

Journal für

Reproduktionsmedizin und Endokrinologie

– Journal of Reproductive Medicine and Endocrinology –

Andrologie • Embryologie & Biologie • Endokrinologie • Ethik & Recht • Genetik
Gynäkologie • Kontrazeption • Psychosomatik • Reproduktionsmedizin • Urologie



Update der AG Reproduktionsgenetik der DGRM zur Präimplantationsdiagnostik (PID) in Deutschland

Klein HG, Wagner A, Eichenlaub-Ritter U, Stumm M

Tüttelmann F

J. Reproduktionsmed. Endokrinol 2016; 13 (1), 13-17

www.kup.at/repromedizin

Online-Datenbank mit Autoren- und Stichwortsuche

Offizielles Organ: AGRBM, BRZ, DVR, DGA, DGGEF, DGRM, D-I-R, EFA, OEGRM, SRBM/DGE

Indexed in EMBASE/Excerpta Medica/Scopus

Krause & Pachernegg GmbH, Verlag für Medizin und Wirtschaft, A-3003 Gablitz

Update der AG Reproduktionsgenetik der DGRM zur Präimplantationsdiagnostik (PID) in Deutschland

H.-G. Klein^{1#}, A. Wagner¹, U. Eichenlaub-Ritter^{2#}, M. Stumm^{3#}, F. Tüttelmann^{4##}

Seit Kurzem ist in Deutschland in engen Grenzen eine Präimplantationsdiagnostik (PID) möglich. Den gesetzlichen Rahmen geben das Präimplantationsdiagnostikgesetz (PräimpG) und die Verordnung zur Regelung der Präimplantationsdiagnostik (PIDV) vor. Inzwischen haben fast alle Bundesländer die PIDV umgesetzt, Ethikkommissionen haben ihre Arbeit aufgenommen und PID-Zentren wurden zugelassen. Eine PID kann Paaren angeboten werden, die durch ihre genetische Disposition ein hohes Risiko für Nachkommen mit einer schweren Erbkrankheit oder einer schwerwiegenden Schädigung des Embryos haben, welche zu einer Tot- oder Fehlgeburt führen wird. Voraussetzung ist zum einen die eindeutige Identifizierung der krankheitsverursachenden DNA-Veränderung und zum anderen eine assistierte Reproduktion mit intrazytoplasmatischer Spermieninjektion (ICSI). Auf Antrag der Frau bzw. des Paares entscheidet die zuständige Ethikkommission im Einzelfall, ob eine PID zulässig ist.

Neben dem medizinischen Hintergrund werden die technisch methodischen Aspekte von der Zellgewinnung (Biopsie) über die genetischen Untersuchungsverfahren zusammengefasst. Ethische Fragen und humangenetische Beratung in Vorbereitung der Antragstellung an die Ethikkommission werden behandelt. Es werden die derzeit etablierten Ethikkommissionen und zugelassenen PID-Zentren vorgestellt. Im Ausblick wird auf die Wichtigkeit der Datenerhebung und die neu gegründete AG PID eingegangen.

Schlüsselwörter: Intrazytoplasmatische Spermieninjektion (ICSI), Präimplantationsdiagnostik (PID), Biopsie, Chromosomale Aberration, Monogene Erkrankung, Rechtliche Aspekte, Ethikkommission

Preimplantation genetic diagnosis in Germany. Since recently, preimplantation genetic diagnosis (PGD) is allowed in Germany within narrow limits. The legal framework giving the "Präimplantationsdiagnostikgesetz" (PräimpG) and the regulation governing the preimplantation genetic diagnosis (PIDV). Meanwhile, almost all states have implemented the PIDV, ethics committees started their work and PID centers were approved. A PID can be offered to couples who, because of their genetic disposition, have a high risk for offspring with a serious hereditary disease or a serious damage to the embryo, which will lead to miscarriage or prenatal death. This requires, on the one hand, the clear identification of the disease-causing DNA alteration and, on the other hand, assisted reproductive techniques with intracytoplasmic sperm injection (ICSI). At the request of the woman or the couple, the ethics committee shall decide in each case whether a PID is permitted.

