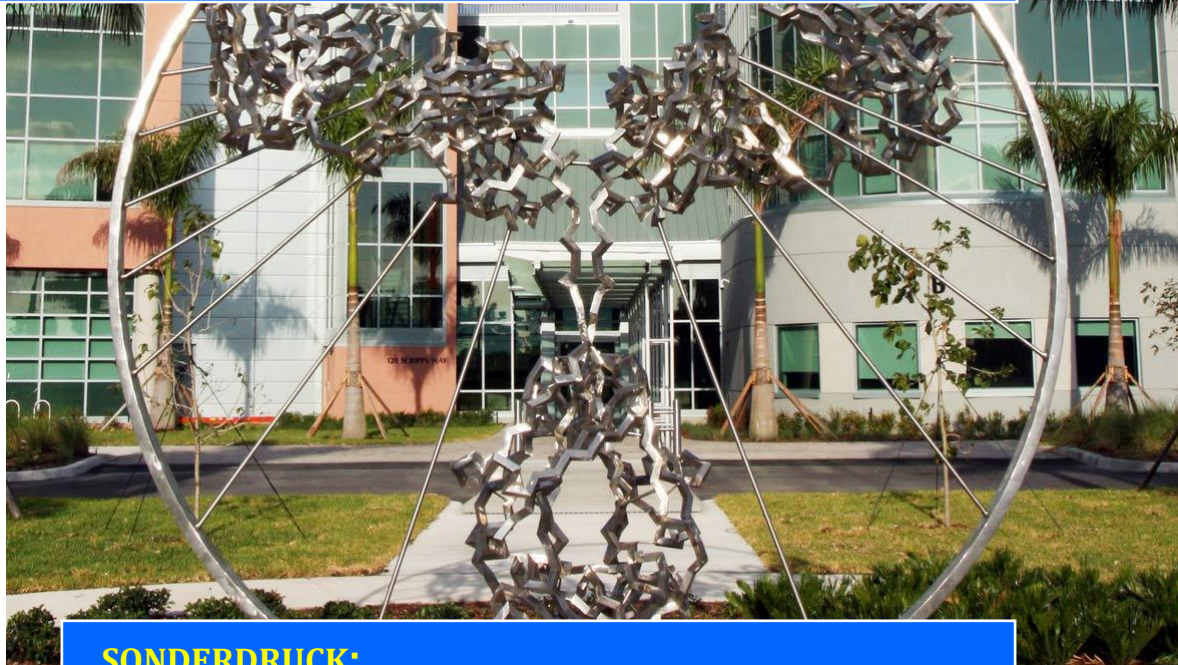


JAHRGANG 2 • AUSGABE 2 • NOVEMBER 2013
VOLUME 2 • ISSUE 2 • NOVEMBER 2013

KINDERIMMUNOLOGISCHE MITTEILUNGEN

COMMUNICATIONS IN PEDIATRIC IMMUNOLOGY



SONDERDRUCK:
KONZEPT FÜR EIN BUNDESWEITES MODELLPROJEKT
ZUM NEUGEBORENENSCHREIBUNG AUF ANGEBORENE
IMMUNDEFEKTE

Mitteilungsorgan der • Bulletin of

Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Immunologie (API)

Arbeitsgemeinschaft Schulung für Patienten mit Primären Immundefekten (PID-Schulung)

Arbeitskreis Pädiatrische Immunologie in der Dt. Gesellschaft für Immunologie (AKPI)

Konzept für ein bundesweites Modellprojekt zum Neugeborenenenscreening auf angeborene Immundefekte

Michael Albert^{*1}, Stephan Borte^{*2}, Volker Wahn^{*3}

* im Auftrag der AG Neugeborenenenscreening der Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Immunologie

¹ Dr. v. Haunersches Kinderspital, Kinderklinik der Ludwig Maximilian-Universität München, Lindwurmstr. 4, 80337 München • E-Mail: michael.albert@med.uni-muenchen.de

² Jeffrey Modell Diagnostic and Research Center for Primary Immunodeficiencies, Klinikum St. Georg, Delitzscher Str. 141, 04129 Leipzig • E-Mail: stephan.borte@ki.se

³ Klinik f. Pädiatrie m.S. Pneumologie u. Immunologie, Charité Universitätsmedizin Berlin, Augustenburger Platz 1, 13353 Berlin • E-Mail: volker.wahn@charite.de

I. Überblick

Das Neugeborenenenscreening auf angeborene (primäre) Immundefekte soll eine Ergänzung des bereits bestehenden Screenings auf angeborene Stoffwechselkrankheiten und Hormonstörungen darstellen und baut auf die hierfür geschaffenen organisatorischen und logistischen Strukturen auf. Vorgesehen ist, ähnlich wie beim bestehenden Screening, eine abgestimmte Zusammenarbeit zwischen privaten Screeninglaboratorien, die kassenärztliche Leistungen erbringen, dem öffentlichen Gesundheitsdienst (ÖGD) und universitären Einrichtungen.

Das Modellprojekt wird analog zum etablierten Screening entsprechend den Regelungen zum Screeningprozess in den aktuellen Screeningrichtlinien und unter Berücksichtigung der Regelungen des Gendiagnostikgesetzes durchgeführt. Im Mittelpunkt steht die Verwendung der PCR zur Bestimmung der T-cell receptor excision circles (TREC) und kappa-deleting recombination excision circles (KREC). Die für das Screening allgemein verwendeten Prinzipien von Wilson and Jungner sind in vollem Umfang erfüllt.

