

medgen 2016 · 28:326–331  
 DOI 10.1007/s11825-016-0101-7  
 Online publiziert: 23. November 2016  
 © Der/die Autor(en) 2016. Dieser Artikel ist  
 eine Open-Access-Publikation.



Edith Coonen<sup>1,2,3</sup> · Veerle Goossens<sup>3</sup> · Joep Geraedts<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Department of Clinical Genetics, Maastricht University Medical Centre, Maastricht, Niederlande

<sup>2</sup> Department of Reproductive Medicine, Maastricht University Medical Centre, Maastricht, Niederlande

<sup>3</sup> ESHRE PGD Consortium

# Europäische Datensammlung zur Präimplantationsdiagnostik seit 1999

## Einführung

Präimplantationsdiagnostik (PID) – ein als genetische Untersuchung von Zellen eines Embryos *in vitro* vor seinem intrauterinen Transfer definiertes Verfahren – dient zur Feststellung von chromosomalen, monogenen oder mitochondrialen Erkrankungen. Die PID erfolgt im Zeitraum zwischen der künstlichen Befruchtung und dem Transfer des Embryos in den mütterlichen Uterus.

In-vitro-Fertilisation (IVF) wird seit den späten 70er-Jahren durchgeführt, um Paaren mit Fruchtbarkeitsproblemen zu helfen. Fortschritte in der Reproduktionsmedizin schufen neue Möglichkeiten, um genetisch bedingte Erkrankungen zu vermeiden, u. a. durch den selektiven Transfer eines nichtbetroffenen Embryos. Zu Beginn der 90er-Jahre des letzten Jahrhunderts wurde PID als eine mögliche Alternative zur Pränataldiagnostik eingeführt und zwar für jene Paare, die mit einer hohen Wahrscheinlichkeit für die Weitergabe einer besonders schweren, genetisch bedingten Erkrankung rechnen müssen und dabei die schwierige Entscheidung vermeiden wollen, die Schwangerschaft zu beenden oder nicht.

In vielen, aber nicht allen europäischen Ländern haben Paare mit einem betroffenen Kind oder Familienmitglied, oder wenn sie selbst ein hohes Risiko für die Weitergabe einer genetisch bedingten Erkrankung tragen, die Möglichkeit, eine Pränataldiagnostik durchführen zu lassen oder die PID als Alternative zu wählen. Obwohl viele Frauen, die sich die-

ser Behandlung unterziehen, auf natürlichem Wege Kinder bekommen können, ist die medizinisch assistierte Reproduktion notwendig, um einen Präimplantationsembryo zu gewinnen.

Von Beginn an hat Europa eine Hauptrolle bei der Entwicklung von IVF und PID gespielt. Die Geburt des ersten IVF-Kindes im Jahre 1978 war Ergebnis der Pionierarbeit von Steptoe und Edwards [20]. Auch die erste PID wurde in England [9] durchgeführt. 1991 veröffentlichte eine Brüsseler Arbeitsgruppe erste Ergebnisse zur Intrazytoplasmatischen Spermieninjektion (ICSI) [18]. Diese Methode wird nicht nur für die Behandlung von unterschiedlichen Formen der männlichen Unfruchtbarkeit eingesetzt, sondern wird auch für die PID genutzt, um eine Spermienkontamination während der molekularen Diagnostik zu verhindern. Schließlich spielte Europa eine wichtige Rolle im Rahmen des „ESHRE PGD Consortium“.