In addition to the medical background, the technical methodological aspects of the cell extraction (biopsy) and of the genetic analytical methods are summarized. Ethical issues and Genetic counseling in preparation of the application to the ethics committee are also covered. Currently established ethics committees and the approved PID centers are presented. In the outlook, we discuss the importance of data collection and the newly founded working group on PGD. **J Reproduktionsmed Endokrinol 2016_Online; 13 (1): 13–7.**

Key words: intracytoplasmic sperm injection (ICSI), preimplantation genetic diagnosis (PGD), biopsy, chromosomal aberration, monogenic disease, legal aspects, ethics committee

I. Medizinischer Hintergrund

Sind Eltern Anlageträger für eine schwere, genetisch bedingte Erkrankung oder besteht bei der Weitergabe ihrer Erbanlagen eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für einen unbalancierten Chromosomensatz, existiert auch für deren Nachkommen ein erhöhtes Erkrankungsrisiko.

Dieses Risiko kann in den meisten Fällen durch eine Polkörper-, Präimplantations- und/oder pränatale Diagnostik weitgehend minimiert werden. Der frühestmögliche Zeitpunkt einer genetischen Untersuchung ist unmittelbar vor Abschluss der Befruchtung: Eine **Polkörper-**

perdiagnostik (PKD, sog. Präfertilisationsdiagnostik), die allerdings nur die Beurteilung der mütterlichen Erbanlagen erlaubt.

Seit Kurzem ist in Deutschland in engen Grenzen auch eine **Präimplantationsdiagnostik** (PID) möglich. Bei der PID werden Zellen des Embryos nach einer In-vitro-Fertilisation (IVF) mittels intrazytoplasmatischer Spermieninjektion (ICSI) vor dem intrauterinen Transfer untersucht. Dabei können sowohl mütterliche als auch väterliche Erbanlagen des Embryos untersucht und ggf. mehrere Untersuchungsmethoden parallel durchgeführt werden. Paare, bei denen ein oder beide Partner Anlageträger für

eine schwere genetisch bedingte Erkrankung sind, haben häufig kein Fertilitätsproblem, sondern würden assistierte Reproduktionstechniken in Anspruch nehmen, um untersuchen zu lassen, ob der Embryo die zur Erkrankung führende genetische Anlage trägt.

Die wichtigste Voraussetzung, um eine PID überhaupt durchführen zu können, ist die eindeutige Identifizierbarkeit der Veränderung des Erbgutes, die bereits intrauterin oder postnatal zu einer schweren, nicht behandelbaren Erkrankung führt. Das betrifft zum einen Paare, bei denen die Frau, aufgrund einer strukturellen Chromosomenaberration (z. B. balancierte Translokation oder Inversion)

Eingegangen und akzeptiert: 13. Januar 2016

Verantwortlich für den Inhalt: AG Reproduktionsgenetik der Deutschen Gesellschaft für Reproduktionsmedizin (DGRM)

Aus dem ¹Zentrum für Humangenetik und Laboratoriumsdiagnostik (MVZ), Martinsried; ²Institut für Gentechnologie/Mikrobiologie, Bielefeld; ³Zentrum für Pränataldiagnostik und Humangenetik Kudamm 199, Berlin; ⁴Institut für Humangenetik, Münster

[#]Vorstandsmitglieder der AG Reproduktionsgenetik der DGRM; ^{*}Vorsitzender des Vorstands der AG Reproduktionsgenetik der DGRM

Korrespondenzadresse: Dr. med. Hanns-Georg Klein, Zentrum für Humangenetik und Laboratoriumsdiagnostik Dr. Klein, Dr. Rost und Kollegen, D-82152 Martinsried, Lochhamer Straße 29; E-Mail: klein@medical-genetics.de

Tabelle 1: Übersicht über die Indikationen für eine PKD und/oder PID: Plus (+) und Minus (–) zeigen die Eignung der jeweiligen Untersuchungsmethode für die entsprechende Indikation an. Sind Klammern gesetzt, kann diese Untersuchungsmethode angewandt werden, ist aber nicht zwingend erforderlich. Die Durchführung einer PID ist an das positive Votum der zuständigen Ethikkommission gebunden, sodass Aneuploidiediagnostik nach Einzelfallentscheidung (mehrere Risikofaktoren treffen zusammen) eventuell zulässig sein kann.

