

## I. EINFÜHRENDE INFORMATIONEN FÜR DIE PATIENTEN

Unsere persönlichen oder familiären Vorgeschichten deuten darauf hin, dass ein Risiko besteht, eine erbliche Erkrankung oder schwerwiegende chromosomale Veränderung an unsere Nachkommen weitergeben zu können. Aus diesem Grund hat uns das medizinische Team, welches uns betreut, empfohlen, unsere Präembryonen dem präimplantationsgenetischen Programm zu unterziehen, um diese Risiken erheblich zu reduzieren.

Uns wurde mitgeteilt, dass das Risiko für diese genetische Erkrankung/chromosomale Veränderung durch eine genetische Analyse unserer durch In-vitro-Fertilisation erzeugten Präembryonen/Embryonen<sup>1</sup> reduziert werden kann. Außerdem wurden uns die diagnostischen Verfahren und Methoden erläutert, die zur Analyse der Präembryonen verwendet werden können, sowie die Erfolgsaussichten und die Einschränkungen und Risiken dieser Art von Tests.

## II. WORIN BESTEHT DER PRÄIMPLANTATIONSGENETIKTEST (PGT)

Der Präimplantationsgenetiktest (PGT) ist eine Art von genetischer Analyse, die am Präembryo vor seiner Implantation in die Gebärmutter durchgeführt wird. Der PGT wird bei Patienten durchgeführt, bei denen ein Risiko besteht, chromosomale oder genetische Veränderungen auf die Nachkommen zu übertragen, um die Möglichkeit der Auswahl von Präembryonen ohne solche Veränderungen für die Übertragung in die Gebärmutter zu verbessern.

Die PGT-Technik setzt sich aus folgenden Komponenten zusammen:

- A. Vor-PGT-Studien, falls erforderlich
- B. In-vitro-Fertilisation
- C. Biopsie von Präembryonzellen mittels Mikromanipulation
- D. Genetische Diagnostiktechniken (mit molekulargenetischen Methoden)
- E. Präembryotransfer

## III. WANN WIRD DER PGT EMPFOHLEN?

Diese Technik wird zur Erkennung von Präembryonen empfohlen, die schwere erbliche Krankheiten, strukturelle oder numerische chromosomale Veränderungen aufweisen, die einen signifikanten Einfluss auf die Lebensqualität und/oder Lebenserwartung des zukünftigen Neugeborenen sowie auf die Implantation des betreffenden Präembryos haben könnten.

## IV. VORGEHENSWEISE

- A. Vorphase (Pre-PGT).** In dieser Phase werden bei Patienten mit genetischer Veränderung genetische Charakterisierungstests für die zu diagnostizierenden genetischen Veränderungen durchgeführt, um vor der Anwendung des PGT so viele Informationen wie möglich zu erhalten, falls erforderlich.
- B. Gewinnung von Präembryonen.** Das Ziel dieses Schrittes ist es, die Präembryonen zu gewinnen, die analysiert werden sollen. Hierzu werden assistierte Reproduktionstechniken in vitro verwendet. Dies ist auch dann erforderlich, wenn die Patienten keine reproduktiven Anomalien aufweisen, da zu diesem frühen Entwicklungsstadium keine andere Form der Präembryonengewinnung erlaubt ist. In einigen Fällen, wenn nicht analysierte, kryokonservierte (vitriifizierte) Präembryonen aus vorherigen Zyklen vorhanden sind, kann es erforderlich sein, sie für die Analyse zu verwenden. In solchen Fällen müssen die Präembryonen vor der Biopsie aufgetaut (devitriifiziert) und ihre Vitalität bestätigt werden.
- C. Präembryobiopsie.** Die Biopsie wird in der Regel am fünften, sechsten oder siebten Tag nach der Befruchtung durchgeführt, wenn der Präembryo im Blastozystenstadium ist. Die Präembryobiopsie ist ein Verfahren, bei dem etwa fünf Zellen aus dem Trophoblasten des Präembryos entnommen werden. Wie bereits erwähnt, kann die Biopsie an Präembryonen aus dem aktuellen IVF-Zyklus oder an kryokonservierten Präembryonen aus vorherigen Zyklen durchgeführt werden. Nach der Biopsie werden die Präembryonen bis zum Erhalt des Analyseergebnisses vitriifiziert.
- D. Genetische Diagnose.** Die aus der Biopsie gewonnenen Zellen werden einer genetischen Untersuchung unterzogen. Je nach klinischer Indikation können verschiedene Analysestrategien im PGT verfolgt werden oder sogar eine Kombination davon. Diese werden nachfolgend kurz erläutert:

### Präimplantationsgenetische Diagnose von Aneuploidien (PGT-A)

Bei Patienten mit Indikation zur Analyse numerischer chromosomaler Veränderungen wird die PGT-A (Präimplantationsgenetiktest für Aneuploidien) angewendet. Diese Technik ermöglicht es, die Anzahl der Kopien jedes der 23 Chromosomenpaare in den Proben der Präembryonen zu bestimmen und sowohl Präembryonen ohne chromosomale Aneuploidie (keine Veränderung in der Chromosomenzahl) als auch Präembryonen mit Aneuploidie (Veränderung in der Chromosomenzahl) zu identifizieren. Es wurde gezeigt, dass der PGT-A alle

<sup>1</sup> In Ländern wie Spanien bezeichnet der Gesetzgeber In-vitro-Embryonen, die weniger als 14 Tage entwickelt sind, als "Präembryonen", während in anderen Ländern die Gesetzgebung sie ab dem Zeitpunkt der Befruchtung als "Embryonen" definiert, ohne diese Unterscheidung zu treffen. Für die Zwecke der Präimplantationsdiagnostik gibt es keinen Unterschied, da die Biopsie zur Entnahme der Probe zwischen dem 5 und 7 Tag nach der Befruchtung stattfindet.

