



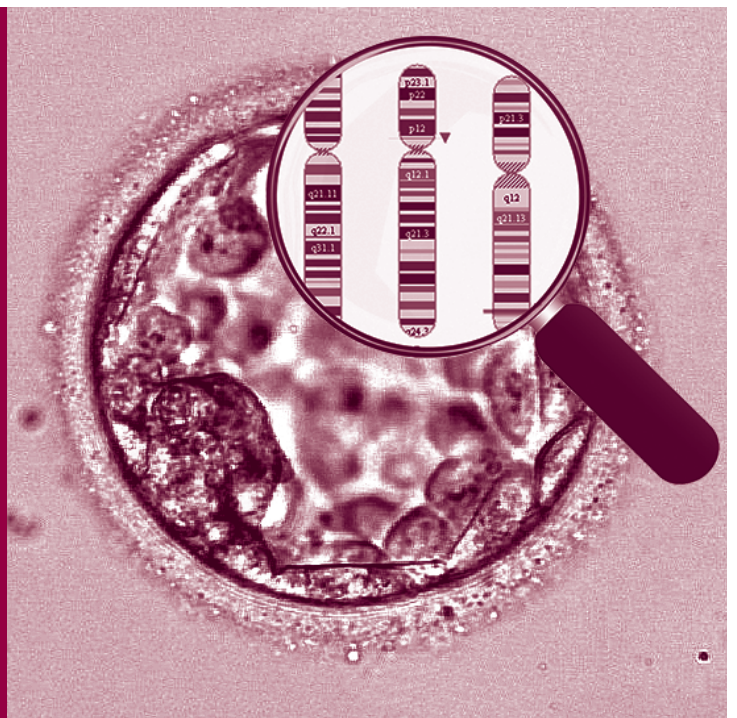
BÜRO FÜR TECHNIKFOLGEN-ABSCHÄTZUNG
BEIM DEUTSCHEN BUNDESTAG

Steffen Albrecht
Katrin Grüber

Aktueller Stand und Entwicklungen der Präimplantationsdiagnostik

Zusammenfassung

September 2019
Arbeitsbericht Nr. 182





Büro für Technikfolgen-Abschätzung
beim Deutschen Bundestag (TAB)
Neue Schönhauser Straße 10
10178 Berlin

Tel.: +49 30 28491-0
buero@tab-beim-bundestag.de
www.tab-beim-bundestag.de

2019

Umschlagbild: [NinaSes/wikimedia.org](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:NinaSes); [Jhagenk/wikimedia.org](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Jhagenk);
[BilliTheCat/pixabay.com](https://pixabay.com/users/BilliTheCat/)

Papier: *Circleoffset* Premium White

Druck: Wienands Print + Medien GmbH, Bad Honnef

ISSN-Print: 2364-2599

ISSN-Internet: 2364-2602

Zusammenfassung

Als Präimplantationsdiagnostik (PID) wird die genetische Untersuchung von Embryonen verstanden, die mittels künstlicher Befruchtung bzw. genauer In-vitro-Fertilisation (IVF) erzeugt wurden. Das Verfahren wurde 1990 in Großbritannien entwickelt. Es wird vor der Übertragung des Embryos in die Gebärmutter angewendet, um genetische Variationen zu identifizieren, die möglicherweise zu Krankheiten, Behinderung, einer Tot- oder Fehlgeburt oder zum Tod des Kindes führen können. Für die Gesellschaft stellt sich die Herausforderung, den legitimen Umgang mit dieser Möglichkeit zu definieren: Wie lassen sich die unterschiedlichen Interessen, die durch die PID berührt sind, angemessen berücksichtigen?

Die PID galt in Deutschland bis 2010 als durch das Gesetz zum Schutz von Embryonen (Embryonenschutzgesetz – ESchG) verboten. Ein Urteil des Bundesgerichtshofs (BGH) stellt allerdings klar, dass ihre Anwendung unter bestimmten Bedingungen gesetzeskonform ist. Daraufhin änderten die Abgeordneten des Deutschen Bundestages nach langer, intensiver öffentlicher Debatte das ESchG. Die Neuregelung des ESchG trat 2011 in Kraft, seit 2014 ist auf Basis der zugehörigen Verordnung zur Regelung der Präimplantationsdiagnostik (Präimplantationsdiagnostikverordnung – PIDV) eine legale Durchführung der PID (wieder) möglich. Bereits in der Gesetzesbegründung wurde eine regelmäßige Überprüfung der Praxis der PID durch das Parlament vorgesehen, um die Konsequenzen der Anerkennung der PID einschätzen zu können.

Inzwischen liegen erste Erfahrungen mit der Anwendung der PID und der Umsetzung der Regelungen vor. Die Bundesregierung veröffentlichte erstmals 2015 einen Bericht zur PID-Praxis, allerdings gibt es kaum wissenschaftliche Auswertungen der Erfahrungen. Der TAB-Arbeitsbericht fokussiert auf die Frage, inwiefern die Erwartungen bzw. Befürchtungen bezüglich der Zahl und der Auswirkungen der PID-Untersuchungen, die im Vorfeld der gesetzlichen Regelung diskutiert worden sind, eingetreten sind. Er gibt dazu einen Überblick über den Stand der zugrundeliegenden wissenschaftlich-technischen Entwicklungen und die rechtlichen Regelungen. Erfahrungen mit der Anwendung sowie wichtige Zukunftsfragen der PID werden diskutiert, abschließend werden wichtige Handlungsfelder benannt.

Medizinische Techniken und Verfahren

Die PID lässt sich als dreiteiliges Verfahren kennzeichnen, zu dem die In-vitro-Fertilisation, die genetische Untersuchung des aus dem Embryo gewonnenen Materials sowie die anschließende Implantationsentscheidung, also die Selektion eines oder mehrerer Embryonen aufgrund ihres genetischen Profils



gehören. Kinderwunschzentren und humangenetische Institute arbeiten dabei eng zusammen. Ein wichtiger Bestandteil ist außerdem die Aufklärung und Beratung der Paare.

