INFO VOOR PATIËNTEN

PRE-IMPLANTATIE GENETISCHE TEST

PGT

UZ GENT

UNIVERSITEIT GENT

INHOUD

01	Wat is een pre-implantatie genetische test (PGT)?	4
02	Voor wie?	4
03	Medisch geassisteerde bevruchting	5
04	Soorten PGT	6
05	Ontwikkeling van de test	8
06	Andere onderzoeken in het genetisch laboratorium	9
07	De raadpleging	11
08	Toestemming (informed consent)	11
09	Betrouwbaarheid van PGT	11
10	Behandelingstraject stap voor stap	12
11	Kans op zwangerschap	13
12	Kostprijs	13
13	Wat gebeurt er met de niet-gebruikte embryo's?	13
14	Afspraak	14
15	Team	15

01 WAT IS EEN PRE-IMPLANTATIE GENETISCHE TEST (PGT)?

Een pre-implantatie genetische test of PGT (vroeger PGD genoemd) is een gespecialiseerde techniek voor de opsporing van een genetische afwijking bij een embryo. Met behulp van PGT kan een gekende genetische ziekte of een chromosoomafwijking bij het kind vermeden worden. Een PGT kan ook het risico op een miskraam als gevolg van een chromosoomafwijking bij de foetus (aneuploïdie) verkleinen.

02 VOOR WIE?

PGT is bedoeld voor wensouders met een verhoogd risico op een kind met een genetische aandoening of voor wensouders met een verminderde vruchtbaarheid als gevolg van een chromosomale herschikking.

Bij PGT wordt de genetische diagnose gesteld op enkele cellen van de embryo's die zich in-vitro ontwikkeld hebben. Zo kunnen we voorkomen dat een koppel zwanger wordt van een kindje dat de erfelijke ziekte heeft overgeërfd waarvan de ouder(s) drager is/zijn.

Wanneer PGT wordt toegepast omwille van een chromosomale herschikking bij een van de wensouders, wordt de kans op zwangerschap groter door uitsluitend de gebalanceerde embryo's te selecteren, kan de geboorte van een kind met een ongebalanceerde herschikking voorkomen worden en/of kunnen herhaalde miskramen vermeden worden.

03 MEDISCH GEASSISTEERDE BEVRUCHTING

Een pre-implantatie genetische test kan enkel uitgevoerd worden bij een medisch geassisteerde bevruchting, en dus niet bij een spontane zwangerschap. De embryo's worden verkregen door een behandeling met ivf (in-vitrofertilisatie), waarbij één zaadcel wordt geïnjecteerd in één eicel. Deze techniek heet ICSI: intracytoplasmatische sperma-injectie.

Wanneer in het ivf-labo een eicel wordt bevrucht met een zaadcel ontstaat een embryo. Vijf à zes dagen na de bevruchting worden enkele cellen van het embryo verwijderd (embryobiopsie). De embryo's worden ter bewaring ingevroren. Op de verwijderde cellen voeren we een genetische test uit om na te gaan of de genetische afwijking al dan niet aanwezig is. Enkel de embryo's die de onderzochte afwijking niet dragen, komen in aanmerking voor transfer naar de baarmoeder.

Verloop vanaf ICSI tot dag 6 van het embryo

Dag 0 **Dag 1** **Dag 2** **Dag 3** **Dag 4** **Dag 5** **Dag 6**

- **Dag 0:** Inseminatie: één zaadcel wordt geïnjecteerd in één eicel.
- **Dag 1:** Als de eicel goed bevrucht is, zijn er twee voorkernen zichtbaar: één van de eicel en één van de zaadcel.
- **Dag 2:** Het embryo ontwikkelt zich en bestaat uit 4 cellen (cleavage-stadium).
- **Dag 3:** Het embryo bestaat uit ongeveer zes tot acht cellen.
- **Dag 4:** Het embryo groeit en ontwikkelt zich tot een morula (16-32 cellen).
- **Dag 5:** Het embryo ontwikkelt tot een blastocyste (>60 cellen).
- **Dag 5 à 6:** Het embryo breekt door het beschermkapsel.