Aneuploidien der gesamten Chromosomen und bestimmte segmentale Aneuploidien erkennt. Darüber hinaus können auch einige Anomalien mit einem vollständigen Satz von 23 zusätzlichen oder fehlenden Chromosomen (Triploidie oder Haploidie) erkannt werden. Der PGT-A wird unter Verwendung einer Methode namens NGS (Next Generation Sequencing) durchgeführt, mit der PGTseq-Plattform. Die embryonale Biopsie wird im Blastozystenstadium durchgeführt.

Manchmal ist eine kombinierte Analyse einer monogenen Krankheit und Aneuploidien erforderlich. In solchen Fällen wird eine Blastozystenbiopsie durchgeführt, und auf derselben Biopsie können beide Arten von Analysen durchgeführt werden.

#### Präimplantationsgenetische Diagnose von strukturellen chromosomalen Veränderungen (PGT-SR)

Bei Patienten, bei denen eine strukturelle chromosomale Veränderung wie Translokationen oder Chromosomeninversionen vorliegt, wird der PGT-SR (Präimplantationsgenetiktest für strukturelle Reorganisationen) eingesetzt, um Präembryonen zu identifizieren, die negativ/ausgeglichen bezüglich der betroffenen Chromosomenstücke der Reorganisation sind. Die embryonale Biopsie wird im Blastozystenstadium durchgeführt. Wie beim PGT-A wird auch der PGT-SR mittels NGS und der PGTseq-Plattform durchgeführt.

Die Anzahl der Kopien der übrigen Chromosomen, die nicht von der strukturellen Veränderung betroffen sind, wird ebenfalls analysiert. Das bedeutet, dass neben den Chromosomen, die von der strukturellen Veränderung betroffen sind, auch der Rest des Chromosomensatzes auf Aneuploidien untersucht wird.

#### Präimplantationsgenetische Diagnose von monogenen Krankheiten (PGT-M)

Bei Patienten mit einer Indikation für eine monogene Krankheit wird der PGT-M (Präimplantationsgenetiktest für monogene Krankheiten) eingesetzt. Der PGT-M ist eine molekulardiagnostische Technik, die es ermöglicht, genetisch normale Präembryonen in Bezug auf die spezifische Variante und das analysierte Gen zu identifizieren. Dadurch können sie von denen unterschieden werden, die die genetische Veränderung, die mit der monogenen Krankheit assoziiert ist, geerbt haben. Der PGT-M wird entweder mit der PGTseq-Methode oder alternativ mit Karyomapping zusammen mit der Untersuchung der familiären Mutationen durchgeführt, sofern möglich. Die embryonale Biopsie wird im Blastozystenstadium durchgeführt. Die PGT-A-Chromosomenanalyse wird zusätzlich zum PGT-M durchgeführt und dient dazu, Embryonen zu identifizieren, die eine falsche Anzahl von Chromosomen in ihren Zellen haben.

**E. Präembryo-Transfer.** Das medizinische Team des Zentrums wird nach Berücksichtigung der chromosomalen oder genetischen Zusammensetzung und der Lebensfähigkeit der Präembryonen entscheiden, welche Präembryonen der Patientin übertragen werden sollen.

## V. RESULTATE

Die Ergebnisse der genetischen Tests und Untersuchungen sollten im Zusammenhang mit zusätzlichen Laborergebnissen, Familienanamnese und anderen klinischen Befunden interpretiert werden. Es wird empfohlen, genetische Beratung in Anspruch zu nehmen, um die Auswirkungen der Testergebnisse zu besprechen.

Trotz der hohen Zuverlässigkeit des PGT hat diese Technik ihre Grenzen. Daher ist bei jeder Schwangerschaft, die nach einem PGT eintritt, eine bestätigende pränatale Untersuchung angezeigt, da der PGT-Test nicht als Ersatz für eine pränatale Untersuchung angesehen werden sollte.. Es wird empfohlen, diesen Punkt im Falle einer laufenden Schwangerschaft mit Ihrem Team für Mutterschafts- und Fetalmedizin zu besprechen.

Die Gesamteffizienz des PGT hängt einerseits von der Anzahl der verfügbaren Präembryonen, ihrem Entwicklungsgrad und der Effektivität der verwendeten zytogenetischen oder molekularen Diagnosemethode ab. Darüber hinaus wird das endgültige Ergebnis bei der Anwendung des PGT zur Erkennung einer monogenen Krankheit durch den Vererbungstyp des Gens (rezessiv oder dominant) und die Anzahl der gesunden Präembryonen am Ende des Prozesses beeinflusst.

Im Allgemeinen liegt die durchschnittliche Schwangerschaftsrate nach der Embryotransfer bei PGT-Behandlungen zwischen 50% und 60%. Diese Raten hängen weitgehend vom Alter der Patientin, der Embryonenqualität und den zugrunde liegenden Ursachen ab, die zur Behandlungsindikation geführt haben. Die verschiedenen PGT-Techniken werden seit mehr als 25 Jahren angewendet und es wurden in der Literatur keine mit ihrer Anwendung verbundenen Anomalien beschrieben, was auf die Sicherheit des Verfahrens hindeutet.

