXPRESINFORMATIE

Bij mannen en vrouwen kunnen zich afwijkingen voordoen in het aantal chromosomen. Bekende voorbeelden hiervan zijn het Turner- en Klinefeltersyndroom. Ook de structuur van chromosomen kan afwijkingen vertonen, zoals translocaties.

Casus

Jaap en Anneke proberen al een jaar kinderen te krijgen – tevergeefs. Een paar keer was Anneke over tijd, maar ze werd toch weer ongesteld. Wat zou er aan de hand zijn?

Overeenkomstig de NHG-standaard doet de huisarts oriënterend vruchtbaarheidsonderzoek. Het zaadonderzoek bij Jaap is normaal. In het volgende jaar is een zwangerschapstest twee keer positief en komt het tot een vroege miskraam bij 6 tot 8 weken. Omdat een herhaalde miskraam een indicatie is voor chromosoomonderzoek, stuurt de huisarts bloed in van het echtpaar. Anneke blijkt een abnormaal karyogram te hebben: 45, XX,t(13;14). Jaaps karyogram is wel normaal: 46,XY. Het paar wordt voor aanvullende uitleg verwezen naar de afdeling klinische genetica van het academisch ziekenhuis. Zij krijgen te horen dat de kans op een miskraam dubbel zo groot is als bij andere paren. Het risico dat een kind bij een normaal verlopende zwangerschap een chromosoomafwijking heeft, is laag (circa 1% kans op een kind met een trisomie 13). Anneke heeft in geval van een zwangerschap een indicatie voor prenatale diagnostiek. Ze krijgt de raad om haar pogingen om zwanger te worden voort te zetten: “Met een beetje geluk moet het lukken!”

Genetische afwijkingen bij de man of vrouw

Genetische afwijkingen bij de man of vrouw kunnen de voortplanting beïnvloeden bij de vorming van de geslachtscellen. De afwijkingen kunnen zich voordoen op het niveau van chromosomen of van enkelvoudige genen (al dan niet in combinatie met de omgeving).

• Chromosoomafwijkingen

– Numerieke geslachtschromosomale afwijkingen

Ongeveer 1 op de 5.000 meisjes wordt na een voldragen zwangerschap levend geboren met slechts één geslachtschromosoom (45,X): het syndroom van Turner.¹ Bij de geboorte zijn er meestal nog niet veel bijzonderheden van het syndroom zichtbaar. Pas later wordt de typische kleine gestalte merkbaar.

Infertiliteit is een medisch kenmerk omdat de aanleg voor de ovaria nagenoeg ontbreekt. Bij vrouwen met het syndroom van Turner kan geen ovulatie plaatsvinden maar met eiceldonatie is zwangerschap toch een mogelijkheid; de patiënten hebben immers wel een uterus.

Ook mannen kunnen een geslachtschromosomale afwijking hebben, zoals de aanwezigheid van een overtollig X- of een Y-chromosoom. In het eerste geval ontstaat het Klinefeltersyndroom (47,XXY).¹ Dit komt voor bij ongeveer 1 op de 1.000 pasgeboren jongens en wordt vaak pas na de puberteit vastgesteld. Kenmerkend zijn de minder ontwikkelde secundaire geslachtskenmerken en de kleine testikels, waarin geen of zeer weinig zaadcellen worden gevormd. Ongeveer 5% van de mannen die een infertiliteitskliniek bezoeken heeft het Klinefeltersyndroom. Ook het 47,XYY-syndroom komt bij ongeveer 1 op de 1.000 jongens voor. Gewoonlijk verloopt de geslachtelijke ontwikkeling normaal en zijn deze mannen normaal vruchtbaar. Het percentage geslachtschromosomale afwijkingen neemt toe naarmate het aantal zaadcellen van de patiënt lager is.

Bij 5 à 7% van de infertiele mannen wordt een chromosoomafwijking gevonden, tegenover 0,6% in de normale populatie. Chromosoomafwijkingen komen duidelijk vaker voor bij azoöspermie dan bij oligozoöspermie. Bij azoöspermie worden met name numerieke afwijkingen van de geslachtschromosomen gevonden zoals 47,XXY (Klinefeltersyndroom), 47,XYY of een mozaïekvorm van deze afwijkingen (zie ook tabel).

