

## Exom- und Genomsequenzierung zur Diagnostik Seltener Erkrankungen

Exome and genome sequencing for the diagnosis of rare diseases

Dtsch Arztebl Int 2026; 123: 184-8; DOI: 10.3238/arztebl.m2026.0030

**Hintergrund:** Genetische Veränderungen in der Keimbahn sind die zentrale Ursache für Seltene Erkrankungen (SE) und stellen eine wesentliche Krankheitslast in der Bevölkerung dar. Eine schnelle und umfassende genetische Diagnostik ist entscheidend für das klinische Management.

**Methode:** Die Sequenzierung des gesamten Genoms (Genomsequenzierung) wurde in einem der Realität entsprechenden klinisch heterogenen Patientenkollektiv zur Diagnosestellung bei SE eingesetzt. Unterschieden wurden drei Untergruppen je nach genetischer Vordiagnostik. Es wurden insgesamt 963 Genome sequenziert (360 Indexpersonen aus unterschiedlichen Familien sowie 603 Familienangehörige). Die Familien wurden humangenetisch begleitet und zur Akzeptanz des diagnostischen Vorgehens befragt.

**Ergebnisse:** Die Diagnoserate in der Gesamtkohorte lag bei 30 % (95%-Konfidenzintervall: [25,3; 34,7 %]; 108/360). Hierbei zeigten sich in 2,2 % ([0,7; 3,7 %]; 8/360) der Fälle Varianten, die nicht im Exom detektierbar gewesen wären, was unter den gelösten Fällen in einem Direktvergleich „Exom versus Genom“ einem Anteil von 7,4 % ([2,4; 12,4 %]; 8/108) entspricht. Die Akzeptanz der Genomsequenzierung war bei Einbettung in eine humangenetische Beratung sehr hoch.

**Schlussfolgerung:** Die Genomsequenzierung ist ein effektives Verfahren zur Diagnosestellung einer SE. Genomdaten stellen eine umfassende Grundlage für kontinuierliche Re-Evaluationen dar und sind diesbezüglich Exomdaten überlegen. Die Integration der Genomsequenzierung in die Regelversorgung wird derzeit im Rahmen des bundesweiten Modellvorhabens Genomsequenzierung evaluiert.

**Zitierweise:** Elbracht M, Krause J, Mattern L, Güzel N, Lischka A, Suh DSJ, Knopp C, Bourgeois MG, Beijer D, D'Augello S, Haag N, Rüdebusch J, Perchalla E, Lausberg E, Eggermann K, Meyer R, Kraft F, Begemann M, Eggermann T, Kurth I, on behalf of the members of the study group: Exome and genome sequencing for the diagnosis of rare diseases. Dtsch Arztebl Int 2026; 123: 184-8. DOI: 10.3238/arztebl.m2026.0030

Die Bedeutung genetischer Veränderungen für die Entstehung zahlreicher Erkrankungen wird zunehmend klar. Damit gewinnt eine umfassende genetische Abklärung an Relevanz. Molekulare Befunde können die Grundlage für zielgerichtete Therapieentscheidungen und präventive Maßnahmen bilden und nicht selten eine belastende, häufig langwierige Ursachensuche beenden (1, 2). Insbesondere bei Seltene Erkrankungen (SE) und onkologischen Erkrankungen (OE) ist die Erfassung genomischer Aberrationen zentral für die Diagnostik und das therapeutische Management (3, 4).

SE betreffen definitionsgemäß weniger als 1 von 2 000 Personen; gesamtheitlich existieren über 8 000 verschiedene Entitäten, sodass die kumulative Prävalenz in der Allgemeinbevölkerung auf etwa 3,5–5 % geschätzt wird. Dies entspricht in Deutschland einer Zahl von rund 4 Millionen Betroffenen. In etwa 80 % der Fälle liegt bei einer SE eine einzelnen genetisch bedingte Ursache vor (sogenannte monogene Erkrankung). Die mittlere Zeitspanne bis zur Diagnosestellung einer SE beträgt fünf Jahre, häufig begleitet von Fehldiagnosen sowie kostenintensiver und belastender Zusatzdiagnostik (5). Dies, sowie die Vielzahl potenziell infrage kommender Gene sprechen für eine frühzeitige und umfassende molekulargenetische Testung zur Verbesserung der Versorgungssituation (6, 7).