Die möglichen Ergebnisse bei PGT-A umfassen:

- **Negativ:** Bedeutet, dass in der Probe keine chromosomale Aneuploidie mit vollständigen Verlusten oder Zuwächsen ganzer Chromosomen oder von Chromosomenfragmenten (segmentale Aneuploidie) festgestellt wurde..
- **Positiv für vollständige chromosomale Aneuploidie:** Bedeutet, dass in der Probe mindestens eine vollständige chromosomale Aneuploidie (Verlust oder Zunahme ganzer Chromosomen) festgestellt wurde. Ein positives Ergebnis kann auch bedeuten, dass in der Probe eine Haploidie oder Triploidie festgestellt wurde. Einzelheiten zu den festgestellten Anomalien/Abnormalitäten sind in der Ergebnistabelle enthalten. Bei diesen Embryonen besteht ein hohes Risiko einer fehlgeschlagenen Implantation, einer Fehlgeburt oder der Geburt eines chromosomal abnormalen Kindes.
- **Positiv für vollständige segmentale Aneuploidie:** bedeutet, dass in der Probe ein Verlust oder eine Zunahme eines oder mehrerer Chromosomenfragmente festgestellt wurde. Einzelheiten zu der/den festgestellten spezifischen Anomalie(n) sind in der Ergebnistabelle enthalten. Die Bedeutung einer segmentalen Aneuploidie ist nicht vollständig geklärt. Studien deuten darauf hin, dass bei der Übertragung von Embryonen mit einer segmentalen Aneuploidie die Chance auf eine Einnistung und eine Lebendgeburt

geringer ist. Einige Studien haben jedoch auch gezeigt, dass einige Embryonen mit segmentaler Aneuploidie zu einer Schwangerschaft und einem chromosomal normalen Fötus führen können. Die Wahrscheinlichkeit, dass eine segmentale Aneuploidie im Fötus vorhanden ist, ist derzeit nicht bekannt und kann anhand einer Trophektoderm-Biopsieprobe nicht vorhergesagt werden (Girardi et al., 2020 PMID: 32220293). In einer internen Studie, in der Embryonen mehrfach biopsiert wurden, konnte eine segmentale Aneuploidie, die in einer ersten Biopsieprobe festgestellt worden war, auch in 50 % der erneuten Biopsieproben nachgewiesen werden (Kim et al., PMID: 34980428).

- **Kein Ergebnis:** Bedeutet, dass der Test kein Ergebnis liefern konnte. Es gibt mehrere mögliche Gründe dafür, dass eine Probe kein Ergebnis liefert, z. B. das Vorhandensein von Verunreinigungen, ein Amplifikationsfehler oder eine suboptimale Qualität der DNA in der biopsierten Probe, was zu minderwertigen PGT-A-Ergebnissen führt, die nicht zuverlässig interpretiert werden können. Der chromosomale Status von Embryonen ohne Ergebnis ist unbekannt. Eine erneute Biopsie wird empfohlen, sofern die Qualität der Embryonen dies zulässt, um Informationen über den Chromosomenstatus dieser Embryonen zu erhalten.

### Die möglichen Ergebnisse bei PGT-SR umfassen:

- **Negativ/ausgeglichen:** Präembryonen, bei denen eine normale Anzahl von Chromosomen (46,XX oder 46,XY) oder eine ausgeglichene chromosomale Umordnung in der Biopsieprobe vorhergesagt wird (da die verwendete Technologie diese beiden Zustände nicht unterscheiden kann)
- **Positiv:** Präembryonen, bei denen eine abnormale Anzahl von Chromosomen in der Biopsieprobe vorhergesagt wird. Dies sind Präembryonen, bei denen ein hohes Risiko für chromosomale Anomalien festgestellt wurde.
- **Positiv/Unausgeglichen:** Präembryo, der die strukturelle chromosomale Veränderung unausgeglichen geerbt hat. Bei diesen Präembryonen werden Gewinne und/oder Verluste von chromosomalen Fragmenten identifiziert, die mit der strukturellen Veränderung verbunden sind, von der der/die Patient/in betroffen ist.
- **Kein Ergebnis:** Dies bezieht sich auf eine fehlgeschlagene DNA-Amplifikation oder nicht aussagekräftige Ergebnisse. In solchen Fällen wird eine erneute Biopsie empfohlen, um eine weitere Probe zur Analyse zu senden, sofern die Qualität des Präembryos dies zulässt.

### Die möglichen Ergebnisse bei PGT-M umfassen:

- **Negativ:** Präembryonen, von denen erwartet wird, dass sie die genetische Veränderung, die mit der monogenen Erkrankung verbunden ist, nicht geerbt haben. Es wurden auch keine chromosomalen Abnormalitäten festgestellt.
- **Positiv:** Präembryonen, von denen erwartet wird, dass sie die genetische Veränderung, die mit der monogenen Erkrankung verbunden ist, geerbt haben. In diese Kategorie fallen auch Embryonen mit chromosomalen Anomalien.
- **Träger:** Präembryonen, von denen erwartet wird, dass sie gesunde Träger der untersuchten monogenen Erkrankung sind. Dies gilt für autosomal rezessive und X-chromosomal rezessive Erkrankungen. Es wurden auch keine chromosomalen Abnormalitäten festgestellt.
- **Kein Ergebnis:** Dies bezieht sich auf einen Fehler bei der DNA-Amplifikation oder nicht aussagekräftige Ergebnisse. In solchen Fällen wird eine erneute Biopsie empfohlen, um eine weitere Probe für die Analyse zu entnehmen, sofern die Qualität des Präembryos dies zulässt.
- **Nicht aussagekräftig:** Zeigt an, dass der Genotyp des getesteten Embryos nicht schlüssig war. Ein Rekombinationsereignis, das zwischen dem mutierten Gen und den damit verbundenen Polymorphismen auftritt, kann zu einem nicht eindeutigen PGT-M-Ergebnis führen und die Testgenauigkeit beeinträchtigen. Der genetische Status eines Embryos mit einem nicht aussagekräftigen Ergebnis bleibt unbekannt. Eine erneute Biopsie wird in solchen Fällen nicht empfohlen.

## VI. EINSCHRÄNKUNGEN DES PGT. SOGENANNT "NICHT INFORMATIV" PRÄEMBRYONE. NEBENBEFUNDE

### Gemeinsame Einschränkungen aller PGT-Tests (PGT-A, PGT-SR, PGT-M)

Es ist entscheidend, ungeschützten Geschlechtsverkehr ab 15 Tage vor der Eizellentnahme bis nach dem Schwangerschaftstest zu vermeiden, der etwa zwei Wochen nach dem Embryotransfer in die Gebärmutter durchgeführt wird. Geschlechtsverkehr innerhalb dieses Zeitraums könnte zu einer natürlichen Schwangerschaft führen, bei der ein nicht getesteter Embryo involviert ist, was jegliches PGT-Ergebnis ungültig machen würde.

