

# Die Präimplantationsdiagnostik in der Schweiz heute

## Fortschritte und aktuelle Bewertungen

Seit 2017 ist die Präimplantationsdiagnostik (PID) in der Schweiz erlaubt. Nach wie vor sind die Indikation und der Nutzen der PID aber ungeklärt. Dieser Artikel gibt eine Zusammenfassung der aktuellen Erkenntnisse, Kontroversen und Fortschritte in der PID.

REBECCA MOFFAT<sup>1</sup>, ANNA RAGGI<sup>1</sup>, GIDEON SARTORIUS<sup>1</sup>, BERNARD CONRAD<sup>2</sup>, OLIVER STERTHAUS<sup>1</sup>



Rebecca Moffat

Nach zwei Volksabstimmungen trat am 1. September 2017 das revidierte Bundesgesetz über die medizinisch unterstützte Fortpflanzung in Kraft. Seither sind

- die Kultur von 12 befruchteten Eizellen (zuvor 3)
- die Kryokonservierung von Embryonen und
- der Einsatz der PID unter gewissen Voraussetzungen

in der Schweiz erlaubt. Das Erste und das Zweite haben in sehr kurzer Zeit zu einer erfreulichen Reduktion der Mehrlingsschwangerschaften nach In-vitro-Fertilisation (IVF) von 16% (Stand 2017) auf 7% (Stand 2018) geführt. In allen Schweizer IVF-Zentren wird mittlerweile überwiegend ein einzelner Embryo in die Gebärmutter übertragen.

Die Möglichkeit, Embryonen im Blastozystenstadium mittels Schockgefrierung (Vitrifikation) zu kryokonservieren, hat zudem eine signifikante Steigerung der Schwangerschaftsraten in Auftauzyklen bewirkt. Seit 2018 ist die schweizweite Schwangerschaftsrate in frischen Zyklen und Auftauzyklen gleich und liegt bei 34% pro Transfer.

Ob die dritte Gesetzesänderung, nämlich die Möglichkeit der PID, einen Einfluss auf Sicherheit und Erfolg assistierter reproduktionsmedizinischer Techniken hat, kann bis anhin nicht beurteilt werden.

<sup>1</sup>Fertissuisse Olten und Basel, <sup>2</sup>Frauenarztpraxis Bern

### PID von monogenen Erkrankungen und strukturellen Chromosomenaberrationen

1989 publizierten Alan Handyside und Kollegen im «Lancet» einen Bericht zur ersten genetischen Untersuchung an humanen Embryonen. Durch den Einsatz der Polymerase-Chain-Reaction-(PCR-)Technik gelang es, das Geschlecht von Embryonen zu bestimmen. 1992 berichtete dieselbe Gruppe über die Geburt eines gesunden Mädchens nach IVF und PID, dessen Eltern heterozygote Träger der zystischen Fibrose waren.

Der Einsatz der PID zur Detektion monogener Erkrankungen in Embryonen wird heute als **PGT-M (preimplantation genetic testing for monogenic disease)** bezeichnet. Die **PGT-SR (preimplantation genetic testing for structural rearrangements)** dagegen dient dem Nachweis von strukturellen Chromosomenaberrationen.

PGT-M wird nicht nur zur Erkennung von Krankheiten, die im frühen Kindesalter auftreten, sondern auch zunehmend zur Suche von monogenen Erkrankungen, die erst im Erwachsenenalter manifest werden, eingesetzt. Beispiele für *monogene Erkrankungen, die erst im Erwachsenenalter symptomatisch werden* und als unheilbar gelten, sind die autosomal-dominant vererbte familiäre Alzheimer Erkrankung und die Chorea Huntington. Der Einsatz von PGT-M zur Detektion von Mutationen in Tumorsuppressorgenen (z. B. die BRCA1-Mutation) ist umstrittener, da Träger der Mutation zwar eine erhöhte Prädisposition für gewisse Krebserkrankungen haben, aber weder zwingend noch unheilbar erkranken. Zudem ist in vielen Fällen eine effiziente Früherkennung möglich. BRCA-Trägerinnen legen häufig eine Fertilitätsreserve an und müssen dafür eine hormonelle Stimulation, Eizellentnahme und IVF ohnehin in Kauf nehmen. Der Wunsch, den Gendefekt ihren Kindern zu ersparen, ist nachvollziehbar. Vor Durchführung von PGT-M ist eine Beratung durch eine Spezialistin/einen Spezialisten für Humangenetik indiziert, in der