Die neu einzuführenden Untersuchungen sollen die schwere neonatale T-Zell- und B-Zell-Defizienz bereits bei Geburt erkennen (**Tab. 1**). Die Prävalenz dieser Erkrankungen wird aufgrund von bisher vorliegenden Zahlen aus anderen Ländern auf mindestens ca. 1:70.000 für die schwere T-Zell-Defizienz und ca. 1:100.000 für die schwere B-Zell-Defizienz geschätzt. Genaue Daten zur Prävalenz in Deutschland existieren allerdings nicht, so dass diese Zahlen aufgrund von nicht diagnostizierten Fällen auch höher liegen könnten. Aufgrund der o.g. Schätzung darf man in Deutschland von ca. 20 (30-40?) betroffenen Neugeborenen pro Jahr ausgehen.

Für die labormedizinischen Leistungen des Projekts soll für jeden untersuchten Versicherten ein Pauschalbetrag vergütet werden. Die Leistungen des behandelnden Arztes bzw. der Hebamme sollen wie bisher im Rahmen der Regelversorgung vergütet werden. Das Tracking erfolgt durch die bereits existierenden Screeningzentren im Rahmen des etablierten Neugeborenen-Stoffwechselscreenings.

Die Untersuchungsleistungen sollen zunächst im Rahmen eines Modellprojektes nach §63ff SGB V von den gesetzlichen Krankenkassen für ihre jeweiligen

Versicherten finanziert werden.

Zur Begleitung des Vorhabens und der Öffentlichkeitsarbeit, für die Zusammenarbeit mit der „Deutschen Selbsthilfe Angeborene Immundefekte“ (DSAI) und zur Beratung von Kinderkliniken, Hebammen, nachbetreuenden Einrichtungen und Eltern wird eine von der Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Immunologie (API) eingesetzte Expertenkommission kinderimmunologisch spezialisierter Pädiater tätig sein.

II. Kurzdarstellung des medizinischen Nutzens

Bei primären Immundefekten handelt es sich um eine Gruppe angeborener Erkrankungen mit schwerwiegenden Störungen in der Entwicklung und/oder Funktion der menschlichen Immunzellen.

Die meisten schweren angeborenen Immundefekte führen unbehandelt vorzeitig zum Tode. Dies gilt insbesondere für die Gruppe der schweren kombinierten Immundefekte (SCID), die meist im ersten Lebensjahr tödlich verlaufen. Jedoch stellen die zuvor oft anfallenden intensivmedizinischen Behandlungsaufwendungen eine nennenswerte gesundheitsökonomische Belastung dar. Falls die Diagnose rechtzeitig gestellt wird, kann bei SCID durch eine Stammzelltransplantation eine vollständige Heilung und eine normale Lebenserwartung und -qualität erreicht werden.

Früherkennung erhöht die Heilungschancen

Die Überlebenschancen durch diese Therapien sind umso besser, je früher die Erkrankung erkannt wird. Die Überlebenschancen sinken in den Fällen deutlich ab, in denen die Kinder erst über klinisch manifeste opportunistische Infektionen entdeckt werden. Eine Früherkennung im Neugeborenenalter könnte solche Infektionen vermeiden, intensivmedizinische Behandlungen mit ungewissem Ausgang überflüssig machen und die Überlebenschancen wesentlich verbessern.

Auch bei den schweren B-Zell-Defizienzen können durch eine frühzeitige Diagnosestellung lebensbedrohliche Infektionen oder irreversible Organschäden, insbesondere bereits im Kindesalter manifeste Bronchiektasen, vermieden werden.

Screening ohne zusätzliche Belastung für das Neugeborene möglich

In den letzten Jahren hat sich durch die Entwicklung einer Nachweismethode zur Bestimmung von Nebenprodukten in der Entwicklung von B- und T-Zellen die Möglichkeit ergeben, solche Erkrankungen spezifisch und frühzeitig zu erkennen. Es handelt sich hierbei um den Nachweis von sogenannten TREC (für die T-Zell-Defizienz) und KREC (für die B-Zell-Defizienz) aus getrocknetem Filterkartenblut, wie es heute bereits für das Neugeborenencreening verwendet wird. Eine zusätzliche Blutentnahme beim Neugeborenen ist hierfür *nicht* nötig. Das vorgeschlagene Procedere entspricht vollständig den ethischen Anforderungen an populationsbezogene Screeninguntersuchungen [2].

Bei unerkannter T-Zell-Defizienz ist die Rotavirusimpfung gefährlich

Ein weiteres Argument für die Etablierung eines Neugeborenencreenings ist die neu eingeführte Rotavirusimpfung in den ersten drei Lebensmonaten, die inzwischen von der STIKO empfohlen wird. Die Rotavirusimpfung ist bei schwerer T-Zell-Defizienz kontraindiziert. Dies können Impfähzte aber nur dann berücksichtigen, wenn die Diagnose zum Zeitpunkt der Impfung bereits gestellt ist. Da diese Lebendimpfung in einem Alter durchgeführt wird, in dem die meisten Patienten mit schwerer T-Zell-Defizienz noch nicht diagnostiziert wurden, werden diese Säuglinge durch eine empfohlene Impfung einem Risiko ausgesetzt.