In den vergangenen Jahren haben sich verschiedene Methoden der Hochdurchsatzsequenzierung (Next-Generation-Sequencing, [NGS]) in der genetischen Diagnostik durchgesetzt (Kasten 1). Die Exomsequenzierung als eines dieser Verfahren ermöglicht die parallele Analyse aller proteinkodierender Genabschnitte und deren angrenzender Bereiche, die gesamtheitlich allerdings nur etwa 2 % des humanen Genoms ausmachen (8). Die Genomsequenzierung geht über diesen Ansatz hinaus, da sie das vollständige Erbgut erfasst – einschließlich regulatorischer, nichproteinkodierender und strukturell veränderter Bereiche, die im Exom mehrheitlich nicht

abgebildet sind. Vor diesem Hintergrund stellt sich die Frage nach dem aktuellen und zukünftigen Stellenwert der Genomsequenzierung in der humangenetischen Versorgung.

## Erläuterung der einzelnen Verfahren und Techniken

### Projektbeschreibung und Ziele

Im Rahmen einer monozentrischen Studie an der Uniklinik RWTH Aachen wurde im Jahr 2024 der Nutzen der Genomsequenzierung in der Diagnosesicherung von SE untersucht. Die Durchführung der Sequenzierung war in ein strukturiertes humangenetisches Beratungskonzept vor und nach der Laboranalyse eingebettet und wurde durch eine anonymisierte Patientenbefragung ergänzt. Ziel der Untersuchung war es, den diagnostischen Mehrwert der Genomsequenzierung zu evaluieren, die Akzeptanz unter den Patientinnen und Patienten systematisch zu erfassen und die Umsetzbarkeit im klinischen Alltag bei einem breiten Spektrum genetisch bedingter Krankheitsbilder zu analysieren.

### Methoden

In dieser monozentrischen Pilotstudie wurden 963 Personen mittels Genomsequenzierung untersucht (360 Indexpersonen mit Verdacht auf SE, 603 Angehörige). Die Gesamtkohorte wurde in drei Untergruppen unterteilt: „ohne genetische Vordiagnostik“ (n = 240 Indexpersonen), „genetische Vordiagnostik ohne NGS“ (n = 51 Indexpersonen), „vorherige Exomanalyse“ (n = 69 Indexpersonen). Zudem wurde eine klinische Einteilung nach vier Indikationsgruppen vorgenommen (syndromale Erkrankungen [Syndromal], Netzhauterkrankungen [Retina], neurologische Erkrankungen [Neurologisch] und erbliche Tumorerkrankungen [Tumordisposition], Kasten 2). Die Analysen erfolgten überwiegend als Trio-Genomsequenzierung; vor und nach der humangenetischen Beratung beziehungsweise Befundmitteilung wurden Indexpersonen anonymisiert zu Belastung, Erwartungen und Nutzen befragt. Bei Kindern und nichtgeschäftsfähigen Personen wurden Eltern beziehungsweise betreuende Personen befragt. Je Indexperson wurden ein Fragebogen vor und ein Fragebogen nach der Genomsequenzierung ausgefüllt. Die Sequenzierung erfolgte als Short-Read-Sequenzierung (Illumina NovaSeq6000) mit Auswertung über DRAGEN, Emedgene und eine institutseigene Pipeline (9). Phänotypen wurden mittels Human Phenotype Ontology (HPO) kodiert und für eine phänotypgestützte, KI-basierte Variantenpriorisierung genutzt (10). Das Projekt war ethisch/datenschutzrechtlich genehmigt (EK21-445).

### Ergebnisse

Die Ergebnisse der Studie wurden hinsichtlich der Diagnoseraten, des Mehrwerts der Genomsequenzierung vor allem gegenüber der Exomsequenzierung und der Akzeptanz der umfassenden genetischen Datenerfassung unter den Patienten und Patientinnen ausgewertet.