### Merkmale

- Die PID an IVF-Embryonen erlaubt die Detektion monogener Erkrankungen (PGT-M), struktureller (PGT-SR) und numerischer Chromosomenaberrationen (PGT-A).
- Der Nutzen von PGT-M und PGT-SR zur Vermeidung angeborener Erkrankungen ist nachgewiesen.
- Der Einsatz von PGT-A verkürzt die Zeit zur Geburt eines gesunden Kindes ab einem maternalen Alter von mehr als 37 Jahren.
- Der potenzielle Verlust von Embryonen durch die Biopsie des Trophektoderms, Unklarheiten über den Umgang mit «Mosaik-Embryonen» und das gänzlich fehlende Wissen über Langzeitriskos sprechen gegen den unreflektierten Einsatz der PGT-A.

Erfolgchancen, Risiken, ethische Aspekte und Alternativen diskutiert werden.

Die *Tabelle* beinhaltet eine kleine Auswahl von monogenen Erkrankungen, bei denen PGT-M bereits eingesetzt wird.

**Polkörperchendiagnostik an Eizellen – schon länger erlaubt**

Eine Sonderform des PGT-M ist die Polkörperchendiagnostik (PKD) an Eizellen, die bereits vor 2017 in der Schweiz erlaubt und durchgeführt wurde. Bei der PKD werden die Polkörperchen (PK), die während der ersten respektive zweiten Meiose aus der Eizelle ausgestossen werden, genetisch untersucht. Die PKD wird zunehmend von den anderen Formen der PID an Embryonen abgelöst, da nur mütterliche Krankheitsanlagen detektiert werden können und die Kosten um den Faktor 2 bis 3 höher sind. Die PKD muss kurz nach der Befruchtung erfolgen, bevor sich durch Eigenselektion der Eizellen Blastozysten bilden. Zudem werden zwei Biopsien durchgeführt (erstes und zweites PK), im Gegensatz zur Blastozyste, bei der nur eine Biopsie gemacht und analysiert werden muss.

**Argumente für und gegen den Einsatz von PGT-M**

Die reproduktive Freiheit ist ein wichtiges, aber kein absolutes Recht.

*Argumente, die für den Einsatz von PGT-M sprechen* sind u.a. die Vermeidung von schweren, unheilbaren Erkrankungen, die mit grossem Leid und verfrühtem Tod einhergehen. PID ist aus ethischer Sicht und gesellschaftlich besser akzeptiert als die Pränataldiagnostik, die zum Anlass für Schwangerschaftsabbrüche aus fetaler Indikation werden kann. Die Trägerschaft von genetischen Mutationen, die sich erst im Erwachsenenalter oder aufgrund individuell unterschiedlicher Expression der Mutation eventuell gar nicht manifestieren, kann für Betroffene eine erhebliche psychosoziale Belastung bedeuten. Schliesslich sind die Kosten einer PID geringer als später entstehende Behandlungskosten.

*Gegen den Einsatz der PGT-M spricht*, dass möglicherweise für manche Erkrankungen in Zukunft eine effektive Behandlung zur Verfügung stehen wird. Die Selektion, aber auch die Klassifikation von betroffenen Embryonen als «lebensunwert», ist aus ethischer Sicht problematisch. Dazu verursacht die IVF-Therapie mit PGT-M erhebliche Kosten (ohne Garantie auf Erfolg) und kann zu maternalen Komplikationen führen.

**PID von Aneuploidien**

Im Gegensatz zu PGT-M handelt es sich bei *PGT-A (preimplantation genetic testing for aneuploidies)* um das viel häufiger eingesetzte genetische Screening



Abbildung 1: Trophektodermbiopsie eines Embryos im Blastozystenstadium (Quelle: fertisuisse IVF-Labor)

Tabelle:

**Einige monogene Erkrankungen, die mittels PGT-M im Embryo detektiert werden können. Es handelt sich hier um eine kleine Auswahl. Wenn die betroffene Genmutation bekannt ist, lässt sich prinzipiell jede Erkrankung nachweisen.**

