

Neugeborenencreening auf schwere kombinierte Immundefekte

AUTOREN:
C. SCHÜTZ
F. HAUCK
M.H. ALBERT
M. HÖNIG
A. SCHULZ
C. SPECKMANN

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat im November 2018 beschlossen, die Richtlinie über die Früherkennung von Krankheiten bei Kindern zu ändern und das Neugeborenen-Screening um schwere kombinierte Immundefekte (SCID) zu erweitern (Bundesanzeiger, Februar 2019, <https://www.g-ba.de/beschluesse/3586/>). Dieser Artikel gibt eine Übersicht über die neu aufgenommene Zielerkrankung SCID und weitere Formen des schweren T-Zellmangels, welche mit dem neuen T-cell receptor excision circle (TREC)-Screening erkannt werden können. Er dient als praktischer Leitfaden, um positiv gescreente Neugeborene möglichst zügig den erforderlichen diagnostischen und ggf. therapeutischen Maßnahmen zuzuführen.

Was sind schwere kombinierte Immundefekte (SCID)?

SCID sind eine heterogene Gruppe angeborener Immundefekte, die aufgrund des kombinierten T- und B-Zelldefektes besonders schwer verlaufen und unbehandelt nicht mit dem Überleben jenseits der ersten beiden Lebensjahre vereinbar sind. Häufig sind Pneumonien (z. B. durch *Pneumocystis jirovecii*), chronische Durchfälle, Infektionen durch attenuierte Erreger in Impfstoffen (z. B. Rotaviren oder BCG) und chronisch-persistierende Virusinfektionen (z. B. CMV) sowie mukokutane Candida-Infektionen. Vereinzelt präsentieren sich Patienten mit einer schweren Dermatitis in Verbindung mit weiteren Symptomen, z. B. einer Darmentzündung und Hepatosplenomegalie, die durch diaplazentar übertragende maternale T-Zellen (Graft-versus-Host-ähnliche Erkrankung) oder fehlregulierte autoreaktive T-Zellen (sog. Omenn Syndrom) verursacht wer-

den. Diese z. T. lebensbedrohlichen Manifestationen und Komplikationen führen zu einer hohen Krankheitslast, Notwendigkeit der Intensivbehandlung, irreversiblen Organschädigungen und somit ungünstigen Voraussetzungen für eine erfolgreiche kurative Therapie. Eine langfristig wirksame Behandlung eines SCID ist nur durch Etablierung eines funktionstüchtigen Immunsystems durch eine zelluläre Therapie möglich. Etablierte kurative Therapieoptionen bestehen meist in der allogenen hämatopoetischen Stammzelltransplantation (HSZT). Für die spezielle Gruppe der Patienten mit ADA-Defizienz gibt es die Möglichkeit einer Enzymersatztherapie sowie einer seit 2016 zugelassenen autologen Genterapie.

Warum ist ein SCID Screening sinnvoll?

Kinder mit SCID sterben unbehandelt an den Folgen von Infektionen, welche durch das schwer beeinträchtigte adaptive Immunsystem trotz therapeutischer Maßnahmen nicht beherrscht werden können. Ohne kurative Therapie mit gesunden Blutstammzellen haben die Patienten keine Überlebenschance. Allerdings korreliert der Therapieerfolg wesentlich mit der Anzahl und Intensität der stattgehabten und aktiven Infektionen zum Zeitpunkt der HSZT. Das Überleben einer HSZT reduziert sich nach dem Auftreten opportunistischer und chronischer Infektionen signifikant von ca. 90% auf 50% (Pai 2014, Brown 2011). Zusätzlich leiden vormals symptomatische Patienten auch nach einer HSZT an irreversiblen Organschäden (z. B. Lunge oder ZNS). Dies führt zu einer höheren Langzeit-Morbidität und geringeren Lebensqualität spät diagnostizierter Patienten. Da Kinder mit SCID bis zum Auftreten von Infektionen oder schwersten Autoimmunsymptomen asymptomatisch sind, ist das

neu eingeführte Neugeborenen-Screening für Patienten ohne positive Familienanamnese die einzige zuverlässige Methode die Erkrankung möglichst früh und vor dem Auftreten lebensbedrohlicher Komplikationen zu erkennen und die prophylaktischen sowie therapeutischen Maßnahmen zu veranlassen. In den USA wurde das SCID NGS zunächst in einzelnen Bundesstaaten vor über 10 Jahren eingeführt. Aufgrund des hohen Nutzens für betroffene Patienten ist das SCID Screening dort seit 2018 auf alle 50 Bundesstaaten erweitert worden.