Oligozoöspermie wordt vaker door structurele afwijkingen van de autosomen veroorzaakt, zoals (reciproke en Robertsoniaanse) translocaties of inversies (zie verder).

– Structurele chromosoomafwijkingen

Behalve afwijkingen in het aantal chromosomen bestaan er ook defecten in de structuur van chromosomen. De bekendste afwijkingen zijn de translocaties. Bij een gebalanceerde translocatie is een stuk van het ene chromosoom op een ander chromosoom gaan zitten en omgekeerd. De dragers van deze chromosomale uitwisseling hebben over het algemeen geen uitwendig zichtbare afwijkingen omdat het genetisch materiaal compleet aanwezig is, zij het op de verkeerde plaats.

Een bijzonder type is de Robertsoniaanse translocatie, waarbij de lange armen van twee acrocentrische chromosomen met elkaar zijn versmolten. Het bekendst is de (13;14)-translocatie, die 26 keer vaker voorkomt bij mannen met azoöspermie dan bij pasgeboren jongens. Tijdens de vorming van de geslachtscellen kunnen zich bij translocatiedragers problemen voordoen omdat de paring van de chromosomen die vereist is niet normaal kan verlopen. Hierdoor kunnen de reductiedelingen in meerdere of mindere mate worden geblokkeerd. Bij mannelijke dragers kan dit resulteren in een slechte zaadproductie.

Mannen en vrouwen met een translocatie lopen een verhoogd risico dat er bij de bevruchting een afwijkend embryo ontstaat. Deze situatie doet zich voor wanneer niet elke cel van het embryo een normale kopie krijgt van elk van de chromosomen die bij de translocatie zijn betrokken. Het gevolg is dat paren waarvan een partner een translocatie draagt, een verhoogde kans hebben op een vroege abortus en, bij een doorgaande zwangerschap, op een kind met een ongebalanceerd chromosoompatroon.

De *NHG-Standaard Miskraam* stelt dat twee herhaalde miskramen een indicatie vormen voor onderzoek naar structurele chromosoomafwijkingen, zoals translocatie bij een van de ouders (zie ook casus).² De herhalingskans is afhankelijk van de chromosomen die bij het defect betrokken zijn.

Tabel

Relatie tussen het aantal zaadcellen en de kans op een geslachtschromosomale afwijking bij infertiliteit

Aantal zaadcellen (x10 ⁶ /ml)	Percentage geslachtschromosomale afwijking
normospermie (>20)	2,2%
oligospermie (<5)	5,1%
obstructieve azoöspermie*	14,6%
niet-obstructieve azoöspermie**	20,3%

* de spermatogenese moet hier in principe normaal zijn (bijvoorbeeld na sterilisatie)

** hier is sprake van testiculair falen

EXPRESINFORMATIE

Dominante aandoeningen gaan niet vaak gepaard met onvruchtbaarheid. Bij recessieve aandoeningen zoals cystic fibrosis is infertiliteit frequenter. Mannen met een gendefect op het X-chromosoom krijgen vaak geen kinderen en geven het afwijkende gen dus niet door. Y-deleties worden vaker bij azoöspermie dan bij oligospermie aangetoond.

- **Monogene defecten**

Bij monogene overerving wordt een ziekte of kenmerk bepaald door één gen. Men spreekt ook van Mendeliaanse of klassieke overerving omdat de patronen die worden waargenomen beantwoorden aan de wetten van Mendel.³ De mutatie kan dominant of recessief zijn. Ook maakt men een onderscheid tussen defecten op de geslachtschromosomen en de autosomen.

