

# The health and development of children born after preimplantation genetic diagnosis

Citation for published version (APA):

Heijligers, M. (2021). *The health and development of children born after preimplantation genetic diagnosis*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Maastricht University. <https://doi.org/10.26481/dis.20210421mh>

## Document status and date:

Published: 01/01/2021

## DOI:

[10.26481/dis.20210421mh](https://doi.org/10.26481/dis.20210421mh)

## Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

## Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

## General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

[www.umlib.nl/taverne-license](http://www.umlib.nl/taverne-license)

## Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

[repository@maastrichtuniversity.nl](mailto:repository@maastrichtuniversity.nl)

providing details and we will investigate your claim.



**Summary**

## Summary

Preimplantation genetic diagnosis (PGD), also known as preimplantation genetic testing (PGT), was introduced in the Netherlands in 1995. Currently, around 500 couples per year are referred for PGD. Couples opting for PGD have an increased risk of transmitting a genetic disorder to their offspring or an increased risk of miscarriages due to a structural chromosomal rearrangement. PGD makes it possible to select embryos without the familial genetic disorder or the familial unbalanced karyotype. Briefly, the PGD treatment starts with an IVF (with or without ICSI) treatment in order to retrieve oocytes. The fertilization of the oocytes is followed by embryo biopsy and thereafter by genetic analysis of the biopsied cell(s). Only one, and sometimes two, unaffected embryos will be transferred into the uterus.

The complexity of the procedure, particularly the biopsy, and the involvement of human embryos makes PGD a morally sensitive technology. It is therefore that the Maastricht University Medical Center+ (MUMC+) is the only Dutch center licensed to offer PGD services. The MUMC+ collaborates with three so-called transport centers (University Medical Center Utrecht, University Medical Center Groningen, Amsterdam University Medical Center). Together these centers form the alliance PGD the Netherlands. The activities of PGD the Netherlands are annually documented, but had not been evaluated up until this thesis. The Dutch data have also been incorporated in several reports of the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE). However, (international) data regarding the safety of PGD are scarce.

The central aim of this thesis was to evaluate the safety of PGD, with special attention for the health of the women pregnant after PGD and for pre- and postnatal health of children conceived after PGD.

**Chapter 2** describes the results of a retrospective study on the risk of obstetric complications (including preeclampsia, HELLP, hypertension, gestational diabetes and placental problems) in pregnancies following PGD compared to pregnancies following IVF/ICSI. All included pregnancies were conceived between 2004 and 2014. Data regarding parental characteristics (age, subfertility, genetic carrier status for the PGD couples), the PGD and IVF procedure (use of ICSI, number of biopsied cells, genetic analysis technique, number of transferred embryos), fetal loss, and birth

measurements were presented separately for singleton and multiple pregnancies. Additionally, the data were compared to national population data. The risk of obstetric complications in the cohort of both singleton and multiple pregnancies following PGD was comparable to the risk in the pregnancies following IVF/ICSI. Remarkable findings were the lower incidence of stillbirths in the PGD singletons group and the higher incidence of monozygotic twins in the PGD multiple group. No explanation was found for the lower incidence of stillbirths. Future exploration of this finding was advised since earlier studies reported a possible higher fetal mortality after PGD.

The perinatal health of the children born after PGD was evaluated in **chapter 3**. All pregnancies following PGD that were conceived between the start of PGD in 1995 until 2014 were included. Data were collected from medical files and by questionnaires filled in by the parents. Most important outcome measures were the incidence of congenital abnormalities, the misdiagnosis rate, birth parameters, perinatal mortality and hospital admissions in the perinatal period. The data were compared to data from other published PGD cohorts and to population data. The risk of congenital abnormalities was not increased in the Dutch PGD cohort. Only one misdiagnosis was discovered during almost twenty years of PGD and concerned a complex PGD protocol for a chromosomal translocation including the X chromosome. The corresponding pregnancy resulted in an early miscarriage due to a chromosomal imbalance. Calculation of the mean birth parameters of the children included in this cohort showed a mean pregnancy duration and birth weight that were comparable to the population norm. Part of the children were born premature and/or small for gestational age (SGA; 20% and 15% respectively). The incidence of hospital admissions in this cohort was comparable to the incidence of prematurity and SGA, which indicates a correlation between the prematurity rate, birth weight and hospital admissions. Only three stillbirths were reported of whom two were part of a multiple pregnancy. None of the children were stillborn due to the genetic condition for which PGD was performed, thus no additional misdiagnosis were found.