III. Ablauf

1. Elterninformation

Den Einsendern der Blutproben (Kliniken, Arztpraxen, Hebammen) werden von den beteiligten Laboratorien Einlegeblätter für die bereits in Verwendung befindlichen Informationsbroschüren zum Neugeborenencreening zur Verfügung gestellt. Die Eltern des Neugeborenen werden darin über die zusätzlich angebotene Untersuchung informiert und um eine schriftliche Einwilligungserklärung gebeten. Die zusätzliche Einwilligung ist für die Erweiterung des Screeningumfangs im Rahmen des Modellprojektes notwendig. Es wird erwartet, dass die überwiegende Mehrheit der Eltern dem Screening zustimmt.

2. Probenentnahme

Die Probenentnahme erfolgt im Rahmen der Fersenblutentnahme des bestehenden Neugeborenencreeningprogramms. Es ist keine zusätzliche Blutentnahme notwendig, denn die Untersuchungen können aus der Blutmenge auf den bisher verwendeten Screeningkarten durchgeführt werden, ohne den bestehenden Screeningumfang zu beeinträchtigen. Die Testkarten enthalten entsprechend der Screeningrichtlinien

alle zur Abwicklung des Modellprojektes benötigten Angaben.

Sollte das zusätzliche Screening auf angeborene Immundefekte von den Eltern abgelehnt werden, wird die Screeningkarte mit einem zusätzlichen Barcode versehen. Dieser wird beim Eingang im Labor registriert und das zusätzliche Screening dann nicht durchgeführt.

Die Einsender sollen von den beteiligten Laboratorien eine ausführliche Fachinformation erhalten. Diese Information wird eine kurze Darstellung der Ziele des Modellprojektes, eine Beschreibung der Zielerkrankungen, Hinweise zu der neuen Untersuchungsmethode, eine Schätzung der Prävalenz der Zielerkrankungen, der voraussichtlichen Zahl der falsch-positiven Befunde und eine Beschreibung des weiteren Vorgehens nach einem positiven Screeningbefund einschließlich der Behandlungsoptionen enthalten.

3. Laboruntersuchung

a) beteiligte Laboratorien

Die am Modellprojekt teilnehmenden Laboratorien werden von den Kassenärztlichen Vereinigungen aus den bisher bereits akkreditierten Screeninglaboratorien anhand von fachlichen Kriterien ausgewählt. Ein festzulegendes Ausschreibungsverfahren kann durch die Screeningkommission der DGNS unterstützt werden. Ein Probensplitting ist nicht vorgesehen.

b) Angewandte Testmethodik zum Nachweis der Zielerkrankungen

T-cell receptor excision circles (TREC) und kappa deleting recombination excision circles (KREC) sind kleine ringförmige DNA-Fragmente, die bei der somatischen Rekombination der Gensegmente des T-Zell-Rezeptor- und Immunglobulin-Genlocus als Abfallprodukt entstehen. Die Zahl der TREC bzw. KREC im Blut korreliert sehr gut mit der Zahl der frisch entstehenden, naiven T- bzw. B-Zellen. Damit sind sie geeignet, Defekte der T- bzw. B-Zellentstehung zu erkennen. TREC und KREC sind stabil und lassen sich mit Hilfe einer PCR-Reaktion auch aus getrocknetem Filterkartenblut einfach und schnell bestimmen. Eine direkte Sequenzierung der genomischen DNA des Neugeborenen ist hierfür nicht notwendig, vielmehr handelt es sich um eine Quantifizierung vorhandener DNA-Fragmente ähnlich der viralen Erregerlastdiagnostik. In diesem Sinne wird also keine Gendiagnostik durchgeführt.

Im Unterschied zum bestehenden Neugeborenencreening auf angeborene Stoffwechselerkrankungen, bei dem mittels der Tandemmassenspektrometrie jeweils ein Biomarker für eine spezifische Erkrankung identifiziert werden kann, erfasst das avisierte Screening auf angeborene Immundefekte zwei zelluläre Merkmale, die auf das Vorliegen einer schweren T- oder B-Zell-Defizienz hindeuten. Mit Hilfe des Qualitätsmarker Beta-Actin wird der methodische Erfolg der Messung von TREC- und

KREC-Kopien evaluiert und sichergestellt. Das KREC-Screening wird nicht nur eingesetzt, um das angeborene Fehlen von B-Zellen zu detektieren, sondern auch wegen des additiven Nutzens im Vergleich zum alleinigen TREC-Screening bei der Detektierung bestimmter SCID-Formen (z.B. ADA-Mangel).

Die Gruppe der schweren T-Zell-Defizienzen umschließt vor allem die sogenannten schweren kombinierten Immundefekte (SCID). Daneben können aber auch andere gut definierte Immundefekterkrankungen wie das komplette Di-George-Syndrom mit Thymusaplasie und fehlenden T-Zellen, zum Teil die Ataxia teleangiectatica (Louis-Bar-Syndrom) u.a.m. entdeckt werden. Die isolierten schweren B-Zell-Defizienzen umfassen verschiedene primäre Störungen der B-Zellentwicklung, von denen die X-chromosomale Agammaglobulinämie Typ Bruton die häufigste Vertreterin ist. Natürlich sind auch Formen des SCID mit fehlenden B-Zellen KREC negativ. Unabhängig vom ursächlichen genetischen Defekt steht aber für die schweren T-Zell-Defizienzen und die schweren B-Zell-Defizienzen jeweils eine wirksame Behandlungsmethode zur Verfügung.

