

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

german society of human  
genetics  
www.gfhev.de

### Indikationskriterien für die Krankheit: **Kongenitale Vas deferens-Aplasie [CFTR]**

#### 1. Allgemeine Angaben zum Verfasser dieser Leitlinie

##### Name und Adresse der Einrichtung:

Name: *Institut für Humangenetik*  
Anschrift: *Vesaliusweg 12-14*  
PLZ: *48149*  
Ort: *Münster*  
Tel.: *0251 83 55401*  
Fax: *0251 83 56995*  
Email: *wieacker@uni-muenster.de*  
Internet:

##### Leiter der Einrichtung:

Name: *Prof. Dr. med. Peter Wieacker*  
Telefon: *0251 83 55401*  
Fax: *0251 83 56995*  
Email: *wieacker@uni-muenster.de*

##### Diese Leitlinie wurde erstellt von/am:

Name: *Prof. Dr. med. Peter Wieacker*  
Telefon: *0251 83 55401*  
Fax: *0251 83 56995*  
Email: *wieacker@uni-muenster.de*  
Datum: *31.07.07*

##### Diese Leitlinie wurde validiert von/am:

Name: *Prof. Dr. med. W. Engel*  
Telefon: *0551 39 7589*  
Fax: *0551 399303*  
Email: *wengel@gwdg.de*  
Datum: *22.11.2007*

##### Vorsitzender

Prof. Dr. med. Peter Propping, Bonn

##### Stellvertretende Vorsitzende

Prof. Dr. rer. nat. Bernhard Weber,  
Regensburg  
Prof. Dr. med. André Reis, Erlangen

##### Schatzmeisterin

Prof. Dr. med. Evelin Schröck,  
Dresden

##### Schriftführerin

Prof. Dr. rer. nat. Christine Zühlke,  
Lübeck

##### Wissenschaftlicher Beirat

Prof. Dr. med. Olaf Riess, Tübingen  
Prof. Dr. med. Stefan Mundlos,  
Berlin  
Prof. Dr. med. Gerd Utermann,  
Innsbruck  
Prof. Dr. med. Jörg Schmidtke,  
Hannover  
(Tagungspräsident 2008)  
Prof. Dr. med. Klaus Zerres,  
Aachen  
(Tagungspräsident 2009)

##### Adresse des Vorsitzenden

Institut für Humangenetik  
Rheinische Friedrich-Wilhelms-  
Universität  
Wilhelmstr. 31  
53111 Bonn  
Telefon 0228-287-22346  
Telefax 0228-287-22380

propping@uni-bonn.de

##### Geschäftsstelle

Dipl.-Soz. Christine Scholz  
Inselkammerstr. 4  
82008 München-Unterhaching  
Telefon+49 (089) 614 56 95 9  
Telefax+49 (089) 55 02 78 56  
organisation@gfhev.de

##### 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):

*Kongenitale Aplasie der Vasa deferentia (CBAVD)*

2.2 OMIM# der Krankheit: *277180*

2.3 Name des/der untersuchten Gen/e oder Bezeichnung

des/der untersuchten DNA- oder Chromosomensegments/segmente: *CFTR*

2.4 OMIM# des Gens/der Gene: *602421*

2.5 Angaben zum Mutationsspektrum

*Punktmutationen, Deletionen, Duplikationen und Insertionen weniger Nukleotide, größere Deletionen. Das CFTR-Mutationsspektrum bei CBAVD differiert teilweise von demjenigen bei der Cystischen Fibrose.*

2.6 Angaben zur Untersuchungsmethode

*PCR, Sequenzierung, MLPA*

2.7 Angaben zum analytischen Validierungsverfahren

(Ermittlung der Testrichtigkeit) *nahezu 100%*

2.8 Geschätzte Häufigkeit der Krankheit in Deutschland:

(Häufigkeitsangabe als Inzidenz bei Geburt ("Geburtsprävalenz") und/oder Prävalenz in der Bevölkerung)

*1-2% aller infertilen Männer, etwa 6% aller Männer mit Azoospermie*

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 checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
D. Pränatal	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Ggf. Kommentar: *Die Pränataldiagnostik zielt auf die Erkennung einer cystischen Fibrose, die ebenfalls durch CFTR-Mutationen bedingt ist. Im Falle des Mutationsnachweises beim Indexpatienten sollte eine CFTR-Diagnostik der Partnerin und den Verwandten des Indexpatienten angeboten werden.*

### 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:  $D/(D+B)$

pos. 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 Sequenzierung des CFTR-Gens werden bei ca 70 % der Patienten 2 Mutationen (einschließlich 5T-Allel) und bei ca.13 % eine Mutation oder ein 5T-Allel nachgewiesen.*

*In diesem Zusammenhang ist zu berücksichtigen, dass eine CBAVD mit einer Nierenagenesie assoziiert sein kann. In diesem Fall ist von einer autosomal-dominant erblichen Erkrankung auszugehen, die nicht durch CFTR-Mutationen bedingt ist. Diese Situation ist bei ca. 8% der Patienten mit CBAVD zu erwarten.*

#### 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.

*Da die Heterozygotenhäufigkeit für CFTR-Mutationen in der nordeuropäischen Bevölkerung etwa 1:25 beträgt, beträgt die Spezifität beim Nachweis einer Mutation etwa 24/25.*

*Beim Nachweis von 2 Mutationen ist die Spezifität nahezu 100%.*

#### 3.5 Positiv klinisch prädiktiver Wert

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

*nahezu 100%*

### 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: *nahezu 100%*

Indexfall in der Familie wurde vorab nicht untersucht: *nicht sinnvoll, da bei der CBAVD häufig familienspezifische Mutationen zu erwarten sind*

## 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) *Durch klinische und bildgebende Untersuchungen lassen sich Hinweise auf eine CBAVD gewinnen. Durch den Nachweis einer intakten Spermatogenese bei einer Hodenbiopsie lässt sich die Diagnose sichern.*

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

*Belastung des operativen Eingriffs bei der Durchführung einer Hodenbiopsie.*

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

*Die Frage der Wirtschaftlichkeit alternativer Methoden im Vergleich zum Gentest hängt vom Ausmaß des Gentests (Nachweis oder Ausschluss häufiger Mutationen oder Gensequenzierung) ab.*

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

Nein

Ja

Therapie (bitte beschreiben)

Prognose (bitte beschreiben)

Management (bitte beschreiben) *Erhöhtes Risiko für Cystische Fibrose bei einem Kind nach ICSI-Therapie. Wenn bei einem Patienten eine CBAVD festgestellt wird, sollte eine CFTR-Diagnostik der Partnerin angeboten werden.*

#### 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?

*Ja.*

Bei positivem Testergebnis: (bitte beschreiben)

*Untersuchung der Partnerin vor einer ICSI-Therapie empfehlenswert*

Bei negativem Testergebnis: (bitte beschreiben)

*Suche nach Nierenanomalien*

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?

*Nein.*

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

*entfällt*

#### 4.4 Pränataldiagnostik

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

4.4.1 Ermöglicht ein positives Testergebnis beim Indexpatienten eine vorgeburtliche Diagnostik?

*Ja, im Hinblick auf eine cystische Fibrose.*

#### 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)

*Ja, Klärung der Infertilität für den Patienten und Nutzen für die Verwandte, die beim Nachweis einer Mutation beim Indexpatienten ebenfalls Mutationsträger sein können.*