

Neugeborenencreening

für schwere kombinierte Immundefekte (SCID) steht unmittelbar vor Einführung

AUTOR
DR. MED. STEPHAN BORTE

Historischer Zusammenhang

In den 1950er Jahren arbeitete der US-amerikanische Mikrobiologe Robert Guthrie vorrangig im Bereich der Krebsforschung. Als sein zweiter Sohn mit einer geistigen Behinderung geboren wurde und wenige Jahre später bei seiner Nichte die Stoffwechselerkrankung Phenylketonurie diagnostiziert wurde, widmete er fortan seine Forschungsbemühungen der Früherkennung dieser Krankheit und der Vermeidung von Folgeschäden durch eine phenylalaninfreie Diät. Bereits in den frühen 1960er Jahren hatte er zusammen mit Ada Susi einen massentauglichen Suchtest für Trockenblut entwickelt, der bei jedem Neugeborenen durch eine Fersenblutentnahme einfach gewonnen werden konnte („Guthriekarte“).²



Robert R. Guthrie (*1916 †1995)

Ungefähr zur selben Zeit beschrieb der Stabsarzt der US-Armee Colonel Ogden Carr Bruton in einem zusammenfassenden Artikel einen 8-jährigen Knaben, der an wiederkehrenden Pneumokokken-Pneumonien und Septitiden litt und in der damals neu eingeführten Serum-Eiweißelektrophorese keine Gammaglobulinfraktion zeigte. Bruton erkannte diese Agammaglobulinämie korrekt als krankheitsverursachend und substituierte erfolgreich humanes Gammaglobulin, worunter der junge Patient beschwerdefrei blieb.³ Als Auslöser dieser X-chromosomal vererbten Agammaglobulinämie (XLA) wurden später Defekte in der Bruton'schen Tyrosinkinase (BTK) beschrieben. Nachfolgend zu Brutons weitreichendem Artikel, der in die Gründerjahre der klinischen Immunologie fällt, wurde 1958

von dem aus der Schweiz stammenden Walter Hitzig eine weitere schwerwiegende Form eines angeborenen Immundefekts beschrieben. Zusätzlich zum Fehlen von Gammaglobulinen, dieser zunächst als „Schweizer Typ der Agammaglobulinämie“ bezeichneten Erkrankungsgruppe, schienen betroffene Patienten aber viel schwerwiegendere Infektionen durch Bakterien, Pilze und Viren aufzuweisen und verstarben häufig früh im ersten Lebensjahr. Schnell wurde der Mangel an lymphatischen Vorläuferzellen bzw. ein Ausbleiben der Freisetzung von T-Zellen aus dem Thymus, mit nachfolgender Beeinträchtigung der Funktion der B-Zellen, als charakterisierend für diese Erkrankungen festgestellt und somit der Begriff der schweren kombinierten Immundefekte (SCID) geprägt.⁴ Aufgrund wachsender Erkenntnisse in der klinischen Immunologie und experimentellen Konzepten zur Stammzelltransplantation wurde 1968 die erste erfolgreiche Stammzelltransplantation bei einem Säugling mit SCID, der aufgrund der Familienanamnese frühzeitig identifiziert werden konnte, in Minneapolis durch ein Team unter Leitung von Robert Good durchgeführt.⁵



Walter Hitzig (*1922 †2012)

Somit waren Anfang der 1970er Jahre wesentliche Voraussetzungen für die klinische Definition, den laboranalytischen Nachweis, Konzepte für die Therapie und Verständnis für die Pathomechanismen der Entstehung schwerer angeborener Immundefekte, gegeben; es sollte jedoch weitere 35 Jahre dauern, bis auch ein Screeningtest für Neugeborene mit SCID und XLA entwickelt wurde. In der Zwischenzeit hatte sich die Anzahl der mit Hilfe von Gu-



thriekarten innerhalb der ersten Lebenstage untersuchten Erkrankungen auf weit über 40 in den USA und mehr als 15 in Deutschland vermehrt.⁶ In der Bewertung neu vorgeschlagener Zielerkrankungen für das Neugeborenencreening (NBS) werden häufig die von James Wilson und Gunnar Jungner 1968 für die WHO entwickelten 10 Kriterien angelegt, die der Beurteilung der Effektivität von populationsweiten Präventivprogrammen dienen.⁷ Diese Kriterien sind in den vergangenen Jahren auf bis zu 22 Items angewachsen, um insbesondere Anforderungen im NBS und den Möglichkeiten genomweiter genetischer Untersuchungen gerecht zu werden.⁸