## Das „ESHRE PGD Consortium“

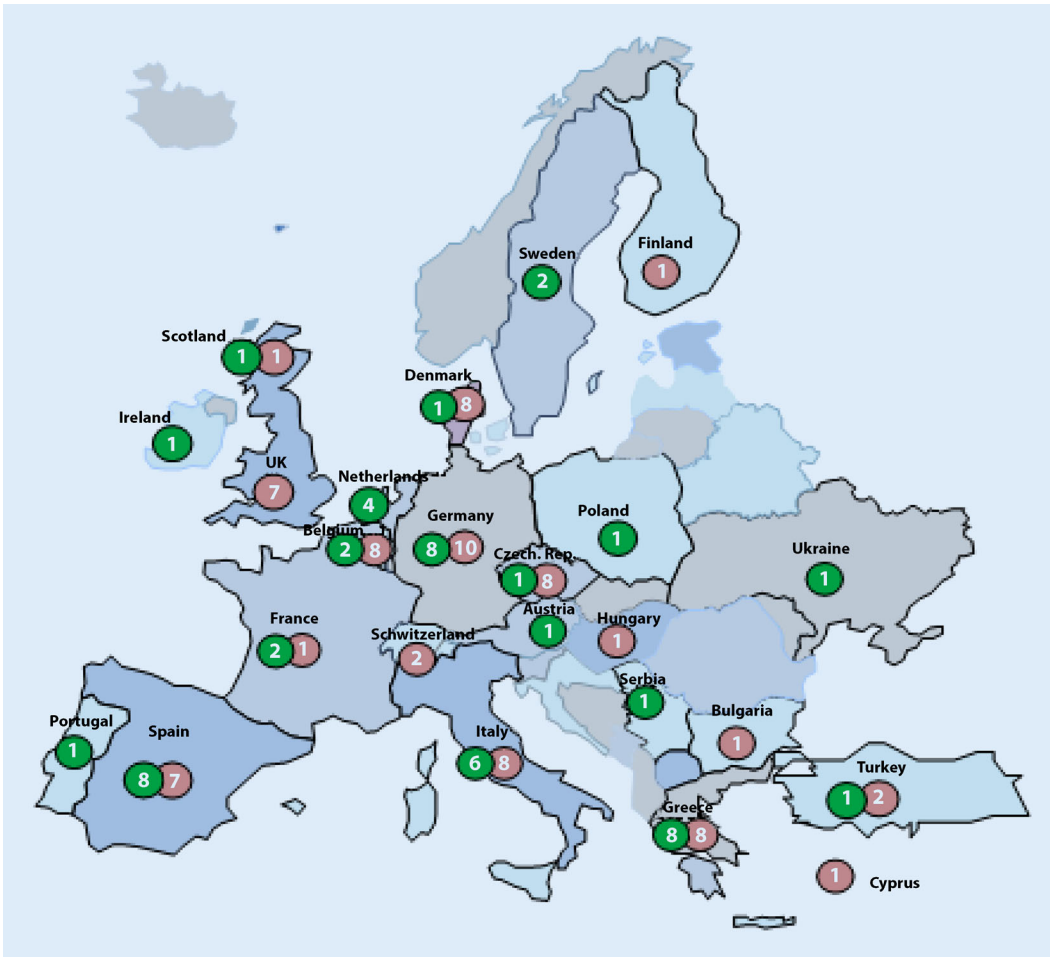
1997 wurde das *ESHRE PGD Consortium* als Teil der ESHRE-Arbeitsgruppe für Reproduktionsgenetik gegründet. Seine Ziele waren:

- prospektiv und retrospektiv Daten hinsichtlich der Genauigkeit, Reliabilität, Effektivität und Sicherheit der PID zu sammeln,
- die Verfügbarkeit von PID für verschiedene Indikationen zu beobachten, um den Zugang für Patienten zu erleichtern,

- Minimalstandards zu etablieren und die Qualitätssicherung zu fördern,
- den Austausch von Sichtweisen/Ideen sowie die Zusammenarbeit mit anderen Mitgliedern des PID-Konsortiums zu fördern.

Bislang hat sich das PID-Konsortium darauf konzentriert, prospektive und retrospektive Daten zu sammeln, einheitliche Leitlinien für PID-Laboratorien zu veröffentlichen und die Qualitätssicherung in den Laboreinrichtungen (Best Practice) zu fördern (s. Beitrag Hehr et al. in dieser Ausgabe). Mit der Datensammlung wurde 1997 begonnen. Die gesammelten Daten wurden in den ersten 15 Jahren retrospektiv gewonnen. Anfangs wurden handschriftliche Aufzeichnungen genutzt, dann arbeitete man mit einer Excel-Datenbank und schließlich wurden die Daten in eine FileMaker-Pro-Datenbank eingespeist. Nach Etablierung dieser Datenbank konnten die teilnehmenden Zentren anonym ihre Daten zu den einzelnen PID-Zyklen, -Schwangerschaften und -Geburten als separate Datenpakete übermitteln. Die FileMaker-Pro-Formulare wurden an jedes PID-Konsortiumsmitglied verschickt. Die eingereichten Daten wurden von einem wissenschaftlichen Datenmanager aus der ESHRE-Arbeitsgruppe „gereinigt“. Anschließend wurden die unterschiedlichen Datensätze von Experten einer vertieften Analyse mit dem Ziel unterzogen, die Ergebnisse in Form von Statistiken und Tabellen zu präsentieren.

Die Anzahl der Zentren, die Mitglied beim *ESHRE PGD Consortium* wurden,



**Abb. 1** ◀ Verteilung der 89 PID-Zentren in Europa im Jahr 2015. Die grün markierten Kreise haben zur Datenkollektion 2013–2015 beigetragen, die rot markierten Kreise haben sich nicht beteiligt. (Abdruck mit freundl. Genehmigung des ESHRE PGD Consortium)

