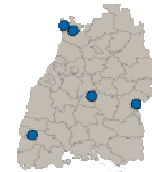




ulm university universität  
**uulm**



NETZWERK  
SELTENE ERKRANKUNGEN  
BADEN-WÜRTTEMBERG  
KOMPETENZENTRUM



UNIVERSITÄTS  
KLINIKUM  
ulm

## Neugeborenen-Screening auf T- zelluläre Immundefekte – was bedeutet das für Patienten und Ärzte?

Prof. Dr. med. Ansgar Schulz  
Oberarzt, Leiter der pädiatrischen Stammzelltransplantation  
Klinik für Kinder- und Jugendmedizin  
Universitätsklinikum Ulm



## Diagnostik:

- Nachweis **Pneumocystis jiruvecii**  
in Broncho-Alveolärer Lavage 72h  
nach Aufnahme
- keine sonstigen Erreger

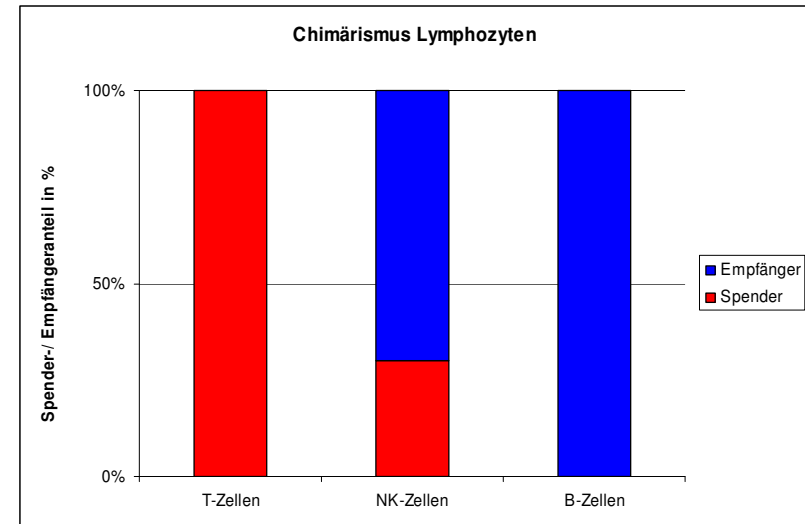
- Immunglobuline:  
IgG: 0,26 g/l (↓↓↓), IgM: n.n., IgA: n.n.
- Lymphozytensubpopulationen (FACS):  
T-Zellen 60 / $\mu$ l (↓↓↓), B-Zellen 1350 / $\mu$ l (n)  
NK-Zellenn.n.  
T-Zellen maternalen Ursprungs

## T- (m) B<sup>+</sup> NK<sup>-</sup> SCID

- Molekulargenetische Diagnostik:  
Mutation der common- $\gamma$ -chain

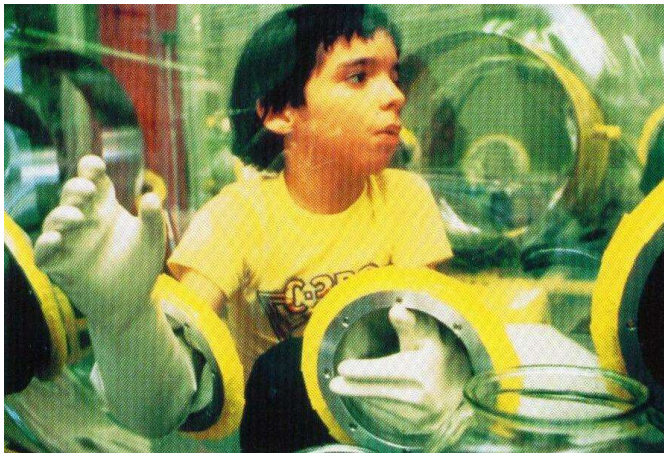
## Therapie und Verlauf:

- Cotrimoxazol + empirische antibiotische, antivirale und antimykotische Therapie
  - Immunglobulinsubstitution
  - Umstellung der PC-Therapie auf Pentamidin
- keine Besserung der pulmonalen Funktion
- Verlegung am Respirator nach Ulm zur
- **Stammzelltransplantation** von den HLA-haploidentischen Eltern ohne Konditionierung am Respirator