Eine IVF ist im Rahmen der PID auch dann notwendig, wenn keine medizinische Indikation (z. B. Unfruchtbarkeit) vorliegt. Sie umfasst die hormonelle Stimulation der Frau, um möglichst viele Eizellen zu gewinnen (üblich sind zwischen 4 und 23). Die Eizellen werden der Frau entnommen und befruchtet. Dabei kommt in der Regel die Methode der intrazytoplasmatischen Spermieninjektion (ICSI) zum Einsatz, um zu vermeiden, dass väterliche DNA zu Kontaminationen des später für die Untersuchung entnommenen Zellmaterials führt. Die Kryokonservierung (Einfrieren) von befruchteten Eizellen oder Embryonen kann zu Hilfe genommen werden, um die einzelnen Verfahrensschritte in größerer zeitlicher Unabhängigkeit durchführen zu können. Es können überzählige Embryonen anfallen, die prinzipiell implantierbar wären, für die das Paar aber keine unmittelbare Verwendung hat.

Für die *Gewinnung von Zellen des Embryos* für die genetische Untersuchung kam früher meist die Methode der Blastomerenbiopsie zum Einsatz. Dabei werden dem Embryo 3 Tage nach der Befruchtung, wenn er im Blastomerenstadium auf mindestens 8 Zellen angewachsen ist, 1 bis 2 Zellen entnommen. Es wird davon ausgegangen, dass die Zellen nicht mehr totipotent sind, sich aus ihnen also kein eigenständiger Organismus mehr entwickeln kann – ansonsten wäre eine Entnahme von Zellen ethisch und rechtlich nicht vertretbar. Unter Fachleuten ist allerdings strittig, ab welchem Zeitpunkt die Zellen eines Embryos nicht mehr totipotent sind. Die Entnahme eines bedeutenden Teils der Zellmasse gilt außerdem als riskant für die Entwicklung des Embryos. Sie ist auch fehleranfällig, weil im Blastomerenstadium gehäuft Mosaik auftreten, also Zellen mit unterschiedlicher Chromosomenausstattung. Bei Mosaiken hängt das Ergebnis der genetischen Untersuchung davon ab, welche Zelle untersucht wird, folglich kann die Beurteilung des Embryos falsch-positiv bzw. falsch-negativ ausfallen.

Daher wird die Blastomerenbiopsie heute nur in Ausnahmefällen eingesetzt. An ihrer Stelle kommt die Methode der Trophektodermbiopsie zum Einsatz, bei der der Embryo bis etwa zum 5. Tag in Kulturflüssigkeit gehalten wird, bis sich die innere (etwa 12 Zellen) und die äußere Zellmasse (etwa 100 Zellen) ausdifferenziert haben (Blastozystenstadium). Aus der äußeren Zellmasse, dem Trophektoderm, werden 6 bis 10 Zellen für die Untersuchung entnommen. In diesem Stadium treten weniger Mosaiken auf und die Zellentnahme gilt als weniger riskant, allerdings kann sich der längere Aufenthalt im Kulturmedium auch nachteilig auf die Entwicklung des Embryos auswirken.

Nicht zur PID gezählt wird die Polkörperdiagnostik, bei der die Polkörper genetisch untersucht werden, die sich im Zuge der Reifung der weiblichen Eizelle an deren Außenseite bilden. In diesem Stadium vor Verschmelzung der

Kerne von Ei- und Samenzelle hat sich noch kein Embryo gebildet, daher fällt die Polkörperdiagnostik nicht unter das ESchG. Die Entnahme der Polkörper wird nicht als riskant angesehen, da sie für die Entwicklung des Embryos nicht wesentlich sind. Allerdings sind mit diesem Verfahren nur Rückschlüsse auf den mütterlichen Chromosomensatz möglich, die Anwendungsmöglichkeiten sind daher begrenzt. Weitere Verfahren der Gewinnung von Zellmaterial, die derzeit noch erprobt werden, sind die Blastozentese (Untersuchung der im Innern der Blastozyste befindlichen Flüssigkeit) sowie die Untersuchung von zellfreier DNA im Kulturmedium des Embryos.

Die *Verfahren der genetischen Untersuchung* unterscheiden sich nach dem Ziel der PID: Für die Untersuchung auf eine bestimmte monogene Erkrankung wird nach der Amplifikation (Vervielfältigung) der relevanten Genabschnitte entweder ein direkter Nachweis der betreffenden Mutation durchgeführt oder es wird ein indirekter Nachweis mithilfe von Mikrosatellitenmarkern angestrebt. In jedem Fall muss das Verfahren in den Testlabors aufwendig vorbereitet werden, was einige Monate dauern kann. Einmal etablierte Testsysteme können – mit Anpassungen – für vergleichbare zukünftige Fälle genutzt werden. Die Ergebnisse können durch Fehler bei der Amplifikation, durch zu wenig DNA-Material oder durch Verunreinigungen verfälscht werden.

Translokationen (Abschnitte eines Chromosoms befinden sich an einer anderen Stelle des Erbguts) oder Aneuploidien (zu wenige bzw. zu viele Chromosomen) können unter Umständen schwerwiegende Schädigungen des Embryos bedingen und zu einer Tot- oder Fehlgeburt führen. Für die Untersuchung auf diese Chromosomenveränderungen kommt das Verfahren der mikroarraybasierten komparativen genomischen Hybridisierung (aCGH) zum Einsatz, bei dem die gesamte embryonale DNA amplifiziert und automatisiert mit einer Kontroll-DNA verglichen wird. Ihr gegenüber hat die – früher eingesetzte – Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung (FISH) an Bedeutung verloren, bei der nur eine begrenzte Anzahl von Chromosomen untersucht wurde und Fehldiagnosen aufgrund der nichtautomatisierten Handhabung des Verfahrens vergleichsweise häufig waren.