wuchs Jahr für Jahr. 2015 betrug die Gesamtzahl weltweit 121. **Abb. 1** zeigt die Verteilung der 89 europäischen Mitglieder des PID-Konsortiums im Jahr 2015 und in grün sind jene dargestellt, die zur Datensammlung im Jahre 2013 bis 2015 beigetragen haben. Es ist offensichtlich, dass es unter den Mitgliedern interindividuelle Unterschiede hinsichtlich der Organisation von IVF und PID gibt. Viele der oben genannten Schritte (In-vitro-Fertilisation, Embryonenkultur und Biopsie) werden an IVF-Einheiten durchgeführt, während andere, wie bspw. die genetische Beratung und Diagnostik, in der Verantwortung der genetischen Diagnostikzentren liegen. Der räumliche Abstand zwischen den klinisch-genetischen Einheiten und den Einheiten für die Reproduktionsmedizin variiert beträchtlich. In vielen Fällen sind sie beide in der gleichen Ein-

richtung untergebracht (Krankenhäuser, universitäre Einrichtungen oder private Kliniken) und der räumliche Abstand beträgt nur wenige Meter, Stockwerke oder Gebäude. In vielen Fällen werden die IVF-Behandlung, die Embryonenbiopsie und die Single-Cell-Testung von unabhängigen, miteinander kooperierenden Arbeitsgruppen durchgeführt, die in unterschiedlichen Einrichtungen untergebracht sind. Darüber hinaus gibt es Konstellationen, in welchen ein Diagnostiklabor das zu untersuchende Material von mehreren IVF-Laboreinrichtungen erhält oder umgekehrt, ein IVF-Labor seine embryonalen Zellen an unterschiedliche Diagnostiklaboreinrichtungen sendet, je nach Typ der Analyse oder Indikation. **Abb. 1** zeigt die sogenannte „4-Mitglieder-Konfiguration“ in den Niederlanden. Dort gibt es 4 Partner, die die IVF durchführen und

die Biopsie vornehmen, während nur ein Diagnostikzentrum existiert. Dieser Kooperationstyp wird „Transport PGD“ genannt. In vielen Fällen wird das Biopsiematerial von den IVF-Zentren zum Diagnostiklabor mit Fahrzeugen transportiert, zum Teil über eine Distanz von mehr als 300 Kilometern. In anderen Ländern wird als Transportmittel von den IVF-Zentren zu den Diagnostikzentren bisweilen das Flugzeug genutzt.

### Gesetzliche Rahmenbedingungen und Verfügbarkeit von PID in Europa

Es gibt eindeutige gesetzliche Unterschiede in den einzelnen europäischen Ländern, die direkte Auswirkungen auf die Anwendung von PID haben (s. Beitrag *Geffroy/Zerres* in dieser Ausgabe). Es kann eine klare Grenze zwischen

medgen 2016 · 28:326–331 DOI 10.1007/s11825-016-0101-7  
 © Der/die Autor(en) 2016. Dieser Artikel ist eine Open-Access-Publikation.

E. Coonen · V. Goossens · J. Geraedts

## Europäische Datensammlung zur Präimplantationsdiagnostik seit 1999

### Zusammenfassung

Seit 25 Jahren gibt es die Präimplantationsdiagnostik (PID) als Alternative zur Pränataldiagnostik monogener, mitochondrialer und chromosomaler Erkrankungen. Nach In-vitro-Fertilisation (IVF) oder (meist) Intrazytoplasmatischer Spermieninjektion (ICSI) werden entweder Polkörperchen, Blastomere oder Ektodermzellen aus den Oozyten bzw. dem Präimplantationsembryo gewonnen, um sie einer molekularen Diagnostik zu unterziehen. Nichtbetroffene Embryonen werden ausgewählt, um sie in die Gebärmutter einzusetzen, um dadurch einen Schwangerschaftsabbruch zu verhindern. 1997 wurde das ESHRE (European Society of Human Reproduction and Embryology) PGD Consortium als Teil der ESHRE-Arbeitsgruppe für Reproduktionsgenetik mit dem Ziel gegründet, in einer Langzeitbeobachtung Effizienz und klinische Ergebnisse der PID zu erfassen. Im Dezember 1999 wurde der

erste von inzwischen insgesamt 13 PID-Konsortiumsberichten veröffentlicht. Darüber hinaus wurden in den letzten Jahren (2013–2015) unpublizierte Daten von der Hälfte aller 121 Mitglieder (darunter 89 europäische) des PID-Konsortiums gesammelt.

Auch wenn die Unterschiede nicht mehr so groß sind wie früher, ist die Bandbreite der PID-Gesetzgebung, -Regelwerke und -Angebote in den einzelnen europäischen Ländern noch relativ groß. Dies hat dazu geführt, dass Patienten über die nationalen Grenzen hinweg nach medizinischer Hilfe suchen.

Zu Beginn entsprach das Indikationsspektrum mehr oder weniger demjenigen der Pränataldiagnostik. Interessanterweise wird in einigen Ländern eine zunehmende Anzahl von Tests für spätmanifeste Erkrankungen angeboten, was darauf hinweist, dass für

diese Fälle die PID eher akzeptiert wird als die Pränataldiagnostik.