- „Splitchimärismus“ mit autologen B-Zellen → IVIG
- Über 10 Jahre T-Cell „Exhaustion“, Verschlechterung der pulmonalen Situation, Lymphoproliferation
- **Retransplantation** mit Konditionierung vom MUD

# Jeder

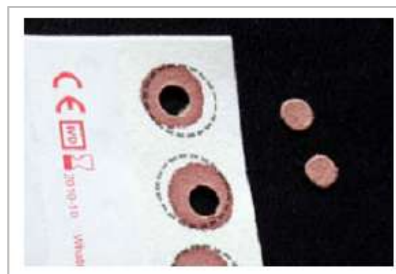


**S**evere  
**C**ombined  
**I**mmune  
**D**eficiency

# ist ein Notfall

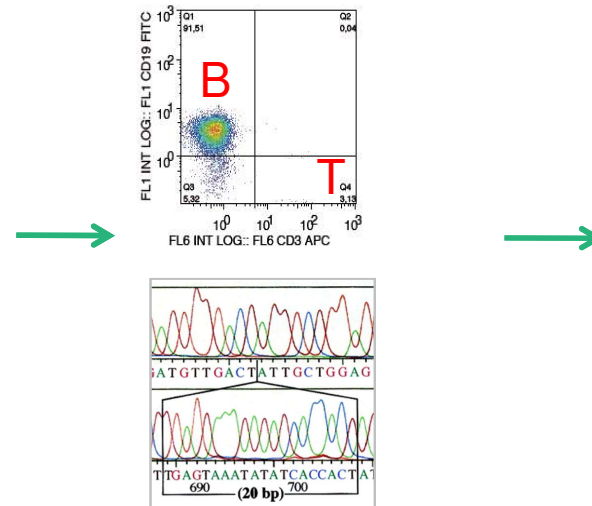
# Was kann man bei der Diagnostik von SCID besser machen?