In jüngster Zeit gewinnt der Einsatz von Next-Generation-Sequencing-Technologien (NGS-Technologien) an Bedeutung. Bei diesen wird die DNA in einzelne Fragmente zerlegt, die anschließend vervielfältigt und sequenziert werden. Jeder Abschnitt des Genoms wird mehrfach sequenziert. Der zeitliche und technische Aufwand ist geringer als bei anderen Methoden, allerdings sind Investitionen in entsprechende Geräte erforderlich, und der Aufwand der Auswertung ist hoch. Beim NGS werden nicht nur Aneuploidien sichtbar, sondern es können gleichzeitig monogene Erkrankungen und andere Abweichungen auf der Chromosomenebene erkannt werden.

Ein weiteres, noch vergleichsweise junges Verfahren ist das Karyomapping. Dazu werden ererbte Einzelpunktvariationen der DNA des Embryos, die mit

der eigentlich interessierenden genetischen Veränderung gekoppelt sind, mit Referenzmaterial von Eltern und betroffenen Verwandten verglichen. Dabei entfällt die aufwendige Etablierung eines Markersystems, allerdings fallen hohe Investitions- und Verbrauchskosten an. Das Verfahren ermöglicht die gleichzeitige Untersuchung auf vererbte monogene Erkrankungen und Chromosomenanomalien. Sowohl beim Karyomapping als auch beim Einsatz von NGS können sich Nebenbefunde ergeben, also Informationen über genetische Variationen, nach denen nicht in erster Linie gesucht wurde.

Rechtliche Grundlagen der PID in Deutschland

Durch eine Ergänzung des ESchG wurde die PID in Deutschland 2011 explizit geregelt. Die Durchführung ist demnach grundsätzlich verboten, unter zwei Bedingungen aber nicht rechtswidrig: wenn ein »hohes Risiko einer schwerwiegenden Erbkrankheit« besteht oder »zur Feststellung einer schwerwiegenden Schädigung des Embryos ... die mit hoher Wahrscheinlichkeit zu einer Tot- oder Fehlgeburt führen wird« (§ 3a Abs. 2 ESchG). Gleichzeitig müssen weitere Bedingungen erfüllt sein wie die Zustimmung der Frau, die vorherige Aufklärung und Beratung, die Einwilligung einer Ethikkommission und die Durchführung an einem zugelassenen Zentrum nach allgemein anerkanntem Stand der Wissenschaft und Technik. Ziel der Regelung war gemäß der Gesetzesbegründung unter anderem, die gesetzliche Grundlage für eine eng begrenzte Anwendung der PID in Deutschland zu schaffen.

Die institutionellen Rahmenbedingungen werden in der PIDV sowie durch gesetzliche Regelungen auf Landesebene näher bestimmt. An der Verabschiedung der PIDV waren über den Bundesrat auch die Länder beteiligt. Im Vorfeld wurde intensiv die Frage diskutiert, wie eine Ausweitung der Anwendung vermieden werden könnte. Für die Zulassung der Zentren werden in der PIDV hohe Qualitätsanforderungen formuliert. Zuständig sind die jeweiligen Landesbehörden (meist die Ärztekammern, zum Teil Ministerien), es besteht explizit kein Anspruch auf Zulassung. Auch die Einrichtung der PID-Ethikkommissionen erfolgt auf Landesebene, mehrere Länder können gemeinsame Ethikkommissionen einrichten. Die Zusammensetzung sowie der Prüfauftrag der Kommissionen werden durch die PIDV näher geregelt.

Juristische Kritik richtet sich auf die strafrechtliche Verankerung der Regelung. Aufgrund der für das Strafrecht geltenden Prinzipien, die unter anderem eine strikte Auslegung anhand des Wortlauts erfordern, können neue Entwicklungen der PID, die bei der Formulierung des Gesetzes noch nicht berücksichtigt werden konnten, unter Umständen nicht adäquat erfasst werden. Zudem wird auf Interpretationsspielräume und Wertungswidersprüche verwiesen. Über den Geltungsbereich der PID-Regelung und über die Kompetenzen der PID-Ethikkommissionen wird auch vor Gericht verhandelt. In beiden Fragen

sind erste Entscheidungen gefallen: Die Trophektodermbiopsie ist demnach vom ESchG erfasst und damit zustimmungspflichtig, der Beurteilungsspielraum von PID-Ethikkommissionen wurde als nur eingeschränkt durch Gerichte überprüfbar bewertet. Die Entscheidungen sind allerdings noch nicht rechtskräftig (Stand: April 2019).

Erfahrungen mit der Praxis der PID

Zur Praxis der PID in Deutschland liegen bisher nur wenige Erkenntnisse vor. Zum einen werden Daten über die Zahl der Anwendungen nur mit großer zeitlicher Verzögerung veröffentlicht, zum anderen gibt es – über Erfahrungsberichte von einzelnen Zentren hinaus – kaum Studien aus medizinischer Sicht, aus der Sicht Betroffener oder gesellschaftlicher Interessengruppen. Der vorliegende Bericht beruht außer auf der Auswertung von Veröffentlichungen auch auf Interviews mit Mitgliedern von PID-Ethikkommissionen, einem Mitglied einer Selbsthilfeorganisation sowie Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der Geschäftsstellen von PID-Ethikkommissionen und der PID-Zentren.

Der Weg eines Paares zur Durchführung einer PID beginnt typischerweise mit einem anfänglichen Interesse, häufig aufgrund eigener genetischer Erkrankung, und führt dann zu einem PID-Zentrum, bei dem ein interdisziplinäres Team Beratung leistet. Erforderlich ist außerdem ein Antrag bei einer PID-Ethikkommission, anschließend wird die Untersuchung in einem PID-Zentrum durchgeführt.