- Autosomaal-dominant gendefect

Een dominante mutatie hoeft slechts in enkelvoud aanwezig te zijn om tot uiting te komen. De drager geeft de mutatie door aan de helft van de kinderen, ongeacht het geslacht. Van de meer dan 5.000 aandoeningen die volgens de wetten van Mendel overerven, is de grootste groep autosomaal-dominant. De ziekte treedt op bij mannen en vrouwen, en komt voor in opeenvolgende generaties. In veel gevallen zijn de stambomen evenwel minder duidelijk. Een ziekte kan zich bij slechts één persoon in een stamboom voordoen en niet bij beide ouders; in deze situatie gaat het waarschijnlijk om een nieuwe mutatie. Het is ook mogelijk dat de juridische en biologische vader niet samenvallen. Ook kan het gebeuren dat de mutatie niet bij alle dragers tot uiting komt. Ten slotte kan de ernst van de aandoening variabel zijn. Een ander kenmerk van veel dominante aandoeningen is dat ze zich pas op latere leeftijd manifesteren. Zo kan de mutatie zich in de populatie handhaven. Op het moment dat de gevolgen ervan zichtbaar worden, heeft de helft van de kinderen de aandoening op hun beurt geërfd.

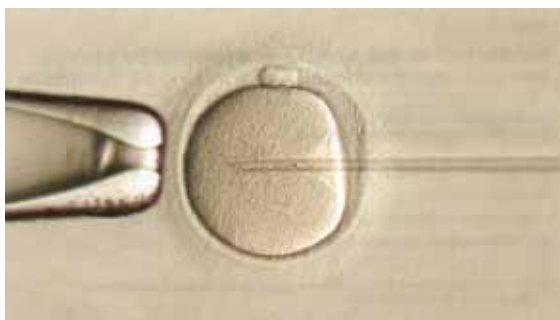
Dominante aandoeningen gaan niet vaak gepaard met onvruchtbaarheid. Een uitzondering vormen de ziekten die in de regel met elke generatie ernstiger worden en jonger beginnen. Deze anticipatie treedt onder meer op bij myotone dystrofie of de ziekte van Steinert. Bij deze aandoening worden bepaalde tripletten in het DNA een groot aantal keren herhaald. Het aantal herhalingen (*repeats*) kan erg groot worden. Bij mannen kunnen testisatrofie en onvruchtbaarheid het gevolg zijn.

- Autosomaal-recessief gendefect

Bij autosomaal-recessieve erfelijkheid wordt het effect van een enkele mutatie op een chromosomenpaar onderdrukt door het normale allel. Pas wanneer een kind van beide ouders de mutatie erft, kan het effect merkbaar worden. De ouders, beide dragers, zijn in de regel niet te onderscheiden van de overige bevolking. Wanneer beide ouders drager zijn van een mutatie van hetzelfde gen, zal gemiddeld een kwart van de kinderen de aandoening hebben. Er zijn meer dan 50 recessieve aandoeningen bekend die gepaard gaan met infertiliteit. De bekendste is cystic fibrosis (CF), ook wel mucoviscidose of taaislijmziekte genoemd.⁴ Cystic fibrosis komt in Nederland voor bij 1 op ongeveer 3.600 pasgeborenen. Dit betekent dat ongeveer 1 op iedere 30 mensen drager is, want beide ouders moeten drager zijn om aangedane kinderen te kunnen krijgen ($1/30 \times 1/30 = 1/900$), terwijl slechts een kwart van de kinderen is aangedaan ($1/900 \times 1/4 = 1/3.600$).

Er zijn momenteel al meer dan 900 verschillende mutaties van dit gen op chromosoom 7 bekend. Een ervan, de delta-F508-deletie, vertegenwoordigt 70% van alle allelen. Sommige mutaties veroorzaken ernstige afwijkingen van de pancreas, de luchtwegen en de darmen.

Mannen met cystic fibrosis zijn over het algemeen infertiel doordat de zaadleiters beiderzijds niet zijn aangelegd: congenitale bilaterale afwezigheid van het vas deferens (CBAVD). CBAVD kan ook als enige uiting van cystic fibrosis voorkomen en is dan een zeer lichte vorm van de ziekte. Bij 1 à 2% van infertiele mannen is CBAVD de oorzaak van infertiliteit, bij obstructieve azoöspermie is dit 6 à 10%. DNA-analyse van het cystic-fibrosissen erfelijkheidsvoorlichting zijn aangewezen bij CBAVD. Een mutatie is niet altijd aantoonbaar: in 70 à 80% kan een of kunnen beide mutaties worden aangetoond, in 20 à 30% is geen mutatie aantoonbaar. Ook een unilaterale afwezigheid van de zaadleider (CUAVD) kan een lichte vorm van cystic fibrosis zijn, maar in 40% van de gevallen worden (nog) geen mutaties aangetoond. Bij vrouwen met cystic fibrosis zijn tot nu toe weinig zwangerschappen beschreven; veel patiënten zien af van zwangerschap. Of vrouwen met cystic fibrosis een verminderde vruchtbaarheid hebben, is niet bekend.