Kriterienkatalog für Neugeborenenuntersuchungen

Die wesentlichen Kernaspekte der erweiterten Wilson-Jungner-Kriterien für neue Zielerkrankungen im Neugeborenencreening konzentrieren sich auf die Beurteilung:

- ★ der Verfügbarkeit eines technisch validen, populationsweit einsetzbaren Tests für die korrekte Identifikation von Neugeborenen mit der gewünschten Zielerkrankung;
- ★ des Vorhandenseins etablierter und patientennah verfügbarer diagnostischer und therapeutischer Gesundheitsstrukturen für die frühzeitige adäquate Versorgung identifizierter Patienten;
- ★ des wissenschaftlich belegten medizinischen Nutzens einer verfügbaren Therapieoption; sowie
- ★ der Notwendigkeit der Früherkennung im Neugeborenenalter zur Verbesserung der Prognose.⁹

Weiterhin spielt die angenommene Häufigkeit der einzuführenden Zielerkrankungen eine relevante Rolle; bei schweren angeborenen Immundefekten nimmt man aus retrospektiven Daten für SCID eine Prävalenz von ca. 1:70.000 und XLA von ca. 1:100.000 an. Genaue Daten zur Prävalenz in Deutschland existieren nicht, sodass diese Zahlen aufgrund von nicht diagnostizierten Fällen auch höher liegen könnten.¹⁰

Die meisten schweren angeborenen Immundefekte führen unbehandelt vorzeitig zum Tode. Dies gilt insbesondere für die Gruppe der schweren kombinierten Immundefekte, die meist im ersten Lebensjahr tödlich verlaufen. Jedoch stellen die zuvor oft anfallenden intensivmedizinischen Behandlungsaufwendungen eine nennenswerte gesundheitsökonomische Belastung dar.¹¹ Falls die Diagnose rechtzeitig gestellt wird, kann bei SCID durch eine Stammzelltransplantation eine vollständige Heilung und eine normale Lebenserwartung und -qualität erreicht werden. Die Überlebenschancen durch diese Therapien sind umso besser, je früher die Erkrankung erkannt wird.¹² Die Überlebenswahrscheinlichkeit sinkt in den Fällen deutlich ab, in welchen 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, die Überlebenschancen wesentlich verbessern.

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

Ein weiteres Argument für die Etablierung eines Neugeborenen Screenings für SCID ist die neu eingeführte Rotavirusimpfung in den ersten drei Lebensmonaten, die inzwischen von der STIKO empfohlen wird. Die Rotavirusimpfung ist bei schwerer T-Zelldefizienz kontraindiziert. Dies können Impfärzte 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-Zelldefizienz noch nicht diagnostiziert wurden, werden diese Säuglinge durch eine empfohlene Impfung einem Risiko ausgesetzt.¹³

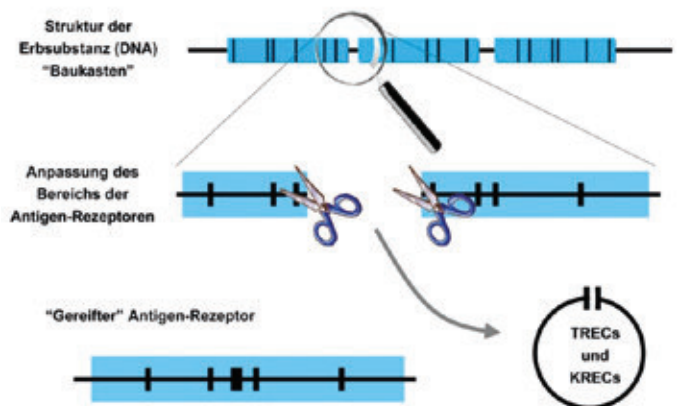
Zusammenfassend ist von einem ausgewogenen Verhältnis zwischen entstehenden Kosten und dem medizinischen und gesundheitsökonomischen Nutzen der Einführung eines Neugeborenen Screeningsprogramms für schwere angeborene Immundefekte auszugehen. Zu diesem Ergebnis kommt auch die Bewertung durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) in seinem entsprechenden Prüfbericht.¹⁴

Praktische Durchführung des Screenings und Versorgung von Patienten

In der laboranalytischen Definition von schweren angeborenen Immundefekten ist der deutliche Mangel bzw. das komplette Fehlen von T-Zellen (SCID) und/oder B-Zellen (XLA) fest etabliert. Hierbei kommt es pathogenetisch zu einem Reifungsstopp lymphatischer Vorläuferzellen im Knochenmark oder Thymus, bzw. später bei der Ausbildung in sekundären lymphatischen Organen.