Die wichtigsten chromosomalen Indikationen für PID stellen die reziproken Translokationen dar (sowohl für männliche als auch für weibliche Translokationsträger).

Es ist zu beobachten, dass die Biopsie eines Embryos in sehr frühen Furchungsstadien langsam durch die Blastozystenbiopsie ersetzt wird. Die Fehlgeburtenrate ist nicht erhöht. Die Anzahl der Schwangerschaftsabbrüche ist extrem niedrig. Eine von 6 Schwangerschaften führt zur Geburt von Zwillingen und die Zahl von höheren Mehrlingsschwangerschaften ist sehr begrenzt. In einzelnen Fällen wurde von Fehldiagnosen berichtet.

### Schlüsselwörter

Präimplantationsdiagnostik · PID · Genetisches Präimplantationscreening · PGS

## European Data collection on preimplantation diagnosis since 1999

### Abstract

About 25 years ago, preimplantation genetic diagnosis (PGD) was introduced as an alternative to prenatal diagnosis for the detection of monogenic, mitochondrial and chromosomal disorders. After IVF or (mostly) ICSI, either polar bodies, blastomeres or trophoctoderm cells are biopsied from the oocyte or preimplantation embryo and tested using a molecular method. Unaffected embryos are selected for transfer to the uterus, thereby preventing termination of pregnancy. In 1997, the European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) PGD Consortium was formed as part of the ESHRE special interest group on reproductive genetics, in order to undertake a long-term study of the efficacy and clinical outcome of PGD. In December 1999, the first PGD Consortium

report was published. Since then, 13 data collections have been published. Furthermore, for the most recent years (2013–2015), unpublished data have been collected from about half of all 121 (89 European) members of the PGD Consortium.

Although not as much as before, legislation, regulation and service of PGD still strongly vary among European countries. This has led to patients crossing borders to seek care. In the early days, the pattern of indications was more or less a reflection of the genetic disorders requiring prenatal diagnosis. Interestingly, in a number of countries an increasing number of tests are performed for adult-onset diseases, showing that, in these cases, PGD seems more acceptable than prenatal diagnosis.

The most important chromosomal indications for PGD are reciprocal translocations (both male and female carriers).

It can be noticed that cleavage stage biopsy is very slowly replaced by blastocyst stage biopsy.

There is a normal percentage of pregnancies that end in a miscarriage. The number of terminations of pregnancy is extremely low. About one in six pregnancies will result in the birth of a twin and the number of higher-order multiples is very limited. In a small number of cases, misdiagnoses have been reported.

### Keywords

Preimplantation genetic diagnosis · PGD · Preimplantation genetic screening · PGS

Ländern mit und ohne gesetzliche Regelungen für PID gezogen werden. In England und Belgien sind bspw. IVF, PID und die darauf bezogene Forschung unter definierten Rahmenbedingungen erlaubt. Im Gegensatz dazu gibt es in Irland ein generelles Verbot der PID. Obwohl in Deutschland die Gesetze entsprechend angepasst wurden, ist die

Möglichkeit, andere Techniken als die Polkörperbiopsie einzusetzen, eingeschränkt (s. Beitrag Zühlke et al. in dieser Ausgabe).

In den einzelnen Ländern, in denen die PID zugelassen ist, gibt es hinsichtlich der Indikationen Unterschiede. In manchen Ländern gibt es keinerlei Beschränkungen, während in anderen die

PID nur vor dem Hintergrund eng gefasster Indikationen zugelassen ist. Schwerwiegende, frühmanifeste Erkrankungen werden meist als Indikationen akzeptiert. Die Hauptunterschiede betreffen schwere chronische und spätmanifeste Erkrankungen.

Die grenzüberschreitende Inanspruchnahme einer PID scheint eine direkte

Konsequenz dieser unterschiedlichen nationalen Regelungen zu sein. Auch die Frage nach der Verfügbarkeit bestimmter Testverfahren und finanzielle Gründe mögen hier eine Rolle spielen. Eltern aus Ländern, die PID oder ähnliche Verfahren verbieten, müssen möglicherweise mit Nachteilen rechnen, wenn sie jenseits nationaler Grenzen eine PID durchführen lassen wollen: Erstens könnte dies bedeuten, dass Patienten keine Hilfestellung bei der Auswahl der richtigen PID-Zentren erhalten und deshalb gezwungen sind, selbst nach Einrichtungen zu suchen. Sie erhalten darüber hinaus nur jene Informationen, die für sie verfügbar sind und von ihnen verstanden werden können, was sie bisweilen davon abhält, zu einem Zeitpunkt, zu dem sie besonders darauf angewiesen wären, medizinischen Rat, Beratung oder Unterstützung zu suchen. Zweitens, selbst wenn Patienten erfolgreich darin waren, eine Behandlung im Ausland zu erhalten, mag das Verbot von PID in ihrem Heimatland die Überwachung und das Follow-up erschweren. Wenn sich Patienten selbst ein Zentrum ausgesucht haben, besteht die Möglichkeit, dass die im Ausland durchgeführte PID unbemerkt bleibt. Möglicherweise sind Kliniken auch dann sehr zurückhaltend, sich an dem Follow-up der Familien und ihren Neugeborenen zu beteiligen, wenn es sich bei der eingesetzten Reproduktionstechnik um ein in ihrem Lande nicht erlaubtes Verfahren handelt. Drittens ist die PID in Ländern, die dieses Verfahren verbieten, nur für jene Patienten zugänglich, die sich eine entsprechend teure Behandlung im Ausland auch leisten können [3].