### Allgemeine Diagnoseraten

Die Klassifikation der Varianten erfolgte gemäß den ACMG-Kriterien und den „ACGS Best Practice Guidelines for Variant Classification in Rare Disease 2020“ mit der Unschärfe, dass für eine Genombewertung noch keine vollumfänglichen Kriterien etabliert sind (11). Es wurden vier Diagnosekategorien festgelegt: 1. „Sichere Diagnosestellung“ (Variante, die als pathogen oder wahrscheinlich pathogen eingeordnet wurde); 2. „Wahrscheinliche Diagnosestellung“ (Variante, die gemäß ACMG Kriterien formal als von unklarer klinischer Signifikanz („variant of unknown significance“, VUS) einzuordnen war, die aber basierend auf Phänotyp, Segregation und zusätzlichen Kriterien wie zum Beispiel Variantentyp klinisch-genetisch als hochgradig plausibel beurteilt wurde, sogenannte Hot-VUS); 3. „Mögliche Diagnosestellung“ (Variante mit möglichem Krankheitswert, für deren Bestätigung jedoch weitere Analysen nötig wären, sogenannte Warm-VUS) und 4. „Ungelöste Fälle“ (keine plausible Variante sowie Tepid-, Cool-, Cold-, Ice Cold-VUS).

Die Aufklärungsrate (Fälle der Diagnosekategorien 1 und 2) der Genomsequenzierung lag bei 30 % (95%-Konfidenzintervall: [25,3; 34,7]; 108/360). Unterscheidet man hinsichtlich der Vordiagnostik, ergaben sich folgende Aufklärungsraten: „Ohne genetische Vordiagnostik“: 30,4 % ([24,6; 36,2]; 73/240), „Vordiagnostik ohne NGS“: 33,3 % ([20,3; 46,4]; 17/51), „Vorherige Exomanalyse“: 26,0 % ([15,7; 36,5]; 18/69) (Tabelle 1). Zusätzlich wurde bei 10 % der Indexpersonen [6,9; 13,1] eine „mögliche Diagnose“ (Diagnosekategorie 3) festgestellt (eTabelle 1). Aufklärungsraten: Gegenüberstellung von Exom- und Genomauswertung sowie nach genetischer Vordiagnostik

## Mehrwert der Genomsequenzierung

Ein zentrales Ziel der Studie war die Bewertung des zusätzlichen diagnostischen Nutzens der Genomsequenzierung im Vergleich zur etablierten Exomsequenzierung. Es wurde deshalb bewertet, ob eine im Rahmen der Genomsequenzierung gestellte Diagnose auch durch eine auf das Exom beschränkte Auswertung der aktuellen Genomdaten („Exomextrakt“) hätte gestellt werden können. Bezogen auf die Gesamtheit der gelösten Fälle wäre das in 92,6 % [87,7; 97,5] möglich gewesen. Umgekehrt konnte in 7,4 % [2,4; 12,4] der gelösten Fälle die molekulare Diagnose ausschließlich durch die Genomauswertung gestellt werden (Tabelle 1).

## Variantentypen

Eine Aufschlüsselung der als pathogen oder wahrscheinlich pathogen klassifizierten Varianten nach Typ zeigte in 62 % kleine Varianten in Exons (Single Nucleotide Variants, SNV) (Tabelle 2, Kasten 1).

Zu den nächst häufigsten Variantentypen zählten Kopienzahlveränderungen („Copy number variants“, CNVs) sowie strukturelle Umlagerungen wie Insertionen und Deletionen (Indels), die im Genom systematisch einfacher und zuverlässiger zu detektieren sind als im Exom. CNVs wurden in 12,4 % der Fälle festgestellt, Indels in 10,9 %.

In den letzten Jahren wurden zahlreiche neue Krankheitsentitäten beschrieben, die auf im Exom schwierig bis nicht zu detektierende Repeat-Expansionen zurückzuführen sind (12). Solche Repeat-Expansionen konnten in 7 % der gelösten Fälle als ursächliche Varianten identifiziert werden (Tabelle 2).

Bei etwa 5 % der Patienten und Patientinnen wurde eine Spleißvariante (+/- 15 Basenpaare neben den Exongrenzen) festgestellt. In einem Fall wurde eine darüber hinausgehende (sogenannte tief-intronische) Spleißvariante festgestellt, die wiederum nur durch die Genomsequenzierung diagnostizierbar war und nicht im Exom erfasst wird. Darüber hinaus konnten weitere extragenische pathogene Varianten zum Beispiel in nichtproteinkodierenden RNAs (zum Beispiel RNU-Gene) ebenfalls in der Genomsequenzierung detektiert werden.