Die Zusatzkosten für das KREC-Screening sind außerordentlich gering, der Nutzen kann im Einzelfall (XLA, late onset ADA-Mangel) aber erheblich sein.

Krankheitsgruppen	Test	Therapie
Schwere T-Zell-Defizienz		
SCID (schwere kombinierte Immundefekte)	Fehlende TREC-Kopien (und z.T. fehlende KREC-Kopien)	Stammzelltransplantation; zukünftig möglicherweise Gentherapie (derzeit in klinischen Studien)
Komplettes Di-George-Syndrom	Fehlende TREC-Kopien	Antibiotika-Prophylaxe, in Einzelfällen: Thymustransplantation, Stammzelltransplantation
Schwere B-Zell-Defizienz		
XLA (X-chromosomale Agammaglobulinämie)	Fehlende KREC-Kopien	Immunglobulinsubstitution
aut.-rez. Agammaglobulinämie	Fehlende KREC-Kopien	Immunglobulinsubstitution

Tab. 1: Zielerkrankungen eines Neugeborenencreenings auf schwere angeborene Immundefekte

Bei den Ergebnissen der Laboruntersuchung ist zu unterscheiden:

Neben negativen (normalen) und positiven (pathologischen) Befunden werden unvollständige (wiederholungsbedürftige) Befunde anfallen. Bei ungenügender DNA-Qualität, auf die eine Erniedrigung des Qualitätsmarkers Beta-Actin hinweist, ist eine Wiederholungsuntersuchung aus derselben ersten Screeningkarte durchzuführen. Eine Kontrolluntersuchung (Anforderung einer zweiten Testkarte) wird im Falle von weiterhin unvollständigen oder positiven Befunden der Erstuntersuchung durchgeführt. Das Procedere ist analog

zu dem des bisherigen Stoffwechselscreenings. Bei sogenannten Frühabnahmen vor dem Lebensalter von 36 Stunden, können TREC- und KREC-Kopien sicher bestimmt werden, so dass nicht mit einer erhöhten Anzahl falsch-negativer oder -positiver Befunde zu rechnen ist.

Bei Frühgeborenen sind teilweise erniedrigte TREC- und KREC-Resultate zu erwarten. Deshalb soll, wie beim bestehenden Stoffwechselscreening, bei diesen im Falle nicht normaler TREC-/KREC-Kopien zur korrigierten 32. SSW, jedoch frühestens 7-10 Tage nach dem Erstscreening, ein Zweitscreening erfolgen. Falsch negative Resultate sind bei Frühgeborenen nicht zu erwarten.

Abbildung 1 gibt einen Überblick über den Ablauf der Laboruntersuchung und das Screeningergebnis.

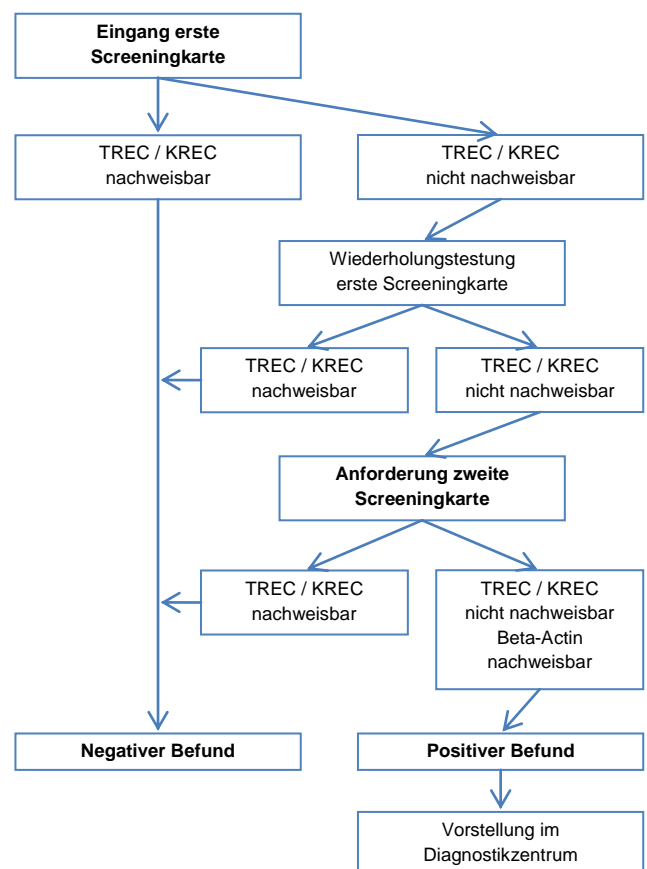


Abb. 1: Ablauf der Laboruntersuchung und Screeningergebnis

c) Testkarte

Mit den Testkarten soll analog zum bisher durchgeführten Screening bei negativen, positiven oder wiederholungsbedürftigen Befunden verfahren werden.