Das PGT minimiert die Möglichkeit, Embryonen mit der untersuchten chromosomalen und/oder genetischen Veränderung zu übertragen. Wie bei jeder diagnostischen medizinischen Technik besteht ein gewisser Spielraum für Fehler bei der Untersuchung, der beim PGT auf eine theoretische Fehlermöglichkeit von 1-2% im genetischen Status des Präembryos geschätzt wird. Daher ist bei jeder Schwangerschaft, die nach einem PGT festgestellt wird, eine bestätigende pränatale Untersuchung angezeigt, da der PGT-Test nicht als Ersatz für eine pränatale Untersuchung angesehen werden sollte. Es wird empfohlen, diesen Punkt im Falle einer sich entwickelnden Schwangerschaft mit Ihrem Team für mütterlich-fetale Medizin zu besprechen.

Obwohl es sehr unwahrscheinlich ist, besteht die Möglichkeit, dass eine Biopsieprobe in der Klinik, beim Transport oder im Labor verloren geht oder beschädigt wird. In solchen Fällen kann kein Ergebnisbericht erstellt werden und es ist eine neue Embryobiopsie erforderlich, sofern die Qualität des Präembryos dies zulässt.

Wie bei jeder anderen Labortechnik kann das PGT von Fehlern betroffen sein, die das erzielte Ergebnis beeinträchtigen können. Die häufigsten Quellen solcher Fehler sind menschliche Fehler bei der Probenentnahme und -verarbeitung, Fehler in den Laborgeräten und -materialien, Kontamination der Proben durch andere Zellen oder externes genetisches Material sowie die Nichteinhaltung der voranalytischen Bedingungen, die die Gültigkeit der erzielten Ergebnisse gewährleisten sollen.

Das PGT bietet keine Garantie für eine Schwangerschaft oder ein gesundes Kind (frei von allen genetischen oder nicht-genetischen Defekten).

Da das PGT nicht alle Arten von chromosomalen oder genetischen Anomalien analysiert, kann es die Möglichkeit nicht ausschließen, dass ein Embryo andere genetische Anomalien und/oder angeborene Defekte haben kann. In der allgemeinen Bevölkerung besteht ein Risiko von 3-5%, dass ein Kind aufgrund genetischer und/oder nicht-genetischer Ursachen mit einem angeborenen Defekt oder geistiger Behinderung geboren wird. Die Verwendung von PGT verringert dieses Risiko nicht.

Es besteht die Möglichkeit, dass kein Ergebnis aus einer Biopsieprobe erhalten werden kann, was als "kein Ergebnis" klassifiziert wird. Dies kann auftreten, wenn die aus dem Embryo entnommenen Zellen degradierte DNA enthalten sowie aufgrund anderer technischer Einschränkungen. Dies betrifft normalerweise weniger als 5% der Proben. Wenn das endgültige Ergebnis "kein Ergebnis" ist, wird Ihnen das medizinische Team raten, die Präembryonen nicht in die Gebärmutter zu übertragen. In solchen Fällen wird eine erneute Biopsie des Präembryos empfohlen, sofern dessen Qualität dies zulässt.

Die Ergebnisse des PGT können eine Zwischenanzahl von Chromosomen zeigen, was auch als "mosaikartige Embryonen" bezeichnet wird. Mosaikismus bezieht sich auf eine Kombination von chromosomal normalen und abnormen Zellen in einer einzigen Biopsieprobe des Präembryos. Biopsien von Embryonen in dieser Kategorie weisen mindestens ein vollständiges Chromosom oder ein Segment eines Chromosoms auf, das in den Mosaikbereich fällt. Juno Genetics berichtet nicht routinemäßig über das Vorhandensein von Mosaikismus in einer Biopsie. Nach dem aktuellen wissenschaftlichen Kenntnisstand haben diese Embryonen die gleiche Implantationsfähigkeit und Fähigkeit, ein lebendes Neugeborenes zu erzeugen, wie ein Embryo ohne Mosaikismus. Es handelt sich daher um einen sekundären Befund mit ungewisser Bedeutung. In jedem Fall trifft das medizinische Team die Entscheidung, ob Mosaikismus gemeldet werden soll, und bittet Juno Genetics, über mosaikartige Präembryonen zu berichten.

In jedem Fall liegt die endgültige klinische Empfehlung bezüglich der Auswahl der Präembryonen, die in die Gebärmutter übertragen werden sollen, beim medizinischen Team.

## Gemeinsame Einschränkungen der Tests PGT-A und PGT-SR

Dieser Test sucht nicht nach genetischen oder nicht genetischen vererbten Zuständen in den familiären Vorgeschichten einer Person.

Bei PGTseq-A und PGTseq-SR werden die 23 Chromosomenpaare analysiert und die meisten Anomalien in der Anzahl der Kopien oder dem Verlust eines vollständigen Satzes von Chromosomen (komplette Haploidie) erkannt, obwohl bestimmte Arten von Anomalien nicht erkannt werden können, wie einige Formen von Polyploidien (z. B. Tetraploidien wie 92,XXXX).

Eine weitere Klasse von Anomalien, die möglicherweise nicht erkannt werden können, sind Verluste oder Duplikationen kleiner Chromosomenfragmente, sogenannte segmentale Anomalien. Im Allgemeinen werden segmentale Aneuploidien unter 3 Mb nicht erkannt, jedoch variieren die Nachweisgrenzen für segmentale Aneuploidien je nach Chromosom und Qualität des embryonalen Probenmaterials. Die Wahrscheinlichkeit, dass eine segmentale Aneuploidie beim Fötus vorliegt, kann nicht vorhergesagt werden.

