



## INFORMATIE BETREFFENDE PRE-IMPLANTATIE GENETISCHE TESTING VOOR ANEUPLOÏDIE (PGT-A) VIA 'NEXT GENERATION SEQUENCING' (NGS)

Pre-implantatie genetische testing voor aneuploïdie (PGT-A) via 'next generation sequencing' (NGS) is een analyse die toelaat om chromosomale afwijkingen op te sporen in embryo's, bekomen via 'in-vitro fertilisatie' (IVF) met 'intracytoplasmatische sperma-injectie' (ICSI), en hiertegen te selecteren met als doel het verhogen van de zwangerschapskansen.

### Inleiding

De mens heeft in elke cel een kern met daarin 46 chromosomen. Deze chromosomen zijn de dragers van ons erfelijk materiaal, het DNA. De chromosomen komen in 23 paren voor, waarbij van elk paar telkens één chromosoom van de vader geërfd werd en één van de moeder. Het drieëntwintigste paar zijn de geslachtschromosomen (X en Y). Vrouwen dragen twee kopijen van het X-chromosoom, terwijl mannen één X-chromosoom en één Y-chromosoom hebben.

### Aneuploïdie

Een afwijking van het aantal chromosomen dat aanwezig is in een cel, noemt men 'aneuploïdie'. Wanneer drie kopijen van één bepaald chromosoom aanwezig zijn, noemt men dit een trisomie. Omgekeerd, wanneer er één kopij te weinig aanwezig is van een bepaald chromosoom, noemt men dit een monosomie. Wanneer er van alle chromosomen in een cel teveel kopijen aanwezig zijn, noemt men dit polyploidie.

Een aneuploïdie is meestal niet leefbaar en resulteert in het niet-innestelen van een embryo in de baarmoeder of een vroeg miskraam. Enkele aneuploïdieën kunnen soms evenwel wel tot de geboorte van een levend kind leiden. Dit zijn trisomie 21 of 'Down syndroom', trisomie 18 of 'Edwards syndroom', en trisomie 13 of 'Patau syndroom'. Daarnaast is er nog Monosomie X of 'Turner syndroom' hetgeen frequent maar niet altijd leidt tot miskraam. Andere geslachtsgebonden aneuploïdieën zijn meestal wel leefbaar.

Een bijzondere vorm is 'segmentele aneuploïdie'. Hierbij is niet een volledig chromosoom te veel of te weinig aanwezig, maar slechts een deel hiervan. Afhankelijk van de grootte van het segment kan dit leefbaar zijn.

### Mosaïcisme

Soms vertoont een embryo een aneuploïdie in sommige cellen, maar niet in allemaal. Dit embryo heeft dan cellen met een normaal chromosomenaantal en cellen met een afwijkend chromosomenaantal. Dit noemt men mozaïcisme. Een segmentele aneuploïdie kan ook in mozaïek voorkomen. Of dit embryo zal innestelen en verder doorgroeien hangt onder andere af van hoeveel cellen de aneuploïdie dragen. Een bijzondere vorm van mozaïcisme is placentair mozaïcisme. Hierbij komt de aneuploïdie enkel voor in de cellen van de moederkoek en hebben de cellen van het embryo zelf een normaal chromosomenaantal.

### PGT-A

PGT-A is de afkorting van 'pre-implantatie genetische testing voor aneuploïdie' en werd vroeger 'pre-implantatie genetische screening' (PGS) genoemd. Het houdt in dat men een embryo, verkregen via 'in vitro-fertilisatie' (IVF) en 'intracytoplasmatische spermainjectie' (ICSI) of proefbuisbevruchting, eerst zal testen op de aanwezigheid van aneuploïdieën om het al dan niet geschikt te verklaren voor terugplaatsing in de baarmoeder.



## INFORMATIE BETREFFENDE PRE-IMPLANTATIE GENETISCHE TESTING VOOR ANEUPLOÏDIE (PGT-A) VIA 'NEXT GENERATION SEQUENCING' (NGS)

### Hoe verloopt PGT-A?

PGT-A kan enkel uitgevoerd worden in de context van een vruchtbaarheidsbehandeling. Voor een meer gedetailleerde beschrijving van de procedure verwijzen we naar de brochure 'Preïmplantatie genetische Testing (PGT)'.