In **chapter 4** the growth and health of five-year-old children born after PGD was compared to that of children born after IVF/ICSI and children from families with a genetic disorder born after natural conception (NC). The execution of this study was quiet an effort for the children, their parents and the research group. Most of the

children visited the hospital to undergo the examinations, with a total turnaround time of about 3 hours. The growth (based on birth parameters, current height, weight and body circumferences) was comparable for all three groups. Additionally, the children underwent a general and a neurological examination during which tendon reflexes and coordination skills were evaluated. Most children performed flawlessly, and a couple of children in all the three groups had some difficulty with standing and hopping on one leg. Though none of the included children showed abnormal neurologic behavior. During the examination, the children's parents were asked to fill in questionnaires about the health, medical history and early motor development of their children. Evaluation of the parent's answers showed no difference between the three groups. The mean age at which early motor milestones were achieved was comparable for all three groups. The percentage of children with an acute illness in their medical history was strikingly high in all three groups (82.5-90.0%). This finding was interpreted as a possible result of precautionary measures in children who were specially conceived (PGD and IVF/ICSI group) or who were born after a pregnancy with a special intervention (invasive prenatal testing; NC group), and thus not as a result of the IVF or PGD procedure on itself. It may, however, be valuable to re-evaluate this finding in a larger group of children from different ages and to compare the findings to data of naturally conceived children born after an uncomplicated pregnancy.

The second part of the study of the five-year-old children born after PGD focused on the cognitive and socio-emotional development (**chapter 5**). All children underwent extensive neuropsychological testing. Their parents and teachers were asked to fill in questionnaires evaluating the children's executive functioning and socio-emotional development. The children born after PGD showed levels of cognitive and socio-emotional development at the age of five that are within the normal range. Striking was, though, that the teachers' scores revealed more externalizing (e.g. hyperactive, aggressive) and total problem behavior in PGD children than in IVF children. This difference was not found when both groups of children were compared to the NC group. This finding was difficult to explain, but may be the result of the higher incidence of affected first degree family members in the PGD group when compared to the NC group. Since the mean scores were within the norm range, there was no prove that either the biopsy or the potential extra psychological burden resulting from the presence of a genetic disorder in the family are associated with adverse socio-emotional development.

In **chapter 6** we recapitulate the results of the conducted studies and discuss the possible effects of new innovations in PGD practice on these study results. Relevant findings for clinical practice are highlighted and knowledge gaps are noted, followed by advice regarding future research topics.



**Samenvatting**

## Samenvatting

Pre-implantatie genetische diagnostiek (PGD), ook wel bekend als pre-implantatie genetisch testen (PGT), werd in 1995 in Nederland geïntroduceerd. Momenteel worden rond de 500 paren per jaar verwezen voor PGD. Paren die opteren voor PGD hebben een verhoogd risico op nakomelingen met een genetische aandoening of een verhoogd risico op miskramen ten gevolge van een structurele chromosomale afwijking. PGD maakt het mogelijk om embryo's te selecteren zonder de familiale genetische aandoening of de familiale ongebalanceerde chromosoomafwijking. Samengevat, begint de PGD-behandeling met een IVF-behandeling (met of zonder ICSI) om eicellen te verkrijgen en vervolgens in het laboratorium te bevruchten. Enkele dagen na de bevruchting van deze eicellen vindt er een biopsie van het embryo plaats, gevolgd door genetische analyse van de gebiopteerde cel(len). Slechts één, en soms twee, niet-aangedane embryo's worden in de baarmoeder teruggeplaatst.

De complexiteit van de procedure, met name de biopsie, en de betrokkenheid van menselijke embryo's maken PGD een moreel gevoelige technologie. Derhalve is het Maastricht Universitair Medisch Centrum (MUMC+) het enige Nederlandse centrum dat een vergunning heeft om PGD aan te bieden. Het MUMC+ werkt samen met drie zogenaamde transportcentra (Universitair Medisch Centrum Utrecht, Universitair Medisch Centrum Groningen, Amsterdam Universitair Medisch Centrum). Samen vormen deze 4 UMC's "PGD Nederland". De activiteiten van PGD Nederland worden jaarlijks gedocumenteerd, maar werden tot nu toe niet geëvalueerd. Daarnaast zijn deze data ook in meerdere rapportages van de "European Society of Human Reproduction and Embryology" (ESHRE) geïncorporeerd. Echter, (internationale) studies over de veiligheid van PGD zijn schaars.

