

## Indikationskriterien für genetische Diagnostik *Bewertung der Validität und des klinischen Nutzens*

german society of human genetics  
www.gfhev.de

### Indikationskriterien für die Krankheit: ***Nicht-obstruktive Azoospermie, schwere Oligozoospermie [AZFa, AZFb, AZFc]***

Ad hoc-Kommission „Indikations-  
kriterien für genetische Diagnostik“

**Vorsitzender der Kommission**  
Prof. Dr. med. Jörg Schmidtke,  
Institut für Humangenetik  
Medizinische Hochschule Hannover  
Carl-Neuberg-Str. 1  
30625 Hannover  
Tel. 0049 (0)511-532 6538  
Fax 0049 (0)511 532 5865  
schmidtke.joerg@mh-hannover.de

### 1. Allgemeine Angaben zum Verfasser

#### **Name und Adresse der Einrichtung:**

Name: *Institut für Humangenetik*  
Anschrift: *Vesaliusweg 12-14*  
PLZ: *48149*  
Ort: *Münster*  
Tel.: *0251/83 55401*  
Fax: *0251/83 55431*  
Email: *wieacker@uni-muenster*  
Internet: *humangenetik@uni-muenster.de*

**Mitglieder der Kommission**  
Prof. Dr. med. Gabriele Gillissen-Kaesbach  
Prof. Dr. med. Tiemo Grimm  
Prof. Dr. med. André Reis  
Prof. Dr. med. Eberhard Schwinger  
Prof. Dr. med. Peter Wieacker  
Prof. Dr. med. Klaus Zerres  
Prof. Dr. med. Johannes Zschocke

#### **Leiter der Einrichtung:**

Name: *Prof. Dr. med. P. Wieacker*  
Telefon: *0251/83 55401*  
Fax: *0251/83 55431*  
Email: *wieacker@uni-muenster.de*

**Vorstand im Sinne des §26 BGB**  
Prof. Dr. med. André Reis, Erlangen  
Prof. Dr. med. Olaf Riess, Tübingen  
Prof. Dr. med. Evelin Schröck, Dresden

#### **Diese Indikationskriterien wurden entwickelt von/am:**

Name: *Prof. Dr. med. P. Wieacker*  
Telefon: *0251/83 55401*  
Fax: *0251/83 55431*  
Email: *wieacker@uni-muenster.de*  
Datum: *07.10.2007*

**Geschäftsstelle**  
Dipl.-Soz. Christine Scholz  
Inselkammerstr. 5  
82008 München-Unterhaching  
Tel. 0049 (0)89-61 45 69 59  
Fax 0049 (0)89-55 02 78 56  
organisation@gfhev.de

#### **Diese Indikationskriterien wurden validiert von/am:**

Name: *Prof. Dr. med. W. Engel*  
Telefon: *0551/39 7589*  
Fax: *0551/39 9303*  
Email: *wengel@gwdg.de*  
Datum: *22.11.2007*

**gfh Bankverbindung**  
Postbank München  
Konto 231 394 805  
BLZ 700 100 80  
IBAN DE19 7001 0080 0231 3948 05  
BIC PBNK DEFF

**Vereinsregister München**  
VR 12341

## 2. Angaben zur Krankheit und Herangehensweise

2.1 Name der Krankheit (ggf. Synonyme):

*Nicht-obstruktive Azoospermie/schwere Oligozoospermie*

2.2 OMIM# der Krankheit: *415000*

2.3 Name des/der untersuchten Gen/e oder Bezeichnung des/der untersuchten DNA- oder Chromosomenssegments/segmente:

*AZFa-, AZFb- und AZFc-Regionen*

2.4 OMIM# des Gens/der Gene: *415000*

2.5 Angaben zum Mutationsspektrum

*Deletionen*

2.6 Angaben zur Untersuchungsmethode

*PCR*

2.7 Angaben zum analytischen Validierungsverfahren

(Ermittlung der Testrichtigkeit)

*abhängig von den untersuchten Loci*

2.8 Geschätzte Häufigkeit der Krankheit in Deutschland:

(Häufigkeitsangabe als Inzidenz bei Geburt ("Geburtsprävalenz")

und/oder Prävalenz in der Bevölkerung)