		PKD	PID
Strukturelle chromosomale Aberrationen	mütterlich	+	(+)
	väterlich	–	+
Monogene Erkrankungen	X-chromosomal rezessiv	+	(+)
	autosomal-rezessiv	(+)	+
	autosomal-dominant, Mutter Überträgerin	+	(+)
	autosomal-dominant, Vater Überträger	–	+
Aneuploidiediagnostik – rezidivierende Aborte – Implantationsversagen – mütterliches Alter		+	(–)

bei einem der Partner, schon mehrfach Fehl- oder Totgeburten hatte. Zum anderen sind es Paare, die aufgrund klar identifizierbarer Mutationen ein hohes Risiko haben, dass ihr Kind mit hoher Wahrscheinlichkeit intrauterin oder bald nach der Geburt an einer schweren und/oder zum Tod führenden erblichen Störung erkranken wird. Nicht selten leben Eltern bereits mit einem schwer kranken Kind und wünschen sich, das erneute Auftreten der Erkrankung bei einem Geschwisterkind auszuschließen (Tab. 1).

II. Technische Aspekte der PKD/PID

Polkörperbiopsie: Zum Ausschluss einer monogenen Erkrankung werden die beiden Polkörper einer Eizelle (1. Polkörper nach Meiose I und 2. Polkörper nach Befruchtung der Eizelle, Meiose II) sequenziell entnommen und deren genetische Konstitution bestimmt. Befinden sich die beiden mutationstragenden Allele in den Polkörpern, ist davon auszugehen, dass die Eizelle frei von der Mutation ist und zu einem nicht betroffenen Embryo führt. Die Vor- und Nachteile der verschiedenen Biopsiemethoden werden bei Hehr et al. [1] aufgezeigt.

Biopsie von Blastomeren: Bei Embryonen mit geringerem Entwicklungspotential kann ein Embryotransfer, nach einer sog. späten Tag-3-Biopsie (Embryo mit mehr als 8 Zellen), sinnvoll sein, da diese Embryonen oft das Blastozystenstadium (Tag 5) in der Kultur nicht erreichen. Bei allen Biopsietechniken muss berücksichtigt werden, dass ausschließlich pluripotente, nicht aber totipotente Zellen mittels PID untersucht werden dürfen.

Biopsie von Trophektodermzellen: Alle derzeit im Rahmen einer PID angewandten Untersuchungsmethoden setzen eine DNA-Amplifikation durch PCR voraus. Um bei der Biopsie von Trophektodermzellen das Kontaminationsrisiko durch Spuren von Spermien-DNA zu minimieren, muss die Befruchtung der Eizelle vor einer PID obligat durch ICSI erfolgen. Zur Gewinnung des Untersuchungsmaterials wird durch die kooperierende reproduktionsmedizinische Einrichtung eine Blastozystenbiopsie durchgeführt. Hierbei entnimmt der Embryologe der Tag-5-Blastozyste ca. 6–10 Zellen des Trophektochroms. Der Embryoblast ist somit nicht von der Intervention betroffen. Da der Embryotransfer spätestens am Tag 6 nach Follikelpunktion erfolgen muss, ist das Zeitfenster für die PID mit 24 Stunden sehr eng. Für die Durchführung einer technisch komplizierteren Präimplantationsdiagnostik kann mehr Zeit gewonnen werden, wenn eine Vitrifikation (Kryokonservierung) von Blastozysten in Verbindung mit hohen Überlebensraten nach Auftauen durchgeführt werden kann [2].

PID von chromosomalen Aberrationen: Chromosomale Aberrationen werden nach Gesamtgenomamplifikation (Whole Genome Amplification, WGA) der Trophektoderm-DNA mittels vergleichender genomischer Hybridisierung (Array-CGH) oder durch Next-Generation Sequencing [3] auf unbalanciertes Vorliegen beim Embryo überprüft. Neben den Translokationschromosomen werden bei Anwendung dieser Techniken zusätzlich alle anderen auftretenden Aneuploidien sichtbar. Diese Tatsache sollte im Ethikantrag explizit vermerkt

werden. Somit ist es auch möglich, einen sogenannten inter-chromosomalen Effekt einer Translokation zu identifizieren [4]. Grundsätzlich sollte auch das Auftreten von Aneuploidiemosaiken im Trophektoderm beachtet werden [5]. Die Detektierbarkeit solcher Mosaik hängt entscheidend davon ab, in welchem Verhältnis das Mosaik repräsentiert ist.

PID von monogenen Erkrankungen: Die Durchführung einer PID bei monogenen Erkrankungen erfordert derzeit die Entwicklung eines patientenspezifischen Testsystems. Generalisierende Methoden wie die SNP-Array-Technologie (Karyomapping [6]) halten zögerlich Einzug in die PID-Analytik. Ein Grund hierfür ist die ungleichmäßige Abdeckung der einzelnen Gene durch SNPs. Ein zielgerichteter Nachweis der krankheitsverursachenden Mutation ist deshalb weiterhin wichtig.