Het hoofddoel van dit proefschrift was om de veiligheid van PGD te evalueren, met speciale aandacht voor de gezondheid van de vrouwen die zwanger zijn na PGD en voor de pre- en postnatale gezondheid van kinderen die verwekt zijn middels PGD.

**Hoofdstuk 2** beschrijft de resultaten van een retrospectief onderzoek naar het risico op obstetrische complicaties (inclusief preeclampsie, HELLP, hypertensie, zwangerschapsdiabetes en placentaire problematiek) in zwangerschappen na PGD vergeleken met zwangerschappen na IVF/ICSI. De geïncorporeerde vrouwen waren zwanger tussen

2004 en 2014. Gegevens met betrekking tot de karakteristieken van de ouders (leeftijd, onvruchtbaarheid, genetische status voor de PGD-paren), de PGD- en de IVF-procedure (gebruik van ICSI, aantal gebiopteerde cellen, genetische analysetechniek, aantal teruggeplaatste embryo's), intra-uteriene vruchtdoden en geboorteparameters werden afzonderlijk gepresenteerd voor eenling- en meerlingzwangerschappen. Bovendien werden deze gegevens vergeleken met gegevens van de Nederlandse bevolking. Het risico op obstetrische complicaties in het cohort van zowel eenling- als meerlingzwangerschappen na PGD was vergelijkbaar met het risico bij zwangerschappen na IVF/ICSI. Opmerkelijke bevindingen waren de lagere incidentie van intra-uteriene vruchtdoden in de PGD-eenlinggroep en de hogere incidentie van monozygote (eeneiige) tweelingen in de PGD groep. Er werd geen verklaring gevonden voor de lagere incidentie van intra-uteriene vruchtdoden. Toekomstige evaluatie van deze bevinding werd geadviseerd omdat eerdere studies wel een mogelijk hogere foetale mortaliteit na PGD meldden.

De perinatale gezondheid van de kinderen geboren na PGD wordt geëvalueerd in **hoofdstuk 3**. Alle zwangerschappen die ontstonden na PGD tussen 1995 (start van PGD) en 2014 werden geïnccludeerd. De gegevens werden verkregen middels dossieronderzoek en vragenlijsten ingevuld door de ouders zelf. De belangrijkste uitkomstmaten waren de incidentie van aangeboren afwijkingen, het aantal misdiagnoses, geboorteparameters, perinatale sterfte en ziekenhuisopnames in de perinatale periode. De gegevens werden vergeleken met gegevens van andere gepubliceerde PGD-cohorten en met populatiegegevens. Het risico op aangeboren afwijkingen was niet verhoogd in het Nederlandse PGD-cohort. Er was slechts één misdiagnose gedurende bijna twintig jaar PGD. Het betrof een complex PGD-onderzoek voor een chromosomale translocatie waarin het X-chromosoom was betrokken. De bijbehorende zwangerschap resulteerde in een vroege miskraam vanwege een chromosomale onbalans. De kinderen in dit cohort toonden een gemiddelde zwangerschapsduur en hun geboortegewicht was vergelijkbaar met de populatienorm. Een deel van de kinderen werd prematuur en/of dysmatuur geboren (respectievelijk 20% en 15%). Het aantal ziekenhuisopnames was vergelijkbaar met de incidentie van prematuriteit en dysmatuuriteit. Dit zou kunnen wijzen op een correlatie tussen prematuriteit, het geboortegewicht en het aantal ziekenhuisopnames. Slechts drie intra-uteriene vruchtdoden werden gemeld, twee van de drie kinderen waren deel van een meerlingzwangerschap. Geen van de kinderen overleed intra-uterien ten

gevolge van de genetische aandoening waarvoor PGD werd uitgevoerd. Er werden derhalve geen nieuwe misdiagnoses gerapporteerd.