Welche Säuglinge profitieren vom SCID- Screening?

Klassische SCID-Varianten werden durch diese Methode zuverlässig erkannt. Des Weiteren werden Neugeborene mit anderen Ursachen eines schweren T-Zellmangels detektiert, die ebenfalls von einer weiteren Abklärung sowie ggf. von prophylaktischen Maßnahmen profitieren. Dies gilt z. B. für Kinder mit schweren Verlaufsformen einiger syndromaler Erkrankungen wie dem Di-George Syndrom, Trisomie 21 oder auch einer Ataxia teleangiectasia. Das Screening erkennt dabei nur solche seltenen Varianten der Erkrankung, bei denen auch ein schwerer und abklärungsbedürftiger T-Zellmangel vorliegt. Auch Fehlbildungen von Lymphgefäßen (z. B. in Assoziation mit angeborenen Herz- oder Darmfehlbildungen und pränatalem Hydrops) können in Einzelfällen mit einer Verminderung des T-Zell-Biomarkers T-cell receptor excision circle (TREC) einhergehen.

Tabelle 1 listet Ursachen für einen T-Zellmangel, auch solche bei denen die Patienten zu niedrige, aber noch residuell nachweisbare TREC-Werte haben. Ein Teil dieser Patienten benötigt keine oder keine sofortige HSZT (in manchen Fällen mag diese sogar kontraindiziert sein). Dennoch bedürfen auch diese Patienten einer dringlichen immunologischen Abklärung und Betreuung in einem erfahrenen Zentrum (z. B. zur Einleitung prophylaktischer Maßnahmen inkl. beispielsweise eines Verzichts auf Lebendimpfungen). Es handelt sich hierbei um seltene Erkrankungen, bei denen auch langfristige Prädispositionen für Folgeerkrankungen

(z. B. schwere Autoimmunzytopenien bei T-Zellmangel, Tumorrisiko bei radiosensitiven Gendefekten, Imprätiln-dermatitis) für die Einschätzung des Langzeitmanagements von Bedeutung sind.

Auch bei Frühgeborenen können niedrige TREC-Werte auftreten. Die Wahrscheinlichkeit hierfür korreliert mit dem Gestationsalter, Gewicht (je jünger/leichter umso wahrscheinlicher) und dem Allgemeinzustand (z. B. perinatale Sepsis). Dies wird bei der Auswertung von TREC-Befunden für diese Patientengruppe berücksichtigt. Bei initial hoch auffälligem Befund (TREC fehlend, „urgent positive“) erfolgt eine umgehende Nachtestung, bei nachweisbaren aber verminderten TREC eine Nachtestung im Rahmen der für das Stoffwechselscreening ohnehin vorgesehenen Kontrolluntersuchung mit 32 Schwangerschaftswochen. Frühgeborene >32 Wochen werden wie Reifgeborene bewertet. Erfahrungen aus den USA zeigen, dass mit einem solchen gestuften Vorgehen dem Abwägen von unnötiger Überdiagnostik und dem Ziel eine SCID Erkrankung auch bei Frühgeborenen ausreichend früh zu erkennen hinreichend Sorge getragen wird (Amatuni 2019). Bei den meisten Frühgeborenen normalisieren sich die TREC-Werte durch die Entwicklung des Immunsystems in den Verlaufsmessungen (Kwan 2013).

Erwähnenswert ist außerdem, dass Kinder mit kombinierten Immundefekten, welche zwar eine unzureichende T-Zellfunktion, aber normale Zahlen naiver T-Zellen und damit TREC-Werte haben (z. B. ORAI1-, CARD11- oder IKBKB-Defizienz), im Screening nicht detektiert werden. Auch kombinierte Immundefekte mit Restfunktion (z. B. ZAP70-, MHC-Klasse-II-Defizienz, oder auch bei hypomorphen Mutationen), können mit normalen TREC-Werten einhergehen und werden im SCID Screening daher nicht sicher erkannt.