04 SOORTEN PGT

In het Centrum voor medische genetica voeren we pre-implantatie genetische testen uit voor verschillende indicaties.

PGT bij monogene aandoeningen (comprehensive PGT-M of coPGT-M)

Het gaat hier onder meer over genetische afwijkingen of mutaties die verantwoordelijk zijn voor een autosomaal dominante, autosomaal recessieve of X-gebonden aandoening, of heel af en toe een aandoening met een mitochondriale overerving. Met de coPGT-M-technologie worden, naast het opsporen van de gekende genetische afwijking, ook eventuele bijkomende chromosoomafwijkingen in het embryo vastgesteld, zoals bijvoorbeeld trisomie-21 (geeft aanleiding tot syndroom van Down).

Vóór de eigenlijke PGT moet voor elk koppel een specifieke test ontwikkeld worden. In het genetisch laboratorium onderzoeken we of het mogelijk is om de familiale mutatie(s) accuraat op te sporen op de cellen van de embryobiopsie (2 tot 8 cellen). De ontwikkeling van deze test duurt gemiddeld vier maanden. Volgende resultaten zijn mogelijk bij PGT voor monogene aandoeningen:

Voor autosomaal dominante aandoeningen:

- Embryo's zonder de genetische afwijking en zonder een bijkomende chromosoomafwijking komen in aanmerking voor transfer naar de baarmoeder.
- Embryo's met de genetische afwijking en/of een bijkomende chromosoomafwijking worden niet getransfereerd naar de baarmoeder.

Voor autosomaal recessieve aandoeningen:

- Embryo's zonder mutatie en zonder een bijkomende chromosoomafwijking komen in aanmerking voor transfer naar de baarmoeder.
- Embryo's met één mutatie (dit zijn gezonde dragers van de aandoening) en zonder bijkomende chromosoomafwijking komen in aanmerking voor transfer naar de baarmoeder.
- Embryo's met de twee mutaties (zullen de aandoening ontwikkelen) worden niet getransfereerd naar de baarmoeder.
- Embryo's met een chromosoomafwijking worden niet getransfereerd naar de baarmoeder.

Voor X-gebonden aandoeningen, waarvan vrouwen draagster zijn:

- Mannelijke embryo's zonder de mutatie en zonder bijkomende chromosoomafwijking komen in aanmerking voor transfer naar de baarmoeder.
- Vrouwelijke embryo's zonder de mutatie en zonder bijkomende chromosoomafwijking komen in aanmerking voor transfer naar de baarmoeder.

- Mannelijke embryo's met de mutatie (zullen de aandoening ontwikkelen) worden niet getransfereerd naar de baarmoeder.
- Vrouwelijke embryo's met de mutatie zijn drager van de aandoening. Voor sommige X-gebonden aandoeningen kunnen vrouwelijke draagsters in meer of mindere mate tekenen van de aandoening vertonen. Indien dit voor de betrokken aandoening het geval is, worden deze embryo's niet getransfereerd naar de baarmoeder, zoals wettelijk bepaald.
- Embryo's met een chromosoomafwijking worden niet getransfereerd naar de baarmoeder.

Voor X-gebonden aandoeningen, waarvan mannen drager zijn:

- Mannelijke embryo's (zijn geen drager van de mutatie) die geen bijkomende chromosoomafwijking hebben komen in aanmerking voor transfer naar de baarmoeder.
- Mannelijke embryo's (zijn geen drager zijn van de mutatie), die wel een bijkomende chromosoomafwijking hebben, worden niet getransfereerd naar de baarmoeder.
- Vrouwelijke embryo's (zijn obligaat drager van de mutatie) worden niet getransfereerd naar de baarmoeder.

Voor mitochondriale aandoeningen waarvan vrouwen draagster zijn:

- Enkel embryo's met een mutatieload van maximum 15% komen in aanmerking voor transfer naar de baarmoeder. Daarbij kunnen eventuele chromosomale afwijkingen echter niet opgespoord worden, omdat dit type PGT via een andere technologie verloopt.