Während ihrer Reifung und Ausbildung in den primären lymphatischen Organen findet bei den T- und B-Zellen ein Prozess der Funktionsanpassung von T-Zell-Rezeptor und B-Zell-Rezeptor statt (Rearrangement). Bei diesem Schritt werden Anteile der Keimbahn-DNA herausgeschnitten und die neu entstandenen Enden miteinander verbunden. Es resultieren daraus aber auch „Abfallprodukte“ der herausgeschnittenen Anteile, die als kleine ringförmige DNA-Fragmente fortbestehen und bei einer Zellteilung nicht repliziert werden. Bei T-Zellen werden diese Fragmente T-cell receptor excision circles (TRECs) und bei B-Zellen kappa deleting recombination excision circles (KRECs) genannt.

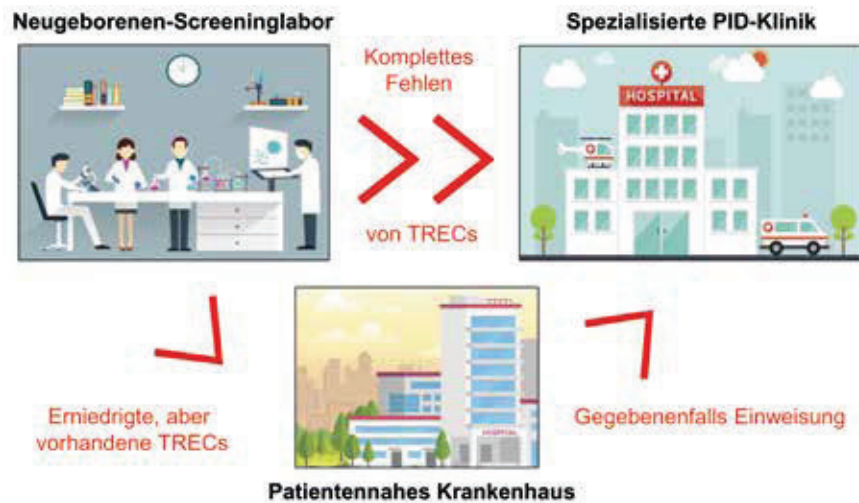
Was sind "TRECs" und "KRECs" ?



Die Zahl der TRECs bzw. KRECs 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 (z. B. CMV Kopienzahl in der Trockenblutprobe).

Im Unterschied zum bestehenden Neugeborenen Screening auf angeborene Stoffwechselerkrankungen, bei dem mittels der Tandemmassenspektrometrie jeweils ein Biomarker für eine spezifische Erkrankung identifiziert werden kann, erfasst das Screening auf schwere angeborene Immundefekte zelluläre Merkmale, die auf das Vorliegen einer schweren T- oder B-Zelldefizienz hindeuten.^{15,16}

Bei auffälligen Testergebnissen wird das Neugeborenen-Screeninglabor weitere Untersuchungen in einer Klinik veranlassen, die über bestimmte Voraussetzungen für die Diagnosestellung und Therapie primärer Immundefekt verfügt. Hierbei soll auch wieder einer patientennahen Versorgung Rechnung getragen werden und gleichzeitig die Versorgung in hochspezialisierten Einrichtungen mit Erfahrung bspw. in der Stammzelltransplantation von SCID-Patienten gefördert werden.



Zusammenfassung und Ausblick

Das Neugeborenen-Screening für schwere angeborene Immundefekte hat in den vergangenen Jahren einen Siegeszug für immunologische Zielerkrankungen in den etablierten NBS-Programmen bewirkt. In den USA sind inzwischen mehr als 5 Millionen Neugeborene untersucht worden und die kumulative Prävalenz ist auf ca. 1:55.000 gestiegen. Auch in Europa ist das Screening für SCID und XLA in den vergangenen zwei Jahren in einer Reihe von Ländern eingeführt worden, darunter Norwegen, Finnland, den Niederlanden, Dänemark und Schweden. In Deutschland wird im Jahr 2019 mit einer Einführung des Neugeborenen-Screenings für schwere kombinierte Immundefekte (SCID) gerechnet.

