

Aandachtspunten in de counseling van het WGS/WES genenpanel

Mislukte IVF pogingen, herhaalde molazwangerschappen en/of miskramen (IVFHM)

Voor wie is dit genenpanel bestemd?

Dit genenpanel is bestemd voor vrouwen met een fertiliteitsstoornis die gekenmerkt wordt door:

- Herhaalde mislukte IVF/ICSI pogingen als gevolg van o.a. “oocyte maturation arrest”, “abnormal zona pellucida”, “zygotic cleavage failure”, “empty follicle syndrome”, “fertilization failure” en/of “early embryonic arrest”
- Herhaalde molazwangerschappen
- Herhaalde miskramen ≥ 5 en geen levende kinderen (gebalanceerde translocatie uitgesloten in index EN partner)
- en/of nakomeling met een multi-locus imprinting stoornis (MLID)

Neem contact op met het laboratorium voor een lijst met uitgebreide inclusiecriteria.

Wat zijn de mogelijke uitkomsten van genetisch onderzoek middels het IVFHM genenpanel?

Het vinden van een verklaring voor de onvruchtbaarheid kan (behandel)consequenties hebben, mede omdat bij sommige monogenetische oorzaken een IVF/ICSI traject nooit succesvol zal zijn en eiceldonatie de enige behandeloptie is, er sprake kan zijn van verhoogd risico op co-morbiditeiten bij eventuele nakomelingen en er een herhalingsrisico zou kunnen zijn voor familieleden.

Mogelijke uitkomsten IVFHM genenpanel:

1. Genetische oorzaak wordt gevonden, maar het fertiliteitstraject kan (hetzij soms met een aanpassing) doorgang vinden. Mogelijke risico's voor familieleden worden in de uitslag toegelicht.
2. Genetische oorzaak wordt gevonden en een fertiliteitstraject met eigen eicellen is geen optie, omdat daarmee een IVF/ICSI traject nooit succesvol zal zijn of er grote risico's zijn op een ernstig aangedaan kind. Een fertiliteitstraject na eiceldonatie is dan de enige optie. Mogelijke risico's voor familieleden worden in de uitslag toegelicht.
3. Er worden DNA varianten gevonden waarvan (nog) niet zeker is of deze de fertiliteitsstoornis van de adviesvraagster verklaren (variants of unknown significance; VUS). Verder onderzoek in de familie (segregatie-analyse) kan dan meer uitsluitsel geven. Voor extra uitleg hierover kan de patiënt worden doorverwezen naar een klinisch geneticus.
4. Er worden geen klinisch relevante DNA varianten gevonden.

Wat is de kans op het vinden van een genetische oorzaak in het IVFHM genenpanel?

De kans op het vinden van een genetische oorzaak wanneer het IVFHM genenpanel wordt aangevraagd:

- Bij herhaalde molazwangerschappen is de verwachte diagnostische opbrengst 50-60% (zie PMID: 35842788). Voor de andere indicaties is de diagnostische opbrengst nog onbekend. Echter voor zeer specifieke fenotypes (bv. afwijkende zona pellucida) is een hogere diagnostische opbrengst te verwachten, dan voor minder specifieke fenotypes (bv. “early embryonic arrest” of herhaalde miskramen).
- De verwachte opbrengst bij een open-genoom analyse, na een negatieve analyse van het IVFHM genenpanel, is beperkt en enkel aan te vragen door een klinisch geneticus.
- Omdat er bij het onderzoek meerdere genen worden onderzocht, is er ook een kleine kans dat er bij toeval een aanleg voor een *andere* ziekte wordt gevonden (nevenbevinding). De kans hierop is erg klein, omdat er alleen genen geassocieerd met mislukte IVF pogingen, herhaalde molazwangerschappen en/of miskramen in het genenpanel zijn opgenomen, maar is niet helemaal nul. Als er sprake is van een nebenbevinding, wordt dit besproken in een onafhankelijke commissie van specialisten. Als uit dit overleg blijkt dat het in belang van de

patiënt is om deze informatie te hebben, dan brengt de commissie de aanvrager op de hoogte van de nevenbevinding.

Wanneer moet ik overleggen met of verwijzen naar de klinische geneticus?

Overleg met een klinisch geneticus, bij voorkeur in een multidisciplinair of vergelijkbaar overleg, of verwijs de patiënt direct naar een klinisch geneticus voor genetische counseling indien:

- Er een genetische afwijking is aangetoond;
- Dragerschapsonderzoek bij de partner van de patiënt mogelijk geïndiceerd is.

Overweeg verwijzing naar een klinische geneticus voor nadere genetische diagnostiek indien er na anamnese verdenking is op een multisysteem aandoening, waarvan infertiliteit een onderdeel is, of bij een familiegeschiedenis van vrouwelijke infertiliteit.

Voor meer informatie omtrent genetische counseling van analyses genenpanels die gesequenced worden met exoom- en/of genoomsequencing wordt verwezen naar het 'algemene counseling van WEG/WGS': [Algemene-aandachtspunten-bij-de-counseling-van-WES.pdf](#)

De VKGN (Vereniging van Klinische Genetica Nederland) heeft een leidraad geschreven voor het aanvragen van genetische kiembaandiagnostiek door niet klinisch genetische zorgprofessionals, welke hier te vinden is: [Leidraad aanvragen genetische diagnostiek in de kiembaan door niet klinisch genetische zorgprofessionals.pdf](#)