4. Befundmitteilung

Alle unauffälligen Befunde sollen zusammen mit dem Regelbefund des Stoffwechselscreenings – sofern dies auch unauffällig ist – innerhalb von 24 Stunden an den Einsender mitgeteilt werden.

Jedes auffällige Screeningergebnis wird dem Einsender kurzfristig mitgeteilt (s. unten). Dieser ist für die Information der Eltern über das Screeningergebnis verantwortlich. Die

Mitteilung des Befundes und der Name des informierten Einsenders werden beim Laboratorium dokumentiert.

Die Fachgesellschaft API wird eine Expertengruppe einsetzen, die bei einem positiven Screeningresultat dem Einsender über einen organisierten Rufdienst zur Beratung zur Verfügung steht. Diese Expertengruppe setzt sich aus erfahrenen Immunologen/Kinderärzten zusammen und ist über eine zentrale Rufnummer an Werktagen zu Regelarbeitszeiten erreichbar. Zusätzlich könnte ein E-Mail-Verteiler hilfreich sein. Es bleibt den einzelnen Bundesländern überlassen, für eine über diesen Rahmen hinausgehende Erreichbarkeit zu sorgen. Aufgabe dieser Expertengruppe ist es, dem jeweiligen Einsender (und den Eltern des Neugeborenen mit auffälligem Screeningergebnis) zur Beratung zur Verfügung zu stehen. Die Expertengruppe empfiehlt, in welchem Zentrum das Neugeborene zur weiteren Diagnostik vorgestellt werden kann und wie dringlich dies sein muss. Durch die Expertengruppe können bereits frühzeitig Fragen wie Sterilpflege und mögliche Übertragung von Infektionen durch Muttermilch wie auch das Vorgehen bei Bluttransfusionen diskutiert werden.

Die API benennt nach noch festzulegenden Mindestanforderungen möglichst wohnortnahe Zentren für Diagnostik und Therapie, so dass im Idealfall für jedes Bundesland zumindest ein zuständiges Zentrum festgelegt ist (siehe Punkt 6.). Die Zentren sind an Maßnahmen der Qualitätssicherung beteiligt und für die weitere Diagnostik und Behandlung verantwortlich. Sie verpflichten sich, die Ergebnisse der Bestätigungsdiagnostik an das Screening-Laboratorium bzw. Screeningzentrum zurückzumelden. Der erste Schritt der weiterführenden Diagnostik (Ausschluss falsch positiver Screeningresultate) hat nach einem festgelegten Untersuchungsalgorithmus zu erfolgen. Dieser ist unter Punkt 6. dargestellt.

Die Laboratorien bewahren die Befunde entsprechend der gesetzlichen und vertraglichen Regelungen auf. Dies regeln sie in eigener Verantwortung.

5. Tracking

Ein sachgerechtes Screening erfordert neben Laboruntersuchungen auch geeignete organisatorische Verfahren, um möglichst alle Neugeborenen zu untersuchen, sowie die rasche Rückmeldung der Befunde und ggf. die Nachkontrolle und Einleitung von Therapiemaßnahmen (Tracking) sicherzustellen. Nur so können aus der überwiegenden Mehrheit gesunder Neugeborener die wenigen Erkrankten sicher herausgefunden und rechtzeitig behandelt werden. Alle nationalen und internationalen fachlichen Richtlinien fordern deshalb entsprechende organisatorische Maßnahmen.

Nicht untersuchten Kindern wird unnötig das Risiko einer schweren dauerhaften Gesundheitsschädigung durch angeborene Defekte aufgebürdet. Ein geeignetes Trackingsystem erlaubt die Nachrekrutierung dieser Kinder,

z.B. innerhalb des ersten Lebensmonats, wodurch meist organisatorisch bedingte Fehler im Screeningablauf noch rechtzeitig korrigiert werden können. Nach internationalen Erfahrungen kommt es nur in wenigen Einzelfällen zu Analysefehlern. Der weit überwiegende Anteil von dokumentierten „Screening-Versagern“ (zu spät erkannte Erkrankungen) ist auf Organisationsmängel wie fehlende oder verlorene Proben, mangelnde Rückmeldung, zu späte Nachsorge oder auf völliges Unterlassen des Screenings zurückzuführen.

Das derzeit etablierte Neugeborenenenscreening wird nur von ca. 0,1% der Eltern abgelehnt. Die anderen nicht durchgeführten Screeninguntersuchungen sind Folge eines Organisationsversagens. Das Tracking erfolgt zusammen mit dem Stoffwechselscreening mit dem etablierten Verfahren anhand der Daten, die bei entsprechender Einwilligung der Eltern an das Screeningzentrum übermittelt werden.

In Bundesländern, in denen Screeningzentren das Tracking für das Neugeborenenenscreening übernehmen, werden die Befunde der Bestätigungsdiagnostik auch dem Screeningzentrum übermittelt, wenn eine Einwilligung zur Datenübermittlung an diese Screeningzentren erteilt wurde. Dem Screeningzentrum werden analog zum etablierten Neugeborenenenscreening die elektronisch erfassten persönlichen Daten und die Untersuchungsbefunde zeitnah für Tracking-Zwecke übermittelt. Unsichere bzw. pathologische Befunde werden dem Screeningzentrum umgehend und gesondert mitgeteilt.