Ein negatives SCID Screening schließt also nicht jeden kombinierten Immundefekt aus und auch Immundefekte mit normalen T-Zell-Zahlen (wie z. B. bei Antikörpermangelsyndromen, Neutrophilendefekten, HLH-Erkrankungen oder Komplementdefekten) werden nicht erkannt.

Das TREC Screening stellt somit kein allgemeines Screening auf angeborene Immundefizienz dar.

Wie wird gescreent?

Patienten mit SCID und schwerem T-Zellmangel haben keine oder zu wenige thymusgereifte, sogenannte naive T-Zellen im peripheren Blut. Ein Surrogatmarker für diese naiven T-Zellen sind T-cell receptor excision circles (TREC): zirkuläre episomale DNA-Fragmente, die bei der somatischen V(D)J-Rekombination der T-Zellrezeptoren entstehen. TREC werden bei einer sich anschließenden peripheren T-Zell-Expansion im Rahmen von Immunantworten nicht

reproduziert und sind somit robuste Biomarker, die mit der Zahl frisch gebildeter (naiver) T-Zellen korrelieren. Damit ist die Bestimmung von TREC ideal geeignet, SCID Erkrankungen – also das Fehlen von naiven T-Zellen zu erkennen. TREC lassen sich per quantitativer PCR-Reaktion aus regulären Trockenblutkarten bestimmen. Durch die zusätzliche Bestimmung von Beta-Aktin als Qualitätsmarker wird die quantitative PCR intern validiert und die methodische Korrektheit der TREC-Messung sichergestellt. Patienten mit schwerem T-Zellmangel zum Screeningzeitpunkt werden mit diesem Test sicher erkannt.

