

# Exom-Diagnostik verkürzt den Weg zur Diagnose

Innovative Gendiagnostik bei seltenen Erkrankungen zu ermöglichen, ist das Ziel neuer bundesweiter Versorgungsverträge.

Tim Bender, Zentrum für seltene Erkrankungen und Institut für Humangenetik, Prof. Dr. Markus M. Nöthen, Institut für Humangenetik, Universitätsklinikum Bonn



Tim Bender, Assistenzarzt



Prof. Dr. Markus M. Nöthen

In Deutschland erkranken etwa 4 Mio. Menschen im Laufe ihres Lebens an einer seltenen Erkrankung. Auch wenn die Erkrankungen für sich genommen selten vorkommen – die Europäische Union definiert eine Erkrankung als selten, wenn nicht mehr als 5 von 10.000 Menschen an ihr erkranken –, so sind die über 8.000 bisher bekannten seltenen Erkrankungen in ihrer Gesamtheit sehr viel häufiger. Viele dieser seltenen Erkrankungen sind genetisch bedingt (ca. 70%) und zeigen einen chronischen Krankheitsverlauf. Der größere Teil der seltenen Erkrankungen manifestiert sich schon im Kindesalter, häufig mit einer vielgestaltigen klinischen Symptomatik. Damit sind seltene Erkrankungen nicht nur für die betroffenen Patienten eine Herausforderung, sondern auch für alle betreuenden Ärzte und Fachkräfte.

## Diagnose seltener Erkrankungen

Eine besondere Herausforderung liegt bei den seltenen Erkrankungen schon in der Diagnosestellung. Aufgrund der Seltenheit haben die meisten Ärzte kaum Erfahrung mit der spezifischen Krankheit, zudem können wegen der häufig vielgestaltigen Symptomatik ganz unterschiedliche medizinische Fachgebiete konsultiert werden. Dies führt bei vielen Menschen mit einer

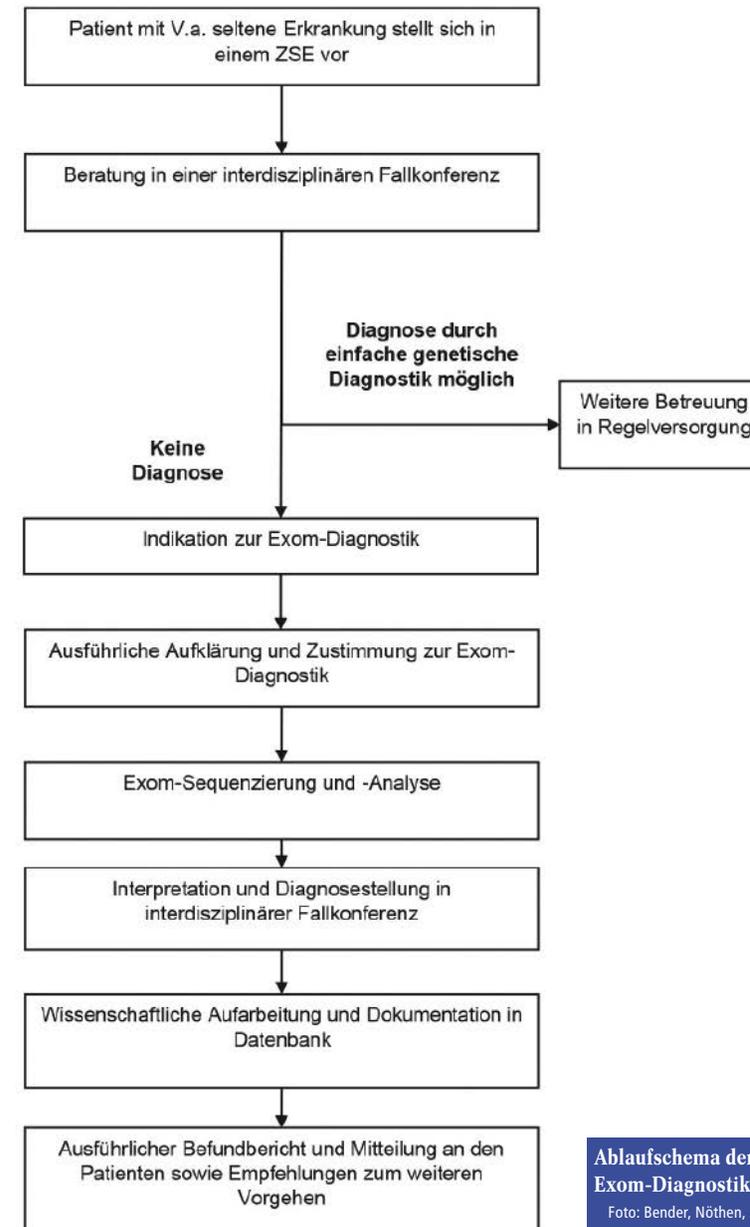
seltene Erkrankung zu einem langen Weg bis zur Diagnose (Diagnostische Odyssee). Um den Weg zur Diagnose zu verkürzen, startete 2017 das aus dem Innovationsfonds des Gemeinsamen Bundesausschusses geförderte Projekt Translate-Name. Ein zentraler Aspekt des Projekts war die Etablierung der exomweiten genetischen Diagnostik (Exom-Diagnostik). Diese Diagnostik nutzt innovative Technologien der DNA-Sequenzierung. So soll bei Patienten mit unklarer Diagnose, bei denen aber der Verdacht auf eine seltene Erkrankung mit genetischer Ursache besteht, eine effiziente Diagnosestellung ermöglicht werden. Das „Exom“ bezeichnet dabei die Gesamtheit der Exone, also aller Bereiche des menschlichen Genoms, die für Proteine codieren. Das Exom macht zwar nur etwa 1–2% des menschlichen Genoms aus, jedoch findet man dort die große Mehrzahl der krankheitsverursachenden Mutationen. Mit der Exom-Sequenzierung kann man daher mit einer einzelnen genetischen Untersuchung eine Vielzahl möglicher genetischer Ursachen abklären. Im Projekt konnte gezeigt werden, dass bei 25 bis 50% der eingeschlossenen Patienten mit der Exom-Diagnostik eine eindeutige Diagnose gestellt werden und gegebenenfalls