Bij deze behandeling worden de eierstokken van de vrouw hormonaal gestimuleerd, zodat meerdere eicellen rijpen. De rijpe eicellen worden door de fertiliteitsarts weggenomen (eicelaspiratie) en in het fertiliteitslabo bevrucht met zaadcellen. Na de bevruchting worden de embryo's in de daaropvolgende dagen beoordeeld op kwaliteit en groei. Bij embryo's van voldoende kwaliteit zullen op de vijfde of zesde dag na de bevruchting enkele cellen afkomstig van het trofocoderm weggenomen worden (biopsie). Na de biopsie worden alle embryo's van goede kwaliteit ingevroren. De biopten worden vervolgens in het genetisch labo onderzocht op de aanwezigheid van aneuploïdie, zodat duidelijk wordt welke embryo's in aanmerking komen voor terugplaatsing. Een terugplaatsing kan dan gebeuren in een volgende menstruele cyclus.

### Hoe gebeurt het onderzoek naar aneuploïdie?

De verkregen biopten worden in het laboratorium van het Centrum Menselijke Erfelijkheid (CME) onderzocht op de aanwezigheid van aneuploïdie. Op de gebiopteerde cellen wordt een massieve parallelle sequencerende of 'next generation sequencing' (NGS) uitgevoerd na vermenigvuldiging van het DNA. Deze analyse laat toe om zowel volledige als segmentele aneuploïdieën op te sporen alsook mosaïcisme. Embryo's met een volledige aneuploïdie worden steeds uitgesloten van terugplaatsing. Embryo's met een segmentele of mozaïeke aneuploïdie kunnen in sommige gevallen teruggeplaatst worden volgens de richtlijnen die opgesteld werden tussen de verschillende Belgische genetische centra in het PGT consortium.

### Belangrijke beperkingen van PGT-A via NGS

Er zijn meerdere beperkingen verbonden aan deze analyse:

- Bij PGT-A worden enkel chromosomale aneuploïdieën opgespoord en geen "mutaties" in specifieke genen (monogenetische aandoeningen). Indien er een genetische aandoening in de familie is, kan een andere vorm van PGT meer aangewezen zijn. Dan kan best een afspraak worden gemaakt in het Centrum Menselijke Erfelijkheid om dit te bespreken. Nieuw opgetreden genetische aandoeningen of aandoeningen die nog niet vastgesteld werden in de familie kunnen niet opgespoord worden met PGT-A.
- Ook worden kleine chromosomale afwijkingen die onder de detectielimiet van de test liggen niet opgespoord.
- Een zeldzame chromosomale afwijking is uniparentele disomie (UPD), ofwel het erven van twee chromosomen van een paar van dezelfde ouder en geen van de andere ouder. Dit kan niet opgespoord worden met PGT-A via NGS.
- Polyploïdie kan niet opgespoord worden.
- Zeldzaam kan het gebeuren dat de aneuploïdie die vastgesteld wordt in de biopsie enkel in de moederkoek aanwezig was (placentair mozaïcisme, cfr. supra) en dat een embryo dat zelf gezond is, uitgesloten wordt van terugplaatsing.
- Anderzijds is het mogelijk dat bij mozaïeke embryo's de aneuploïdie niet aanwezig is in de cellen van de biopsie en dus niet opgespoord wordt.

Het is dus belangrijk om voor ogen te houden dat via PGT-A niet alle mogelijke genetische afwijkingen bij een embryo kunnen opgespoord worden. Bovendien kunnen ook niet-genetische oorzaken van aangeboren afwijkingen niet opgespoord worden. Deze test kan dus geen garantie bieden op de geboorte van een gezond kind, zonder aangeboren afwijkingen.

Daarnaast kan PGT-A via NGS een zwangerschap of de geboorte van een kind niet garanderen. Niet elke cyclus resulteert immers in een zwangerschap en niet elke zwangerschap heeft een geboorte als uitkomst.