In **hoofdstuk 4** wordt de groei en gezondheid van vijf jaar oude kinderen geboren na PGD vergeleken met die van kinderen geboren na IVF/ICSI en kinderen uit families met een genetische aandoening geboren na natuurlijke conceptie (NC). De uitvoering van deze studie was zeer inspannend voor de kinderen, hun ouders en de onderzoeksgroep. De kinderen bezochten het ziekenhuis om diverse onderzoeken te ondergaan, wat in totaal ongeveer 3 uur duurde. Onderdeel van het onderzoek was de evaluatie van de groei (op basis van geboorteparameters, huidige lengte, gewicht en lichaamsomtrek). De groei was voor alle drie groepen vergelijkbaar. Daarnaast ondergingen de kinderen een algemeen lichamelijk onderzoek en een neurologisch onderzoek waarbij peesreflexen en coördinatievaardigheden werden geëvalueerd. De meeste kinderen presteerden feilloos, enkel een paar kinderen in alle drie de groepen hadden enige moeite met staan en springen op één been. Bij geen van de geïnccludeerde kinderen werden bij het neurologisch onderzoek afwijkingen gevonden. Tijdens het onderzoek van de kinderen werd aan de ouders gevraagd om vragenlijsten in te vullen over de gezondheid, medische voorgeschiedenis en vroege motorische ontwikkeling van hun kinderen. Evaluatie van de antwoorden van de ouders toonde geen verschil tussen de drie groepen. De gemiddelde leeftijd waarop de vroege motorische mijlpalen werden bereikt, was vergelijkbaar voor alle drie de groepen. Het percentage kinderen met een acute ziekte in hun medische voorgeschiedenis was opvallend hoog in alle drie de groepen (82,5-90,0%). Deze bevinding werd geïnterpreteerd als een mogelijk gevolg van voorzichtigheid van de ouders ten aanzien van de gezondheid van hun kinderen die op een niet-natuurlijke manier werden verwekt (PGD en IVF/ICSI groep) of waarbij in de zwangerschap aanvullende diagnostiek, namelijk invasieve prenatale diagnostiek, heeft plaatsgevonden (NC groep), en dus niet als een gevolg van de IVF en eventueel PGD-procedure zelf. Het kan echter waardevol zijn om deze bevinding opnieuw te evalueren bij een grotere groep kinderen van verschillende leeftijden en om de bevindingen te vergelijken met gegevens van kinderen die na een natuurlijke conceptie en ongecompliceerde zwangerschap zijn geboren.

Het tweede deel van het onderzoek van de vijf jaar oude kinderen geboren na PGD richt zich op de cognitieve en sociaal-emotionele ontwikkeling (**hoofdstuk 5**). Alle

kinderen ondergingen uitgebreide neuropsychologische testen en hun ouders en leerkrachten werden gevraagd om vragenlijsten in te vullen die het uitvoerend functioneren van de kinderen en de sociaal-emotionele ontwikkeling evalueerden. De cognitieve en sociaal-emotionele ontwikkeling van de kinderen geboren na PGD lag binnen het normale bereik. Opvallend was echter dat de scores van de leraren een hogere mate van externaliserend (o.a. hyperactiviteit, agressie) en totaal probleemgedrag vermelden bij PGD-kinderen in vergelijking met IVF-kinderen. Dit verschil werd niet gevonden wanneer beide groepen kinderen werden vergeleken met de NC-groep. Deze bevinding was moeilijk te verklaren, maar kan het gevolg zijn van de hogere incidentie van een aangedaan eerstegraads familieleden in de PGD-groep in vergelijking met de NC-groep. Omdat de gemiddelde scores binnen het normbereik lagen, zijn er geen aanwijzingen dat de embryobiopsie of de potentiële extra psychologische belasting door de aanwezigheid van een genetische aandoening in het gezin geassocieerd zijn met ongunstige sociaal-emotionele ontwikkeling.

In **hoofdstuk 6** recapituleren we de resultaten van de uitgevoerde onderzoeken en bespreken we de mogelijke effecten van nieuwe innovaties in de PGD-praktijk op deze onderzoeksresultaten. Relevante bevindingen voor de klinische praktijk en kennislacunes worden uitgelicht, gevolgd door advies over toekomstige onderzoeks-onderwerpen.