## Befragung der Patienten und Patientinnen zur

### Genomsequenzierung

Es wurde pro Indexfamilie sowohl vorher als auch nachher jeweils ein Fragebogen ausgegeben. Die Auswertung der Patientenbefragung zur Genomsequenzierung (Teinahmequote vorher: n = 278 (bezogen auf die Indexpersonen: 77,2 %); nachher: n = 125 (Rücklaufquote bezogen auf die Indexpersonen: 34,7 %), (eTabelle 2) verdeutlicht, dass das Fehlen einer gesicherten genetischen Diagnose für viele Teilnehmende eine erhebliche Belastung darstellt (72 %). Die eingesetzte Methodik wurde nach entsprechender Erläuterung von der überwiegenden Mehrheit (96 %) als gut verständlich bewertet, und der Untersuchungsablauf im Nachhinein als weniger komplex empfunden als zuvor erwartet. 37 % der Befragten gaben an, Angst vor den möglichen Ergebnissen gehabt zu haben. Gleichzeitig erwarteten die meisten einen konkreten Nutzen, insbesondere in Bezug auf eine gezieltere Information über Studien und laufende Forschungsprojekte (89 %), verbesserte Prognoseabschätzung und Therapieplanung (98 %) sowie, in geringerem Maße, für die Familienplanung (41 %). Letzterer Wert ist unter Berücksichtigung des hohen Anteils von Teilnehmenden unter 18 Jahren (48 %) zu interpretieren.

### Ergebnisse der anonymisierten Befragung zur Genomsequenzierung

In der Befragung nach der Diagnostik gaben rund 60 % der Befragten an, die Ergebnisse nutzen zu wollen, um sich gezielt über weiterführende Studien und Forschungsvorhaben zu informieren, medizinische Entscheidungen anzupassen oder die Resultate in ihre Familienplanung einfließen zu lassen.

Die Zufriedenheit unter den Antwortenden mit dem Ablauf der Genomstudie lag bei 94 % (80 %: stimme sicher zu; 14 %: stimme eher zu). Allerdings gaben 20 % an (7,2 %: stimme sicher zu, 12,8 %: stimme eher zu), durch das Ergebnis verunsichert und stärker als vor dem Test belastet zu sein (eTabelle 2). Die Rückmeldung erfolgte anonym, sodass kein Rückschluss auf die Korrelation der Antworten zum erhobenen genetischen Befund möglich ist, ein Selbstselektions-Bias kann somit nicht untersucht werden. Im Falle von Kindern und nicht-geschäftsfähigen Personen wurden die Fragebögen durch Eltern und betreuende Personen stellvertretend ausgefüllt, was neben der Rücklaufquote von circa 35 % nach der Genomsequenzierung eine Limitation der Aussagekraft darstellt.

## Diskussion

Die Genomsequenzierung stellt durch die Erfassung des vollständigen Genoms die derzeit umfassendste Methode der genetischen Diagnostik dar und hat somit das Potenzial für die höchste diagnostische Ausbeute bei Patientinnen und Patienten mit Seltenen Erkrankungen. Derzeit bestehen die Hürden für eine flächendeckende Implementierung insbesondere in Bezug auf die Finanzierung in der Krankenversorgung, die Anschaffung und Wartung leistungsfähiger Sequenziergeräte, den Bedarf an Rechen- und Speicherressourcen sowie die Anforderungen an bioinformatische Analyse und humangenetische Interpretation. Letztere schließt auch den erhöhten Bedarf an qualifizierter genetischer Beratung vor und nach der Diagnostik mit ein und erfordert ein vermehrtes interdisziplinäres Management in den Fachkliniken und Praxen.

Im klinischen Alltag stellen sich Patientinnen und Patienten mit einem breiten Spektrum von SE vor, sodass die Genomsequenzierung und humangenetische Auswertung für ein heterogenes Spektrum an Indikationen in Betracht kommt (13). In der vorliegenden Studie wurden die Einschlusskriterien entsprechend breit gewählt. Hierbei betrug die Aufklärungsrate (gelöste + wahrscheinlich gelöste Fälle) 30 %, ergänzt durch weitere 10 % mit einer möglichen Diagnosestellung.