## INFORMATIE BETREFFENDE PRE-IMPLANTATIE GENETISCHE TESTING VOOR ANEUPLOÏDIE (PGT-A) VIA 'NEXT GENERATION SEQUENCING' (NGS)

### Waarom kiezen voor PGT-A?

Het doel van PGT-A is een éénlingzwangerschap met een baby als uitkomst. PGT-A screent embryo's op aneuploidie alvorens ze in te planten in de baarmoeder in de veronderstelling daarmee de kansen te verhogen op innesteling van een "gezond" levensvatbaar embryo.

### Waarom kan PGT-A een gunstig effect hebben?

Embryo's met aneuploidieën nestelen vaker niet in en leiden vaker tot vroege miskramen. Het doel is dat door PGT-A reeds embryo's zonder goede kansen op voorhand worden uitgesloten van terugplaatsing. Hierdoor zou de tijdspanne om tot een zwangerschap te komen via een IVF-traject (en dus tot de geboorte van een baby) verkort worden.

### Voor wie kan PGT-A nuttig zijn?

De indicaties waarvoor aangenomen wordt dat PGT-A eventueel zinvol kan zijn, zijn: gevorderde maternale leeftijd, herhaald innestelingsfalen bij IVF en herhaalde miskramen. In deze situaties vond men in studies vaker embryo's met aneuploidie.

Algemeen geldt dat het risico op embryo's met aneuploidie stijgt na de leeftijd van 35 jaar van de vrouw en verder progressief toeneemt met de leeftijd.

Men spreekt van 'recurrent implantation failure (RIF) of herhaald innestelingsfalen' wanneer er geen zwangerschap optrad na terugplaatsing van minstens 4 embryo's van goede kwaliteit in minstens drie IVF cycli bij een vrouw onder de leeftijd van 40 jaar. Dit wordt ook 'falen van IVF' genoemd.

Men spreekt van herhaald miskraam wanneer er minstens twee opeenvolgende verliezen van de zwangerschap waren zonder dat er tussenin een normaal evoluerende zwangerschap was. De oorzaak van herhaald miskraam kan zeer divers zijn, maar blijft vaak ongekend. Bij zowel RIF als herhaalde miskramen vond men vaker aneuploidieën in deze embryo's.

### Waarom is PGT-A geen standaardbehandeling?

Preïmplantatie genetische screening (PGS; de voorloper van PGT-A) werd reeds toegepast sinds de vroege jaren '90. De hypothese was dat selectie van "euploïde" embryo's de kansen bij IVF zou verhogen en tot minder miskramen zou leiden. PGS werd uitgevoerd op een biopsie van één of twee cellen in een vroeg ontwikkelingsstadium van het embryo (dag 3 na bevruchting). De gebruikte techniek was Fluorescentie In Situ Hybridisatie (FISH), waarbij slechts enkele chromosomen konden nagekeken worden op aneuploidie. Echter toonden verschillende studies aan dat deze vorm van PGS zijn doel niet bereikte. Verschillende verklaringen werden naar voor geschoven voor deze teleurstellende resultaten: schade aan het embryo door de biopsie in een vroeg stadium van ontwikkeling, onvolledige analyse van de chromosomen door de gebruikte techniek en mozaïcisme wat frequent blijkt voor te komen in dit vroege ontwikkelingsstadium.

Door de evolutie van de technische mogelijkheden werd een nieuwe generatie PGT-A ontwikkeld en ontstond hernieuwde interesse in de techniek. Deze PGT-A maakt gebruik van een biopsie in een later ontwikkelingsstadium van het embryo en van genetische analyse die het mogelijk maakt alle 23 chromosomenparen te onderzoeken en omzeilt aldus een aantal van de belangrijke beperkingen van de vroegere PGS methoden. Toch blijft het nut van PGT-A omstreden.

Voor de groep IVF koppels met 'gevorderde maternale leeftijd' toonden enkele onderzoeken een gunstig effect van PGT-A op de innestelingskansen, percentages evolutieve zwangerschappen en levende geboortes per teruggeplaatst embryo.