Informationswege für interessierte Paare

Das Interesse für eine PID entsteht bei Paaren meist aufgrund von Kenntnissen über krankheits- oder behinderungsrelevante Genvarianten bei einem der Partner, beispielsweise aufgrund früherer Schwangerschaften mit Auffälligkeiten oder Fehlgeburt oder aufgrund von Diagnosen bei der Frau oder dem Mann. Die Paare können Informationen über die PID bei humangenetischen oder reproduktionsmedizinischen Zentren, bei Selbsthilfevereinen, in Broschüren oder im Internet finden. Allerdings werden kaum Überblicksinformationen über die in Deutschland etablierten Zentren und den Verfahrensgang angeboten, zudem sind viele Informationen veraltet oder interessegeleitet (z. B. werblicher Art). Auf welche Informationen Paare im Internet stoßen, hängt stark davon ab, über welche Suchbegriffe und mit welchen Vorkenntnissen sie suchen.

Rolle der PID-Zentren

Die 11 in Deutschland zugelassenen PID-Zentren (Stand: April 2019) stellen die Hauptanlaufstellen für alle Interessierten dar. Dabei kooperieren 10 reproduktions-



tionsmedizinische und 19 humangenetische Einrichtungen zum Teil über unterschiedliche Standorte hinweg. Dennoch müssen die Paare ggf. weite Wege zurücklegen. Die Zentren fordern in der Regel detaillierte Informationen von den Paaren an, bevor sich die Beteiligten aus Medizin und Humangenetik zunächst intern abstimmen. Dann wird das Paar zu den reproduktionsmedizinischen, humangenetischen und sozialpsychologischen Aspekten der Behandlung beraten. Die Zentren entscheiden auf Basis der Indikation und der persönlichen Umstände des Paares, aber auch hinsichtlich der eigenen Kapazitäten über die Möglichkeit der Durchführung einer PID. Sie unterstützen das Paar auch beim Antrag bei der PID-Ethikkommission.

Antrag bei der PID-Ethikkommission

Wenn sowohl das Paar als auch das PID-Zentrum der Durchführung einer PID zustimmen, stellt die Frau einen Antrag bei der zuständigen PID-Ethikkommission. In Deutschland gibt es vier aktiv tätige Kommissionen, von denen zwei für jeweils einzelne Bundesländer zuständig sind (Bayern bzw. Nordrhein-Westfalen) und zwei für jeweils einen Zusammenschluss mehrerer Bundesländer. Berlin und Sachsen-Anhalt stellen dabei Ausnahmen dar. In Berlin gibt es zwar eine eigene PID-Ethikkommission, allerdings kein zugelassenes PID-Zentrum. In Sachsen-Anhalt wurde keine PID-Ethikkommission eingerichtet, weil dort bisher kein PID-Zentrum beantragt wurde.

Die acht Mitglieder einer PID-Ethikkommission repräsentieren vier verschiedene medizinische Disziplinen sowie Ethik und Recht, außerdem Organisationen von Patientinnen und Patienten sowie von Menschen mit Behinderungen. Sie prüfen jeden Antrag mit Blick auf die medizinische Indikation gemäß ESchG, wie sie in der Gesetzesbegründung erläutert ist. Soziale Aspekte (wie die familiäre Situation) werden berücksichtigt, wenn allein auf Grundlage der medizinischen Befunde keine Entscheidung getroffen werden kann. Ein Antrag kann nur mit einer Mehrheit von zwei Dritteln der Mitglieder bewilligt werden. Die Entscheidung wird der Antragstellerin nach spätestens 3 Monaten schriftlich mitgeteilt.

Die verschiedenen PID-Ethikkommissionen beurteilen einzelne Indikationen zum Teil unterschiedlich, auch dieselbe Kommission kann bei gleicher Indikation zu unterschiedlichen Bewertungen kommen. Dies kann als Hinweis darauf angesehen werden, dass tatsächlich, wie vorgesehen, der jeweilige Einzelfall geprüft wird. Insgesamt kann es vielfältige Gründe für Unterschiede in der Bewertungspraxis geben. Da die einzelnen Fälle nicht hinreichend bekannt sind, lassen sich Vergleiche nicht ohne Weiteres anstellen. Die Mitglieder der PID-Ethikkommissionen stehen in regelmäßigem Austausch untereinander über ihre Entscheidungspraxis und sind sich der Bedeutung konsistenter Entscheidungen, aber auch der Berücksichtigung des jeweiligen Einzelfalls bewusst.

Durchführung der PID

Nach positivem Bescheid der Ethikkommission kann eine PID durchgeführt werden. Wie viele Untersuchungen in Deutschland erfolgen, lässt sich nach aktuellem Stand nicht ermitteln. Genaue Daten werden zwar jährlich durch das Paul-Ehrlich-Institut erhoben, allerdings nur alle vier Jahre im Rahmen der Berichterstattung der Bundesregierung ausgewertet und veröffentlicht. Das für PID zuständige Konsortium der European Society of Human Reproduction and Embryology (ESHRE) sammelt zwar ebenfalls Daten der deutschen PID-Zentren, veröffentlicht diese allerdings mit einer Verzögerung von einigen Jahren. Da die PID-Praxis in Deutschland noch sehr jung ist, liegen somit noch kaum aussagekräftige Daten vor. Anhand von Veröffentlichungen einzelner PID-Ethikkommissionen sowie von Presseberichten kann für 2018 von unter 350 Anträgen bei den PID-Ethikkommissionen ausgegangen werden, von denen etwa 90 % bewilligt wurden. Die Zahl der durchgeführten Behandlungen dürfte etwas darunter liegen, da zum Teil zeitlich aufwendige Vorbereitungen nötig sind bzw. Paare zwischenzeitlich vom Vorhaben Abstand genommen haben.