Das individuelle Testsystem beinhaltet a) den zielgerichteten Mutationsnachweis bei dem Paar, möglichst inklusive weiterer betroffener oder nicht betroffener Familienangehöriger und b) die Identifikation von Mikrosatelliten-Markern in unmittelbarer Nähe des von der Mutation betroffenen Gens, die bei der Frau und ihrem Partner individuell unterschiedliche Allelgrößen aufweisen (sog. polymorphe Marker). Zusammen mit der spezifischen krankheitsassoziierten Mutation kann somit ein familienspezifisches PID-System etabliert werden.

Vor der Anwendung des PID-Systems an Trophektodermzellen muss dessen Reproduzierbarkeit und Robustheit im Rahmen einer Validierung an Einzelzellen

unter Berücksichtigung folgender Aspekte überprüft werden:

1. Kontaminationsgefahr
2. PCR-Amplifikationseffizienz
3. Allelic Dropout- (ADO-) Rate
4. Zeitbedarf für die Durchführung des PID-Systems

Ein totales Amplifikationsversagen darf maximal bei 10 % aller durchgeführten Amplifikationsreaktionen auftreten, ADO betrifft ca. 5–10 % aller Einzelzellamplifikationen [7]. Die gleichzeitige Untersuchung eines mutierten Locus und flankierender gekoppelter polymorpher Marker in einer Multiplex+Nested-PCR und damit die Bestimmung des Geno- und Haplotyps des Embryos hilft dabei, eine Fehl diagnose aufgrund von ADO und genetischer Rekombination zu vermeiden [6]. Dazu ist jedoch auch die Bestätigung des ermittelten Haplotyps an mindestens 2 meiotischen Produkten des Indexpatienten oder dessen Eltern notwendig. Dies hilft, einen initial rekombinanten Haplotyp zu identifizieren, dessen Verwendung im Rahmen einer PID mit falschen Genotypisierungsergebnissen einhergehen würde.

Qualitätsmanagement: Um die Qualität der PID in Deutschland sicher zu stellen, wird von den humangenetischen Einrichtungen der ernannten PID-Zentren eine Akkreditierung nach DIN EN ISO 15189 und eine externe Qualitätssicherung durch Teilnahme an geeigneten Ringversuchen (z. B. UK NEQAS und CEQAS) oder durch Organisation von Probenaustauschen der Laboratorien untereinander verlangt [8]. Bei der technischen Durchführung wird die Einhaltung der „ESHRE PGD Consortium Best Practice Guidelines“ vorausgesetzt [9].

■ III. Gesetzliche Rahmenbedingungen

Am 8. Dezember 2011 trat das Präimplantationsdiagnostikgesetz in Kraft (PräimpG, veröffentlicht im Bundesgesetzblatt am 21. November 2011), wodurch die Präimplantationsdiagnostik unter bestimmten Voraussetzungen legalisiert wurde. Beim PräimpG handelt es sich um eine Ergänzung des Embryonenschutzgesetzes (EschG vom 13. Dezember 1990), welches für die PID keine eindeutige Regelung vorsah. Nach §3a ESchG darf eine genetische Untersuchung eines durch assistierte Reproduk-

tionstechniken entstandenen Embryos erfolgen, wenn durch die genetische Disposition der Frau, des Mannes oder beider Elternteile ein hohes Risiko für eine schwerwiegende, erbliche Erkrankung oder eine schwerwiegende Schädigung des Embryos besteht, die mit hoher Wahrscheinlichkeit zu einer Tot- oder Fehlgeburt führen wird.

In Form einer Rechtsverordnung zur Regelung der Präimplantationsdiagnostik (PIDV vom 21. Februar 2013) bestimmte die Bundesregierung die Voraussetzungen und die Dauer der Zulassung von Zentren, in denen eine PID durchgeführt werden kann und welche Qualifikationen dort tätige Ärzte nachweisen müssen. Die Zulassung wird durch das zuständige Ministerium bzw. eine Behörde des jeweiligen Bundeslandes erteilt. Für die Einrichtung, interdisziplinäre Zusammensetzung, Verfahrensweise und Finanzierung der Ethikkommissionen für PID sind ebenfalls die Länder zuständig, wobei die Bildung von gemeinsamen Ethikkommissionen für mehrere Bundesländer möglich ist (Beispiel: PID-Kommission-Nord, s. u.). Den Stand der Umsetzung der PID-Verordnung vom 13. Januar 2015 fassten Kentenich et al. zusammen [10].