Bei Untersuchungen unter Ablehnung der Datenübermittlung werden keine persönlichen Daten an das Screeningzentrum übermittelt. Das Screeningzentrum erhält von den Laboratorien nur vollständig anonymisierte Datensätze dieser Untersuchungen.

6. Bestätigungsdiagnostik bei auffälligem Screening-Befund

Nach der Erfassung der betroffenen Neugeborenen im Screening soll eine Erstbetreuung in patientennahen Diagnostikzentren helfen, die Qualität der Erstbetreuung, eine optimale Nutzung vorhandener Spezialeinrichtungen, eine möglichst genaue Erfassung im Rahmen wissenschaftlicher Studien und eine effektive und medizinisch optimale Therapie für die Patienten ohne unnötige und belastende Fahrtwege zu sichern.

Die mit den Screeninglaboratorien zusammenarbeitenden Zentren sind universitäre Einrichtungen und große Kinderbehandlungszentren mit spezialisierten Immundefektambulanzen und -laboratorien, die die notwendigen speziellen Bestätigungstests und weiterführende Untersuchungen zur genauen Klassifizierung der erfassten Erkrankung anbieten können.

Eine Liste dieser Zentren muss vor Beginn des Modellprojektes auf Vorschlag der AG Neugeborenenenscreening von der API festgelegt werden.

Die weiterführende Diagnostik wird bei positivem Screeningergebnis in diesen Zentren durchgeführt werden. Sie dient dazu, den Screeningverdacht auf schwere T- und/oder B-Zell-Defizienz zu bestätigen oder zu entkräften und die notwendigen weiteren Schritte einzuleiten.

Es ist zu erwarten, dass einige Kinder mit auffälligem Screeningergebnis in den Folgeuntersuchungen auffällige Befunde im Sinne einer T- und/oder B-Zell-Defizienz aufweisen werden, ohne dass die Diagnose eines klassischen SCID gestellt werden kann. Ein Teil dieser Kinder wird eine partielle T- Zell-Defizienz haben und von einer frühen medikamentösen Prophylaxe profitieren (z.B. schweres DiGeorge Syndrom durch PCP-Prophylaxe mit Cotrimoxazol). Die Differenzialdiagnose der neonatalen T-Lymphopenie wird unten noch einmal dargestellt.

Sehr wahrscheinlich werden auch einige dieser Kinder – je nach Verlauf der T-/B-Zell-Defizienz – eine Stammzelltransplantation als lebensrettende Maßnahme benötigen. Bei anderen Kindern wird die T-Zell-Defizienz so milde sein, dass bis auf Kontrolluntersuchungen keine weiteren Maßnahmen nötig sind. Gerade auch für diese Gruppen der Patienten sollen Nutzen und Belastung durch das Neugeborenenenscreening im Rahmen des Modellprojektes genauer untersucht werden.

Für einige wenige Kinder, die im Screening auffallen, ist eine Stammzelltransplantation nicht indiziert (Ataxia teleangiectatica, mildes DiGeorge-Syndrom). Selbst wenn dieser kurative Therapieansatz nicht zur Verfügung steht, ist auch für diese Patienten ein Nutzen des Screenings zu erwarten: Sie profitieren von einer Immunglobulin-substitution und antimikrobieller Prophylaxe, und man kann z.B. bei AT unnötige Exposition gegenüber ionisierender Strahlung vermeiden. Die Zentren sind dafür verantwortlich, dass diese Erkrankungen vor einer HSZT durch geeignete Untersuchungen ausgeschlossen sind.

Diagnostikzentren: Ausschluss falsch-positiver Screeningergebnisse

Die weiterführende Diagnostik wird im ersten Schritt mindestens die folgenden Untersuchungen umfassen:

- Klinische Untersuchung und Anamnese
- Blutbild mit Differenzialblutbild
- IgG, IgA, IgM und IgE im Serum
- Immunphänotypisierung mit quantitativer Erfassung folgender Oberflächenmarker: CD3+, CD4+, CD8+, CD4+/CD45RA+, CD19+, CD3-CD16+CD56+

Kinder, die bei diesen Untersuchungen keine Auffälligkeiten zeigen, werden nach Beratung der Eltern als im Sinne des SCID-Screenings „unauffällig“ deklariert. Es erfolgt ein abschließendes beratendes Abschlussgespräch mit dem Ziel der Beruhigung der Eltern.

Es ist zu erwarten, dass Kinder mit sehr „milden“ Mutationen in SCID-auslösenden Genen (z.B. ADA-Gen, >50% Enzymaktivität) durch das TREC-/KREC-Screening nicht detektiert werden. Aufgrund der mangelnden therapeutischen Konsequenzen ist dies nach derzeitigem

Wissensstand auch nicht erforderlich.

Andererseits ist damit zu rechnen, dass einige sehr seltene SCID-Erkrankungen (MHC II-Defekt, ORAI-Defekt, Ikbk-Defekt, CARD11-Defekt) durch das Neugeborenenenscreening nicht erkannt werden. Hier werden möglicherweise Grenzen des Screenings erreicht.

Vorgehen bei pathologischen Ergebnissen der Diagnostikzentren

Nach Ausschluss falsch-positiver Screeningresultate in den Diagnostikzentren sollen Patienten, bei denen nach der Bestätigungsdiagnostik die Diagnose eines klassischen SCID gestellt werden kann, sofort an ein Zentrum zur Stammzelltransplantation verlegt werden.