## Methoden

In der Zwischenzeit wurden 4 Leitlinien zu unterschiedlichen Aspekten der PID vom *ESHRE PGD Consortium* veröffentlicht:

1. Organisation der PID-Zentren,
2. FISH-Tests,
3. Amplifikationstests,
4. Biopsie [11–14].

PID kann nur vor dem Hintergrund einer sehr geringen Menge an embry-

onalem Material durchgeführt werden. Bis vor Kurzem wurde die Mehrheit der Resultate aus der Biopsie von 1 oder 2 Blastomeren im 8-Zell-Stadium gewonnen, die ein normal entwickelter Embryo am Tag 3 erreicht. FISH (Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung) wurde zur Geschlechtsbestimmung und der Analyse von Chromosomenaberrationen eingesetzt. PCR wurde für die Diagnose von autosomal-dominanten, autosomal-rezessiven und X-chromosomalen Erkrankungen genutzt. In den letzten Jahren jedoch wurden auch neuere und empfindlichere Methoden eingeführt. Dies ist dem Sachverhalt geschuldet, dass die molekularen Methoden verbessert wurden, aber auch der Tatsache, dass Methoden eingeführt wurden, Biopsien von mehreren Zellen aus dem Trophoektoderm zu gewinnen. Hierfür gibt es 2 Gründe: Zum einen konnte gezeigt werden, dass die *Cleavage Stage Biopsy* die Entwicklung des Embryo hemmt [19] und zum anderen, dass die Blastozystenbiopsie eine Kryokonservierung erfordert und die Techniken dafür erheblich verbessert worden sind.

Zu einer der neu entwickelten Methoden zählt die molekulare Analyse mittels komparativer genomischer Hybridisierung (CGH), die ursprünglich für Metaphasechromosomen entwickelt worden ist und später für Micro-Arrays verwendet wurde [21]. Diese molekulare Methode wird für die Analyse von numerischen Chromosomenaberrationen, wie bspw. Monosomien, Trisomien, Duplikationen oder Deletionen auf der Basis des gemessenen DNA-Gehaltes genutzt. Mit dieser Methode können jedoch weder balancierte chromosomale Aberrationen noch komplette Polyploidien identifiziert werden. NGS (Next Generation Sequencing) kann sowohl dazu genutzt werden, Genmutationen zu finden, die bereits bekannt sind, als auch dazu, Mutationen in neuen Genen zu identifizieren [22].

## Ergebnisse

Seit 1999 hat das *ESHRE PGD Consortium* Daten gesammelt, analysiert und in 13 Jahresberichten veröffentlicht, ebenso einen Überblick über die ersten 10 Jahre

der Datensammlung [4, 6, 10]. Des Weiteren hat das *ESHRE PGD Consortium* Daten aus den Jahren 2013 bis 2015 zusammengestellt und veröffentlicht [1]. Diese Datensammlung beinhaltet die PID für autosomale und X-chromosomale monogene Erkrankungen sowie mitochondriale Erkrankungen, chromosomale Aberrationen und genetisches Präimplantationsscreening (PGS). Es ist wichtig festzuhalten, dass die jüngste Datensammlung (2013–2015) die Aktivitäten der Hälfte aller Mitgliedszentren widerspiegelt (62 von 121 Zentren). Einige dieser Zentren liegen außerhalb Europas, während die Daten anderer Zentren in dieser Zusammenstellung fehlen. Zu Beginn war die Bandbreite der Indikationen mehr oder weniger ein Spiegelbild der genetisch bedingten Erkrankungen, für die eine Pränataldiagnostik zum Einsatz kam. Interessanterweise werden in einigen Ländern zunehmend mehr Tests für spätmanifeste Krankheiten wie Huntington-Chorea oder Krebsdisposition durchgeführt. Dies zeigt, dass PID für diese Fälle eher akzeptiert wird als Pränataldiagnostik. Weiterhin gab es, von Beginn der Erfassung an, Fälle mit einer Kombination von zwei in der Familie segregierenden genetischen Erkrankungen.