Afbeelding 1 – ICSI, intracytoplasmatische sperma-injectie.



Afbeelding 2 – Chromosoomfoto. De foto wordt later verknijpt, zodat de chromosomen kunnen worden gerangschikt

- Gedefect op het X-chromosoom

Veel van de mutaties op het X-chromosoom veroorzaken ernstige afwijkingen bij de aangedane mannen en kunnen gepaard gaan met een verstandelijke handicap. Deze mannen krijgen in principe geen kinderen en geven het afwijkende gen niet door. Op het X-chromosoom zijn inmiddels meer dan 600 genen gelokaliseerd.

Een voorbeeld van een defect op het X-chromosoom is het fragiele-X-syndroom, na het Downsyndroom de meest voorkomende oorzaak van genetisch bepaalde verstandelijke handicap. Het bijzondere van dit syndroom is dat ook meisjes met de mutatie verschijnselen kunnen hebben.⁵ Bij draagsters vooral van de zogenaamde 'premutatie', kan de ovariumfunctie voortijdig achteruitgaan, wat zich kan uiten in een verminderde vruchtbaarheid en een vroege overgang. Een premutatie is een 'beginnende' mutatie die nog geen nadelig effect heeft op de verstandelijke ontwikkeling.

Draagsters die via familieonderzoek gediagnosticeerd worden, moeten het krijgen van kinderen daarom niet te lang uitstellen. Een voortijdige achteruitgang van de ovariumfunctie kan ook een diagnostisch criterium zijn voor vrouwen met een vroege overgang: het dragerschap van fragiele X kan via dit symptoom tot uiting komen. In 14% van de familiale gevallen van POF (*premature ovarian failure* of menopauze voor het 40ste levensjaar) wordt een fragiele-X-premutatie gevonden en bij 2 à 4% van de patiënten met sporadische POF. Omgekeerd bleken 6 à 21% van de draagsters van een fragiele-X-premutatie vervroegd in de overgang te komen.

- Gedefect op het Y-chromosoom

Al in 1976 werd opgemerkt dat mannen met onvruchtbaarheid vaker microscopisch zichtbare deleties van het Y-chromosoom vertonen. Toen dit chromosoom meer in detail kon worden onderzocht, bleken er ook veel kleinere (micro)deleties aanwezig te zijn op het niveau van het DNA. Deze DAZ-deleties (*Deleted in Azoospermia*) worden aangetroffen bij 2 tot 10% van de mannen met slecht zaad, een prevalentie die inmiddels op onderzoek van meer dan 6.000 mannen is gebaseerd. Y-deleties worden vaker aangetoond bij azoospermie dan bij oligospermie. Er zijn verschillende typen deleties mogelijk en specifiek onderzoek is belangrijk, zowel voor de patiënt als de research.

Het aantonen van een Y-microdeletie heeft belangrijke consequenties. De oorzaak van de infertiliteit kan worden bepaald en genetische counseling kan plaatsvinden. In de meeste gevallen kan de ICSI-techniek (zie beneden) een oplossing vormen voor de infertiliteit. Toekomstige ouders moeten wel weten dat de deletie aan alle zonen wordt doorgegeven. Het specifieke deletieonderzoek heeft een beperkte prognostische waarde: het type deletie is gecorreleerd met de kans op de aanwezigheid van bewegende spermatozoa in het ejaculaat, wat een voorwaarde is voor ICSI-behandeling.