Die PID-Zentren erhalten deutlich mehr Anfragen interessierter Paare, als Anträge auf PID bei den Ethikkommissionen eingereicht werden (zwischen zwei- und achtmal mehr, wobei die Erhebung nicht nach einheitlichen Standards erfolgt). Mögliche Faktoren für die Entscheidung eines Paares, eine PID nach anfänglichem Interesse nicht weiter zu verfolgen, sind

- > die Stärke des Kinderwunsches und die Haltung zum Spätabbruch,
- > die Kosten der PID, die nicht von Krankenkassen übernommen werden,
- > das Prüfungsverfahren der PID-Ethikkommission, das als Hürde empfunden wird,
- > die Ungewissheit des Erfolgs in Anbetracht des Aufwands und der Risiken der Behandlung, insbesondere für die Frau.

Als Alternative zu einer PID ist die sogenannte Schwangerschaft auf Probe denkbar, bei der im Verlauf der Schwangerschaft mittels Pränataldiagnostik (PND) der genetische Status des Fötus überprüft wird, oder eine PID-Behandlung im Ausland. Offenbar gibt es in Deutschland auch PID-Behandlungen, die durch die offiziellen Zahlen nicht erfasst sind, weil sie ohne Genehmigung einer Ethikkommission durchgeführt wurden (z. B. vor Inkrafttreten der PIDV).

Die Kosten der PID haben die Paare selbst zu tragen. Das Bundessozialgericht hat die PID in einem Urteil als nicht zu den Krankenbehandlungen im Sinne der gesetzlichen Krankenversicherung zählend und auch nicht unter die Leistungspflicht im Rahmen der künstlichen Befruchtung fallend bewertet. Auch für die Polkörperdiagnostik verneinte das Bundessozialgericht die Leistungspflicht der gesetzlichen Krankenkassen. Daher werden die Kosten nicht erstattet, lediglich eine Teilerstattung ist möglich, wenn zur Indikation einer



PID auch eine Fertilitätsstörung hinzukommt. Für eine PID sind neben den Kosten für die Biopsie und die genetische Untersuchung die Aufwendungen für das IVF-Verfahren und die Gebühren für die PID-Ethikkommission zu zahlen. Die Kosten belaufen sich insgesamt auf 10.000 bis 20.000 Euro. Für die genetische Untersuchung fallen – abhängig von der Indikation – zwischen 3.000 und 5.000 Euro (Translokationen) und 10.000 Euro (monogene Erkrankungen) an, die Gebühren der PID-Ethikkommission belaufen sich je nach Kommission und Aufwand auf 100 bis 3.000 Euro.

Situation in ausgewählten europäischen Ländern

Deutschland gehört zu den Ländern, in denen die PID erst vor relativ kurzer Zeit zugelassen wurde. Noch jünger sind in Europa die Regelungen in der Schweiz, die im September 2017 in Kraft traten, und in Österreich, wo seit Februar 2015 eine PID unter bestimmten Bedingungen zulässig ist. In Großbritannien und den Niederlanden dagegen wurde das Verfahren in den 1990er Jahren entwickelt, entsprechend früh wurden hier auch rechtliche Regelungen eingeführt. EU-weit weisen die Regelungen zur PID eine große Bandbreite auf. Die PID ist mittlerweile in allen Ländern legal durchführbar, wird aber in manchen Ländern (z. B. Italien) besonders restriktiv, in anderen dagegen liberaler gehandhabt (z. B. Belgien, Spanien, Tschechien). Eine Nutzung der PID zur Geschlechtswahl ohne medizinische Indikation ist in der ganzen EU verboten. Ein Aneuploidiescreening, also die routinemäßige Überprüfung von Embryos ohne konkrete medizinische Indikation mit dem Ziel, die Schwangerschaftsrate zu verbessern, ist nur in manchen Ländern erlaubt. Unterschiede der Regulierung bestehen hinsichtlich des Umfangs und der Art der zulässigen Indikationen sowie der Kontrolle der Zentren und der Zuständigkeit für die Regulierung. Auch die Kostenerstattung und die Veröffentlichung von Informationen über die PID und deren Anwendungspraxis werden in den Ländern unterschiedlich geregelt.

In *Österreich* schreibt das Fortpflanzungsmedizingesetz den Umgang mit der PID vor. Der aktuelle Stand von Wissenschaft und Technik ist zudem im Gentechnikbuch abgebildet, das als sogenanntes Soft Law eine flexible Anpassung an Veränderungen ermöglicht. Eine PID ist möglich, wenn zuvor mehr als zwei Versuche, eine Schwangerschaft auf natürlichem Weg oder mithilfe der Fortpflanzungsmedizin zu erreichen, gescheitert sind und die Ursache dafür in einer genetischen Disposition (z. B. Aneuploidie) gesehen wird. Eine PID ist auch möglich, um auf vererbte Mutationen hin zu untersuchen, die zu einer Fehl- oder Totgeburt oder schwerwiegenden Erkrankung des Kindes führen würden. Weniger invasive Methoden wie die Polkörperdiagnostik sind zu bevorzugen. PID-Zentren benötigen eine Zulassung durch das Ministerium für Arbeit, Soziales, Gesundheit und Konsumentenschutz, die die Untersuchungs-

methoden, den Untersuchungsinhalt und -umfang umfasst. 2016 wurden 75 Paare an zwei zugelassenen Zentren behandelt.

In der *Schweiz* liegt die Entscheidung über eine PID bei den Paaren, solange die gesetzlichen Voraussetzungen (Suche nach genetischen Merkmalen, die eine erfolgreiche Schwangerschaft verhindern oder die von den Eltern vererbt wurden und eine schwere Krankheit bedingen) erfüllt sind und eine Beratung erfolgt ist. Ein Aneuploidiescreening ist erlaubt, die Kosten einer PID werden nicht durch die Krankenversicherung übernommen.