- Achondrogenesis Typ 1A
- Autosomal-rezessive primäre Mikrozephalie
- «Breast-ovarian cancer syndrome» BRCA1
- «Breast-ovarian cancer syndrome» BRCA 2
- Kongenitale adrenale Hyperplasie
- Kongenitale Störung der Glykosylierung
- Familiäre adenomatöse Polyposis (FAP)
- Fragiles-X-Syndrom
- M. Huntington
- «Jeune syndrome»
- Li-Fraumeni-Syndrom
- Loeys-Dietz-Syndrom
- Lynch-Syndrom
- Spinale muskuläre Atrophie

von numerischen und grobstrukturellen Chromosomenstörungen bei Embryonen. Frauen, die in der Schweiz eine IVF-Therapie durchführen lassen, sind durchschnittlich 36,5 Jahre alt. 20% der Frauen sind älter als 40 Jahre. In dieser Altersgruppe sind die Erfolgchancen aufgrund der zunehmenden Aneuploidie der Embryonen deutlich reduziert und die Abortrate erhöht.

**Einsatz von PGT-A 1.0 und heute PGT-A 2.0**

Bisher beruhte die Selektion des Embryos für den Transfer hauptsächlich auf morphologischen Kriterien. In den 1990er-Jahren wurde PGT-A zusätzlich eingesetzt, um den «besten» Embryo für den Transfer zu selektieren. Dabei wurden dem Embryo 1 bis 2 Blastomeren entnommen, um Aberrationen in einer limitierten Anzahl von Chromosomen mittels der wenig sensitiven Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung festzustellen. Dieses Verfahren wird heute als «first-

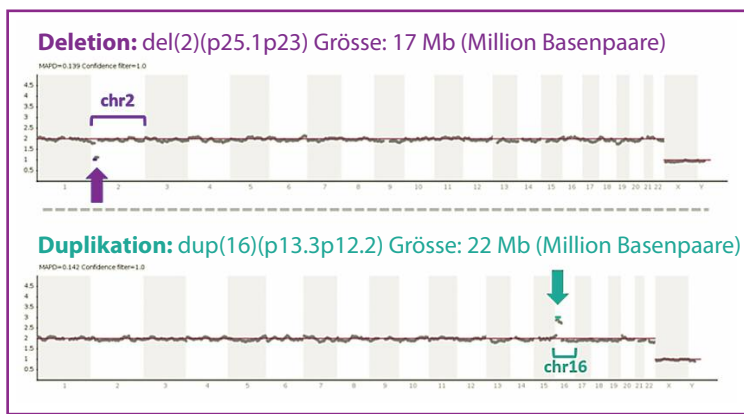


Abbildung 2: Next-Generation-Sequencing PGT-SR – strukturelle Chromosomenanomalien

Deletion del(2)(p25.1p23) und Duplikation (16)(p13.3p12.2) beim-Cri-du-chat-Syndrom

(Quelle: Medisupport; adaptierte Version)

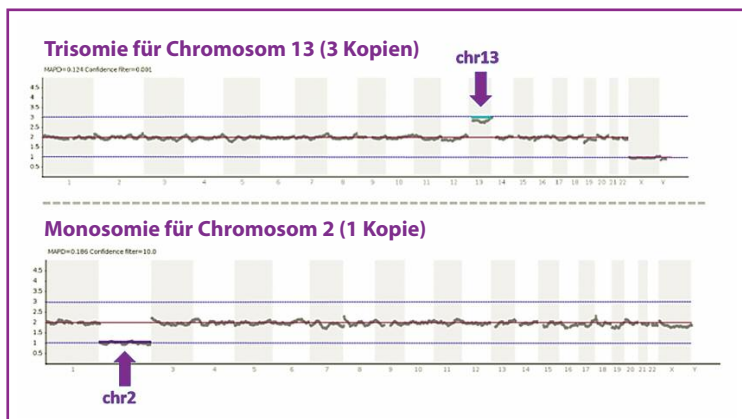


Abbildung 3: Next-Generation-Sequencing PGT-A: Sequenzierung aller Chromosomenpaare. Beispiele für Trisomie 13 respektive Monosomie 2

(Quelle: Medisupport; adaptierte Version)

«*next generation-PGT*» oder *PGT-A 1.0* bezeichnet. Bisher konnten randomisierte, kontrollierte Studien nicht beweisen, dass der Einsatz von *PGT-A 1.0* tatsächlich zu höheren Lebendgeburtsraten führt.