Gemäß PräimpG entscheidet eine Ethikkommission auf Antrag der Frau, ob im konkreten Fall des Patientenpaares eine PID zulässig ist. Die Gebühren für die Beurteilung tragen die Antragsteller. Die Gebühren sind nicht einheitlich geregelt und je nach Kommission unterschiedlich.

Wird bei einer PID einer monogenen Erkrankung zusätzlich eine Aneuploidiediagnostik gewünscht, sollte dies bei der Ethikkommission gesondert beantragt werden. Auch bei einer Translokation sollte dem Ethikantrag die Information beigefügt werden, dass Zusatzergebnisse bzw. Nebenbefunde einer Aneuploidie nicht an der Translokation beteiligter Chromosomen aus technischen Gründen zwangsläufig mit erhoben werden.

Weitere Maßnahmen sind die Einrichtung einer Zentralstelle für Präimplantationsdiagnostik (ZPID) zur Dokumentation der gesamtdeutschen PID-Fälle. Hierbei bedarf es noch der Klärung, wie zu dokumentieren ist: z. B. ob jeder Stimulationszyklus mit genetischer Dia-

gnostik einer PID entspricht oder ob gesammelte Eizellen aus mehreren Zyklen, die in nur einer genetischen Diagnostik untersucht werden, einer PID entsprechen. Der Zentralstelle am Paul-Ehrlich-Institut in Langen sind die Daten jährlich in anonymisierter Form zu übermitteln (meldebogen-8-abs-2-pidv).

Die Präimplantationsdiagnostik ist ausnahmslos keine Leistung der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Das Bundessozialgericht wies im November 2014 die Klage eines Mannes mit einer autosomal-dominant erblichen Erkrankung ab. Er hatte mit seiner Frau im Ausland eine künstliche Befruchtung mit PID durchführen lassen und wollte die Kosten von seiner Krankenkasse erstattet haben. Nach Ansicht der Richter sei das Ziel einer PID die „Vermeidung zukünftigen Leidens [...], nicht aber die Behandlung eines vorhandenen Leidens“. Das aber gehöre nicht zum Leistungsauftrag der GKV. Auch wenn die PID in Deutschland unter bestimmten Voraussetzungen nicht rechtswidrig ist, wird es, nach Ansicht der Richter, eine Kostenübernahme ohne gesetzlichen Auftrag nicht geben.

■ IV. Ethische Fragen und humangenetische Beratung

Vor der Planung einer PID benötigen ratsuchende Paare eine enge interdisziplinäre Betreuung, die sowohl die genetischen als auch die reproduktionsmedizinischen Aspekte umfasst. Dazu können sich die Ratsuchenden an ein PID-Zentrum in dem Bundesland ihres Wohnortes wenden oder vorab Erkundigungen einholen, an welchem PID-Zentrum bereits Erfahrungen mit der bei ihnen vorliegenden erblichen Erkrankung bestehen.

Am Anfang steht eine ausführliche humangenetische Beratung zur jeweiligen Erkrankung mit der Besprechung des Wiederholungsrisikos, grundsätzlicher Möglichkeiten der Familienplanung und der einzelnen Teilschritte bei der Vorbereitung sowie die Erläuterung des konkreten Ablaufs einer PID. Fragen des Paares in Bezug auf das Einreichen eines Antrags zur Durchführung einer PID an die zuständige Ethikkommission können erläutert und Hilfestellung beim Zusammentragen der notwendigen Dokumente

geleistet werden. Die Vorstellung bei einem für PID zugelassenen reproduktionsmedizinischen Zentrum dient der Erhebung und Besprechung der relevanten reproduktionsmedizinischen Befunde und der ausführlichen Beratung des Paares zu den Erfolgsaussichten einer künstlichen Befruchtung mit PID, für die eine ICSI mit einem leicht erhöhten inhärenten Fehlbildungsrisiko Voraussetzung ist [11]. Diesem Punkt kommt eine besondere Bedeutung zu, da es sich um Paare handelt, die in der Regel nicht subfertil sind, sondern aus genetischen Gründen reproduktionsmedizinische Maßnahmen in Anspruch nehmen. Die PID-Zentren müssen weiterhin sicherstellen, dass die erforderliche Beratung zu den medizinischen, psychischen und sozialen Folgen der mit der PID verbundenen Maßnahmen durch eine Ärztin oder einen Arzt erfolgt, die oder der die Maßnahmen selbst nicht durchführt.