**Asymptomatisch**

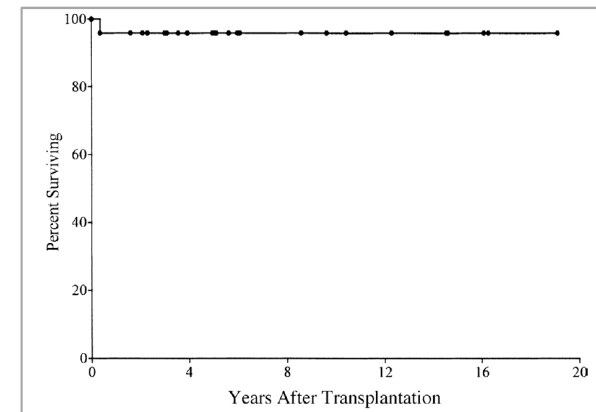


**NG-Screening**

**Diagnose bestätigen /  
Prophylaxe starten**

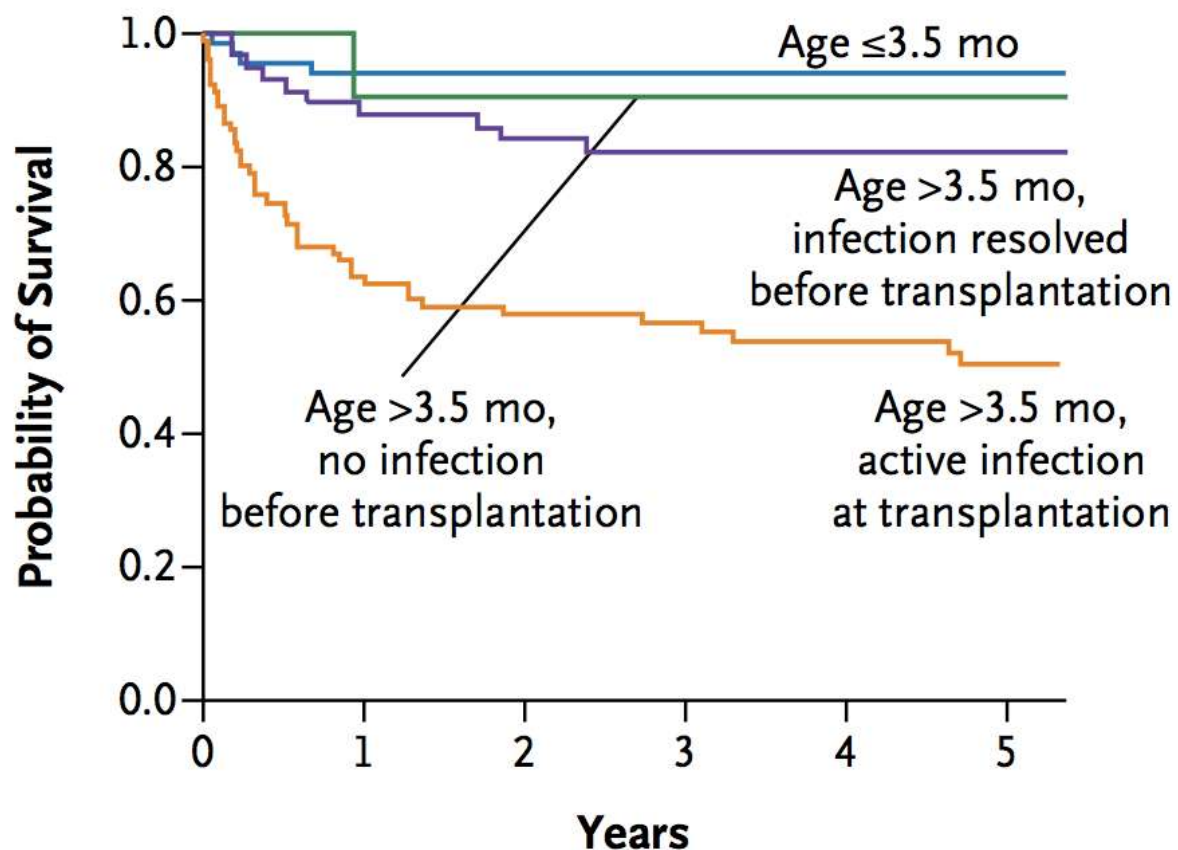


**Frühe SZT ermöglichen /  
Überleben verbessern**



CIBMTR –Daten (U.S.A.) von 240 SCID-Kindern mit Transplantation 2000-2009:

### Age at Transplantation and Infection Status





## TREC-Screening weltweit (Auszug):

- U.S.A.: seit 2018 alle Bundesstaaten
- Israel: seit 2018
- Schweiz: seit 1.1.2019
- Deutschland: ab August 2019
- Großbritannien: bisher in Abwägung Kosten/Nutzen abgelehnt (NHS)