In den letzten Jahren hat sich die «*next generation-PGT-A 2.0*» durchgesetzt, darunter wird die Biopsie des Trophektoderms des Embryos im Blastozystenstadium (Abbildung 1) und die Untersuchung aller statt einem Teil der Chromosomen verstanden. Die Möglichkeit, Embryonen bis ins Blastozystenstadium (Tag 5–6) zu kultivieren und dabei ihre morphologische Entwicklung im Zeitraffer (Morphokinese) zu beobachten, sowie der Einsatz der Vitrifikation, bei der Embryonen ultraschnell tiefgefroren und zu fast 100% erfolgreich aufgetaut werden können, haben zu erheblichen Fortschritten geführt. Die Entwicklung von Lasertechniken zur Einkerbung und Eröffnung der Zona pellucida des Embryos (assisted hatching) erleichtert das Schlüpfen des Embryos und vereinfacht dadurch die Biopsie des Trophektoderms. Vor allem die Verbesserung der genetischen Diagnostik, allen voran die Möglichkeit, alle 46 Chromosomen in kurzer Zeit und zu niedrigen Kosten zu untersuchen, hat zu einem rasanten Anstieg der IVF-Zyklen mit *PGT-A* geführt.

### Aktuelle Bewertung des Nutzens

Allerdings ist die Evidenz für deren Nutzen immer noch gering. Die Resultate der bisherigen Studien deuten darauf hin, dass vor allem Frauen über 37 Jahre von *PGT-A 2.0* profitieren. Unter der Voraussetzung, dass genügend Eizellen und Embryonen generiert werden, führt der Transfer eines euploiden Embryos in kürzerer Zeit zur Geburt eines Kindes, da die Abortrate niedriger und die Anzahl erfolgloser Embryotransfers geringer ist. Definitiv hat *PGT-A* zu einem Rückgang komplikationsreicher Mehrlingschwangerschaften und der Inzidenz des Überstimulationssyndroms geführt, da nur ein Embryo in einem Auftauzyklus ohne vorherige hormonelle Stimulation transferiert wird. Dieser Umstand bewirkt auch, dass *PGT-A* in der Regel zu keiner Kostensteigerung führt, da die Kosten für *PGT-A* durch den Wegfall erfolgreicher Auftauzyklen weitestgehend kompensiert werden. Für viele Fragen gibt es bisher keine zufriedenstellenden Antworten, auch sind die Risiken des Verfahrens nicht ausreichend beurteilbar. Im IVF-Labor ist die Trophektodermbiopsie ein invasiver, zeitaufwendiger und komplexer Eingriff, der grosses Geschick und Erfahrung der Embryologen, eine exzellente technologische Ausrüstung, ein hoch qualifiziertes Labor für die genetische Untersuchung und eine strenge Qualitätssicherung voraussetzt. Trotzdem können Fehler bei der Biopsie, der Hybridisierung oder Sequenzierung der DNA, der Interpretation von Resultaten und DNA-Kontamination der Biopsien auftreten. Gründliche Schulung der Labortechniken und der Interpretation von genetischen Resultaten sind von entscheidender Bedeutung. Ungeklärt ist das Risiko der Kultivierung von Embryonen bis ins Blastozystenstadium, vor allem in Bezug auf epigenetische Veränderungen und den Verlust von Embryonen. Bisher gibt es keine Aussagen über spätere gesundheitliche Risiken, die bei der Geburt nicht evident sind oder sich erst im Verlauf des Lebens manifestieren.

### Neue Herausforderungen

Erst wenn ein Embryo das Blastozystenstadium erreicht, kann das Trophektoderm vom Embryoblast unterschieden werden. Es wird angenommen, dass die Biopsie des Trophektoderms weniger invasiv und schädlich ist als die früher übliche Entnahme von Blastomeren vor Kompaktierung des Embryos (Morula stadium), bei der dichte Verbindungen zwischen den Zellen entstehen. Bei der Biopsie am Tag 2 oder 3 werden dem Embryo ein Viertel respektive ein Achtel der Gesamtzellmasse entnommen, im Gegensatz zur Biopsie der Blastozyste, bei der nur etwa ein Zwanzigstel der Gesamtzellmasse entnommen wird. Trotzdem spielt das Trophektoderm, das sich später zur Plazenta entwickelt, eine entscheidende Rolle bei der Implantation.