■ V. Ethikkommissionen

Für die Umsetzung der PID-Verordnung gibt es nach einer Erhebung des Bundesverbands Reproduktionsmedizinischer Zentren Deutschlands e.V. (BRZ) in Deutschland derzeit fünf Ethikkommissionen.

Berlin: Der Ethikkommission des Landes Berlin wurde im April 2014 die Bewertung von Anträgen auf Durchführung einer Präimplantationsdiagnostik nach §3a des Embryonenschutzgesetzes zugewiesen. Im Jahre 2014 wurde kein PID-Antrag eingereicht. PID-Zentren in Berlin werden vom Landesamt für Gesundheit und Soziales (LaGeSo) zugelassen, wobei aus Sicht des Senats für Berlin maximal zwei PID-Zentren nötig sind.

Baden-Württemberg: An der Landesärztekammer in Stuttgart bearbeitet die Ethikkommission für die Bundesländer Baden-Württemberg, Hessen, Rheinland-Pfalz, Saarland, Sachsen und Thüringen die Anträge auf Durchführung einer PID.

Bayern: Nach dem bayerischen Gesetz zur Ausführung der PID-Verordnung (BayAGPIDV) ist für die PID-Zentren eine föderal eigenständige Ethikkommission mit Sitz in München zuständig. In Bayern wurden Ende Juni 2015 vier PID-Zentren durch das Bayerische Staatsministerium für Gesundheit und Pflege zugelassen.

Hamburg: Die Landesärztekammer in Hamburg beherbergt die PID-Kommission-Nord, zuständig für die Bundesländer Brandenburg, Bremen, Hamburg, Mecklenburg-Vorpommern, Niedersachsen und Schleswig-Holstein. Die PID-Kommission-Nord war Anfang 2014 die erste arbeitsfähige Ethikkommission in Deutschland. Mitte 2014 lagen die ersten Entscheidungen über PID-Anträge vor.

Nordrhein-Westfalen: Die Ethikkommission, die die Bezeichnung „Präimplantationsdiagnostik-Kommission“ trägt, soll laut PID-Gesetz (PIDG-NRW) an der Ärztekammer Nordrhein mit der Geschäftsstelle in Düsseldorf angesiedelt werden und über Anträge entscheiden, soweit die Antragsberechtigte eine PID in einem in Nordrhein-Westfalen zugelassenen PID-Zentrum durchführen lassen will. Diese Kommission ist derzeit noch nicht aktiv.

■ VI. PID-Zentren (Stand November 2015)

Norddeutschland: Als PID-Zentren wurden das MVZ genteQ, Labor für Humangenetik, Prof. Held in Kooperation mit dem MVZ Fertility Center Hamburg und das PID-Zentrum Lübeck am Universitären Kinderwunschzentrum, Institut für Humangenetik, Prof. Gillissen-Kaesbach zugelassen. Die Erfahrungen der beiden PID-Zentren nach einem Jahr der Zulassung wurden in Busche et al. [12] zusammengefasst.

In Hamburg wurden 22 Paare behandelt (Juli 2014 bis September 2015), wobei 33 Einzelzellentnahmen stattfanden. Die PID wurde an 30 Bioptaten von 18 Patientinnen durchgeführt, wonach bei 11 Paaren 18 Embryonen übertragen wurden, aus denen 6 Schwangerschaften resultierten. In Lübeck wurde von 13 PID-Anträgen an die Ethikkommission-Nord berichtet, davon hatten 6 Patientenpaare eine balancierte Translokation, 7 Anträge wurden wegen monogen erblicher Krankheiten gestellt. Bei den ersten 4 Paaren wurde PID durchgeführt.

Baden-Württemberg: Zugelassen wurden das Institut für Humangenetik des Universitätsklinikums Heidelberg, Prof. Bartram in Kooperation mit der Abteilung für gynäkologische Endokrinologie und Fertilitätsstörungen der Frauenklinik Heidelberg, Prof. Strowitzki sowie

die Praxis für Humangenetik, Prof. Kohlhase, Freiburg, in Kooperation mit dem Centrum für gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin Freiburg (CERF), Dr. Wolk und der Universitäts-Frauenklinik Freiburg, Abteilung Endokrinologie und Reproduktionsmedizin und der Universitätsfrauenklinik Freiburg, Dr. Schwab.

Saarland: Zugelassen wurde die Gemeinschaftspraxis für Humangenetik Homburg/Saar, Dr. Martin in Zusammenarbeit mit dem Kinderwunschzentrum IVF-Saar in Saarbrücken.