Es ist nicht möglich, die Erkennung uniparentaler Disomien zu garantieren, bei denen beide Chromosomensätze von einem Elternteil stammen anstatt von einem Elternteil und einem Elternteil.

Die bei PGT verwendete Plattform (PGTseq) wurde mit Proben von Embryonen validiert, die durch intrazytoplasmatische Spermieninjektion (ICSI) erzeugt wurden. Die Verwendung konventioneller Insemination kann das Risiko einer Kontamination durch mütterliche oder väterliche Quellen erhöhen. Wenn eine unerkannte Kontamination vorliegt, kann dies zu einem falsch negativen oder falsch positiven Ergebnis führen.

Die PGTseq-Plattform kann nicht alle segmentalen Aneuploidien oder Copy Number Variants (CNV) erkennen. Ein "Negatives" Ergebnis schließt das Risiko einer segmentalen Aneuploidie nicht aus. Es wird empfohlen, dass Patienten sich mit einem genetischen Berater treffen und die Möglichkeit einer bestätigenden präimplantation Diagnose in Betracht ziehen. Die meisten präimplantation und postnatal identifizierten CNVs werden von PGT-A nicht erkannt, da sie unterhalb der Nachweisgrenze liegen.

Die Breakpoints segmentaler Aneuploidien sind mit PGTseq nicht präzise. Es ist möglich, dass das gelöschte/duplizierte Chromosomensegment kleiner oder größer ist als im PGT-A- und PGT-SR-Bericht angegeben. Aufgrund dieser Einschränkung bewertet Juno Genetics nicht die klinische Bedeutung der segmentalen Aneuploidie.

Gelegentlich können die Ergebnisse von PGT-A und SR auf eine chromosomale Anomalie eines Elternteils hinweisen, wie eine elterliche chromosomale Umordnung oder zusätzliches/fehlendes chromosomales Material. Ein solches Ergebnis wird als zufälliger Befund betrachtet. Wenn die Ergebnisse auf eine chromosomale Anomalie der Eltern hinweisen, werden diese den Patienten mitgeteilt. In solchen Fällen können zusätzliche genetische Tests erforderlich sein.

## Spezifische Einschränkungen des Tests PGT-SR

Obwohl Verluste und Duplikationen von Chromosomenfragmenten in der Regel in Präembryonen erkannt werden können, ist es nicht möglich, Präembryonen zu unterscheiden, die eine ausgewogene Form der Umordnung aufweisen (die gleiche Situation wie der Elternteil, der die Umordnung trägt), von solchen mit einem vollständig normalen Satz von Chromosomen. Dies liegt daran, dass in diesen beiden Situationen die Menge des chromosomalen Materials gleich ist.

Die Genauigkeit von PGT-SR hängt von den genetischen Informationen ab, die Juno Genetics in den medizinischen Aufzeichnungen und den Berichten früher durchgeführter genetischer Tests zur Verfügung gestellt werden. Die bereitgestellten Informationen werden von Juno Genetics bewertet, um festzustellen, ob die PGTseq-SR-Methode unausgeglichene Produkte der Umordnung erkennen kann. Falsche Definitionen der chromosomalen breakpoints und/oder Fehler in den bereitgestellten familiären Vorgeschichten können die Fähigkeit des PGT-SR-Tests beeinträchtigen, unausgeglichene Produkte von Umordnungen zu erkennen.

PGTseq-SR wird nur in der Lage sein, unausgeglichene Produkte der spezifischen chromosomalen Umordnung innerhalb der Juno Genetics bereitgestellten Aufzeichnungen zu erkennen. Die Genauigkeit bei der Erkennung unausgeglichener Produkte der Umordnung liegt bei über 98 %, vorausgesetzt, dass die Karyotyp-Informationen, die Juno Genetics zur Verfügung gestellt werden, korrekt sind.

Dieser Test reduziert, aber eliminiert nicht das Risiko einer unausgeglichene Umordnung bei den als "negativ/ausgeglichen" identifizierten Embryonen.

## Spezifische Einschränkungen des Tests PGT-M

Die Verfahren, die für PGT-M durchgeführt werden, konzentrieren sich auf die Identifizierung bestimmter erblicher genetischer Störungen entsprechend des Testgrundes. Dennoch ermöglicht die für PGT-M verwendete Technik die Erfassung von Informationen zum chromosomalen Status des Präembryos. Diese Informationen werden den Patienten zur Verfügung gestellt, sofern verfügbar. Chromosomale Anomalien treten häufig im menschlichen Präembryo auf und haben das Potenzial, zu Implantationsversagen oder Fehlgeburten zu führen. In jedem Fall liegt die endgültige klinische Empfehlung zur Auswahl der Präembryonen, die in die Gebärmutter transferiert werden sollen, beim medizinischen Team.

Dieser Test schließt die Möglichkeit anderer Varianten im untersuchten Gen nicht aus, einschließlich de-novo-Varianten.

Der verwendete PGT-M-Test ist speziell auf die Analyse des in der Testanforderung angegebenen Gen-/Regionsinteresses ausgelegt. Es werden keine zusätzlichen Gene/Regionen untersucht.

Die Genauigkeit von PGT-M bei der Erkennung einer Störung, die durch eine Mutation in einem einzelnen Gen verursacht wird, wird mit mindestens 95 % geschätzt, abhängig von der verwendeten Methodik. Es ist jedoch wichtig zu beachten, dass das Risiko eines betroffenen Kindes/Schwangerschaft nach der Übertragung eines Präembryos, der als "normal" oder "Träger" eingestuft wurde, nicht null ist. Das Ziel des Tests ist nicht die Garantie für eine nicht betroffene Schwangerschaft oder Geburt, sondern die Reduzierung des Risikos, dass ein betroffenes Präembryo in die Gebärmutter übertragen wird. Trotz der hohen Zuverlässigkeit von PGT-M Test gibt es inhärente Grenzen für diese Technik. Daher sollte bei jeder Schwangerschaft eine bestätigende pränatale Untersuchung durchgeführt werden, da der PGT-Test nicht als Ersatz für eine pränatale Untersuchung angesehen werden sollte. Es wird empfohlen, diesen Punkt im Falle einer sich entwickelnden Schwangerschaft mit Ihrem Team für mütterlich-fetale Medizin zu besprechen.