Vroege defecten bij gezonde mensen

- Bij genetisch gezonde mannen en vrouwen kunnen delingsfouten tijdens de meiose aanleiding geven tot afwijkingen in zaadcellen, eicellen of zygoten; voorbeelden zijn trisomieën.^{6,7} Afhankelijk van het betrokken chromosoom zal de zwangerschap vroeg of laat in een miskraam eindigen. Kinderen met trisomie van de chromosomen 21, 18 en 13 kunnen levend geboren worden; een trisomie 7 of 16 eindt altijd in een miskraam. Bij een trisomie 1 ontstaat zelfs geen zygote.

• Mitochondriële mutaties bij genetisch gezonde mannen of vrouwen

DNA is niet alleen in de kern aanwezig maar ook, in meerdere kopieën, in de mitochondriën. Het cirkelvormige DNA van de mitochondriën wordt ook wel het 24ste chromosoom genoemd. Het mitochondriële DNA is 10 tot 20 keer meer onderhevig aan mutaties dan het DNA in de celkern. Mitochondriën worden nagenoeg uitsluitend door de eicel (en dus via de moeder) aan de volgende generatie doorgegeven. Het aantal mitochondriën dat per eicel aanwezig is, varieert van minder dan 50.000 tot bijna 1 miljoen. Afwijkingen van het mitochondriële DNA zijn in een aantal gevallen vermoedelijk verantwoordelijk voor het mislukken van de bevruchting of de vroegembryonale ontwikkeling. In de klinische praktijk is dit niet verder te onderzoeken.

EXPRESINFORMATIE

Kunstmatige inseminatie is een optie wanneer tijdelijke of blijvende onvruchtbaarheid bestaat bij de man of wanneer een van de ouders drager van een recessief gendefect is. Bij een zwangerschap na ICSI is het risico van een geslachtschromosomale afwijking bij de foetus licht verhoogd. Er zijn geen aanwijzingen dat PGD het risico van aangeboren afwijkingen bij het nageslacht duidelijk verhoogt.

Meer aangeboren afwijkingen na IVF en ICSI?

De overheid en de Nederlandse Vereniging voor Obstetrie en Gynaecologie adviseren een geprotocolleerde follow-up van alle kinderen die door ICSI ter wereld zijn gekomen. Toch is in Nederland een systematische follow-up nog niet gerealiseerd.

In Maastricht werd een follow-uponderzoek uitgevoerd onder alle kinderen die van 1985 tot 2000 geboren werden na een IVF- of ICSI-procedure. De gegevens over 706 zwangerschappen, waaruit 794 kinderen werden geboren, toonden aan dat het aantal ernstige aangeboren afwijkingen in deze groep niet hoger is dan het populatierisico (2 à 3%). Wel werd een significant verschil gevonden tussen de seksen: bij de jongens was het aantal gevallen van hypospadie relatief groot.

Grote follow-upstudies van ICSI-kinderen in het buitenland (onder andere in België) hebben tot nu toe geen overtuigend bewijs geleverd dat ICSI tot meer aangeboren afwijkingen of een vertraagde psychomotorische ontwikkeling leidt. Wel is het percentage geslachtschromosomale afwijkingen licht verhoogd.

Risico's van medisch geassisteerde voortplanting

Als een zwangerschap uitblijft, volgt behandeling door een gynaecoloog. Steeds vaker maken gynaecologen gebruik van procedures waaraan mogelijk genetische risico's verbonden zijn. We gaan kort in op enkele van deze technieken.

● Kunstmatige inseminatie

Kunstmatige inseminatie kan zowel met sperma van de partner (KIE, kunstmatige inseminatie met sperma van de echtgenoot) als met donorsperma (KID, kunstmatige inseminatie met sperma van een donor) worden uitgevoerd. KIE is een optie wanneer de man kanker heeft en bestraling of chemotherapie moet ondergaan. Deze therapieën veroorzaken meestal onvruchtbaarheid, die tijdelijk of blijvend kan zijn. Het is raadzaam vóór de start van de therapie zaad in te vriezen.

KID kan worden toegepast wanneer er geen of onvoldoende zaadcellen worden aangetroffen in het ejaculaat van de eigen partner. Donorinseminatie kan eveneens een optie zijn wanneer de man en vrouw beiden drager zijn van een recessief-erfelijke aandoening, zoals bij cystic fibrosis. Bovendien is KID bij sommige gevallen van dragerschap van een chromosomale afwijking een optie om een gezond kind te krijgen.