Es verbleibt eine Gruppe von Kindern mit erheblichem Verdacht auf einen genetischen Defekt in der Entstehung der B- oder T-Zellen, ohne dass die Kriterien für einen klassischen SCID erfüllt sind. Der diagnostische Aufwand, der dann im Einzelfall erforderlich ist, um eine Klärung der Situation zu erreichen, kann im Einzelfall erheblich sein, weil z.B. mit folgenden Situationen gerechnet werden muss:

- Hypomorphe Mutationen
- Omenn-Phänotyp
- Maternales Engraftment
- Reverse Mutationen mit somatischem Mosaik
- Uniparentale Disomie

Solche Abklärungen sind nur in wenigen Zentren in Deutschland möglich. Auch sie sollten durch die API benannt werden.

Zudem muss eine umfangreiche Liste an Zuständen differenzialdiagnostisch ausgeschlossen werden, die keiner Stammzelltransplantation bedürfen:

- Idiopathische T-Lymphopenie
- Sekundäre T-Lymphopenie inkl. T-Zell-Verlusten
- Verschiedene Stoffwechselerkrankungen
- Sepsis, nekrotisierende Enterokolitis
- Chromosomenaberrationen (z.B. Trisomie 21)
- Andere komplexe syndromale Erkrankungen mit T-Lymphopenie (CHARGE-Syndrom, VACTERL-Assoziation, Barth-Syndrom, ...)
- Neonatale Leukämie

Ausschluss dieser Erkrankungen ist erforderlich, um falsch indizierte Stammzelltransplantationen (z.B. bei AT) zu vermeiden.

Innerhalb der API wird zu diskutieren sein, welche Zentren für die initiale Ausschlussdiagnostik und welche für die beweisende Diagnostik und Therapie benannt werden.

IV. Orientierende Kosten- / Nutzenschätzung

Eine Schätzung des Kosten-/Nutzenverhältnisses ist auf Grund der niedrigen Prävalenz der Erkrankungen noch schwierig. Kosten-Nutzen-Schätzungen auf Basis der Daten aus in den USA bestehenden Screeningprogrammen lassen ein positives Kosten-Nutzen-Verhältnis bei Aufnahme des Screenings in bestehende Screeningprogramme und einem zusätzlichen Preis pro Screeningtest von bis zu 4,22 \$ [8] bzw. 15 \$ [7] erwarten.

In Deutschland werden zusätzlich zu den bisher anfallenden Kosten von ca. 12 € für das bestehende Screening auf angeborene Stoffwechselerkrankungen für das Neugeborenenenscreening auf angeborene Immundefekte ca. 5 € an zusätzlichen Laborkosten entstehen. Nach bundesweiter Etablierung des Verfahrens ist damit zu rechnen, dass die Kosten auf <1 € pro Screening abgesenkt werden können. Für die notwendige Logistik entstehen keine zusätzlichen Kosten, da diese komplett im Rahmen des bestehenden Screeningprogramms ablaufen können. Für Anfragen steht die Expertenkommission beratend bereit.

Neuere, noch unpublizierte Berechnungen aus Frankreich lassen auch für Europa ein positives Kosten-/Nutzenverhältnis des Screenings auf schwere T-Zell-Defizienz erwarten. Da diese Berechnungen nicht berücksichtigen, dass eine frühe SZT weniger Krankenhauskosten verursachen wird als eine verzögerte SZT mit allen Intensivaufenthalten etc., ist sogar von einem Kostenvorteil auszugehen. Zusätzlich ist der zu erwartende Nutzen für das einzelne Kind im Sinne von gewonnenen Lebensjahren und -qualität enorm. Um Zahlen für Deutschland zu erhalten, hat die API sowohl zur Prävalenzermittlung als auch zur Inzidenzermittlung Begleitstudien zu dem Modellprojekt in Auftrag gegeben. Mit ersten Ergebnissen zur Prävalenz ist Ende 2014 zu rechnen. Diese Begleitstudien dürfen allerdings die Etablierung des Screenings nicht verzögern.

Für das Screening auf schwere B-Zell-Defizienz gibt es bisher keine Kosten-/Nutzenschätzungen, so dass dies im Rahmen des Modellprojektes geklärt werden muss. Der medizinische Nutzen dieses Verfahrens wurde bereits begründet.

V. Wissenschaftliche Begleitung

Zur Evaluierung des Screening-Modellprojektes wird eine wissenschaftliche Begleitstudie durchgeführt. Die wissenschaftliche Begleitung ist gemäß § 65ff SGB V eine Voraussetzung des Modellprojektes. Die evaluierende Einrichtung erhält zu diesem Zweck von den beteiligten Laboratorien die für die wissenschaftliche Begleitstudie notwendigen, fallbezogenen auswertbaren Analysedaten in pseudonymisierter Form.

Anhand der gesammelten Daten erstellt die evaluierende Einrichtung nach 12 Monaten einen Zwischenbericht zur

Prozessqualität und den ersten Ergebnissen.

Dieser Zwischenbericht dient außerdem als Grundlage zur Beurteilung der Durchführung des Neugeborenenenscreenings, zur Aufdeckung von Schwachstellen sowie zur Festlegung und Weiterentwicklung von Qualitätsstandards, um deren Erfüllung sich alle Beteiligten bemühen.