Wanneer het genetisch defect van een X-gebonden recessieve aandoening niet gekend is maar uit stamboomonderzoek of segregatie-analyse (familieonderzoek) toch blijkt dat de vrouw draagster is van de verantwoordelijke genetische fout, kan PGT worden toegepast om het geslacht van de embryo's te bepalen. Uitsluitend de vrouwelijke embryo's komen dan in aanmerking voor transfer naar de baarmoeder. Die zullen naar alle waarschijnlijkheid de aandoening niet ontwikkelen.

Het is in België wettelijk niet toegestaan om voor andere dan medische redenen het geslacht van een embryo te bepalen.

PGT voor specifieke ongebalanceerde structurele chromosomale afwijkingen (PGT-SR)

Draagt een van de partners binnen een koppel een gebalanceerde chromosoomafwijking dan is een voorafgaande oppuntstelling van de PGT meestal niet noodzakelijk. De ivf-behandeling en de ICSI-

procedure kunnen vrijwel onmiddellijk starten op de afdeling Reproductieve geneeskunde. Ook hier wordt de PGT uitgevoerd op enkele cellen die zijn weggenomen van de embryo's rond de vijfde of zesde dag na de bevruchting.

PGT voor aneuploïdiescreening (PGT-A)

Deze vorm van PGT kan toegepast worden als we vermoeden dat een embryo een verhoogde kans op chromosoomafwijkingen heeft. De partners zelf hebben een normale chromosomenkaart. PGT-A wordt enkel in specifieke gevallen toegepast en enkel na intern overleg aangeboden. Er is geen voorafgaande oppuntstelling nodig en de ivf-behandeling kan onmiddellijk starten op de afdeling Reproductieve geneeskunde. We volgen dezelfde procedure als bij PGT-SR. Enkel embryo's waarbij geen aneuploïdie werd vastgesteld, komen in aanmerking voor transfer naar de baarmoeder.

05 ONTWIKKELING VAN DE TEST

De ontwikkeling van de coPGT-M-test duurt ongeveer vier maanden. We hebben bloedstalen nodig van beide wensouders en mogelijk ook van andere familieleden om de test te ontwikkelen.

In de tussentijd plannen we een eerste afspraak op de afdeling Reproductieve geneeskunde. We sturen u de datum per post na de consultatie in het Centrum voor medische genetica.

We vragen het koppel om tijdens de PGT-ontwikkeling niet spontaan zwanger te worden.

Voor PGT-SR en PGT-A is een voorafgaande oppuntstelling niet vereist en kan de IVF-ICSI procedure onmiddellijk gestart worden.

06 ANDERE ONDERZOEKEN IN HET GENETISCH LABORATORIUM

Chromosomenkaart

We stellen van beide partners een chromosomenkaart op. Hierbij worden de chromosomen, de dragers van ons erfelijk materiaal, in homologe paren (één exemplaar van de moeder en één exemplaar van de vader) bijeengezet en van groot naar klein geordend. De geslachtschromosomen worden als laatste geplaatst. Door de chromosomenkaart op te stellen, kunnen we zowel afwijkingen in het aantal chromosomen (numerieke afwijkingen), als afwijkingen in grootte en vorm van de chromosomen (structurele afwijkingen) vaststellen. Als al eerder een chromosomenkaart werd opgesteld, hoeft dit niet opnieuw te gebeuren.

Dragerschapstest

We voeren bij beide partners ook een dragerschapstest uit voor twee frequent voorkomende autosomaal recessieve aandoeningen en één X-gebonden aandoening: mucoviscidose, spinale musculaire atrofie (SMA), en fragiele-X-syndroom (wordt enkel nagegaan bij de vrouw). Zo kunnen we de kans op een kind met deze aandoeningen sterk verminderen.

Mucoviscidose

Mucoviscidose of taaislijmziekte is de meeste voorkomende ernstige autosomaal recessieve ziekte bij mensen van het Kaukasische ras. Ongeveer 1 op de 25 mensen is drager van een mutatie in het mucogen (CFTR-gen). Mucoviscidose wordt veroorzaakt door een mutatie in de beide kopieën van het CFTR-gen. Als beide partners drager zijn, bedraagt het risico op een aangetast kind 25 procent.