## Neugeborenen-Screening auf SCID mittels PCR:

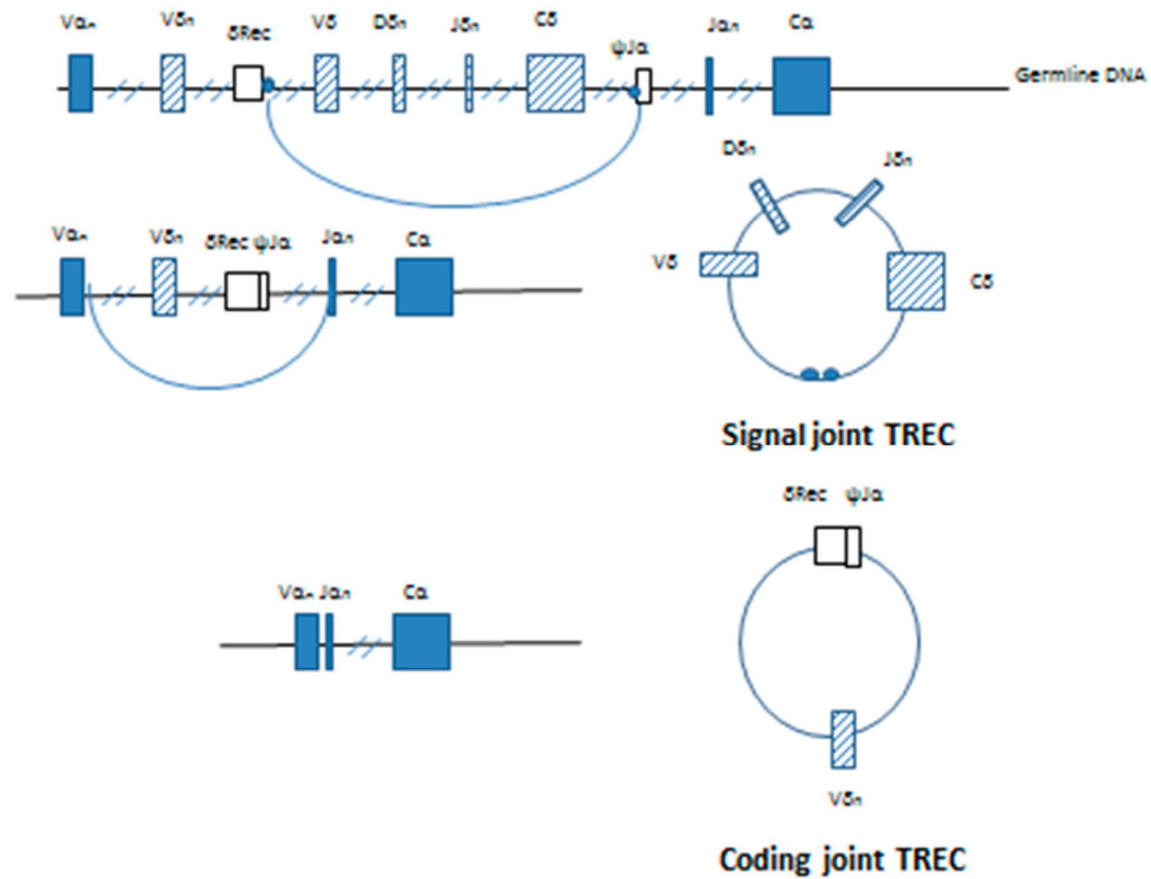


Nachweis einer T Zell Lymphopenie  
durch qPCR-Bestimmung von  
„T cell receptor excision circles“ – TREC

Nachweis einer B Zell Lymphopenie  
„| -deleting recombination excision circles - KREC“