Bij koppels met normale vruchtbaarheid, maar herhaalde miskramen wordt soms de vraag gesteld naar PGT-A, omdat het geloof in het slagen van een volgende zwangerschap zoek is. Toch zijn er na een spontane bevruchting meestal goede fertiliteitskansen, afhankelijk van het aantal miskramen en de leeftijd van de vrouw en is er geen bewezen effect van PGT-A op tijd tot zwangerschap, levende geboortes of miskramen in vergelijking met spontane zwangerschap.



## INFORMATIE BETREFFENDE PRE-IMPLANTATIE GENETISCHE TESTING VOOR ANEUPLOÏDIE (PGT-A) VIA 'NEXT GENERATION SEQUENCING' (NGS)

Een recente studie toonde wel een gunstig effect van PGT-A op het aantal zwangerschappen en levende geboortes per teruggeplaatst embryo bij IVF koppels met RIF of herhaald miskraam en minstens één embryo met bewezen aneuploidie. Dit was te verklaren door een grotere kans op innesteling en lagere kans op vroegtijdig miskraam per teruggeplaatst embryo.

De belangrijkste beperking van PGT-A is dat dit niet resulteert in een hogere totale kans op zwangerschap na een volledige behandeling. Wanneer men kijkt naar het aantal levende geboortes per gestarte IVF cyclus blijkt er geen voordeel te zijn van PGT-A. Dit is logisch daar een embryo dat na PGT-A innestelt en tot de geboorte van een levend kind leidt, dit ook zou doen zonder PGT-A. Door PGT-A kunnen er meer cycli zonder terugplaatsing zijn.

### Wie komt niet in aanmerking voor PGT-A?

Koppels met een gekende genetische aandoening bij één of beide partners of waarbij één van de partners een afwijkende chromosomenkaart (karyotype) heeft, kunnen baat hebben bij andere vormen van PGT. Zij zullen verwezen worden naar de raadpleging Menselijke erfelijkheid om de mogelijkheden te bespreken.

### Financiële aspecten van PGT-A

PGT-A wordt niet door het RIZIV terugbetaald. UZ Leuven (Centrum Menselijke Erfelijkheid) rekent per cyclus een forfaitaire vergoeding van 1583,8€ (bedrag op 1 juni 2020) aan, volledig ten laste van de patiënt. Dit bedrag wordt op 1 januari van elk jaar aangepast aan de gezondheidsindex (<http://statbel.fgov.be/nl/statistieken/cijfers/economie/consumptieprijzen/gezondheidsindex>) van december van het voorgaande jaar. Deze vergoeding is onafhankelijk van het aantal te onderzoeken embryo's en het aantal embryo's dat genetisch geschikt verklaard wordt tot terugplaatsing. Indien er evenwel geen embryo's aangeleverd worden ter genetisch onderzoek, is deze vergoeding niet verschuldigd. Deze vergoeding is onafhankelijk van mogelijke kosten verbonden aan de IVF-procedure en de forfaitaire kost voor het uitvoeren van embryobiopsies.

### Samengevat

Met de huidige kennis is er geen evidentie dat PGT-A de kans op een gezonde baby aan het eind van een IVF cyclus verhoogt. Immers zouden de embryo's die na genetische screening aanleiding geven tot een gezonde zwangerschap dit ook zonder de screening doen. In sommige gevallen kan PGT-A per teruggeplaatst embryo de kans op innesteling verhogen en de kans op vroegtijdig miskraam verlagen, zodat de tijd tot een evolutieve zwangerschap wordt ingekort. Het verminderen van miskramen en soms inkorten van de tijd tot een zwangerschap, kan voor sommige koppels een reden zijn om voor PGT-A te kiezen. Dit is een uiterst persoonlijke keuze, die ook afhankelijk kan zijn van de financiële draagkracht van een koppel. Aangezien niet alle genetische aandoeningen kunnen opgespoord worden met PGT-A, geeft dit dus geen garantie op de geboorte van een gezond kind. Tevens dient rekening gehouden te worden met de beperkingen van de techniek, waardoor embryo's soms ten onrechte als genetisch geschikt of ongeschikt aangeduid worden.