De meest voorkomende symptomen van mucoviscidose zijn taai slijm dat moeilijk opgehoest wordt, chronische luchtweginfecties en spijsverteringsproblemen. Mucoviscidose kan nog niet genezen worden. De gemiddelde levensverwachting is vandaag 40 jaar.

Spinale musculaire atrofie

Spinale musculaire atrofie (SMA) is ook een ernstige autosomaal recessieve aandoening. Een op de 40 mensen is drager. SMA wordt veroorzaakt door een mutatie in de beide kopieën van het SMN1-gen. De ziekte tast de zenuwcellen in het ruggenmerg aan waardoor de spieren niet goed aangestuurd en steeds dunner worden. Dit leidt tot progressieve spierzwakte en/of verlammingen. SMA is nog niet te genezen.

Fragiele-X-syndroom

Het fragiele-X-syndroom is de meest voorkomende overerfbare vorm van verstandelijke beperking bij jongens. De verstandelijke beperking is bij jongens steeds matig tot ernstig.

De aandoening komt minder vaak voor bij meisjes. Ongeveer de helft van de meisjes met een mutatie heeft leerproblemen of een milde tot matige verstandelijke beperking. Vrouwen kunnen draagster zijn van een zogenaamde premutatie. Dit betekent dat ze zelf het syndroom niet hebben, maar wel een risico hebben op een kind met het fragiele X-syndroom. Ongeveer 1 op de 250 vrouwen is draagster van een dergelijke premutatie.

Deze bijkomende genetische onderzoeken worden aan de hand van een bloedstaal uitgevoerd en nemen ongeveer zes weken tijd in beslag. We bezorgen de resultaten aan afdeling Reproductieve geneeskunde. Bij een afwijkend resultaat verwittigen we u schriftelijk of nodigen we u uit voor verdere genetische counseling.

Uitgebreide genetische dragerschapsscreening of BeGECS

Vrijblijvend kunnen koppels ook kiezen voor een uitgebreide genetische dragerschapsscreening of BeGECS (Belgian Genetic Extended Carrier Screening).

Deze test onderzoekt meer dan 1000 genen die gelinkt zijn aan meerdere ernstige erfelijke ziekten die autosomaal recessief of X-gebonden recessief overerven. Voor elk van die onderzochte aandoeningen worden de belangrijkste mutaties nagekeken waarvan momenteel bewezen is dat ze de ziekte veroorzaken. Wanneer blijkt dat die mutaties afwezig zijn, is de kans op dragerschap kleiner maar niet geheel uitgesloten.

Als er als gevolg van deze test een bijkomend risico bestaat op een kindje met een aandoening, kan hiervoor ook een testontwikkeling voor coPGT-M gebeuren.

07 DE RAADPLEGING

Een arts-geneticus en een psycholoog voeren de PGT-raadplegingen zoveel mogelijk samen uit. De arts geeft alle informatie over het medisch-genetische luik van de PGT-behandeling. De psycholoog kan u ondersteunen bij uw beslissing om al dan niet voor PGT te kiezen. De psycholoog luistert ook naar uw ervaringen, bv. de moeilijke weg die u al hebt afgelegd om een kind te krijgen en/of een onvervulde kinderwens. Psychologische begeleiding blijft tijdens het hele PGT-traject mogelijk.

08 (INFORMED CONSENT)

Aan het einde van de raadpleging in het Centrum voor medische genetica vragen we u om op basis van de informatie die u kreeg een schriftelijke toestemming te geven voor het opstarten van de PGT-behandeling. Vervolgens nemen we de bloedstalen bij beide partners af.