Die Verwendung der intrazytoplasmatischen Spermieninjektion (ICSI) als Befruchtungsmethode wird für PGT-M-Fälle sehr empfohlen, da sie dazu beiträgt, das Risiko einer DNA-Kontamination durch Spermien zu reduzieren. Wenn eine Kontamination vorhanden ist, aber nicht erkannt wird, kann es zu einer fehlerhaften Diagnose kommen.

## VII. ALTERNATIVEN ZUR PGT-TECHNIK

- Eine natürliche Schwangerschaft mit anschließender präimplantationer Diagnose, vorausgesetzt, das Paar erwägt die Möglichkeit eines Schwangerschaftsabbruchs im Falle von fetalen Anomalien.
- Verwendung von Gameten (Eizellen oder Sperma) von Spendern, je nachdem, wer Träger der Krankheit ist.
- Eine legale Adoption

## VIII. INFORMATION BZGL. DER KOSTEN

Die Preise und Bedingungen, die im Zentrum für die Durchführung dieser Tests gelten, werden Ihnen im betreffenden Zentrum, wo Sie behandelt werden, detailliert mitgeteilt.

Das JUNO-Labor bietet keine direkte Betreuung von PGT-Fällen für Patienten an, daher kann Ihnen in keinem Fall ein Kostenvoranschlag oder eine ungefähre Kostenangabe für diesen Service bereitgestellt werden.

## IX. ALLGEMEINE RECHTLICHE ASPEKTE IM ZUSAMMENHANG MIT ASSISTIERTER REPRODUKTION SOWIE SPEZIFISCHE ASPEKTE ZUM PRÄIMPLANTATORISCHEN, DIAGNOSTISCHEN UND THERAPEUTISCHEN VERFAHREN



Die zugesandte biologische Probe zusammen mit den für die Erbringung des Dienstes erforderlichen persönlichen Daten wird zur Analyse an die Einrichtungen von Juno Genetics España, S.L., im Technologiepark von Paterna (46980), Valencia, Spanien, Ronda de Guglielmo Marconi, 11, Gebäude A, zweite Etage, Lokale A-1-2 und A-2-2 gesendet. Die genetische Analyse der Probe wird gemäß den geltenden spanischen Vorschriften durchgeführt, insbesondere dem Gesetz 14/2006 über assistierte menschliche Fortpflanzungstechniken und dem Gesetz 14/2007 über biomedizinische Forschung.

Wir möchten jedoch darauf hinweisen, dass im Falle eines vorübergehenden Hindernisses oder Vorfalles im Labor, das zu einer Verzögerung des Prüfungsergebnisses führen könnte (z. B. Ausfall genetischer Analysegeräte, technische Wartungsarbeiten, Unterbrechungen der Medienversorgung usw.), um den vereinbarten Service zu erbringen und das Analyseergebnis so schnell wie möglich zu erhalten, wird Ihre Probe und die für die Erbringung des Dienstes erforderlichen persönlichen Daten ohne zusätzliche Kosten an das Labor von Juno Genetics Ltd., Hayakawa Building, Edmund Halley Road, Oxford Science Park, Oxford OX4 4GB, Vereinigtes Königreich, gesendet. In diesem Fall wird im Bericht über das Analyseergebnis Ihrer Probe, der von diesem Labor erstellt wird, vermerkt sein, dass der Test gemäß dem *Human Tissue Act* von 2004 durchgeführt wurde.

Falls ein Teil oder alle Tests nicht in einem der zuvor genannten Labore durchgeführt werden können, behält sich Juno Genetics das Recht vor, die Analysen über ein Referenzlabor durchführen zu lassen, Anonymisierung von personenbezogenen Daten und Proben, wenn sich das Referenzlabor nicht in der EU oder einem anderen Land mit einem gleichwertigen Datenschutzniveau befindet. Diese Umstände werden im abschließenden Bericht vermerkt.

In jedem Fall gilt das Übereinkommen über Menschenrechte und Biomedizin von 1997 (Oviedo-Konvention), das die genetische Diagnose und Forschung von genetischen Zuständen nur zulässt, wenn die betreffende Person angemessene genetische Beratung erhält.

Falls die Durchführung dieses Tests von einem anderen Land als Spanien aus angezeigt wurde, ist die Fachkraft oder die Klinik, die den Test anfordert, dafür verantwortlich, dass sowohl der Test selbst als auch seine Anwendung im konkreten Fall mit den Bestimmungen ihrer nationalen oder regionalen Vorschriften übereinstimmen, sowie dafür, die Testperson über alle besonders relevanten Fragen zu informieren, die diese Rechtsvorschriften vorsehen.

## X. DATENSCHUTZ, SPEICHERUNG UND VERWENDUNG FÜR STICHPROBENSTUDIEN

Der Schutz der Privatsphäre von Patienten und Spendern hat für Juno Genetics oberste Priorität. Alle persönlichen Informationen und genetischen Ergebnisse sind streng vertraulich. Die einzigen Personen, die auf diese Informationen zugreifen können, sind das Personal der Reproduktionsklinik, das Juno Genetics Labor, das die Probe analysiert, und die zuständigen Behörden, wenn die Gesetze der zuständigen Gerichtsbarkeit dies erfordern.