In *Frankreich* wurde erstmals 1999 eine Lizenz zur Durchführung einer PID vergeben. Das zugrundeliegende Gesetz sieht eine PID nur in Ausnahmefällen vor, wenn ein Kind mit hoher Wahrscheinlichkeit eine schwerwiegende, nicht heilbare genetische Erkrankung haben wird. Ein Aneuploidiescreening ist nicht erlaubt. Es gibt fünf PID-Zentren, die jeweils unterschiedliche Kompetenzen haben und deren Aktivitäten durch eine eigene Behörde überwacht werden. Eine Erstattung der Kosten durch die Krankenkassen ist möglich. 2015 wurden 513 Embryonentransfers nach einer PID durchgeführt.

In *Großbritannien* regelt der Human Fertilization and Embryology Act im Verbund mit der speziell eingerichteten, weitgehend unabhängigen Human Fertilisation Embryology Authority (HFEA) die Anwendung der PID. Die Diagnose und Selektion von Embryonen vor der Einpflanzung sind grundsätzlich erlaubt und nicht auf bestimmte Indikationen eingeschränkt, allerdings müssen PID-Verfahren durch die HFEA lizenziert werden. Die Behörde hat seit ihrem Bestehen immer weitere neue Indikationen zugelassen (aktuell fast 400), darunter auch genetische Variationen, die eine hohe Wahrscheinlichkeit für Brustkrebs mit sich bringen. Die Kosten der PID werden zum Teil durch das Gesundheitssystem getragen. Aktuell gibt es 22 lizenzierte Zentren; 2016 wurden 712 Behandlungen durchgeführt.

In den *Niederlanden* kooperieren mehrere reproduktionsmedizinische Zentren mit einer zentralen humangenetischen Einrichtung. Auch hier wacht eine eigene Behörde über die Zulässigkeit von Indikationen. Grundsätzlich ist die PID gesetzlich zugelassen, wenn ein Paar ein erhöhtes Risiko hat, Nachkommen mit einer schwerwiegenden Erbkrankheit zu zeugen. Seit einigen Jahren zählen dazu auch bestimmte Krebsarten, die sich nur mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit manifestieren. 2016 wurde bei 539 IVF-Zyklen eine PID durchgeführt, die Zahlen waren in den letzten Jahren stetig angestiegen. Seit 2006 ist eine Erstattung der Kosten möglich.

Die Zahl der PID-Untersuchungen nahm zwischen 2004 und 2014 in allen betrachteten Ländern stetig zu. Allerdings lassen die Datenqualität und die beobachtbaren Schwankungen keine klaren Rückschlüsse auf Entwicklungstrends zu. Der Anteil der PID-Untersuchungen an der Gesamtzahl der IVF-Verfahren ist relativ gering (in den betrachteten Ländern 0,5 bis 0,9%) und über die Jahre vergleichsweise konstant.

Entwicklungstendenzen und Handlungsfelder

Seit der Novellierung des ESchG hat sich die Diskussion über die PID merklich verschoben. Die öffentliche Diskussion ist abgeflaut, inzwischen diskutieren vor allem jene, die unmittelbar mit der Praxis der PID zu tun haben, über medizinische, juristische und ethische Aspekte des Verfahrens. Die Argumente, die bereits die Debatte und Ausformulierung der PID-Regulierung prägten, sind dabei weiterhin präsent.

Welche Entwicklungstendenzen für die Praxis der PID in Deutschland bestehen, lässt sich nur unter Vorbehalt einschätzen, da erst wenig Zeit seit der Implementierung vergangen ist. Wichtige Faktoren, die die weitere Entwicklung beeinflussen, sind insbesondere die rechtliche Rahmensetzung und ihre Interpretation durch Gerichte, PID-Ethikkommissionen und PID-Zentren, die Rahmenbedingungen, wie die Regelung der Kostenübernahme und die zulässigen Indikationen, sowie die Entwicklung neuer Technologien.

Interpretationsspielräume der rechtlichen Regulierung

Die rechtliche Rahmensetzung durch das ESchG war von Beginn an, also seit 1990, umstritten. Die 2011 ergänzte Regelung zur PID resultierte aus einer intensiven Debatte. Der Abstimmung im Bundestag lagen drei interfraktionelle Gesetzesentwürfe zugrunde, die individuelle und gesellschaftliche Interessen unterschiedlich gewichteten. Eine Mehrheit erhielt der Entwurf, der eine PID unter bestimmten, eng definierten Voraussetzungen für zulässig erklärte. Diese Regelung wurde und wird in Hinsicht auf ganz unterschiedliche Aspekte kritisch hinterfragt.

Diskutiert werden grundsätzliche Fragen wie die Regulierung der PID durch ein Strafgesetz, das gegenüber einem möglichen Fortpflanzungsmedizin-gesetz außerhalb des Strafrechts weniger flexibel ausgelegt werden kann. Auch ein Fortpflanzungsmedizin-gesetz müsste allerdings an die technischen Entwicklungen angepasst werden, zudem müsste es über die PID hinaus eine ganze Reihe weiterer Fragen im Bereich der Fortpflanzungsmedizin regeln und wäre daher mit einem hohen Aufwand der Entwicklung und parlamentarischen Abstimmung verbunden. Vorschläge und Ansätze zu einem solchen Gesetz gibt es bereits seit Jahren immer wieder.

Des Weiteren wird die Frage der Zulässigkeit von Einschränkungen der Fortpflanzungsfreiheit diskutiert. Gegen die Position, die Fortpflanzungsfreiheit wird unzulässig eingeschränkt, wird auf die Notwendigkeit des Schutzes des Embryos und auf die Gefahr gesellschaftlicher Diskriminierung hingewiesen. Kontrovers diskutiert wird weiterhin, inwiefern die unterschiedlichen Regelungen zur PID und zur PND einen Wertungswiderspruch darstellen oder ob sie durch die grundlegenden Unterschiede der Verfahren begründet sind. Nicht

zuletzt wird in der Frage, ob die Trophektodermbiopsie überhaupt durch die Regelungen des ESchG erfasst wird, eine abschließende gerichtliche Klärung erwartet.