● In-vitrofertilisatie/ICSI

Sinds Louise Brown in 1978 in Engeland ter wereld kwam, zijn vele tienduizenden baby's geboren via in-vitrofertilisatie (IVF).

ICSI staat voor intracytoplasmatische sperma-injectie. Deze methode werd precies 10 jaar geleden voor het eerst toegepast in Brussel. De techniek is in korte tijd zeer populair geworden voor de behandeling van mannelijke onvruchtbaarheid. Bij ICSI wordt één bewegende zaadcel met een dunne naald in het cytoplasma van een eicel gebracht. ICSI-behandelingen worden uitgevoerd bij paren waarvan de man een zodanig verminderde zaadkwaliteit heeft dat fertilisatie met gewone IVF niet mogelijk is. Ter vergelijking: bij IVF worden in het laboratorium 50.000-100.000 zaadcellen in de nabijheid van eicellen gebracht, waarna 'spontaan' bevruchting optreedt.

Met ICSI kan een voortplantingsbarrière worden overwonnen. Maar de methode heeft ook een prijs: soms worden de genetische afwijkingen en de infertiliteit doorgegeven naar de volgende generatie. Dit geldt vooral voor de mannen met een deletie van het Y-chromosoom (zie boven).

Alle mannen met ernstige zaadafwijkingen waarvoor geen oorzaak is vastgesteld, kunnen een afwijking van de chromosomen of het DNA hebben. Daarom wordt ICSI bij deze groep voorafgegaan door genetisch laboratoriumonderzoek. In de meeste centra wordt routinematig een karyogram gemaakt en een DNA-onderzoek naar een Y-deletie gedaan. Op indicatie vindt ook onderzoek naar cystic-fibrosismutaties plaats.

Wanneer een genetische afwijking wordt vastgesteld, bepalen alle betrokkenen – het paar, de gynaecoloog en de (klinisch) geneticus – gezamenlijk het therapeutisch beleid. In een zwangerschap na een ICSI-behandeling bestaat een formele indicatie voor een vlokentest of een vruchtwaterpunctie, omdat het risico van een geslachtschromosomale afwijking bij de foetus licht verhoogd is (zie ‘Meer aangeboren afwijkingen na IVF en ICSI?’).

● Pre-implantatie genetische diagnostiek (PGD)

Deze speciale vorm van IVF is beschikbaar voor een zorgvuldig geselecteerde groep paren met een duidelijk verhoogd risico van een genetisch aandoening bij het nageslacht. PGD kan als alternatief gezien worden van prenatale diagnostiek. Echter alleen als het onderzoek laboratoriumtechnisch mogelijk is en het paar in aanmerking komt voor IVF.⁸ Kort samengevat is PGD een IVF-procedure waarbij in het 6- tot 8-cellig embryonale stadium 1 à 2 cellen worden afgenomen voor onderzoek naar de aandoening in kwestie. Alleen embryo's zonder de betreffende aandoening worden teruggeplaatst in de baarmoeder. Er zijn geen aanwijzingen dat PGD het risico van aangeboren afwijkingen bij het nageslacht duidelijk verhoogt. PGD geschiedt in Nederland alleen in Maastricht en op verwijzing, bij voorkeur door de betrokken klinisch geneticus (zie ook ‘PGD: de Maastrichtse ervaring’). Goede voorlichting is bij deze behandeling essentieel om de aanstaande ouders een realistisch beeld te geven van de handelingsopties.



Afbeelding 3 - Een tweeling geboren na PGD.

PGD: de Maastrichtse ervaring

Van 1995 tot 2001 hebben zich in Maastricht bijna 500 paren aangemeld voor pre-implantatie genetische diagnostiek. Bij ruim 70 paren werd daadwerkelijk PGD uitgevoerd. Tot nu toe zijn er 24 zwangerschappen tot stand gekomen, waaruit onder meer 4 tweelingen en 1 drieling zijn geboren.