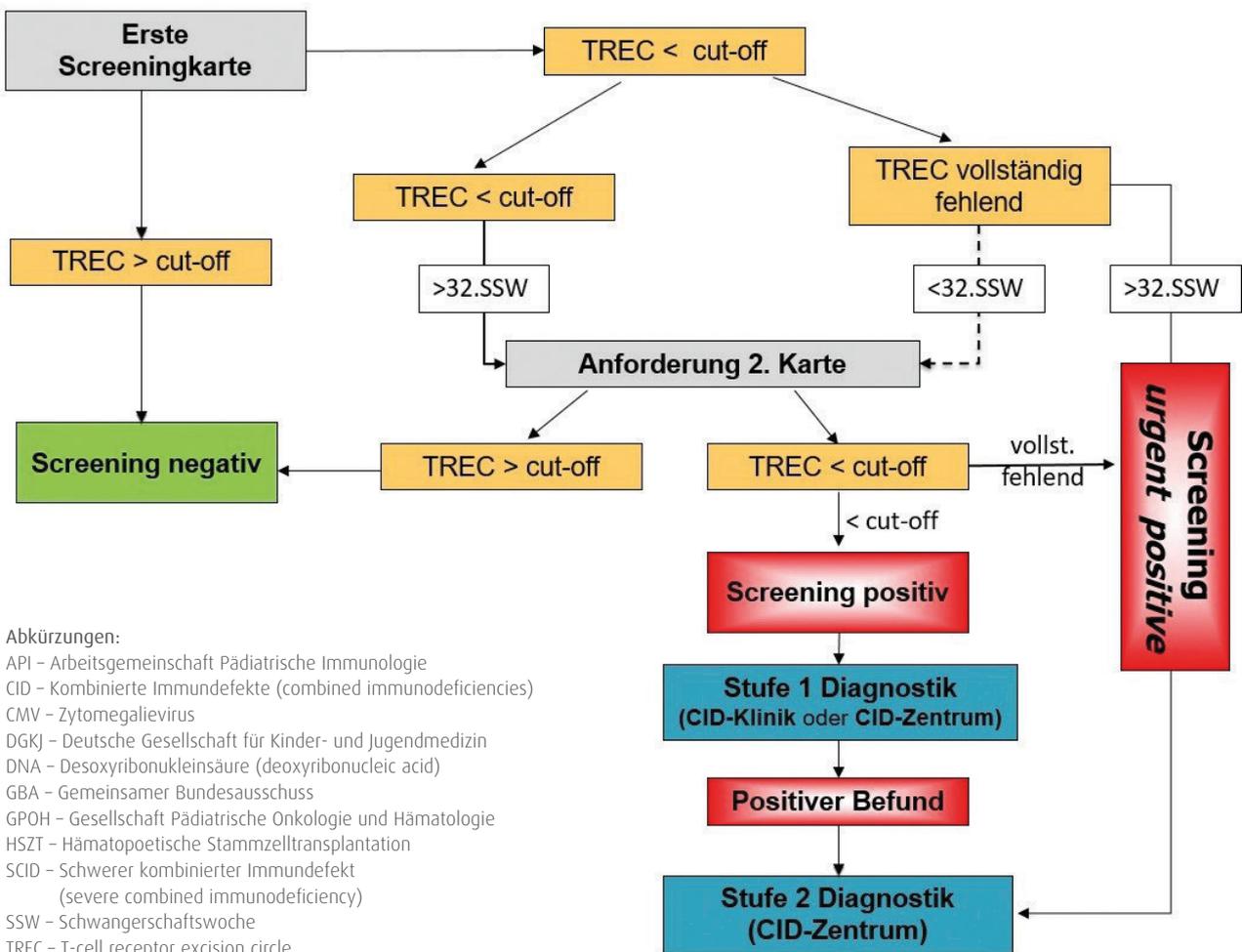


Abb. 1: Vereinfachte Darstellung des SCID-Screeningalgorithmus (Quelle: GBA Beschluss)



Wo und wie können Neugeborene mit auffälligem SCID Screening weiter abgeklärt und behandelt werden?

Da es im Gegensatz zum Stoffwechselscreening in Deutschland noch kein langjährig etabliertes Netzwerk zur Diagnostik von SCID Erkrankungen gibt, sollen gemäß dem G-BA Beschluss Neugeborene mit auffälligem TREC-Screening unmittelbar in einem zweistufigen Prozess in „spezialisierten immunologischen Einrichtungen“ abgeklärt werden (Ref. G-BA-Beschluss).

Die Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Immunologie (API) hat den Auftrag des G-BA zur Organisation von geeigneten „spezialisierten immunologischen Einrichtungen“ angenommen und zusammen mit der DGKJ und der GPOH ein Konzept entworfen, das vorsieht, die Bestätigungsdiagnostik in sog. CID („combined immunodeficiency“-)Kliniken bzw. CID-Zentren durchzuführen. Hierzu wurden Selbstausskunftsbögen entworfen, welche die minimal notwendigen Qualifikationen deutschlandweit erhoben haben. Neben personellen und strukturellen Voraussetzungen wird Wert auf eine lückenlose Rückmeldung der Bestätigungsdiagnostik an die Screeninglabore- bzw. Screeningzentren, das deutsche Immundefekt-Register bzw. das GPOH-SCID-Register bei Diagnosestellung eines SCID gefordert. Eine Übersicht mit den regional verfügbaren CID-Kliniken und CID-Zentren liegen den Screeninglaboren vor und werden den Einsendern bei einem positiven TREC-Screeningbefund mitgeteilt.

CID-Kliniken mit Expertise in der Bestätigungs- bzw. Ausschlussdiagnostik bei „auffälligen TREC-Werten“ (verminderte, aber noch nachweisbare TREC Kopien, Abb. 1) unterscheiden sich von überregionalen CID-Zentren, welche weitere immunologische Spezialdiagnostik und Erfahrung in der Transplantation von SCID Patienten vorhalten. Im CID-Zentrum soll bei „hochauffälligen TREC Werten“ (keine TREC Kopien nachweisbar, Abb. 1) ohne zeitlichen Verzug die Diagnose SCID überprüft (sog. „urgent positives“), mit prophylaktischen Maßnahmen begonnen und im Verlauf ggf. eine kurative Therapie mittels HSZT durchgeführt werden.

In welchen Schritten erfolgt das SCID Screening?