In der Mehrzahl der Fälle konnte bei den Patienten IVF oder ICSI durchgeführt werden und PID war technisch möglich und/oder ethisch akzeptabel. Aus unterschiedlichen Gründen kamen einige Paare nicht für die PID in Frage. Technische Hindernisse waren der Hauptgrund, warum eine Diagnostik nicht angeboten werden konnte. In einigen Fällen hatte dies mit der Tatsache zu tun, dass eine Diagnostik eines eingefrorenen Embryos zu einem Zeitpunkt notwendig gewesen wäre, an dem dies technisch noch nicht möglich war. Etwa 9 % der Patienten erfüllten die Kriterien für IVF oder ICSI nicht. Einige Patienten waren zu alt, andere zeigten einen zu hohen Spiegel des follikelstimulierenden Hormons (FSH). IVF wurde auch in einigen Fällen als zu risikoreich eingestuft, wie dies bei einigen Frauen mit myotoner Dystrophie und spinaler Muskelatrophie der Fall war. Eine Ablehnung aus ethischen Gründen betraf ein



„non-disclosure testing“ der Huntington-Krankheit.

Gründe für die Ablehnung einer PID bezogen sich in den meisten Fällen auf die erwartete Belastung durch die Prozeduren, gefolgt von bzw. in Kombination mit der geringen Erfolgsrate.

Die 10 häufigsten monogenen Erkrankungen, die durch PID diagnostiziert worden sind, sind folgende:

Autosomal-rezessive Erkrankungen:

- $\beta$ -Thalassämie
- Mukoviszidose
- Spinale Muskelatrophie
- Sichelzellanämie

Autosomal-dominante Erkrankungen:

- Huntington-Erkrankung
- Myotone Dystrophie
- Charcot-Marie-Tooth-Erkrankung

X-chromosomal erbliche Erkrankungen (spezifische Diagnosen):

- Fragiles-X-Syndrom
- Duchenne-Muskeldystrophie
- Hämophilie

Die Daten, die auf dem ESHRE-Kongress 2016 präsentiert wurden, zeigen die Ergebnisse der letzten 3 Jahre, die mehr oder weniger konstant geblieben sind: Der Anteil der transferierbaren Embryonen beträgt etwas mehr als 40 %, während der Anteil der positiven lebensfähigen transferierten Embryonen bei fast 30 % liegt.

Es ist auch festzustellen, dass die Biopsie früher Furchungsstadien zunehmend durch Blastozystenbiopsie ersetzt wird. Bei den monogenen Erkrankungen lag die frühe Methode im Jahr 2015 noch bei 83 %. Dies wird dadurch verständlich, dass die Mehrzahl der im Jahr 2015 durchgeführten PIDs autosomal-dominante Erkrankungen betraf (54 %). Wie zu erwarten war, lag die höchste Rate der transferierbaren Embryonen bei autosomal-rezessiven Erkrankungen (57 %), gefolgt von X-chromosomalen Erkrankungen (45 %) und autosomal-dominanten Erkrankungen (40 %).

Fasst man alle Resultate zusammen, bei denen im Jahr 2015 bei Vorliegen einer chromosomalen Indikationen eine PID/PGS durchgeführt worden ist, dann wird deutlich sichtbar, dass die Mehrheit der Zyklen mit Array-CGH durchge-

führt wurde (53 %). Dies reflektiert den zunehmenden Anteil der Zyklen, die aus ICSI gewonnen werden (84 %) und den zunehmenden Einsatz der Blastozystenbiopsie statt einer Biopsie im frühen Furchungsstadium (38 vs. 62 %) [1]. Im Jahr 2015 bezog sich die häufigste chromosomale Indikation für PID auf reziproke Translokationen (62 %, sowohl männliche als auch weibliche Anlageträger). Fast die Hälfte von diesen wurde mit FISH bzw. mit Array-CGH diagnostiziert. Insgesamt konnten, bezogen auf alle chromosomalen Indikationen, nur in 29 % aller Zyklen transferierbare Embryonen gewonnen werden, die nach dem Transfer nur in 33 % aller Fälle zu einem positiven Herzschlag führten [1]. Die Daten, die auf der ESHRE-Tagung 2016 präsentiert wurden, beziehen sich auch auf präimplantationsgenetische Screeningdaten (PGS). Aneuploidiescreening wurde aus unterschiedlichen Gründen durchgeführt, u. a. aufgrund fortgeschrittenen mütterlichen Alters, fehlgeschlagener IVF, wiederholter Implantationsprobleme und wiederholter spontaner Fehlgeburten. Es war überraschend festzustellen, dass es in fast 10 % aller Fälle offenbar überhaupt keine Indikation gab.