Deze informatienota 'Informatie betreffende pre-implantatie genetische testing voor aneuploidie (PGT-A) via 'next generation sequencing' (NGS)' is voor u bestemd. Als u wenst te kiezen voor deze behandeling, dient u bijgaande 'Overeenkomst betreffende pre-implantatie genetische testing voor aneuploidie (PGT-A) via 'next generation sequencing' (NGS)' volledig ingevuld en ondertekend terug te sturen naar LUFC, 'contractenadministratie', UZ Leuven, Herestraat 49, 3000 Leuven of [contractenLUFC@uzleuven.be](mailto:contractenLUFC@uzleuven.be)



## OVEREENKOMST BETREFFENDE PRE-IMPLANTATIE GENETISCHE TESTING VOOR ANEUPLOÏDIE (PGT-A) VIA 'NEXT GENERATION SEQUENCING' (NGS)

Tussen het Leuvens universitair fertiliteitscentrum,  
UZ Leuven,  
vertegenwoordigd door  
prof. dr. Karen Peeraer

en mevrouw .....  
geboren op ..... / ..... / .....  
en partner .....  
geboren op ..... / ..... / .....  
wonend te .....  
.....

hierna genoemd LUFUC, enerzijds,

hierna genoemd de wensouders, anderzijds,

wordt het volgende overeengekomen:

- De wensouders verklaren dat zij voldoende informatie hebben gekregen over de PGT-A procedure, de voor- en nadelen van PGT-A, de te verwachten resultaten en de beperkingen van PGT-A en dat zij de informatienota 'Informatie betreffende pre-implantatie genetische testing voor aneuploïdie (PGT-A) via 'next generation sequencing' (NGS)' hebben ontvangen, gelezen en begrepen.
- Op al hun vragen hieromtrent werd een bevredigend antwoord gegeven.
- In het bijzonder begrijpen de wensouders dat PGT-A geen garantie biedt op zwangerschap of ouderschap en dat PGT-A een genetische aandoening bij een eventueel kind uit deze fertiliteitscyclus niet uitsluit. PGT-A biedt dus geen garantie op een gezond kind, zonder aangeboren afwijkingen.
- De wensouders verklaren dat zij voldoende geïnformeerd werden over de kosten verbonden aan PGT-A en bereid zijn deze te betalen. Zij begrijpen dat de financiële forfaitaire bijdrage per cyclus betaald moet worden en dit zodra de embryo's aangeleverd zijn voor genetisch onderzoek.
- De wensouders verklaren dat hun toestemming voor het uitvoeren van pre-implantatie genetische testing voor aneuploïdie, gegeven uit vrije wil en onafhankelijk van externe druk, geldt voor alle volgende fertiliteitscycli. Zij begrijpen dat zij deze toestemming ten allen tijde en zonder het geven van een reden kunnen intrekken.
- De wensouders zijn ervan op de hoogte dat de behandeling in hoofde van het LUFUC en het Centrum Menselijke Erfelijkheid (CME) van UZ Leuven een inspanningsverbintenis uitmaakt en dat het welslagen van de behandeling niet verzekerd kan worden.
- De wensouders gaan ermee akkoord dat na de geboorte van een kind na toepassing van IVF-ICSI en PGT-A via NGS de verdere ontwikkeling van het kind kan worden opgevolgd via vragenlijsten aan de ouders.

Opgesteld in twee exemplaren te Leuven op ...../...../....., waarbij het ene bestemd is voor het LUFUC, het andere voor de wensouders.

Naam mevrouw

Naam partner

.....

.....

.....

.....

geboren op ...../...../.....

geboren op ...../...../.....

prof. dr. Karen Peeraer  
Beheerder weefselbank LUFUC

gelezen en goedgekeurd  
handtekening mevrouw

gelezen en goedgekeurd  
handtekening partner

Gelieve deze overeenkomst volledig ingevuld en ondertekend terug te sturen LUFUC, 'contractenadministratie', UZ Leuven, Herestraat 49, 3000 Leuven of [contractenLUFUC@uzleuven.be](mailto:contractenLUFUC@uzleuven.be)