Gemäß der aktuellen Datenschutzverordnung EU2016/679 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 27. April 2016 zum Schutz natürlicher Personen bei der Verarbeitung personenbezogener Daten und zum freien Datenverkehr sowie den nationalen Datenschutzgesetzen wie dem spanischen Organischen Gesetz 3/2018 vom 5. Dezember über den Schutz personenbezogener Daten und die Gewährleistung digitaler Rechte sowie gegebenenfalls dem *Data Protection Act* 2018 des Vereinigten Königreichs haben Sie das Recht, wenn Sie dies wünschen, auf Zugang, Berichtigung, Löschung sowie Widerruf der erteilten Einwilligungen, Ausübung Ihres Rechts auf Einschränkung der Verarbeitung, Datenübertragbarkeit und auf keine automatisierte Entscheidungsfindung bezogen auf Ihre Daten an folgende Postanschrift:

- Juno Genetics España, S.L., Technologiepark von Paterna (46980), Valencia, Spanien, Ronda de Guglielmo Marconi, 11, Gebäude A, zweite Etage, Lokale A-1-2 und A-2-2 (falls Ihre Analyse in diesem Labor durchgeführt wird).
- Juno Genetics Ltd., Hayakawa Building, Edmund Halley Road, Oxford Science Park, Oxford OX4 4GB, Vereinigtes Königreich (falls Ihre Analyse ausnahmsweise in diesem Labor durchgeführt wird, wie im vorliegenden Dokument angegeben).
- In beiden Fällen an die Datenschutzbeauftragten von Juno Genetics: Juno.DPO@junogenetics.com

Die personenbezogenen Daten werden nur für die folgenden Zwecke verarbeitet: (1) Erfüllung der Verpflichtungen im Zusammenhang mit den angeforderten Dienstleistungen (Rechtsgrundlage gemäß Art. 6.1.b und 9.2.h der DSGVO); (2) Überprüfung und Gewährleistung der Qualität der erbrachten Dienstleistungen (interne Audits, Qualitätskontrollen, Validierungsstudien im Labor, Rechtsgrundlage gemäß Art. 6.1.f der DSGVO); (3) Bildungs-/Ausbildungszwecke, wobei die Anonymisierung vor ihrer Verwendung erfolgt, um eine Identifizierung des betreffenden Patienten zu verhindern; (4) Forschungszwecke, wissenschaftliche Veröffentlichungen und Präsentationen, unter Berücksichtigung der Anonymisierung, um sicherzustellen, dass eine Identifizierung der Person nicht möglich ist. Die Forschung erfolgt unter Einhaltung der Bestimmungen der Datenschutz-Grundverordnung und der nationalen Datenschutzgesetze. (5) Bereitstellung einer personalisierten Antwort auf Fragen oder Anregungen des Patienten, der den Test anfordert, und Überwachung, ob der Test ordnungsgemäß durchgeführt wurde und alle Bedenken geklärt wurden (Rechtsgrundlage gemäß Art. 6.1.b der DSGVO); und (6) Nachverfolgung der Patienten in der Zukunft, um Feedback zur erhaltenen Dienstleistung zu erhalten (Rechtsgrundlage gemäß Art. 6.1.f der DSGVO). Die Daten werden für mindestens fünf Jahre gespeichert, sofern nicht anders durch die geltenden lokalen Gesetze der zuständigen Gerichtsbarkeit vorgeschrieben. Schließlich informieren wir Sie, dass Sie im Falle einer Verletzung Ihrer Datenschutzrechte eine Beschwerde bei der zuständigen Datenschutzbehörde einreichen können.

Zusätzlich zu den oben genannten Informationen werden die Ergebnisse Ihrer Tests von Juno Genetics nur an Ihren Arzt weitergegeben, es sei denn, Sie geben uns schriftlich Ihre Zustimmung (oder eine rechtlich bevollmächtigte Person handelt in Ihrem Namen), oder es wird von einem Gericht angeordnet.

#### Empfänger der Daten

Im Interesse der Verbesserung von Forschung und Entwicklung in der assistierten Reproduktion können andere Zentren oder Einrichtungen innerhalb der Gruppe auf personenbezogene und genetische Daten zugreifen, wenn die Informationen aus den durchgeführten Tests für klinische Studien von einer dieser Einrichtungen verwendet werden können, gemäß den Bestimmungen der Datenschutz-Grundverordnung und nationalen Datenschutzgesetzen. Zu diesem Zweck wird darauf hingewiesen, dass alle Daten, die Ihre persönliche Identität und/oder die Ihrer Familie offenlegen könnten, anonymisiert und streng vertraulich behandelt werden und nur für Forschungs- und Entwicklungsaktivitäten im Zusammenhang mit den von der Gruppe erbrachten Dienstleistungen verwendet werden. Es werden geeignete Sicherheitsmaßnahmen ergriffen, um die Sicherheit und Vertraulichkeit Ihrer Daten zu gewährleisten.

Hinsichtlich der Datenweitergabe für Forschungs- und Entwicklungszwecke:

- JA, ich möchte, dass Juno Genetics meine Informationen für Forschungs- und Entwicklungszwecke teilt
- NEIN, ich möchte nicht, dass Juno Genetics meine Informationen für Forschungs- und Entwicklungszwecke teilt

## XI. GENEHMIGUNG ZUR VERWENDUNG VON ÜBERSCHÜSSIGEN ODER ABGELEHTEN MUSTERN ZUR OPTIMIERUNG UND VALIDIERUNG NEUER TESTS

Es ist wichtig für Juno Genetics, überschüssige oder abgelehnte Proben zu verwenden, um neue Tests zu optimieren oder zu validieren und neue Analysemethoden zu entwickeln, einschließlich neuer Technologien basierend auf künstlicher Intelligenz, die zukünftigen Paaren helfen können, wie auch Ihnen. Die für diesen Zweck verwendeten Proben würden anonymisiert und blind verwendet werden, sodass wir Ihnen keine Ergebnisse mitteilen könnten. Dies würde nur im Labor von Juno Genetics durchgeführt.

