

short-Riport 48



Aarau · Bern · Biel · Brugg · Brunnen · Buchs · Delémont · Liebefeld · Lugano · Pregassona · Schaan* · Schaffhausen* · Solothurn · St. Gallen · Vaduz · Zürich-Nord

Januar 2017

www.risch.ch

Genetische Präimplantationsdiagnostik in der Schweiz (PID)

Die Präimplantationsdiagnostik (PID) besteht in der genetischen Analyse einiger Zellen des Embryos, bevor dieser in den mütterlichen Uterus implantiert wird. Das letztendliche Ziel dieser Diagnostik ist die Implantation eines Embryos, der gesund ist bzw. keine gravierende genetische Anomalie aufweist.

Es lassen sich zwei Arten von Präimplantationsdiagnostik unterscheiden:

1. In der Familie liegt die Diagnose einer bekannten genetischen Erkrankung vor, wie beispielsweise Thalassämie, zystische Fibrose, Muskeldystrophie Duchenne. Diese Art von PID wird in englischer Sprache Preimplantation Genetic Diagnosis (PGD) genannt.
2. Das Screening auf Chromosomenanomalien, die insbesondere mit fortschreitendem maternalem Alter auftreten und zu Unfruchtbarkeit oder wiederholten Schwangerschaftsabbrüchen führen. Diese Art von PID wird in englischer Sprache Preimplantation Genetic Screening (PGS) genannt.

In beiden Fällen muss das Paar jedoch einen Zyklus der medizinisch-assistierten Fortpflanzung durchlaufen.

Die PID ist ein seit langem bekanntes Verfahren und wird in vielen Ländern der Welt angewendet. 1990 wurde in England das erste Kind nach einer PGD geboren. Wie ist es also möglich, dass dieses Verfahren in der Schweiz so wenig bekannt ist?

Der Grund ist das Bundesgesetz vom 18. Dezember 1998 über medizinisch unterstützte Fortpflanzung (Fortpflanzungsmedizin-gesetz, FMedG), das in unserem Land sehr restriktiv ist. Bislang war es in der Schweiz nicht erlaubt, das genetische Erbgut des Embryos und nicht einmal der Gameten zu analysieren. Das einzige zulässige Verfahren war die genetische Analyse an Polkörpern, zwei Zellen, die Abfallprodukte der Eizelle sind und sich bei deren meiotischer Teilung bilden. Die Polkörper enthalten den von der Eizelle verbliebenen Genomsatz. **Aus diesem Grund ermöglicht eine Analyse der Polkörper die Bestimmung des Genoms der entsprechenden Eizelle.**

Unsere Erfahrung

Aufgrund der grösseren Schwierigkeiten der Analyse an Polkörpern gegenüber dem Embryo haben nur sehr wenige Laboratorien in der Schweiz von der Möglichkeit Gebrauch gemacht, die PID auch in unserem Land anzubieten. Eines dieser Laboratorien ist ProcreaLab des labormedizinischen zentrum Dr Risch. Mit der Analyse von mehr als 3000 Polkörperchen, etwa 200 PGS Zyklen und 15 verschiedenen monogenischen Krankheiten analysiert durch PGD, hat das Labor eine der grössten Erfahrungen in der Schweiz.

Die Analyse einzelner Zellen ist höchst komplex und erfordert Know-how und modernste Technologie. Um die bestmögliche Qualität zu gewährleisten, wurden die PGD- und PGS-Analysen mit den Normen ISO 15189 akkreditiert. Das Labor nimmt jährlich an den externen Qualitätskontrollen teil.

Die Grenze der PID an Polkörpern besteht darin, dass ausschliesslich das mütterliche Genom analysiert werden kann. Dies stellt insbesondere für die genetischen Krankheiten, die in der Familie des Vaters vorhanden sind, ein Problem dar, da es mit diesem Verfahren nicht möglich ist, das väterliche Genom zu analysieren.

Zyklen PGD 2014-2016	Insgesamt: 14
Robertson-Translokation	Geburt eines gesunden Kindes
Spinale Muskelatrophie – <i>SMN1</i>	2 Transfers, keine Schwangerschaft
Morbus Gaucher – <i>GBA</i>	Geburt eines gesunden Kindes
Fragiles-X-Syndrom – <i>FMR1</i>	Geburt eines gesunden Kindes
Cobalamin-C-Defekt <i>MMACHC</i>	Keine Schwangerschaft
Zystische Fibrose – <i>CFTR</i>	Keine Schwangerschaft
Muskeldystrophie Duchenne – <i>DMD</i>	Keine Schwangerschaft
Optische Atrophie – <i>OPA1</i>	Bereit für den Transfer
Achromatopsie – <i>CNGB3</i>	Bereit für den Transfer
X-chromosomale geistige Behinderung	In Vorbereitung
Synpolydaktylie – <i>HOXD13</i>	Zwillingsschwangerschaft
3 x Reziproke Chromosomen-translokationen	1 Schwangerschaft

PGD-Zyklen, die im Labor ProcreaLab zwischen 2014 und 2016 durchgeführt wurden.

Im August 2016 ist das erste Kind nach einer vollständig im Tessin vorgenommenen PGD auf die Welt gekommen. Eine der sehr wenigen Geburten nach einer in der Schweiz durchgeführten PGD. Beide Elternteile sind gesunde Träger von Morbus Gaucher, einer rezessiven Krankheit, die auf einen Mangel des



lysosomalen Enzyms, der Glukozerebrosidase, zurückzuführen ist, der schwerwiegende Schäden an verschiedenen Organen und am Nervensystem verursacht. Nach zwei Schwangerschaften, die aufgrund dieser schweren Krankheit abgebrochen wurden, ist es dem Paar dank PGD gelungen, ein gesundes Kind auf die Welt zu bringen.