Die womöglich grösste Herausforderung ist die korrekte Interpretation der genetischen Resultate. Viele Embryonen beinhalten euploide und aneuploide Zellen, sie werden als «Mosaik-Embryonen» bezeichnet. Bei PGT-A werden embryonale Mosaik viel häufiger festgestellt als bei der Pränataldiagnostik. So ist die «next generation sequencing»-(NGS-)Technologie zu einem zweischneidigen Schwert geworden. Verglichen mit der «array-based comparative genomic hybridization» werden durch NGS mehr Chromosomenaberrationen detektiert, da die Auflösung mit dieser Technologie höher ist, was die Selektion des Embryos mit dem höchsten Entwicklungspotenzial vereinfacht und auch eine Erklärung für den Misserfolg von PGT-A 1.0 liefert. Jedoch können sich Embryonen mit einem Mosaikresultat durchaus zu einem gesunden Kind entwickeln, wenn auch die Schwangerschafts- und Lebendgeburt rate signifikant niedriger nach Transfer eines «Mosaik-Embryos» ist. Trotzdem gibt es mittlerweile mehrere Publikationen, in denen über die Geburt gesunder Kinder berichtet wird, selbst bei Embryonen mit einem hohen Anteil aneuploider Zellen. Durch den Einsatz von künstlicher Intelligenz und den Zugriff auf Datenbanken, in denen der Ausgang von Schwangerschaften nach Transfer eines «Mosaik-Embryos» gespeichert ist, lässt sich besser voraussagen, welcher Embryo trotz Mosaikresultat mit Erfolg transferiert werden kann. Vor Übertragung eines «Mosaik-Embryos» ist die Beratung des Paares über mögliche Konsequenzen für den Fetus sowie über den Einsatz der Pränataldiagnostik durch Fachärztinnen und Fachärzte für Humangenetik auf jeden Fall indiziert.

### Zukünftiger Einsatz von PGT-A

Gegenwärtig ist der Einsatz des *nicht invasiven PGT-A (niPGT-A)* ein Schwerpunkt der klinischen Forschung. Hierbei wird nicht die DNA aus embryonalen Zellen untersucht, sondern die zellfreie DNA, die aus dem In-vitro-Kulturmedium gewonnen wird und die wahrscheinlich aus apoptotischen embryonalen Zellen stammt. Das Kulturmedium würde sich gut für PGT-A eignen, da es einfacher zu gewinnen ist und invasive Manipulationen des Embryos vermieden werden. Erst kürzlich wurde publiziert, dass niPGT-A der Trophektodermibiopsie womöglich überlegen ist. In Zukunft könnte die Präimplantationsdiagnostik durch die Kombination von morphokinetischen Kriterien und der Analyse des embryonalen Genoms, Proteoms und Metaboloms aus dem Kulturmedium revolutioniert werden. ■

*Dr. med. Rebecca Moffat*  
(Erstautorin, Korrespondenzadresse)  
E-Mail: [rmoffat@fertisuisse.ch](mailto:rmoffat@fertisuisse.ch)

*Dr. med. Anna Raggi*  
*PD Dr. med. Gideon Sartorius*  
*Dr. sc. nat. Oliver Sterthaus*  
Praxis Fertisuisse  
4600 Olten; 4051 Basel

*PD Dr. med. Bernard Conrad*  
Frauenarztpraxis  
3008 Bern

Alle Autoren bestätigen, dass keine Interessenkonflikte bestehen.

#### Referenzen:

- Handyside AH, Pattinson JK, et al.: Biopsy of human preimplantation embryos and sexing by DNA amplification. *Lancet*. 1989 Feb 18; 1(8634): 347–349.
- Ethics Committee of the American Society for Reproductive Medicine.: Use of preimplantation genetic testing for monogenic defects (PGT-M) for adult-onset conditions: an Ethics Committee opinion. *Fertil Steril*. 2018 Jun; 109(6): 989–992.
- Daum H, Peretz T, Laufer N.: BRCA mutations and reproduction. *Fertil Steril*. 2018 Jan; 109(1): 33–38.
- Practice Committees of the American Society for Reproductive Medicine and the Society for Assisted Reproductive Technology.: The use of preimplantation genetic testing for aneuploidy (PGT-A): a committee opinion. *Fertil Steril*. 2018 Mar; 109(3): 429–436.
- Bellver J, Bosch E, et al.: Second-generation preimplantation genetic testing for aneuploidy in assisted reproduction: a SWOT analysis. *Reprod Biomed Online*. 2019 Dec; 39(6): 905–915.
- Huang L, Bogale B, et al.: Noninvasive preimplantation genetic testing for aneuploidy in spent medium may be more reliable than trophectoderm biopsy. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2019 Jul 9; 116(28): 14105–14112.