Bayern: In Bayern wurden 4 PID-Zentren zugelassen (Pressemitteilung Nr. 214/GP, 22.07.2015): in Regensburg das Zentrum für Humangenetik, Prof. Hehr in Kooperation mit dem KITZ-Kinderwunschtherapie im Zentrum, Prof. Seifert; in Martinsried das Zentrum für Humangenetik und Laboratoriumsdiagnostik (MVZ) Dr. Klein, Dr. Rost und Kollegen in Kooperation mit dem Kinderwunsch Centrum MVZ München, Dr. Fiedler, Dr. Krüsmann, Prof. Würfel und der Gemeinschaftspraxis der Frauenärzte Dres. Hamori-Behrens-Hammel in Erlangen; in München das Medizinisch Genetische Zentrum (MGZ), Prof. Holinski-Feder, PD Abicht in Kooperation mit dem KITZ-Kinderwunschtherapie im Zentrum, Prof. Seifert, dem Kinderwunsch Centrum MVZ München, Dr. Fiedler, Dr. Krüsmann, Prof. Würfel und dem kiz)-Kinderwunsch im Zentrum PD Popovici, Dr. Kuhlmann sowie Synlab Medizinisches Versorgungszentrum (MVZ) Humane Genetik, Dr. Nevinny-Stickel-Hinzpeter in Kooperation mit Reproduktionsmedizin München MVZ, Dr. Bollmann, Dr. Brückner, Dr. Noss und profertilita Zentrum für Fruchtbarkeitsmedizin Regensburg, Prof. Balspratsch, Dr. Eder.

Berlin: In Berlin gibt es nach Angaben von Frau PD Tina Buchholz (Praxis Gyn-Gen-Lehel, München, und Zentrum für Pränataldiagnostik und Humangenetik, Kudamm 199, Berlin) derzeit kein lizenziertes Zentrum, dementsprechend gibt es auch keine Ethikanträge oder Entscheidungen.

Nordrhein-Westfalen: Die Zulassungsbehörde für PID-Zentren ist die Ärztekammer Westfalen-Lippe in Münster, die entsprechend dem PIDG-NRW für das

Land Nordrhein-Westfalen genau ein Zentrum zulassen soll. Das Zulassungsverfahren ist derzeit noch nicht abgeschlossen.

■ VII. Ausblick

Die PID-Zentren wurden zunächst für einen Zeitraum von 5 Jahren zugelassen. Durch eine jährliche detaillierte Auswertung der durchgeführten diagnostischen Zyklen können Vor- und Nachteile der angewandten Untersuchungsmethoden sowie die Erfolgchancen für die Paare anhand der Anzahl an Geburten und erzielter Schwangerschaften genauer beurteilt werden. Mit diesen Ergebnissen können sich die Zentren nach 5 Jahren um eine Verlängerung der Zulassung bewerben. Jedes zugelassene PID-Zentrum ist verpflichtet, die gesammelten Daten eines Jahres an die Zentralstelle für Präimplantationsdiagnostik beim Paul-Ehrlich-Institut zu übermitteln (§ 8 Absatz 2 und Absatz 3 PIDV).

Alternativ zur Trophektodermbiopsie könnte zukünftig eine Blastozentese die DNA für eine PID liefern. Untersuchungen an begrenzten Probenzahlen haben gezeigt, dass die DNA in der Blastozellflüssigkeit den chromosomalen Status des Embryos der Blastozyste repräsentiert [13]. Auch partielle chromosomale Aneuploidien konnten detektiert werden, sodass bei Trägern einer reziproken Translokation eine PID mittels Blastozentese möglich scheint [14]. Hierbei muss bedacht werden, dass die auf diese Weise gewonnene DNA von apoptotischen Zellen stammt. Auch die Polkör-

perdiagnostik ist weiterhin eine Option: Nach Diagnostik einer monogenen Erkrankung an Polkörpern und Embryotransfer am Tag 3 konnten höhere Schwangerschaftsraten pro Zyklus beobachtet werden als bei Tag-6-Embryotransfer. Als ursächlich wurden Einflüsse auf den Embryo in der Kultur diskutiert, die zu epigenetischen Veränderungen geführt und seine Überlebensfähigkeit beeinträchtigt haben könnten.