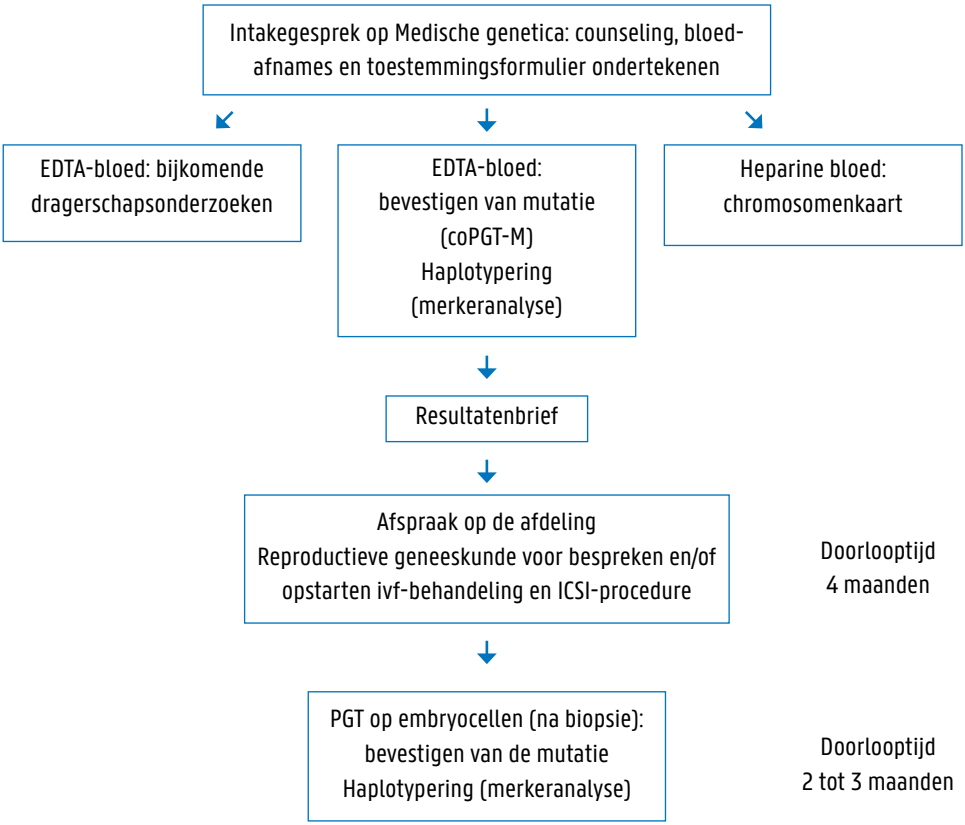
09 BETROUWBAARHEID VAN PGT

PGT is een zeer betrouwbare techniek. Toch kunnen we geen 100 procent zekerheid geven. Er bestaat een (zeer kleine) kans van 1 procent op een foute diagnose. Dit kan betekenen dat een gezond embryo onterecht als aangetast wordt beschouwd en dus niet in aanmerking komt voor transfer naar de baarmoeder. Het kan ook betekenen dat een embryo dat de afwijking wel draagt als normaal wordt beschouwd en onterecht geschikt wordt bevonden voor transfer naar de baarmoeder.

Daarom raden we aan om tijdens de zwangerschap of na de geboorte van het kindje het resultaat voor 100 procent zekerheid te laten bevestigen. Tijdens de zwangerschap kan dit met een vlokkentest of vruchtwaterpunctie, na de geboorte door een bloedafname. Eventueel kan er tijdens de bevalling navelstrengbloed worden afgenomen. Als u wacht tot na de geboorte contacteert de PGT-coördinator u om deze bloedafname te plannen.

Het is ook mogelijk dat een embryo niet informatief is. Dit wil zeggen dat het niet duidelijk is of het embryo geschikt is voor transfer naar de baarmoeder of niet. In zeer uitzonderlijke gevallen kan beslist worden om een dergelijk embryo toch te transfereren. Dit gebeurt enkel na overleg met de medische staf en de wensouders. We adviseren dan ten stelligste om tijdens de zwangerschap een vlokkentest of vruchtwaterpunctie te laten uitvoeren.

10 BEHANDELINGSTRAJECT STAP VOOR STAP



11 KANS OP ZWANGERSCHAP

De kans op zwangerschap is in de eerste plaats afhankelijk van een aantal individuele factoren zoals de leeftijd van de vrouw en het aantal verkregen eicellen. Daarnaast zijn de kwaliteit van de embryo's en het aantal embryo's die de genetische diagnose niet dragen bepalend voor het succes van de procedure. Een embryo moet zich na transfer ook innestelen in de baarmoeder om tot een zwangerschap te komen. Gemiddeld bedraagt de kans om via een PGT-behandeling zwanger te worden tussen de 20 en 40 procent per transfer.