Der Screeningalgorithmus für SCID wurde vom G-BA wie folgt festgelegt und ist in Abbildung 1 einer vereinfachten Form dargestellt. Sollte ein Neugeborenes durch deutlich erniedrigte, aber noch messbare TREC-Werte („TREC Werte auffällig“) im Screening auffallen, wird anhand einer nachgeforderten Zweitkarte zunächst dieses auffällige Ergebnis im Screeninglabor überprüft (bei Frühgeborenen erst im korrigierten Alter von 32 Wochen). Ein bestätigt auffälliger Befund in der Zweitkarte führt zur Kontaktaufnahme und Empfehlung zur Vorstellung in einer heimatnahen CID-Klinik. Sollten TREC in der Erstkarte vollständig Fehlen („hochauffällige TREC Werte“), sollte umgehend Kontakt mit dem nächstgelegenen spezialisierten Immundefektzentrum (CID-Zentrum, Stufe 2), aufgenommen werden (www.kinderimmunologie.de). Während Kinder >32 SSW bei einem urgent positive Befund umgehend ohne Anforderung einer Zweitkarte über ein CID-Zentrum abgeklärt werden, sollte ein fehlender TREC-Nachweis bei Frühgeborenen <32 SSW zunächst mittels einer Zweitkarte bestätigt werden.

Wie oft ist das SCID Screening auffällig?

Aktuelle Daten aus Kalifornien zeigen, dass von über 3 Mio. gescreentene Neugeborenen, gut 200 Kinder in der weiteren Abklärung einen T-Zellmangel aufwiesen (Prävalenz 1:15.300). Diese Säuglinge stammten hälftig aus dem Bereich der neonatologischen Intensivmedizin, u.a. mit Frühgeburtlichkeit, und hälftig aus klinisch gesunden Säuglingen. Insgesamt wurden davon 50 Kinder mit klassischem SCID identifiziert (Prävalenz 1:65.000, Amatuni 2019). Die wichtigsten Differenzialdiagnosen sind als Gruppen in Tabelle 1 zusammengefasst. Seit der Einführung des Screenings im August 2019 konnten in Deutschland bereits mehr als 10 Kinder mit einem im Nachgang gesicherten SCID und über 10 Kinder mit anderen Formen von kombinierten Immundefekten identifiziert und behandelt werden. Damit wäre die Inzidenz von diesen Erkrankungen deutlich höher als vor dem Screening angenommen. Eine erste umfassende Auswertung plant die API gemeinsam mit der Deutschen Gesellschaft für Neugeborenen-Screening im Herbst 2020.

Welche akuten Maßnahmen sind bei auffälligem SCID- Screening zu ergreifen?

Retrospektive Daten aus den Vereinigten Staaten der ersten 100 Säuglinge, die im SCID-Screening detektiert und anschließend stammzelltransplantiert wurden, bestätigen, dass die Komplikationsrate und damit das Überleben bei Kindern mit aktiver Infektion zum Zeitpunkt der HSZT signifikant schlechter ist als bei Kindern ohne Infektion (81% vs. 95% Heilmall 2017). Deshalb muss als dringlichste Maßnahme bei einem positiv gescreeenten Kind eine umgehende Vorstellung in einer der oben beschriebenen CID-Kliniken bzw. Zentren erfolgen. Dort kann mittels Durchflusszytometrie und weiteren immunologischen Analysen schnell das Vorliegen eines schweren T-Zellmangels bestätigt oder ausgeschlossen werden. Bei Bestätigung eines T-Zellmangels werden diese Einrichtungen weitere prophylaktische und therapeutische Schritte koordinieren. Unterstützend bietet die API eine Experten-Hotline an, welche im Falle auffälliger Befunde und Fragen um das Screening-Ergebnis an Wochentagen kontaktiert werden kann. Die Hotline ist Montag – Freitag von 9:00 bis 17:00 Uhr erreichbar. Die Nummer ist über die API Homepage abrufbar (www.kinderimmunologie.de).

Bei Neugeborenen mit auffälligem SCID-Screening sollte bis zur endgültigen Abklärung das Stillen bei unklarem oder positivem CMV-Status der Mutter pausiert werden. Während viele opportunistische Infektionen (z. B. Pneumocystis jirovecii) oftmals erst nach einigen Wochen auftreten und prophylaktische Maßnahmen nach Sicherung der Diagnose ausreichen, zeigen aktuelle Untersuchungen aus den USA, dass Infektionen mit CMV trotz SCID-Screening noch regelmäßig vorkommen und vermutlich bereits in den ersten Lebenstagen, z. B. über die Muttermilch, erfolgen.

Was sollten werdende Eltern über SCID und das SCID Screening wissen?

Werdende Eltern werden im Rahmen der Routineaufklärung des Neugeborenen Screenings über die Zielerkrankung SCID informiert. Einer spezifischen Einwilligung für das SCID Screening bedarf es nicht; das SCID Screening ist Teil des regulären Neugeborenen Screenings.