De meest voorkomende indicatie in de behandelde groep is de groep van geslachtsgebonden aandoeningen, gevolgd door cystic fibrosis en de ziekte van Huntington. Eenderde van de paren had een voorgeschiedenis van een of meer zwangerschapsafbrekingen op genetische indicatie; de kindervens was nog duidelijk aanwezig en PGD had duidelijk de voorkeur gekregen boven andere mogelijke handelingsopties. Ongeveer eenderde verkoos PGD boven andere alternatieven. Ongeveer 20% van de paren had principieel bezwaar tegen prenatale diagnostiek. Een kleinere groep had herhaalde miskramen – met een maximum van 8 – die meestal het gevolg waren van een translocatie. Sommigen hadden naast een genetisch ook een vruchtbaarheidsprobleem. De ervaring leert dat na een eerste gesprek over PGD een groot aantal paren alsnog van hun verzoek afziet. Meestal is de reden de belasting die een IVF-behandeling meebrengt. Vaak kiezen deze paren alsnog voor een spontane zwangerschap met prenatale diagnostiek.

PGD voorziet dus zeker in een behoefte. Vooral paren die herhaalde zwangerschapsafbrekingen na prenatale diagnostiek achter de rug hebben of herhaalde miskramen door – bijvoorbeeld – een translocatie, zijn ermee gebaat.

Epiloog

Menig paar met kinderwens komt in de situatie dat een zwangerschap ongewenst uitblijft of dat er herhaald miskramen optreden. De huisarts is dan vaak het eerste aanspreekpunt. Hij kan zelf oriënterend vruchtbaarheidsonderzoek uitvoeren of verwijzing bespreken. Daarna blijft hij betrokken bij het verdere beloop.

Referenties:

1. De Nijs Bik H, Curfs LMG, Schrander-Stumpel CTRM. Klinische genetica (9): Turner- en Klinefeltersyndroom. *Patient Care* 2000 27(11):67-73.
2. Flikweert S, Meyer LJ, Haan M de, Wiersma Tj. NHG-standaard Miskraam. In: Geijer RMM, Burgers JS, Laan JR van de, Wiersma Tj, Roosmalen CFH, Thomas S, red. NHG-Standaarden voor de huisarts. 2de editie. Maarssen: Elsevier/Bunge; 1999. p. 229-237.
3. De Nijs Bik H, Schrander-Stumpel CTRM. Klinische genetica (2): Mendel en zijn wetten. *Patient Care* 2000;27(4):23-26.
4. De Nijs Bik H, Schrander-Stumpel CTRM. Klinische genetica (10): cystic fibrosis. *Patient Care* 2000; 27(12):43-47.
5. Schrander-Stumpel CTRM, Curfs LMG, De Nijs Bik H. Klinische genetica (8): het fragiele-X-syndroom. *Patient Care* 2000; 27(10):41-48.
6. De Nijs Bik H, Schrander-Stumpel CTRM. Klinische genetica (11): trisomie 13 en 18. *Patient Care* 2001; 28(1):25-30.
7. De Nijs Bik H, Schrander-Stumpel CTRM. Klinische genetica (12): trisomie 21. *Patient Care* 2001; 28(2):57-62.
8. Schrander-Stumpel CTRM, De Nijs Bik H. Klinische genetica (4): prenatale diagnostiek en pre-implantatie genetische diagnostiek. *Patient Care* 2000; 27(6):49-55.

Aanbevolen literatuur:

Tuerlings JHAM, Giltay JG. Perspectief van de klinische genetica. *Medisch Contact* 2001;56:868-871.
Yen P. The fragility of fertility. *Nature Genetics* 2001;29:243-244.

Dankbetuiging

De auteurs danken dr. U. Moog, klinisch geneticus en dr. Y. Arens, AGIO klinische genetica, voor hun bijdrage en Francis van der Lubbe voor de fotografische ondersteuning.

Adres voor correspondentie

Dr. C. Schrander-Stumpel, klinisch geneticus/kinderarts
Afdeling klinische genetica
Academisch Ziekenhuis Maastricht
Postbus 1475
6201 BL Maastricht
email: connie.schrander@gen.unimaas.nl