Stärker auf die praktische Durchführung der PID bezogen ist die Frage der zulässigen Zahl der zu befruchtenden Eizellen. Der Gesetzestext wird von manchen so interpretiert, dass nur drei Eizellen befruchtet werden dürfen – was für eine PID kaum ausreichen würde. In der Praxis herrscht allerdings die Interpretation vor, wonach die Befruchtung von mehr Eizellen zulässig ist. Diese Lesart stützt sich auf die Argumentation, dass nur ein Teil der Embryonen entwicklungsfähig und damit einsetzungsfähig ist.

Die Etablierung der PID in der Praxis führt auch zu der Frage, wie mit Informationen über die zulässigen Indikationen einer PID umgegangen werden soll. Im Gesetzgebungsprozess wurde betont, dass keine Liste von Indikationen erstellt werden soll, um dem jeweiligen Einzelfall gerecht zu werden und um einer möglichen diskriminierenden Wirkung gegenüber Menschen mit Behinderung vorzubeugen. Einzelne PID-Zentren haben allerdings Berichte veröffentlicht, die Rückschlüsse auf die jeweiligen Indikationen bzw. die Entscheidungen der Ethikkommissionen zulassen. Auch Medienberichte sowie Gerichtsurteile tragen dazu bei, dass im Lauf der Zeit ein Überblick über die zulässigen Indikationen entsteht. Die Auswirkungen sind unklar. Eine solche Liste könnte in Richtung einer Liberalisierung wirken, sie könnte aber auch einen begrenzenden Effekt haben, wenn auch Ablehnungen und deren Begründungen stärker diskutiert werden.

Begrenzende Rahmenbedingungen der PID

Die bisherige Inanspruchnahme der PID bewegt sich im Rahmen von wenigen Hundert Anwendungen pro Jahr, die im Zuge des Gesetzgebungsprozesses als voraussichtlicher Bedarf diskutiert worden sind. Für die Zukunft ist gemäß der Einschätzung der Interviewpartnerinnen und -partner nicht mit einer gravierend anderen Lage zu rechnen – zumindest solange sich keiner der prägenden Faktoren ändert.

Ein wichtiger Faktor, der eine Veränderung der Zahl der Anträge bewirken könnte, ist die Regelung der Kostenübernahme durch die Krankenkassen. Die hohen Kosten einer PID werden als ein Grund für die Unterschiede zwischen der Zahl der Anfragen bei PID-Zentren und der Anträge bei PID-Ethikkommissionen angeführt. Daneben stellen die Ungewissheit und der Aufwand des Genehmigungsverfahrens wie auch der Behandlung selbst eingrenzende Faktoren dar. Nachdem das Bundessozialgericht eine Erstattungspflicht der (gesetzlichen) Krankenkassen verneint hat, könnte eine Änderung der Kostenregelung nur durch Änderungen in der Sozialgesetzgebung erfolgen.

Ein weiterer wichtiger Faktor ist der Umfang der zulässigen Indikationen. Eine diesbezügliche Ausweitung dürfte eine Steigerung der Zahl der Behandlungen nach sich ziehen. In vielen Ländern wurde das Indikationsspektrum nach einer zunächst eingeschränkten Zulassung der PID ausgeweitet. In Deutschland wird derzeit an den PID-Zentren über die Bewertung von spätmanifestierenden Erkrankungen sowie von genetischen Variationen, die mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit von Brustkrebs assoziiert sind, diskutiert. Es kann nicht vorhergesagt werden, ob entsprechende Anträge von den PID-Ethikkommissionen bewilligt werden würden und ob ein positiver Entscheid ggf. Auswirkungen auf andere PID-Zentren und Ethikkommissionen hätte.

Eine besondere Frage stellen in diesem Zusammenhang Untersuchungen auf Aneuploidien dar, die im Ausland als allgemeines Screening (im Sinne eines Angebots für alle IVF-Behandlungen) zur Verbesserung der Geburtenrate eingesetzt werden. In Deutschland können solche Untersuchungen nicht als Screening durchgeführt werden, wohl aber in einzelnen Fällen, sofern eine Ethikkommission zustimmt. Gegenüber einem allgemeinen Screening werden aus juristischer wie auch medizinischer Sicht Einwände vorgebracht: Eine Ausweitung auf ein Aneuploidiescreening wäre nicht konform mit dem Ziel einer Begrenzung der Anwendung der PID, zudem gilt der medizinische Nutzen für die Verbesserung des Erfolgs einer IVF-Behandlung als fraglich.

Neue technologische Möglichkeiten

Technologische Entwicklungen im Bereich der Fortpflanzungsmedizin und genetischen Diagnose können die Praxis der PID grundlegend beeinflussen. Das *Next-Generation-Sequencing* spielt in diesem Zusammenhang eine wichtige Rolle. Bei ihm wird das ganze Genom durch Sequenzieretechniken in den Blick genommen. Auf diese Weise entfällt die Trennung der Untersuchung auf monogene Erkrankungen und auf Chromosomenanomalien, da beide im Rahmen einer Untersuchung und in relativ kurzer Zeit durchgeführt werden können. Dabei ergeben sich allerdings auch verstärkt Nebenbefunde, deren Handhabung eine Klärung erfordert. Aktuell ist NGS noch nicht weit verbreitet, es wird allerdings erwartet, dass seine Bedeutung in Zukunft wächst.