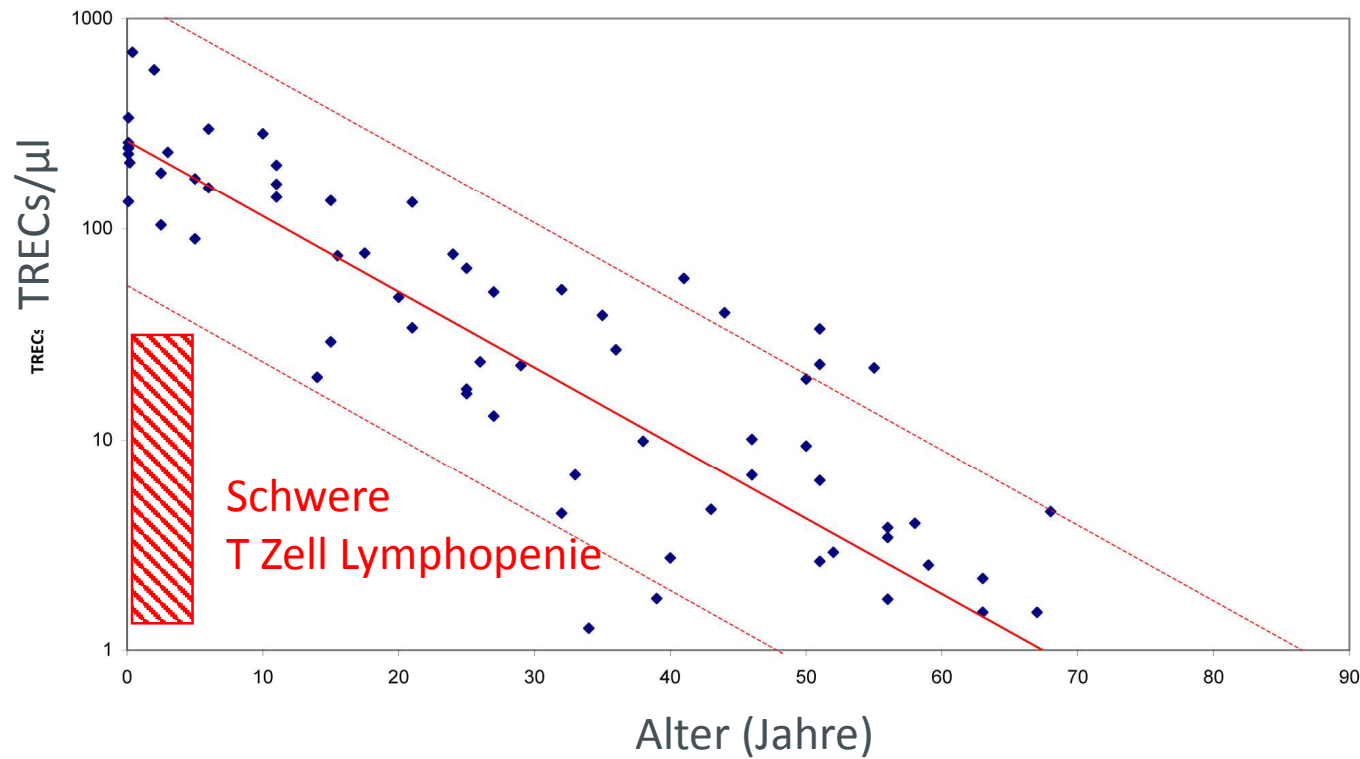


## TRECS (T cell receptor excision circles) :

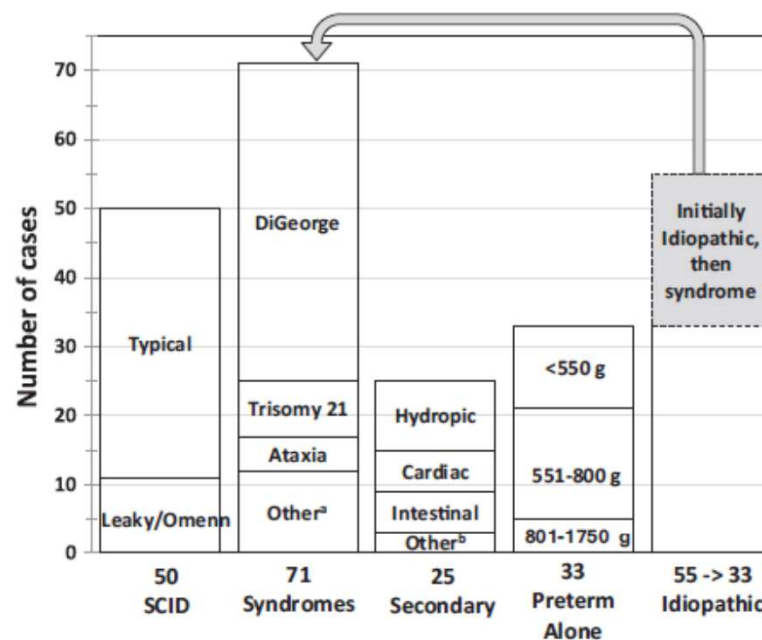


## TRTRECcs korrelieren mit der „T Zell Exportleistung“ d. Thymus:

Age-dependent decline of TRECs



# Verteilung der in den USA detektierten Patienten mit T- Zell-Lymphopenie



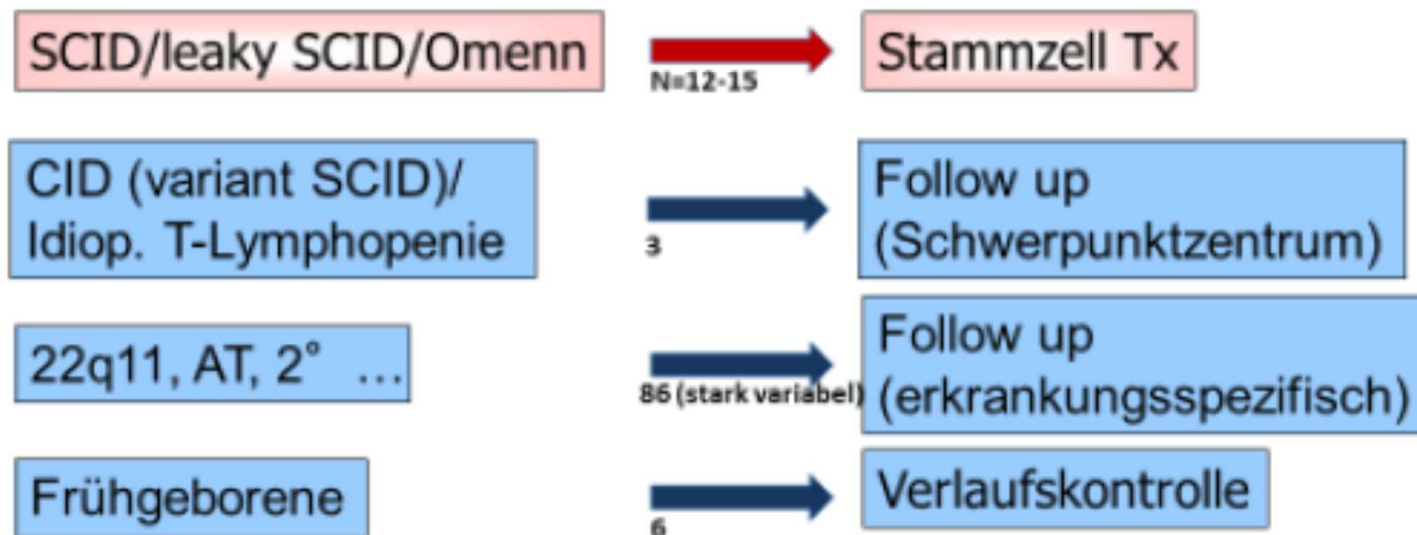
**FIGURE 4** Diagnoses of infants with T cell lymphopaenia (TCL) detected by SCID newborn screening, including 50 with SCID (adapted from ref<sup>37</sup>), 71 with a syndrome in which T cells may be insufficient, 25 with TCL secondary to other neonatal conditions, 33 with preterm birth alone, and 33 idiopathic. Forty percent of the 55 initially idiopathic cases were confirmed to have a syndrome after up to 1 year of follow-up. Of the remaining 33 infants 13 resolved or improved spontaneously over time. (A) For details see Table 2. (B) Includes in utero exposure to maternal immunosuppressive medications (one