Im Rahmen eines ersten Erfahrungsaustauschs wurde am 16. November 2015 in Lübeck eine Arbeitsgemeinschaft PID gegründet. Ziel dieser AG ist es, einen Austausch unter den in Deutschland zugelassenen PID-Zentren zu erreichen. Die AG PID wird sich einmal jährlich treffen, um aktuelle Fragen und Ergebnisse zu diskutieren. Am 10. Dezember 2015 wurde der erste Bericht der Bundesregierung über die Erfahrungen mit der Präimplantationsdiagnostik veröffentlicht: Drucksache 18/7020 (<http://dipbt.bundes-tag.de/dip21/btd/18/070/1807020.pdf>).

■ Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur:

1. Hehr A, Fister H, Fondel S, Krauß S, Zuehlke C, et al. Präimplantationsdiagnostik. *Med Gen* 2014; 26: 417–26.
2. Vajta G, Kuwayama M. Improving cryopreservation systems. *Theriogenology* 2006; 65: 236–44.
3. Li N, Wang L, Wang H, Ma M, Wang X, et al. The performance of whole genome amplification methods and next-generation sequencing for pre-implantation genetic diagnosis of chromosomal abnormalities. *J Genet Genomics* 2015; 42: 151–9.

4. Alfarawati S, Fragouli E, Colls P, Wells D. Embryos of Robertsonian translocation carriers exhibit a mitotic interchromosomal effect that enhances genetic instability during early development. *PLoS Genet* 2012; 8: e1003025.
5. Taylor TH, Gitlin SA, Patrick JL, Crain JL, Wilson JM, Griffin DK. The origin, mechanisms, incidence and clinical consequences of chromosomal mosaicism in humans. *Hum Reprod Update* 2014; 20: 571–81.
6. Konstantinidis M, Prates R, Goodall NN, Fischer J, Tecson V, et al. Live births following karyomapping of human blastocysts: experience from clinical application of the method. *Reprod Biomed Online* 2015; 31: 394–403.
7. Harper JC, SenGupta SB. Preimplantation genetic diagnosis: State of the ART 2011. *Hum Genet* 2011; 131: 175–86.
8. Harper JC, SenGupta S, Vesela K, Thornhill A, Dequeker E, Coonen E, Morris MA. Accreditation of the PGD laboratory. *Hum Reprod* 2010; 25: 1051–65.
9. Harton GL, De Rycke M, Fiorentino F, Moutou C, SenGupta S, et al. ESHRE PGD consortium best practice guidelines for amplification-based PGD. *Hum Reprod* 2010; 26: 33–40.
10. Kentenich H, Dorn C, Buchholz T, Hilland U, Diedrich K. Umsetzung der PID-Verordnung in Deutschland. *Gyn Endokrinol* 2015; 13: 57–60.
11. Davies MJ, Moore VM, Willson KJ, van Essen P, Priest K. Reproductive technologies and risk of birth defects. *N Engl J Med* 2012; 366: 1803–13.
12. Busche A, Hellenbroich Y, Baukloh V, Fondel S, Schultze-Mosgau A, et al. Ein Jahr Präimplantationsdiagnostik in Deutschland. *Frauenarzt* 2015; 56: 753–56.
13. Magli MC, Pomante A, Cafueri G, Valerio M, Crippa A, et al. Preimplantation genetic testing: polar bodies, blastomeres, trophectoderm cells, or blastocoelic fluid? *Fertil Steril* 2015; [Epub ahead of print].
14. Pomante A, Magli MC, Cafueri G, Valerio M, Tabanelli C, et al. Segmental aneuploidies can be detected in the DNA of the blastocyst cavity by blastocentesis. Abstract O-118, 31st Annual Meeting of ESHRE, 14.–17.6.2015. Lissabon, Portugal.

Relevante Gesetzestexte:

- ESchG (Gesetz zum Schutz von Embryonen) G.v. 13.12.1990 BGBl.I S.2746; Geltung ab 01.01.1991
- PräimpG (Gesetz zur Regelung der Präimplantationsdiagnostik) G.v. 21.11.2011 BGBl.I S.2228; Geltung ab 08.12.2011
- PIDV (Verordnung zur Regelung der Präimplantationsdiagnostik) V.v. 21.02.2013 BGBl.I S.323; Geltung ab 01.02.2014
- Pressemitteilung Nr. 214/GP, 22.07.2015, www.stmipg.bayern.de

Informationen:

Zentralstelle für Präimplantationsdiagnostik (ZPID) am Paul-Ehrlich-Institut: www.pei.de/SharedDocs/Downloads/pu/meldebogen-8-abs-2-pidv.html?nn=4952410