Zusammenfassung und Fazit

- * In Ländern, in denen ein SCID-Screening eingeführt wurde, konnte das Überleben von SCID-Patienten durch eine frühzeitige Diagnose deutlich verbessert werden.
- * Seit August 2019 wurde ein Screening auf SCID und andere schwere T-Zellmangel-Erkrankungen auch in Deutschland als neue Zielerkrankung ins Neugeborenen Screening aufgenommen.
- * Die Bestätigungsdiagnostik und evtl. Therapie identifizierter Kinder sollte in spezialisierten immunologischen Einrichtungen (www.kinderimmunologie.de) erfolgen.
- * Bei Müttern mit unklarem oder positivem CMV-Status sollte bis zum Ergebnis der Bestätigungsdiagnostik eine Stillpause eingelegt werden.
- * Das Screening mittels sog. TREC identifiziert effektiv Neugeborene mit schwerem T-Zellmangel. Andere Immundefekte (incl. zahlreicher kombinierter Immundefekte) werden nicht erkannt und werden sich weiterhin klinisch manifestieren.
- * Seit Einführung des Screenings konnten bereits >10 Kinder mit SCID identifiziert und behandelt werden.

Dieser Beitrag basiert auf einem Artikel, der ursprünglich in der Zeitschrift „Monatsschrift Kinderheilkunde“ publiziert wurde [Schütz, C., Hauck, F., Albert, M.H. et al. Monatsschr Kinderheilkd (2019). <https://doi.org/10.1007/s00112-019-0743-z>]. Die Veröffentlichung erfolgt mit freundlicher Genehmigung der Springer Medizin Verlag GmbH.



Was wird im SCID-Screening erkannt?

<i>Ursachen eines T-Zellmangels, die im SCID Screening auffallen</i>	<i>Anteil unter den positiv gescreeenten Kindern*</i>
SCID „klassischer“ SCID – ohne Restfunktion und meist völlig fehlende T Zellen, SCID Varianten mit geringer Restfunktion: „leaky“ SCID, Omenn Syndrom	25%
Syndrome DiGeorge-Syndrom (22q11.2) CHARGE Trisomie 21 Ataxia teleangiectasia Andere	30%
Sekundäre Ursachen Lymphatische Fehlbildungen (z. T. im Rahmen von Herzfehlern) Andere (z. B. schwerer Hydrops, mütterliche Immunsuppressiva)	10–15%
Frühgeburtlichkeit (v.a. leichte FG und sehr frühe SSW)	15%
Idiopathische T-Zell-Lymphopenien (noch) kein Gendefekt bekannt, wenig naive T-Zellen	15%
andere (z. B. manche Varianten anderer CID, Säuglingsleukämien) – sehr selten	<5%

*Daten basierend auf den Erfahrungen aus Kalifornien, USA (adaptiert nach Dorsey 2017 und Amatuni 2019). Diese Schätzungen können in Deutschland abweichen – u. a. abhängig von der Festlegung der TREC Grenzwerte und epidemiologischer/genetischer Faktoren.



PD Dr. Carsten Speckmann

Oberarzt
Universitätsklinikum Freiburg
Sprecher der AG SCID-Screening

Kontaktadresse Ambulanz:
Centrum für Chronische Immundefizienz
Zentrum für Kinder- und Jugendmedizin
Pädiatrische Hämatologie und Onkologie
Mathildenstrasse 1, 79106 Freiburg

Literatur

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; 117:3243-6.

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;132:140-150.

Pai SY, Logan BR, Griffith LM et al. Transplantation outcomes for severe combined immunodeficiency, 2000-2009. *N Engl J Med* 2014;371:434-446.

Dorsey M and Puck J. Newborn Screening for Severe Combined Immunodeficiency in the US: Current Status and Approach to Management. *Int J Neonatal Screening* 2017

Heimall J, Logan BR, Cowan MJ et al. Immune reconstitution and survival of 100 SCID patients post-hematopoietic cell transplant: a PIDTC natural history study. *Blood* 2017;130:2718-27.

Amatuni GS, Currier RJ, Church JA et al. Newborn Screening for Severe Combined Immunodeficiency and T-cell Lymphopenia in California, 2010-2017. *Pediatrics* 2019;143:51-63.