12 KOSTPRIJS

Via een mailtje naar pgt.cmgg@uzgent.be kunt u bij onze PGT-coördinator een kostprijs voor de behandeling opvragen. In België is er voor PGT-A geen terugbetaling voorzien door de ziekteverzekering. Zoals eerder aangegeven kunnen koppels vrijblijvend kiezen voor een uitgebreide dragerschapsscreeningstest. Ook voor die test is geen terugbetaling voorzien door de ziekteverzekering.

Voor buitenlandse koppels is het belangrijk om vooraf bij de zorgverzekeraar om goedkeuring te vragen voor de terugbetaling van de PGT-behandeling.

13 WAT GEBEURT ER MET DE NIET-GEBRUIKTE EMBRYO'S?

De embryo's die de onderzochte afwijking dragen en de niet-informatieve embryo's kunnen vernietigd worden of afgestaan worden voor verder wetenschappelijk onderzoek. Meer uitleg krijgt u op de afdeling Reproductieve geneeskunde.

14 AFSPRAAK

Afspraak maken

U kunt een afspraak maken voor een consultatie in het Centrum voor medische genetica via een mail naar pgt.cmgg@uzgent.be. De PGT-coördinator behandelt uw vraag zo snel mogelijk. Geef zeker volgende informatie mee:

- naam en voornaam, geboortedatum, adres en telefoonnummer van beide partners
- de ziekte waarvoor u een PGT wil
- een resultatenbrief, als u die hebt
- verduidelijk of het een vraag om informatie of een vraag tot opstarten van een PGT-procedure is

Op de dag van de raadpleging moeten u en uw partner zich laten registreren aan de centrale aanmeld- en inschrijfbalie (ingangen 50 of 12). Daarna komt u naar het Centrum voor medische genetica (ingang 81).

Afspraak annuleren

Er is een grote vraag naar PGT en er is een lange wachttijd. Daarom vragen we u om de afspraak tijdig te annuleren als u niet kunt komen (ten laatste 24 uur op voorhand).

Wanneer bloedstalen werden afgenomen voor de testontwikkeling en u beslist om toch niet met de PGT-behandeling door te gaan, laat dit dan zo snel mogelijk weten via een mailtje naar pgt.cmgg@uzgent.be. Als de testontwikkeling al gestart is op het moment dat u de procedure stopzet, moet u de PGT-oppuntstelling en de dragerschapsonderzoeken toch betalen.

15 TEAM

Sandra Janssens,
klinisch geneticus

Virginie Szymczak,
PGT-coördinator

Sabine Hellemans,
psychologe

Ariane Van Tongerloo,
psychologe

Paul Coucke,
laboratoriumsupervisor moleculair
labo – bindweefsellabo

Sofie Symoens,
laboratoriumsupervisor moleculair
labo - bindweefsellabo

Björn Menten,
laboratoriumsupervisor cytogenomica

Annelies Dheedene,
laboratoriumsupervisor cytogenomica

Machteld Baetens,
supervisor cytogenomica

Centrum voor medische genetica

T +32 (0)9 332 36 03
info.cmgg@uzgent.be
www.uzgent.be/medischegenetica

Deze brochure werd enkel ontwikkeld voor gebruik binnen het UZ Gent. Alle rechten voorbehouden. Niets uit deze uitgave mag worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand of openbaar gemaakt, in enige vorm of op enige wijze, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van het UZ Gent.

vu: Eric Mortier, gedelegeerd bestuurder UZ Gent, C. Heymanslaan 10, 9000 Gent – 040041 – februari 2024 – versie 03

Universitair Ziekenhuis Gent
C. Heymanslaan 10 | B 9000 Gent
T +32 (0)9 332 21 11 | **E** info@uzgent.be

www.uzgent.be
Volg ons op