Das genetische Präimplantationscreening (PGS) wurde 1993 eingeführt. Es basiert auf der Hypothese, dass die Selektion von euploiden Oozyten und Embryonen während der künstlichen Befruchtung zu einem besseren ART-Ergebnis<sup>1</sup> führen könnte [17]. Nach mehr als 15 Jahren konnte jedoch gezeigt werden, dass die erste PGS-Generation weder die IVF-Fertilisationsraten verbessern noch die Fehlgeburtsrisikorate reduzieren konnte [16]. Diese enttäuschenden Resultate wurden auf folgende Gründe zurückgeführt: (i) Beschädigung des Präimplantationsembryos während/durch die Ausspülung vor einer Biopsie, (ii) unvollständige und beschränkte Feststellung des chromosomalen Status durch FISH und (iii) vorliegende Mosaik bei einem Tag-3-Embryo vor dem Hintergrund postzygotischer Teilungsstörungen [7].

<sup>1</sup> ART, d. h. artifizielle Reproduktionstechnologien.

Die positiven Effekte von PGS 2.0 konnten bis jetzt durch randomisierte Kontrollstudien noch nicht nachgewiesen werden. Es ist aber deutlich, dass die frühen Furchungsstadien keinen optimalen Zeitpunkt für eine Biopsie darstellen. Fast alle Verfechter des PGS 2.0 präferieren eine Trophektodermbiopsie.

Inzwischen existieren viele neue Methoden, die es erlauben, komplette Aneuploidien bei einem oder mehreren der 24 Chromosomen zu analysieren [8]. Die Daten des *ESHRE PGD Consortium* lassen die Schlussfolgerung zu, dass im Vergleich zur PID bei PGS zunehmend qPCR eingesetzt wird. Verglichen mit PID ist dort der Anteil der transferierbaren Embryonen höher (44 % in 2015), was sich auch in einem höheren Anteil an positiven Herzschlägen pro Embryotransfer ausdrückt.

Die Daten des *ESHRE PGD Consortium* zeigen, dass der durchschnittliche Anteil von Schwangerschaften, die mit einer Fehlgeburt enden, bei 11 % im ersten Trimester liegen (2014) [1]. Die Zahl der Schwangerschaftsabbrüche ist extrem niedrig. Zwillingsschwangerschaften liegen durchschnittlich in 1 von 6 Schwangerschaften vor und die Zahl der höheren Mehrlingsschwangerschaften ist sehr begrenzt.

Wird die gängige Definition für eine schwere Behinderung aus der Literatur zugrunde gelegt, dann unterscheidet sich die Rate der Behinderungen, die nach einer PID auftreten, nicht signifikant von jener Rate, die auftritt, wenn ein Kind nach ICSI (ohne PID) geboren wurde. So betrachtet stellt die Embryonenbiopsie keinen weiteren Risikofaktor für die Gesundheit eines Kindes dar, das nach einer PID oder einer PGS geboren wurde [15]. Die perinatale Totgeburtensrate bei Mehrfachschwangerschaften mahnt zur Vorsicht und macht langfristige Follow-up-Untersuchungen notwendig.

Die Daten verweisen auf einen starken Anstieg der PGS-Fälle im Vergleich zu den durchgeführten PID-Fällen anderer Indikationen.

## Bestätigung der Diagnose

Während der letzten 10 Jahre konnte das *ESHRE PGD Consortium* Zyklen von über 4700 monogenen PID-Resultaten auswerten, darunter 12 Fehldiagnosen [5]. Nicht alle Fehldiagnosen sind auf eine fehlerhafte Diagnostik des Labors zurückzuführen. Spontan entstandene Schwangerschaften können nicht immer durch Abstinenz verhindert werden und der Transfer des falschen Embryos wurde auch als möglicher Grund genannt. Letzteres kann durch die Implementierung eines Qualitätsmanagementsystems im Labor vermieden bzw. die Wahrscheinlichkeit drastisch reduziert werden. Von den 53 europäischen PID-Zentren waren 2008 nur 33 % akkreditiert bzw. bereiteten sich auf eine Akkreditierung vor [2]. Die Ergebnisse einer Befragung im Jahr 2014 zeigen eine erhebliche Erhöhung des Anteils akkreditierter Labors. In der Zwischenzeit waren 56 % der 46 IVF-Einheiten und 50 % der 46 Diagnoseeinrichtungen im Bereich der PID nach nationalen bzw. internationalen Standards (ISO 9001 und ISO 15189) akkreditiert (unveröffentlichte Daten).

## Schlussfolgerungen

Viele Paare, die zur PID überwiesen wurden, haben betroffene Kinder und/oder Einwände gegen einen Schwangerschaftsabbruch nach Pränataldiagnostik. Auf dem Hintergrund des erhöhten Alters der meisten Paare entsprechen die Schwangerschaftsraten nicht denen der Durchschnittspopulation. Hinzu kommt, dass die Zahl der transferierten Embryonen sehr klein ist. Extrem selten sind Fehldiagnosen, dennoch stellen sie ein ernsthaftes Problem dar. Es gibt – mit Ausnahme einer erhöhten Anzahl von Mehrlingsschwangerschaften – keine Anzeichen für eine Zunahme von angeborenen Anomalien.