Klinische Ergebnisse, Informationen und rohe Daten können für weitere wissenschaftliche Veröffentlichungen und Präsentationen überprüft und/oder erneut analysiert werden. Zu jeder Zeit unterliegen diese Daten der zuvor angewendeten Anonymisierung, um sicherzustellen, dass eine Identifizierung der Person in keiner Situation möglich ist. Alle Behandlungen und Prozesse werden gemäß der Datenschutz-Grundverordnung (DSGVO) und den nationalen Datenschutzgesetzen durchgeführt.

Ich verstehe auch, dass Juno Genetics die resultierenden Informationen für wissenschaftliche Veröffentlichungen von Ergebnissen und deren Präsentation verwenden kann, nachdem alle persönlichen Informationen anonymisiert wurden.

Ich verstehe und akzeptiere, dass ich aufgrund der vorherigen Anonymisierung der Informationen weder jetzt noch in Zukunft auf neue Ergebnisse oder Entdeckungen zugreifen kann und ich keinen wirtschaftlichen Nutzen aus den Veröffentlichungen und Präsentationen ziehen kann. Ich werde auch nicht für die Produkte, die als Ergebnis dieser Entwicklungen entstehen, entschädigt werden

## XII. NACHDEM WIR DAS OBIGE GELESEN UND VERSTANDEN HABEN, SIND WIR INFORMIERT ÜBER:

- Mir wurde mitgeteilt, dass ich nicht verpflichtet bin, mich diesem genetischen Test zu unterziehen, daher unterziehe ich mich freiwillig seiner Durchführung.
- Ich wurde über die Indikation, den Ablauf, die Erfolgswahrscheinlichkeiten, Einschränkungen, Risiken und Komplikationen des vorgeschlagenen präimplantationsdiagnostischen Programms informiert.
- Die Ergebnisse meines Tests können Auswirkungen auf andere Familienmitglieder haben. Ich erkenne an, dass meine Ergebnisse verwendet werden können, um angemessene medizinische Betreuung für andere zu gewährleisten. Dies kann entweder durch eine Diskussion mit mir oder auf eine Weise erfolgen, die mich in diesem Prozess nicht persönlich identifiziert.
- Die Verfahren können jederzeit aus medizinischen Gründen oder auf Wunsch der beteiligten Partei abgebrochen werden, sofern dies keinen Schaden für die Patienten oder die lebensfähigen produzierten Präembryonen verursacht.
- Die übliche Praxis in genetischen Analyselabors besteht darin, das aus den erhaltenen Proben extrahierte DNA auch nach Abschluss des aktuellen Tests aufzubewahren. Meine Probe könnte als "Qualitätskontrolle" für andere Tests verwendet werden, zum Beispiel für Familienmitglieder. Die DNA-Extraktionsmethodik oder die generierten "Rohdaten" könnten jedoch von Drittlaboren möglicherweise nicht verwendbar sein.
- Sowohl die Ergebnisse meines Tests als auch der Testbericht werden Teil meiner Patientenakte sein.

- Mir wurde mitgeteilt, dass das medizinische Personal dieses Zentrums bereit ist, alle Aspekte der Informationen zu erläutern, die nicht ausreichend geklärt wurden.

Wir haben die Erklärungen in klarer und einfacher Sprache verstanden. Falls der Test im Rahmen einer assistierten Reproduktionsbehandlung durchgeführt wurde, hat uns der behandelnde Arzt in der Klinik, in der wir Patienten sind, ermöglicht, alle Beobachtungen anzustellen, hat alle Fragen beantwortet und uns die Auswirkungen möglicher Testergebnisse erklärt.

Wir verstehen auch, dass wir jederzeit und ohne Angabe von Gründen unsere Einwilligung widerrufen können. Bitte beachten Sie jedoch, dass Sie je nach dem Zeitpunkt des Widerrufs des Tests möglicherweise für alle mit dem Test verbundenen Kosten aufkommen müssen, die bereits vor dem Widerruf angefallen sind. Dabei handelt es sich vor allem um die mit dem Test verbundenen Materialien und Reagenzien sowie um die Kosten für den Transport der Proben.

Daher erklären wir, dass wir mit den erhaltenen Informationen zufrieden sind und den Umfang und die Risiken der Behandlung verstehen.



**XIII. INFORMATIONEN FÜR PATIENTEN UND BEFUGTES PERSONAL IM GESUNDHEITSWESEN**

<b>PATIENT 1</b>	<b>PATIENT 2 (außer bei alleinstehender Frau)</b>
Name PATIENT 1	Name PATIENT 2
Geburtsdatum PATIENT 1	Geburtsdatum PATIENT 2
Adresse PATIENT 1	Adresse PATIENT 2 ( <input type="checkbox"/> Gleiche Adresse wie PATENT 1)
Ausweisnummer PATIENT 1	Ausweisnummer PATIENT 2

**Ermächtigung:**

Nachdem wir das vollständige Dokument gelesen haben, ermächtigen wir das Personal der Reproduktionseinheit, das vorgeschlagene Programm der präimplantativen Diagnostik mit unseren Embryonen durchzuführen.

Unterschrift PATIENT 1	Unterschrift PATIENT 2
------------------------	------------------------

Name des AUTORISIERTEN MEDIZINISCHEN PERSONALS	Approbationsnummer	Datum und Unterschrift

**Ich erkläre, dass:**

Ich den Inhalt dieser Tests und ihre Risiken erklärt und die Fragen und Zweifel der betroffenen Person geklärt habe. Darüber hinaus verpflichte ich mich, basierend auf den Ergebnissen des Tests die erforderliche genetische Beratung anzubieten.

Title: PGT Informed consents PRIMARY results (German) | Index: 018-ESP-F-PGT-DE | Version: 5.0 | Authorised By: Elena Fernandez | Authorised: 16-Dec-2024