

## Klinische Bedeutung der genetischen Diagnostik bei ungewollter Kinderlosigkeit – Stellungnahme von BVDH und GfH zur geplanten EBM-Anpassung

Der Spitzenverband Bund der Krankenkassen (GKV-SV) plant, den Umfang der NGS-basierten Diagnostik bei ungewollter Kinderlosigkeit deutlich einzuschränken. Der Bundesverband Deutscher Humangenetiker (BVDH) und die Deutsche Gesellschaft für Humangenetik (GfH) lehnen diese Forderungen entschieden ab. Die geplante Einschränkung steht im Widerspruch zur aktuellen medizinischen Evidenz, zu den geltenden Leitlinien und würde betroffene Frauen und Männer in ihrer Versorgung erheblich benachteiligen.

Infertilität betrifft nach WHO-Daten jeden 6. erwachsene Menschen (1) und ist im ICD abgebildet (N97/N46). Die Erkrankung hat nicht nur für die von starkem Leidensdruck Betroffenen erhebliche Bedeutung, sondern auch gesellschaftliche Relevanz, vor allem mit Blick auf zurückgehende Geburtenraten. Aus diesem Grund hat die Bundesregierung zuletzt mehrere Förderprogramme zur Stärkung der Forschung auf dem Gebiet der „Reproduktiven Gesundheit“ ins Leben gerufen, u.a. BMFTR-geförderte Nachwuchscentren (2).

Die Ursachen der Infertilität verteilen sich zu gleichen Teilen auf Frauen und Männer (3). Insbesondere bei Frauen mit vorzeitiger (prämaturer) Ovarialinsuffizienz (POI) als auch bei Männern mit hochgradig eingeschränkter Samenqualität spielen genetische Ursachen eine wesentliche Rolle. Letzteres betrifft sowohl eine reduzierte Zahl als auch eine verminderte Beweglichkeit und Anteil nicht normal geformter Spermien.

Die genetische (molekulare) Ursache der Unfruchtbarkeit zu identifizieren hat klinisch-therapeutische Konsequenzen. Die Analyseergebnisse bestimmen z.B. die Erfolgsaussichten bei einer Hodenbiopsie und der medizinisch-assistierten Reproduktion, Wiederholungsrisiken und insbesondere auch die Gesundheit der Nachkommen. Aus diesen Gründen beinhaltet die Leitlinien-gerechte Diagnostik bei ungewollt kinderlosen Personen vor einer medizinisch-assistierten Reproduktion seit Langem eine Reihe von genetischen Analysen der Chromosomen, AZF-Regionen und auch Gensequenzierungen (4).

Bei den reproduktionsgenetischen Krankheitsbildern spielt eine Vielzahl von Genen eine Rolle (s. Tabelle), so dass die Analyse großer Genpanels (>40 kB) mittlerweile zum evidenzbasierten Stand der Medizin gehört. Damit können bei 10-50% der Betroffenen genetische (molekulare) Ursachen identifiziert werden, welche ebenfalls therapeutische Konsequenzen haben. Beispiele sind:

- Je nach Ursache der prämaturer Ovarialinsuffizienz kann eine frühzeitige Kryokonservierung von Eizellen empfohlen werden (5).

- Zum Scheitern verurteilte Kinderwunschbehandlungen bei bestimmten Prädispositionen für Störungen der frühen Embryonalentwicklung („Maternal Effect Genes“) und bei genetischen Spermiendefekten („Multiple Morphologische Abnormalitäten des Flagellums“, MMAF) können vermieden, bzw. die Erfolgsaussichten durch zusätzliche Maßnahmen (Eizellaktivierung) verbessert werden (6).
- Unnötige Operationen können Männern ohne Spermien in der Samenprobe (Azoospermie) erspart werden. Die Hodenbiopsie zur Spermengewinnung ist bei bestimmten genetischen Ursachen nicht erfolgversprechend, vor allem bei krankheitsrelevanten Varianten in Meiosegenen (7).
- Beim hypogonadotropen Hypogonadismus inkl. Kallmann-Syndrom liegen die Wiederholungsrisiken für Nachkommen bei nahezu 0% bis 50% und sind nur durch einen Gentest erfassbar; außerdem lässt sich je nach genetischer Ursache abschätzen, wie erfolgversprechend eine Hormonersatztherapie ist (8).

Aus diesen Gründen und der mittlerweile vielfach bestätigten Evidenz, wurden die entsprechenden Empfehlungen in der aktuellen Überarbeitung der Leitlinie deutlich verstärkt. Beispielsweise wurde die Empfehlung bei Spermiendefekten/Azoospermie geändert von „spezifische Genanalysen können“ (2019) auf „Multigen-Panelanalyse, Exomsequenzierung sollten“ durchgeführt werden (9).