zielgerichtete therapeutische Maßnahmen eingeleitet werden konnten.

## Exom-Diagnostik in der Regelversorgung

Aufbauend auf den positiven Erfahrungen aus dem Translate-Name-Projekt wurden jetzt erste Selektivverträge zwischen Krankenkassen und Universitätskliniken geschlossen. Auf der Seite der Krankenkassen beteiligen sich bisher der Verband der Ersatzkassen und die AOK Nordost, auf der Seite der Universitätsklinika die Charité – Universitätsmedizin Berlin, das Universitätsklinikum Bonn und das Universitätsklinikum Tübingen. Weitere Zentren, die die Qualitätsvoraussetzungen erfüllen, können den Verträgen zukünftig beitreten. Das gilt auch für weitere Krankenkassen.

Die Indikation zur Exom-Diagnostik wird im Rahmen einer interdisziplinären Fallkonferenz gestellt. In der Fallkonferenz, die an einem Zentrum für seltene Erkrankungen (ZSE) angesiedelt ist, wird der Fall des Patienten von einem Expertenteam unterschiedlicher Fachrichtungen (Humangenetik, (Neuro)Pädiatrie, Innere Medizin, Neurologie etc.) diskutiert und es



Ablaufschema der Exom-Diagnostik

Foto: Bender, Nöthen, 2021

Es erfolgt ein zusammenfassender Befundbericht und dem Patienten wird nach erfolgter Diagnosestellung eine weitere Betreuung durch einen Spezialisten oder andere Stellen der Regelversorgung empfohlen. Damit die Qualität der Diagnostik sich kontinuierlich verbessert (Stichwort ‚Wissensgenerierende Versorgung‘), erfolgt eine wissenschaftliche Aufarbeitung der molekularen Befunde und des klinischen Bildes sowie eine Dokumentation in einer Datenbank.

## Verbesserung der Versorgungssituation

Die Sequenzierung selbst und insbesondere die Einordnung der Ergebnisse bedürfen einer besonderen, hoch spezialisierten Expertise, die mit den Qualitätsanforderungen an die beteiligten Partner sichergestellt wird. Eine Exom-Diagnostik kann somit das Ziel, den Weg zur Diagnose zu verkürzen, bei vielen Patienten erreichen, denen bislang trotz aller Bemühungen nicht weitergeholfen werden konnte. Diesen Patienten, die bisher durch wiederholte ergebnislose Arztkontakte frustriert werden und im Gesundheitssystem hohe Kosten verursachen, kann nun ein zielgerichtetes Angebot zur Diagnosestellung gemacht werden. Es ist davon auszugehen, dass den Verträgen über die besondere Versorgung weitere Krankenkassen und Leistungserbringer beitreten. Mit den in den letzten Jahren bundesweit an den Universitätskliniken etablierten Zentren für Seltene Erkrankungen ist die Perspektive einer Versorgung in der Fläche gegeben.

| <https://zseb.ukb Bonn.de> |

| [www.humangenetics.uni-bonn.de](http://www.humangenetics.uni-bonn.de) |

werden Differentialdiagnosen sowie Empfehlungen zum weiteren diagnostischen Vorgehen erarbeitet. Besteht der Verdacht auf das Vorliegen einer genetischen Erkrankung – und steht kein einfacheres diagnostisches Verfahren zur Verfügung –, ist die Indikation zur Exom-Diagnostik gegeben (siehe Abb.). Anschließend wird der Patient über die geplante Exom-Diagnostik

aufgeklärt und nach Zustimmung die Diagnostik beauftragt. Im spezialisierten Labor wird das Exom des Patienten sequenziert und mögliche pathogene Mutationen, die zu der klinischen Symptomatik des Patienten passen, zusammengestellt. Die Ergebnisse der Exom-Sequenzierung werden abschließend in einer zweiten interdisziplinären Fallkonferenz diskutiert.