In einer kürzlich veröffentlichten Studie mit 822 Familien konnte in 29,3 % der Fälle mittels Genomsequenzierung eine molekulare Diagnose gestellt werden. 8,2 % der Familien wiesen Varianten auf, deren Identifizierung nur mittels Genomsequenzierung gelang – Ergebnisse, die sehr gut mit den hier erhobenen Daten übereinstimmen (14). Eine veröffentlichte Metaanalyse zu pädiatrischen und erwachsenen Patientinnen und Patienten mit SE in verschiedenen Populationen zeigte in der gepoolten diagnostischen Ausbeute keine signifikanten Unterschiede zwischen der Genom- und Exomsequenzierung, jedoch in den als qualitativ hochwertig bewerteten Studien einen signifikant höheren klinischen Nutzen der Genomsequenzierung (15).

Exombasierte Studien in selektierten Kollektiven – zum Beispiel in pädiatrischen Kohorten, auf Intensivstationen oder bei ausgewählten Indikationen – erreichen hohe Aufklärungsraten von über 30 % bis teils > 50 % (zum Beispiel auch in einer eigenen Studie) (16), doch beruhen diese häufig auf einer klinischen Vorauswahl mit erwartet hohem Anteil monogener Erkrankungen (17, 18). Im Bereich der Tumorrisikosyndrome wurde in unserer Studie ein der derzeitigen Literaturlage entsprechend erwartbarer Anteil von 14,3 % von Fällen identifiziert, die auf eine monogene Ursache zurückgeführt werden können. Diese Quote ist im Vergleich zu den anderen hier untersuchten Studiengruppen niedriger, jedoch substanziell, da insbesondere für die Tumorerkrankungen eine Diagnosestellung entscheidend für das direkte Therapiemanagement der Indexperson und gleichzeitig für eine Aufklärung und intensiviertere Vorsorge weiterer Risikopersonen innerhalb der Familien ist.

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass bei einem Direktvergleich von Exom- versus Genomsequenzierung in circa 7 % der Fälle ursächliche genetische Befunde ausschließlich durch eine Genomsequenzierung detektiert werden können. Für den Direktvergleich wurden bewusst konservative Vergleichskriterien zugrunde gelegt – etwa die Annahme, dass kleine CNV auch im Exom zuverlässig erkannt würden, was in der Praxis jedoch häufig nicht zutrifft. Die tatsächliche diagnostische Lücke zwischen Exom- und Genomsequenzierung dürfte somit bereits jetzt eher größer sein als die hier benannten 7 %. Die vorliegende Studie bezieht sich auf die Anwendung der Short-Read-Sequenzierung und eine Auswertung auf Basis der momentanen Kenntnisse zu gesamt-genomischen pathogenen Veränderungen. Langfristig könnte die Long-Read-Genomsequenzierung unter anderem die Detektionsrate pathogener struktureller Varianten und repetitiver Regionen noch zuverlässiger erhöhen (19).

Ein bedeutender Vorteil der Genomsequenzierung gegenüber der Exomsequenzierung liegt im generierten Datenschatz: Die Vollständigkeit der erfassten Erbinformationen erlaubt eine kontinuierliche und vollumfängliche Re-Evaluation bislang ungeklärter Fälle. Neue krankheitsrelevante Gen-Phänotyp-Assoziationen und Fortschritte in Bioinformatik und Datenbanken (zum Beispiel ClinVar) werden zukünftig zusätzliche Diagnosen ohne erneute Sequenzierung ermöglichen. In der Krankenversorgung fehlen zurzeit allerdings erforderliche Abrechnungsmöglichkeiten für Re-Analysen. In einer kürzlich erschienenen Studie des internationalen Solve-RD-Konsortiums konnten durch systematische Re-Analysen von Exomdaten 8,4 % der zuvor ungeklärten Fälle gelöst werden; durch Einbindung spezialisierter Expertengremien stieg die Quote auf 12,6 % (20). Für die Genomsequenzierung könnte eine mindestens vergleichbare Entwicklung zu erwarten sein, insbesondere wenn die Daten systematisch mit klinischen Daten angereichert sind. Internationale Projekte wie Genomics England zeigen bereits, wie eine strukturierte Verknüpfung klinischer und gesamtgenomischer Daten die Versorgung verbessern kann (21, 22). In den Studien werden Medikationsänderungen, zusätzliche Surveillance, Einschluss in klinische Studien oder die Reproduktions- und Familienplanung genannt.