Prozessqualität beschreibt die Prozessabläufe und deren Bewertung durch Fachgremien an Hand von vorgegebenen Indikatoren. Diese sind für das Neugeborenenenscreening:

- Vollständige Erfassung der Zielpopulation
- Vollständigkeit der Kontroll (Recall)- und Folgeuntersuchungen
- Erfassung der Untersuchungsparameter und Cut-offs (demographischer Aspekt)
- Nach Lebens- bzw. Gestationsalter stratifizierte Recallraten, positiv prädiktive Werte, Prävalenzen
- Spezifität und Sensitivität der Testverfahren
- Prozesszeiten
- Individuelle Screeningwerte von Neugeborenen, für die eine weitere Abklärung empfohlen wurde
- Bestätigungsdiagnostik
 - Art der Diagnostik
 - Zeitpunkt der Diagnostik
- Endgültige Diagnose
- Therapiebeginn
- die Identifizierung nicht-gescreenter Kinder und
- die Durchführung externer Qualitätssicherungsmaßnahmen in Laboratorien (Ringversuche).

Die weitere Verfolgung im Screening erkannter Fälle im Rahmen wissenschaftlicher Studien ist in enger Zusammenarbeit aller beteiligten Akteure zur Evaluation des Screenings bei Diagnostik und Behandlung geplant.

Eine Plattform für die wissenschaftliche Begleitung könnte das vom BMBF geförderte PID-NET-Netzwerk sein, da dieses bereits den Deutschen Teil des internationalen ESID (European Society for Primary Immunodeficiencies)-Registers beheimatet. In diesem Register kann die Erfassung durch das Screening separat dokumentiert werden.

Innerhalb der API wird zu diskutieren sein, welche Maßnahmen der Qualitätssicherung zusätzlich implementiert werden müssen. Dazu könnte eine Zusammenarbeit mit laufenden DFG- oder BMBF-Projekten sinnvoll sein.

Über die Ergebnisse des Modellvorhabens wird ein Abschlussbericht erstellt und veröffentlicht.

Speziell für die Mitarbeit der Zentren zur Erstbetreuung der betroffenen Kinder wird eine offene Arbeitsgruppe eingerichtet, die sich in regelmäßigen Abständen trifft und die wissenschaftlichen Fragestellungen im Rahmen des 3-Jahres-Konzeptes bearbeitet und das Programm mit fortentwickeln soll.

VI. Ausgewählte Literatur

1. *Kwan A, Church JA, Cowan MJ, et al.* Newborn screening for severe combined immunodeficiency and T-cell lymphopenia in California: results of the first 2 years. *J Allergy Clin Immunol* 2013; 140-150
2. *Borte S, von Döbeln U, Hammarström L.* Guidelines for newborn screening of primary immunodeficiency diseases. *Curr Opin Hematol* 2013; 20: 48-54
3. *Brown L, Xu-Bayford J, Allwood Z, et al.* Neonatal diagnosis of Severe Combined Immunodeficiency leads to significantly improved survival outcome: the case for newborn screening. *Blood* 2011; 117: 3243-3246
4. *Buckley RH.* The long quest for neonatal screening for severe combined immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 129: 597-604
5. *Chase NM, Verbsky JW, Routes JM.* Newborn screening for SCID: three years of experience. *Ann N Y Acad Sci.* 2011; 1238: 99-105
6. *Bousfiha AA, Jeddane L, Ailal F, et al.* Primary Immunodeficiency Diseases worldwide: More common than generally thought. *J Clin Immunol* 2013; 33: 1-7
7. *McGhee SA, Stiehm ER, McCabe ER.* Potential costs and benefits of newborn screening for severe combined immunodeficiency. *J Pediatr* 2005: 603-608
8. *Chan K, Davis J, Pai SY, et al.* A Markov model to analyze cost-effectiveness of screening for severe combined immunodeficiency (SCID). *Mol Genet Metab* 2011; 104: 383-389
9. *Gerstel-Thompson JL, Wilkey JF, Baptiste JC, et al.* High-throughput multiplexed T-cell-receptor excision circle quantitative PCR assay with internal controls for detection of severe combined immunodeficiency in population-based newborn screening. *Clin Chem* 2010; 56: 1466-1474

Das vorliegende Konzeptpapier inklusive Anschreiben und Fragenbeantwortung wurde am 4.10.2013 bei der Screening-Kommission der DGKJ eingereicht.

Die Fachgesellschaft API gemeinsam mit ihrer Dachgesellschaft DGKJ (insbesondere die DGKJ-Kommission Screening) vertritt dieses Projekt auf nationaler Ebene, legitim vertreten durch die API-AG Neugeborenencreening, weil sie alle in den o.g. Fachgesellschaften organisierten Wissenschaftler und Ärzte repräsentiert, die sich mit den Themen PID und Neugeborenencreening beschäftigen.

Der API-AG Neugeborenencreening gehören gemäß Beschluss der Mitgliederversammlung vom 13.9.2013 an (in alphabetischer Reihenfolge):

Michael Albert (München)

Stephan Borte (Leipzig)

Fabian Hauck (München)

Catharina Schütz (Ulm)

Carsten Speckmann (Freiburg)

Volker Wahn (Berlin)



USAF Photographic Archives