Das Labor ProcreaLab führt bereits seit 2012 PGS-Analysen durch und hat etwa 3000 Polkörper für eine Gesamtheit von 200 Zyklen untersucht. Dieses Verfahren wird insbesondere in den folgenden Fällen angewandt:

- Patienten mit einem Alter über 36 Jahren
- Patienten mit wiederholten Schwangerschaftsabbrüchen
- Patienten mit mehreren fehlgeschlagenen IVF-Versuchen

Die Literatur hat vielfach aufgezeigt, dass die Anzahl der aneuploiden Eizellen bei Frauen ab 35 Jahren exponentiell zunimmt. Auch unsere Ergebnisse zeigen dieses Phänomen (Abb. 1).

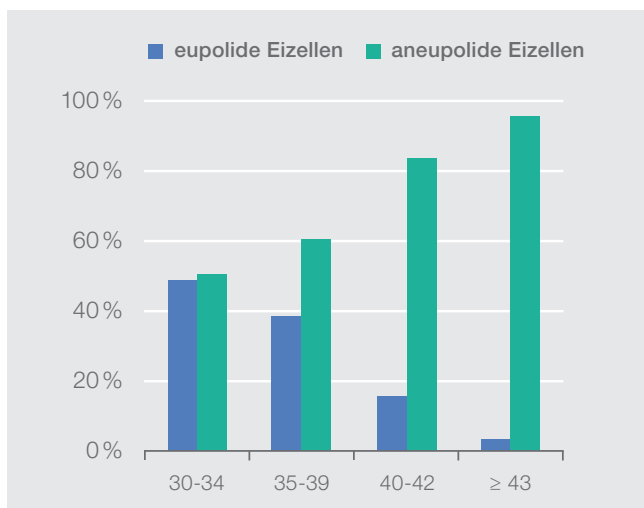


Abb. 1: Anzahl der aneuploiden Eizellen im Verhältnis zum Alter der Patientin. Daten des ProcreaLab

Es ist eine Tatsache, dass die Implantation einer euploiden Eizelle die Schwangerschaftsrate ansteigen lässt. Tatsächlich sind Eizellen mit einer inkorrekten Chromosomenanzahl, das heisst aneuploide Eizellen, bis auf seltene Ausnahmen wie die Trisomie 21 nicht lebensfähig und führen daher zu einem Scheitern des Zyklus der assistierten Fortpflanzung und/oder einem frühzeitigen Schwangerschaftsabbruch.

Die Schwangerschaftsrate bei Frauen mit einem Durchschnittsalter von 40 Jahren, die sich einer medizinisch assistierten Fortpflanzung unterziehen, liegt bei etwa 10-15% pro Transfer.

Unsere Ergebnisse haben einen Anstieg der Schwangerschaften pro Transfer nach PGS gezeigt, der fast 3 Mal höher ist (Daten in Veröffentlichung).

Was ändert sich in der Schweiz?

Im Juni 2016 hat das Schweizer Volk für das neue Gesetz über die medizinisch unterstützte Fortpflanzung gestimmt, das die PID an Embryonen erlaubt. Aus diesem Grund werden auch in der Schweiz sowohl die PGD als auch die PGS durch die Analyse einiger Zellen des Embryos zulässig sein und nicht mehr nur mittels der Analyse von Polkörpern. Dies wird folglich ebenfalls die Analyse der Krankheiten väterlichen Ursprungs ermöglichen und das Verfahren und die Analyse für alle Fälle von PGD und PGS vereinfachen. Das neue Gesetz wird voraussichtlich im September 2017 in Kraft treten. Bis zum Inkrafttreten des neuen Gesetzes gilt das aktuelle Gesetz.

Eine korrekte Durchführung der Biopsie ist wichtig, einerseits, um den Embryo nicht zu beschädigen und auf diese Weise alle Chancen auf eine Schwangerschaft zu erhalten, und andererseits, um eine genetische Analyse durchführen zu können. Das Labor ProcreaLab stellt in den Fruchtbarkeitszentren sein Know-how zur Verfügung. Die Zentren können auf die Kompetenzen spezialisierter Biologen zurückgreifen, die sich um die Schulung der Biologen kümmern, welche mit der Durchführung der Biopsie und der Organisation des IVF-Labors betraut werden.

Die Zellen werden anschliessend ins Analyselabor überführt, wo unser hochqualifiziertes Team die genetische Analyse vornimmt. Auch hier steht ein Team von Spezialisten den Ärzten vollumfänglich zur Seite, um sie mit allen notwendigen Informationen zu versorgen und sie bei der genetischen Beratung der Patienten zu unterstützen.

Die Reproduktionsmedizin öffnet der Genetik schliesslich die Türen. Niemals zuvor war die Zusammenarbeit zwischen verschiedenen Kompetenzzentren von grösserer Bedeutung: Ein konstanter Dialog zwischen dem Arzt, dem IVF-Labor und dem Gen-Labor bildet die Grundlage für den Erfolg der Therapie.

Verantwortlich für den Inhalt

Dr. sc. nat. ETH Giuditta Filippini Cattaneo · FAMH Medizinische Genetik · ProcreaLab · labormedizinisches zentrum Dr Risch

Prof. Dr. med. Lorenz Risch, PhD MPH · Innere Medizin FMH Laborleiter FAMH · labormedizinisches zentrum Dr Risch