*Spermatogenese-Störungen finden sich bei ca. 1% aller Männer. Die Prävalenz von AZF-Deletionen beträgt etwa 15-20% bei Männern mit nicht-obstruktiver Azoospermie und etwa 7-10% bei Männern mit schwerer Oligozoospermie. Unter nicht-selektierten infertilen Männern beträgt die Prävalenz 0,6 - 1%.*

2.9 Falls die Prävalenz der Krankheit in bestimmten Bevölkerungsgruppen, aus der zu untersuchende Personen stammen, hiervon abweichen, Prävalenz und Bevölkerungsgruppe hier beispielhaft angeben:

2.10 In welchem "Setting" soll die Diagnostik zur Anwendung kommen?

|                                     | ja                                  | nein                                |
|-------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------|
| A. (Differential)diagnostik         | <input checked="" type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/>            |
| B. Prädiktive Diagnostik            | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/> |
| C. Risikoermittlung bei Angehörigen | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/> |
| D. Pränatal                         | <input type="checkbox"/>            | <input checked="" type="checkbox"/> |

Ggf. Kommentar:

*Eine AZF-Testung kann vor einer ICSI aus therapeutischer Erwägung bedeutsam sein, da bei AZFa- und AZFb-Deletionen in der Regel keine Spermien bei einer TESE gefunden werden.*

*Dagegen werden bei AZFc-Deletionen und Azoospermie im Ejakulat in etwa 50% der Fälle Spermien im Testis gefunden.*

### 3. Testcharakteristika

|      |      | Genotyp bzw. Krankheit |         |
|------|------|------------------------|---------|
|      |      | vorhanden              | fehlend |
| Test | pos. | A                      | B       |
|      | neg. | C                      | D       |

A: richtig Positive      C: falsch Negative  
B: falsch Positive      D: richtig Negative

Sensitivität:  $A/(A+C)$

Spezifität:  $D/(D+B)$

nos. prädikt. Wert:  $A/(A+B)$

neg. prädikt. Wert:  $D/(C+D)$

#### 3.1 Analytische Sensitivität

(Anteil *positiver* Testergebnisse, wenn der gesuchte Genotyp *vorhanden* ist)  
*nahezu 100%*

#### 3.2 Analytische Spezifität

(Anteil *negativer* Testergebnisse, wenn der gesuchte Genotyp *nicht vorhanden* ist)  
*nahezu 100%*

#### 3.3 Klinische Sensitivität

(Anteil *positiver* Testergebnisse, wenn die Krankheit *vorhanden* ist)

Die Angabe der klinischen Sensitivität kann bei bestimmten Erkrankungen von variablen Faktoren wie Alter oder Familienanamnese abhängig sein. In diesen Fällen ist eine allgemeine Stellungnahme erbeten, auch wenn eine Quantifizierung nur in Abhängigkeit von der individuellen Situation abgeschätzt werden kann.

*Bei nicht-obstruktiver Azoospermie beträgt nach Ausschluß einer Chromosomenaberration die Wahrscheinlichkeit einer AZF-Deletion 15-20%.*

*Bei einer schweren Oligozoospermie beträgt diese Wahrscheinlichkeit 7-10%.*

#### 3.4 Klinische Spezifität

(Anteil *negativer* Testergebnisse, wenn die Krankheit *nicht vorhanden* ist)

Die Angabe der klinischen Spezifität kann bei bestimmten Erkrankungen von variablen Faktoren wie Alter oder Familienanamnese abhängig sein. In diesen Fällen ist eine allgemeine Stellungnahme erbeten, auch wenn eine Quantifizierung nur in Abhängigkeit von der individuellen Situation abgeschätzt werden kann.

*Nahezu 100%, da eine verminderte Penetranz bei AZF-Deletionen nur selten beobachtet wird.*

#### 3.5 Positiv klinisch prädiktiver Wert

(Lebenszeitrisiko für das Auftreten der Krankheit, wenn der Test *positiv* ist).

*Nahezu 100%, da eine verminderte Penetranz nur selten beobachtet wird.*

#### 3.6 Negativ klinisch prädiktiver Wert

(Wahrscheinlichkeit die Krankheit *nicht* zu entwickeln, wenn der Test *negativ* ist).