Präkonzeptionelle Tests, also genetische Tests vor Etablierung einer Schwangerschaft, erlauben wie die PID eine Abschätzung der Risiken einer Weitergabe von genetischen Veränderungen an den Nachwuchs. Als reines Testverfahren erfordern sie allerdings zusätzliche Maßnahmen, sofern ein ungewünschter Befund festgestellt wird, z. B. die Durchführung einer PID oder einer PND mit ggf. anschließendem Schwangerschaftsabbruch. *Genome Editing an Embryonen*, also direkte Eingriffe in das Erbgut von Embryonen, werden zuweilen als zukünftige Therapiemöglichkeit diskutiert, nachdem Erwartungen genährt wurden, dass das Verfahren in absehbarer Zeit praktisch eingesetzt

werden könnte. Die Präzision und Sicherheit solcher Eingriffe ist allerdings auf absehbare Zeit nicht ausreichend hoch, daher sind entsprechende Behandlungen nur in Kombination mit einer PID und Selektion derjenigen Embryonen denkbar, bei denen der Eingriff erfolgreich war. Ein weiteres in Zukunft möglicherweise verfügbares Verfahren ist die *Umwandlung menschlicher Stammzellen in Gameten*, also Ei- oder Samenzellen. Dieses Verfahren, in Verbindung mit genetischen Tests bzw. Eingriffen, könnte die Fortpflanzungsmedizin grundlegend verändern, indem beispielsweise Hautzellen ggf. wahlweise zu Ei- oder Samenzellen umgewandelt werden könnten. Bisher sind allerdings nur erste Experimente erfolgt, die weitere Entwicklung ist nicht absehbar.

Handlungsfelder: wissenschaftliche Beobachtung und rechtliche Regulierung

Gut 3 Jahre nach Inkrafttreten der PIDV kennzeichnen weiterhin viele Veränderungen die Praxis der PID in Deutschland. In einigen Bundesländern haben sich PID-Zentren etabliert, der Kreis der mit ihnen kooperierenden Partner erweitert sich noch immer. Die Zahl der Anträge bei den PID-Ethikkommissionen ist in den letzten Jahren gestiegen, sie bleibt allerdings bislang im Rahmen der im Gesetzgebungsprozess formulierten Einschätzungen. Auch die Verfahren und technischen Möglichkeiten der PID entwickeln sich fortwährend weiter – genauso wie die Diskussion unter Fachleuten über deren Einsatzbereiche. Die rechtliche Situation ist zwar durch Stabilität gekennzeichnet, doch die Regelungen müssen sich gegenüber den Herausforderungen durch unterschiedliche Interessen bewähren.

Eine übergreifende Handlungsoption besteht darin, *die Entwicklungen weiterhin genau zu beobachten*. Dazu sind aktuelle, detaillierte und öffentlich verfügbare Daten zur Anwendung der PID notwendig, die über die bisherige Veröffentlichungspraxis von ESHRE und Bundesregierung hinaus Möglichkeiten der Beobachtung für das Parlament und die (Zivil-)Gesellschaft schaffen. Die Entstehung einer Indikationenliste sollte dabei aber vermieden werden. Eine Auswertung und Bewertung dieser Daten, wie sie im ersten Bericht der Bundesregierung von 2015 enthalten war, erscheint wünschenswert.

In Ergänzung dazu besteht ein *Bedarf an Studien* zu den Gründen, aus denen sich Paare für eine PID interessieren, zur Qualität der verfügbaren Informationen und der Beratung und zu den Erfahrungen mit einer PID. Angesichts der nicht immer zufriedenstellenden Qualität der bisher für interessierte Paare verfügbaren Informationen erscheint es sinnvoll, das Angebot geprüfter, unabhängiger Informationen auszubauen. Außerdem verdeutlicht die Diskussion um das Aneuploidiescreening, dass Studien zu Qualitätskriterien der PID sowie damit zusammenhängender Verfahren ein Desiderat darstellen.

Aktuell besteht kein akuter Handlungsdruck in Bezug auf eine *Änderung der gesetzlichen Regulierung der PID*. Die bestehende Regelung erweist sich



bisher als tragfähig. Es erscheint allerdings geraten, die schnell fortschreitende Entwicklung der Fortpflanzungsmedizin und genetischen Diagnostik und Therapie weiter zu beobachten und ggf. gesetzgeberisch zu reagieren, um den Ausgleich zwischen medizinischen Möglichkeiten und ethischen Erwägungen sicherzustellen. Die Situation könnte sich ändern, wenn Gerichte – wie 2010 der BGH – zu einer Neuinterpretation des ESchG kommen sollten. Auch falls aufgrund anderweitiger Entwicklungen der Reproduktionsmedizin ein Fortpflanzungsmedizingesetz erarbeitet werden sollte, würden die allfälligen Diskussionen auch die PID betreffen. Nicht zuletzt würde eine Änderung der Regelung zur Kostenübernahme eine Gesetzesinitiative erfordern.

Schließlich lässt es die grundlegende Bedeutung der mit der Präimplantationsdiagnostik auf gesellschaftlicher Ebene einhergehenden Implikationen ratsam erscheinen, die Diskussion über diese Auswirkungen nicht allein spezialisierten Kreisen der Medizin oder Rechtswissenschaft zu überlassen, sondern diese immer wieder auch in der politischen Debatte zu thematisieren. Eine Gelegenheit für den Deutschen Bundestag könnte die Vorlage des nächsten Berichts der Bundesregierung über die Erfahrungen mit der Präimplantationsdiagnostik bieten, der für Ende 2019 zu erwarten ist.



**BÜRO FÜR TECHNIKFOLGEN-ABSCHÄTZUNG
BEIM DEUTSCHEN BUNDESTAG**

Karlsruher Institut für Technologie

Neue Schönhauser Straße 10
10178 Berlin

Tel.: +49 30 28491-0

E-Mail: buero@tab-beim-bundestag.de

Web: www.tab-beim-bundestag.de

Twitter: @TABundestag