## Korrespondenzadresse



**J. Geraedts**  
Department of Clinical  
Genetics, Maastricht  
University Medical Center  
P.O. Box 5800, 6202  
AZ Maastricht, Niederlande  
joep.geraedts@mumc.nl

Open access funding provided by Maastricht University Medical Center (UMC+).

## Einhaltung ethischer Richtlinien

**Interessenkonflikt.** E. Coonen, V. Goossens und J. Geraedts geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Alle beschriebenen Untersuchungen an Menschen wurden mit Zustimmung der zuständigen Ethik-Kommission, im Einklang mit nationalem Recht sowie gemäß der Deklaration von Helsinki von 1975 (in der aktuellen, überarbeiteten Fassung) durchgeführt.

Übersetzung des englischen Originaltextes:  
Christine Scholz, Klaus Zerres

**Open Access.** Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>) veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

## Literatur

1. Coonen E (2016) Data from the ESHRE PGD Consortium. ESHRE annual congress, Helsinki, Finland (unpublished data)
2. Corveleyn A et al (2008) Provision and quality assurance of preimplantation genetic diagnosis in Europe. *Eur J Hum Genet* 16:290–299
3. Council of Europe. Background document on preimplantation and prenatal genetic testing. Last update 7 May 2015
4. De Rycke M et al (2015) ESHRE PGD Consortium data collection XIII: Cycles from January to December 2010 with pregnancy follow-up to October 2011. *Hum Reprod* 30:1763–1789
5. Dreesen J et al (2014) Evaluation of PCR-based preimplantation genetic diagnosis applied to monogenic diseases: A collaborative ESHRE PGD consortium study. *Eur J Hum Genet* 22:1012–1018
6. ESHRE PGD Consortium Steering Committee (1999) ESHRE Preimplantation Genetic Diagnosis (PGD) Consortium: Preliminary assessment of data from January 1997 to September 1998. *Hum Reprod* 14:3138–3148
7. Geraedts J et al (2010) What next for preimplantation genetic screening? A polar body approach! *Hum Reprod* 25:575–577
8. Geraedts J, Sermon K (2016) Preimplantation genetic screening 2.0: The theory. *Mol Hum Reprod* 22:839–844
9. Handyside AH et al (1990) Pregnancies from biopsies human preimplantation embryos sexed by Y-specific DNA amplification. *Nature* 344:768–770
10. Harper JC et al (2012) The ESHRE PGD Consortium: Ten years of data collection. Running title: 10 years of PGD data. *Hum Reprod Update* 18:234–247
11. Harton GL et al (2011) European Society for Human Reproduction and Embryology (ESHRE) PGD Consortium. ESHRE PGD consortium best practice guidelines for organization of a PGD centre for PGD/preimplantation genetic screening. *Hum Reprod* 26:14–24
12. Harton GL et al (2011) European Society for Human Reproduction and Embryology (ESHRE) PGD Consortium. ESHRE PGD consortium best practice guidelines for fluorescence in situ hybridization-based PGD. *Hum Reprod* 26:25–32
13. Harton GL et al (2011) European Society for Human Reproduction and Embryology (ESHRE) PGD Consortium. ESHRE PGD consortium best practice guidelines for amplification-based PGD. *Hum Reprod* 26:33–40
14. Harton GL et al (2011) European Society for Human Reproduction and Embryology (ESHRE) PGD Consortium/Embryology Special Interest Group. ESHRE PGD Consortium/Embryology Special Interest Group – best practice guidelines for polar body and embryo biopsy for preimplantation genetic diagnosis/screening (PGD/PGS). *Hum Reprod* 26:41–46
15. Liebaers I et al (2010) Report on a consecutive series of 581 children born after blastomere biopsy for preimplantation genetic diagnosis. *Hum Reprod* 25:275–282
16. Mastenbroek S et al (2011) Preimplantation genetic screening: A systematic review and meta-analysis of RCTs. *Hum Reprod Update* 17:454–466
17. Munné S et al (1993) Diagnosis of major chromosome aneuploidies in human preimplantation embryos. *Hum Reprod* 8:2185–2191
18. Palermo G et al (1992) Pregnancies after intracytoplasmic injection of single spermatozoon into an oocyte. *Lancet* 340:17–18
19. Scott RT et al (2013) Cleavage-stage biopsy significantly impairs human embryonic implantation potential while blastocyst biopsy does not: A randomized and paired clinical trial. *Fertil Steril* 100:624–630
20. Steptoe PC, Edwards RG (1978) Birth after the reimplantation of a human embryo. *Lancet* 12:366
21. Wells D et al (2008) Use of comprehensive chromosomal screening for embryo assessment: microarrays and CGH. *Mol Hum Reprod* 14:703–710
22. Yan L et al (2015) Live births after simultaneous avoidance of monogenic diseases and chromosome abnormality by next-generation sequencing with linkage analyses. *Proc Natl Acad Sci USA* 112:15964–15969