Frühe Entwicklungsstörungen des Embryos	<b>11 Gene / 20820bp = 20,820kb:</b> BTG4 (690bp), CDC20 (1500bp), KHDC3L (654bp), NLRP2 (3189bp), NLRP5 (3603bp), NLRP7 (3114bp), PADI6 (2085bp), PATL2 (1632bp), TLE6 (1719bp), TRIP13 (1299bp), TUBB8 (1335bp)	5-10%
Morphologische Abnormalitäten der Spermienflagellen	<b>22 Gene / 166836bp = 166,836kb:</b> ARMC2 (2604bp), CFAP251 (3450bp), CFAP43 (4998bp), CFAP44 (5565bp), CFAP58 (2619bp), CFAP61 (3714bp), CFAP65 (5778bp), CFAP69 (2826bp), CFAP70 (3366bp), CFAP91 (2304bp), DNAH1 (12798bp), DNAH6 (12477bp), DNAH10 (13770bp), DNAH17 (13389bp), DNAH2 (13284bp), DNAH8 (14124bp), DNHD1 (14262bp), DRC1 (2223bp), FSIP2 (20724bp), QRICH2 (5664bp), SPEF2 (5469bp), TTC29 (1428bp)	40-50%
Krypto- Azoospermie	<b>37 Gene / 95451bp = 95,451kb:</b> ADAD2 (1752bp), AR (2763bp), C14orf39 (1764bp), DDX3Y (1983bp), DMC1 (1023bp), DMRT1 (1122bp), FANCM (6147bp), FKBP6 (984bp), GCNA (2076bp), HFM1 (4308bp), KASH5 (1689bp), KCTD19 (2781bp), M1AP (1593bp), MCM8 (2523bp), MCM9 (3432bp), MCMDC2 (2046bp), MEI1 (3825bp), MEIOB (1416bp), MLH3 (4362bp), MSH4 (2811bp), MSH5 (2505bp), NRS1 (1386bp), PNLDC1 (1596bp), RAD21L1 (1668bp), SHOC1 (4527bp), SPO11 (1191bp), STAG3 (3681bp), STRA8 (1140bp), SYCE1 (1056bp), TDRD9 (4149bp), TERB1 (2184bp), TERB2 (663bp), TEX11 (2778bp), TEX14 (4356bp), TEX15 (9519bp), ZMYND15 (2229bp), ZSWIM7 (423p)	10%
Hypogonadotroper Hypogonadismus	<b>28 Gene / 60069bp = 60,069kb:</b> ANOS1 (2043bp), CHD7 (8994bp), DMXL2 (9177bp), DUSP6 (1146bp), FGF17 (615bp), FGF8 (735bp), FGFR1 (2469bp), FLRT3 (1950bp), GNRH1 (279bp), GNRHR (987bp), HESX1 (558bp), IL17RD (2220bp), KISS1 (417bp), KISS1R (1197bp), KLB (3135bp), NSMF (1593bp), PNPLA6 (4098bp), POLR3A (4173bp), POLR3B (3402bp), PROK2 (390bp), PROKR2 (1155bp), SEMA3A (2316bp), SEMA7A (2001bp), SOX10 (1401bp), SOX2 (954bp), SPRY4 (900bp), TAC3 (366bp), TACR3 (1398bp)	30-40%

Verfasst von dem Berufsverband Deutscher Humangenetiker e.V. und der Deutschen Gesellschaft für Humangenetik e.V.

## Referenzen

1. WHO. Infertility prevalence estimates, 1990–2021 [Internet]. World Health Organization (WHO), Herausgeber. 2023. Verfügbar unter: <https://www.who.int/publications/i/item/978920068315>
2. Internetredaktion RBL. Deutsche Zentrum für Luft und Raumfahrt e.V. - DLR Gesundheitsforschung [Internet]. [zitiert 22. März 2026]. Interdisziplinäre Nachwuchszentren für reproduktive Gesundheit - DLR Gesundheitsforschung.

Verfügbar unter: <https://www.gesundheitsforschung-bmftr.de/de/interdisziplinaere-nachwuchszentren-fuer-reproduktive-gesundheit-16739.php>

3. Tüttelmann F, Wyrwoll MJ, Steingröver J, Wieacker P. Genetik der weiblichen und männlichen Unfruchtbarkeit. Dtsch Ärztebl. 2025. doi:10.3238/arztebl.m2024.0259
4. Leitlinienprogramm der DGGG / OEGGG / SGGG. S2k-Leitlinie Diagnostik und Therapie vor einer assistierten reproduktionsmedizinischen Behandlung (ART). AWMF Regist 015085 [Internet]. 2019. Verfügbar unter: <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/015-085.html>
5. Van Der Kelen A, Okutman Ö, Javey E, Serdarogullari M, Janssens C, Ghosh MS, u. a. A systematic review and evidence assessment of monogenic gene-disease relationships in human female infertility and differences in sex development. Hum Reprod Update. 2023;29(2):218–32. doi:10.1093/humupd/dmac044 PubMed PMID: 36571510.
6. Li X, Yu H, Tang X, Long S, Hu T, Ma J, u. a. Patients with mutations in DNAH2, DNAH6 and DNAH10 causing multiple morphological abnormalities of human sperm flagella achieve good ICSI outcomes. Reprod Biomed Online. August 2025;51(2):104949. doi:10.1016/j.rbmo.2025.104949
7. Wyrwoll MJ, Köckerling N, Vockel M, Dicke AKK, Rotte N, Pohl E, u. a. Genetic Architecture of Azoospermia — Time to Advance the Standard of Care. Eur Urol. Mai 2023;83(5):452–62. doi:10.1016/j.eururo.2022.05.011 PubMed PMID: 35690514.
8. Cangiano B, Swee DS, Quinton R, Bonomi M. Genetics of congenital hypogonadotropic hypogonadism: peculiarities and phenotype of an oligogenic disease. Hum Genet. 2021;140(1):77–111. doi:10.1007/s00439-020-02147-1 PubMed PMID: 32200437.
9. Leitlinienprogramm der DGGG / OEGGG / SGGG. S2k-Leitlinie Diagnostik und Therapie vor einer assistierten reproduktionsmedizinischen Behandlung (ART). AWMF Regist 015085 [Internet]. 2019. Verfügbar unter: <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/015-085.html>