Am ImmunDefektCentrum Leipzig (IDCL) wird bereits seit 2012 ein kontinuierliches Forschungsprojekt zum Neugeborenen-Screening schwerer angeborener Immundefekte

durchgeführt und allen werdenden Eltern im Einzugsbereich angeboten. Dieses TREC+KREC-Screeningangebot wurde von über 95% der befragten Eltern angenommen und konnte langjährig die Praxistauglichkeit, Stabilität und Aussagekraft des Tests unter Beweis stellen. Das IDCL wird sich auch weiterhin mit dem Neugeborenen-Screening schwerer angeborener Immundefekte beschäftigen und nach bundesweiter Einführung des TREC-Screenings einen neuen Test für die frühe Identifikation von Patienten mit IPEX-Syndrom und schweren angeborenen Neutropenien evaluieren.



Dr. med. Stephan Borte, PhD

Fachimmunologe DGfI
ImmunDefektCentrum Leipzig (IDCL)
Klinikum St. Georg gGmbH Leipzig

Bezüge:

1. The Beatles, Studioalbum ‚Let It Be‘, 1969.
2. Guthrie R und Susi A: A simple phenylalanine method for detecting phenylketonuria in large populations of newborn infants. *Pediatrics*. 1963. 32:338-43.
3. Bruton OC: Agammaglobulinemia. *Pediatrics*. 1952. 9:722-8.
4. Hitzig WH, Biro Z, Bosch H und Huser HJ: Agammaglobulinämie und Alymphozytose mit Schwund des lymphatischen Gewebes. *Helv Paediatr Acta*. 1958. 13:551-585.
5. Good RA: Cellular immunology in a historical perspective. *Immunol Rev*. 2002. 185:136-58.
6. Erweitertes Neugeborenen-Screening. Elterninformation zur Früherkennung von angeborenen Stoffwechselerkrankungen und endokrinen Störungen bei Neugeborenen. Gemeinsamer Bundesausschuss. www.g-ba.de Stand Oktober 2017.
7. Wilson JMG und Jungner G: Principles and practice of screening for disease. 1968. Geneva: World Health Organization.
8. Petros M: Revisiting the Wilson-Jungner criteria: how can supplemental criteria guide public health in the era of genetic screening? *Genet Med*. 2012. 14:129-134.
9. Borte S, von Döbeln U und Hammarström L: Guidelines for newborn screening of primary immunodeficiency diseases. *Curr Opin Hematol*. 2013. 20:48-54.
10. Bousfiha AA, Jeddane L, Ailal F, Benhsaien I, Mahlaoui N, Casanova JL und Abel L: Primary Immunodeficiency Diseases worldwide: More common than generally thought. *J Clin Immunol*. 2012. DOI 10.1007/s10875-012-9751-7.
11. Buckley RH: The long quest for neonatal screening for severe combined immunodeficiency. *J Allergy Clin Immunol*. 2012. 129:597-604.
12. 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.
13. Bakare N, Menschik D, Tiernan R, Hua W und Martin D: Severe combined immunodeficiency (SCID) and rotavirus vaccination: reports to the Vaccine Adverse Events Reporting System (VAERS). *Vaccine*. 2010. 28:6609-12.
14. IQWiG (www.iqwig.de), IQWiG-Berichte – Nr. 463. Screening auf schwere kombinierte Immundefekte (SCID-Screening) bei Neugeborenen. 16.11.2016.
15. Borte S, von Döbeln U, Fasth A, Wang N, Janzi M, Winiarski J, Sack U, Pan-Hammarström Q, Borte M und Hammarström L: Neonatal screening for severe primary immunodeficiency diseases using high-throughput triplex real-time PCR. *Blood*. 2012. 119:2552-5.
16. Barbaro M, Ohlsson A, Borte S, Jonsson S, Zetterström RH, King J, Winiarski J, von Döbeln U und Hammarström L: Newborn Screening for Severe Primary Immunodeficiency Diseases in Sweden—a 2-Year Pilot TREC and KREC Screening Study. *J Clin Immunol*. 2017. 37:51-60.