Gehen Sie hier bitte von einem familiär bedingt erhöhten Risiko für ein nicht betroffenes Individuum aus. Es sind hier ggf. allelische und Locus-Heterogenität zu berücksichtigen.

Indexfall in der Familie wurde vorab untersucht:

*entfällt*

Indexfall in der Familie wurde vorab nicht untersucht:

*entfällt*

## 4. Klinischer Nutzen

### 4.1 (Differential)diagnose: Die untersuchte Person ist klinisch betroffen

(Zu beantworten wenn in 2.10 "A" angekreuzt wurde)

4.1.1 Kann eine Diagnosesicherung anders als durch genetische Untersuchungen erfolgen?

Nein.  (weiter mit 4.1.4)

Ja,

klinisch.

bildgebend.

endoskopisch.

biochemisch.

elektrophysiologisch.

auf andere Weise (bitte beschreiben)

4.1.2 Wie ist die Belastung alternativer Diagnosemethoden für den Patienten zu bewerten? (Beschreibung in Stichworten)

*entfällt*

4.1.3 Wie ist die Wirtschaftlichkeit alternativer Diagnosemethoden für den Kostenträger zu bewerten? (Beschreibung in Stichworten)

*entfällt*

4.1.4 Wird die Art der Behandlung des Krankheitsfalls durch die genetische Diagnostik beeinflusst?

Nein.

Ja.

Therapie (bitte beschreiben)

*Bei AZFc-Deletionen können in etwa der Hälfte der Fälle Spermien bei einer TESE festgestellt werden, so dass die vorherige Testung diesbezüglich sinnvoll ist.*

Prognose (bitte beschreiben) *s. oben*

Management (bitte beschreiben) *s. oben*

**4.2 Prädiktives Setting: Untersuchte Person ist frei von spezifischen Symptomen, trägt aber ein familiär bedingtes erhöhtes Risiko**

(Zu beantworten wenn in 2.10 "B" angekreuzt wurde)

4.2.1 Werden Lebensführung und Prävention durch das Ergebnis einer genetischen Diagnostik beeinflusst?

*Nein.*

Bei positivem Testergebnis: (bitte beschreiben)

*entfällt*

Bei negativem Testergebnis: (bitte beschreiben)

*entfällt*

4.2.2 Welche Optionen im Hinblick auf Lebensführung und Prävention stehen der Risikoperson offen, wenn keine genetische Diagnostik erfolgt? (bitte beschreiben)

*entfällt*

**4.3 Ermittlung genetischer Risiken bei Angehörigen**

(bitte jeweils begründen)

(Zu beantworten wenn in 2.10 "C" angekreuzt wurde)

4.3.1 Klärt das Testergebnis beim Indexpatienten die genetische Situation in der Familie?

*Ja.*

4.3.2 Kann eine genetische Diagnostik beim Indexpatienten genetische oder andere Untersuchungen bei Familienangehörigen ersparen?

*Ja.*

4.3.3 Ermöglicht ein positives Testergebnis beim Indexpatienten eine prädiktive Diagnostik bei Angehörigen?

*meistens nicht*

**4.4 Pränataldiagnostik**

(Zu beantworten wenn in 2.10 "D" angekreuzt wurde)

4.4.1 Ermöglicht ein positives Testergebnis beim Indexpatienten eine vorgeburtliche Diagnostik?

*nicht sinnvoll*

**5. Ggf. weitere Konsequenzen aus der genetischen Diagnostik.**

Gehen Sie davon aus, dass sich aus dem Ergebnis einer möglichen genetischen Diagnostik keine unmittelbaren medizinischen Konsequenzen ergeben. Gibt es Evidenz, dass eine durchgeführte genetische Diagnostik gleichwohl einen Nutzen für den Patienten und Angehörige darstellen kann? (bitte beschreiben)

*Im Falle einer Schwangerschaft nach ICSI/TESE-Therapie ererbt ein Sohn die beim Vater vorliegende AZF-Deletion, so dass er mit großer Wahrscheinlichkeit ebenfalls infertil sein wird.*