In Deutschland hat das Gesundheitsversorgungsweiterentwicklungsgesetz (GVWG) in § 64e SGB V ein Modellvorhaben zur umfassenden Diagnostik und Therapiefindung mittels Genomsequenzierung sowohl bei seltenen als auch bei onkologischen Erkrankungen festgeschrieben. Im Rahmen einer 5-jährigen Laufzeit wird seit September 2024 die Genomsequenzierung im Rahmen eines strukturierten klinischen Behandlungsablaufs an qualifizierten Universitätskliniken durchgeführt und evaluiert. Ein zentrales Element hierbei sind interdisziplinäre Fallkonferenzen unter Einbeziehung der Zentren für Seltene Erkrankungen sowie der Zentren für Personalisierte Medizin. Eine Datenzusammenführung von klinischen und genomischen Daten erfolgt in einer zentralen Dateninfrastruktur, um unter anderem die medizinische Versorgung zu erleichtern und eine Plattform für die Re-Evaluation zu schaffen. In den ersten beiden Bemessungszeiträumen wird für eine limitierte Anzahl an Patienten und Patientinnen die Genomdiagnostik inklusive aller oben beschriebenen Begleitprozesse mit 8 000 € pro Fall vergütet. Mit dem Modellvorhaben verbindet sich die Chance, die Genomsequenzierung über Pilotstudien hinaus als regelhafte Option in der Krankenversorgung im Sinne einer modernen Genommedizin zu verankern.

## **Limitationen**

Die vorliegende Studie liefert erste Erkenntnisse zum diagnostischen und klinischen Nutzen der Genomsequenzierung in der Krankenversorgung in Deutschland. Es handelt sich jedoch um eine Single-Center-Studie mit begrenzter Fallzahl. Darüber hinaus wurde bewusst ein breites Spektrum seltener Erkrankungen abgebildet, wie es im klinischen Alltag typischerweise auftritt. Diese Heterogenität inklusive unterschiedlicher genetischer Vordiagnostik limitiert jedoch die Aussagekraft hinsichtlich der diagnostischen Ausbeute für spezifische Indikationsgruppen. Der direkte Einfluss der Diagnosestellung auf das individuelle klinische Management wurde im Rahmen dieser Studie nicht untersucht.

## **Schlussfolgerung**

Die vorliegende Studie zeigt die diagnostische Ausbeute der Exom- und Genomsequenzierung bei seltenen Erkrankungen. Mit dem wachsenden Wissen über die Bedeutung nichtproteinkodierender Varianten sowie den zunehmenden Möglichkeiten zur Re-Evaluation umfassender Genomdaten wird der klinische Stellenwert der Genomsequenzierung gegenüber anderen Methoden wahrscheinlich weiter zunehmen. Die Ergebnisse dieser Pilotstudie unterstreichen die medizinische Relevanz einer langfristigen, interdisziplinär verankerten Genomsequenzierung in der Krankenversorgung.

## **Danksagung**

Ein Dank gilt Sebastian Giesselmann, Elvira Golz, Stephan Klinkenberg und Ronja Wahl für die exzellente technische Unterstützung bei der Durchführung der Genomsequenzierung. Die Studie wurde teilweise durch Verbrauchsmittel und durch den Zugang zur Analysesoftware Emedgene von der Firma Illumina GmbH unterstützt. Wir danken Dr. Sven Schaffer für die kritische Kommentierung des Manuskripts, Laura Bell vom Audiovisuellen Medienzentrum (AVMZ) der Medizinischen Fakultät der RWTH Aachen für die Unterstützung in der Darstellung des Studiendesigns sowie insbesondere allen Studienteilnehmern und -teilnehmerinnen.

## **Interessenkonflikt**

Die Autorinnen und Autoren erklären, dass kein Interessenkonflikt besteht.

## **Manuskriptdaten**

eingereicht: 18.08.2025, revidierte Fassung angenommen: 19.02.2026

## **Korrespondenzadresse**

Prof. Dr. med. Miriam Elbracht  
mielbracht@ukaachen.de

Prof. Dr. med. Ingo Kurth  
ikurth@ukaachen.de

Fachgebiete: Humangenetik, Innere Medizin