instance each of fingolimod, azathioprine), teratoma of the thymus J. Puck, 2019

# Maßnahmen bei positiv gescreeenten Kindern:

	SCID		Syndrome	Sek. T-Zell Mangel
	Leaky SCID	Omenn	22q11	Herz- fehler
	vollständ. DiGeorge	CID	T21	GIT
			AT	Hydrops
			Andere	Andere
Unverzögliche invasive Therapie (Stammzelltherapie, Thymus Tx)	✓	(✓)	-	-
IV/SC Immunglobulinsubstitution	✓	✓	(✓)	-
Antibiotische Prophylaxe	✓	✓	(✓)	-
Isolationsmaßnahmen	✓	✓	(✓)	(✓)
Keine Lebendimpfungen	✓	✓	(✓)	(✓)
Bestrahlte Blutprodukte	✓	✓	✓	✓
Betreuung durch päd. Immunologen	✓	✓	✓	✓

Vereinfachtes Darstellung der Behandlungsoptionen für Kinder mit schwerer T-Zell Defizienz, die durch ein TREC Screening identifiziert werden können. Das individuelle Vorgehen muss im Einzelfall von einem päd. Immunologen festgelegt werden.

- 1) Welche Erkrankungen erkennt das TREC-Screening und was sind die klinischen Konsequenzen
- 2) Wie viele Patienten sind voraussichtlich in Deutschland pro Jahr betroffen:

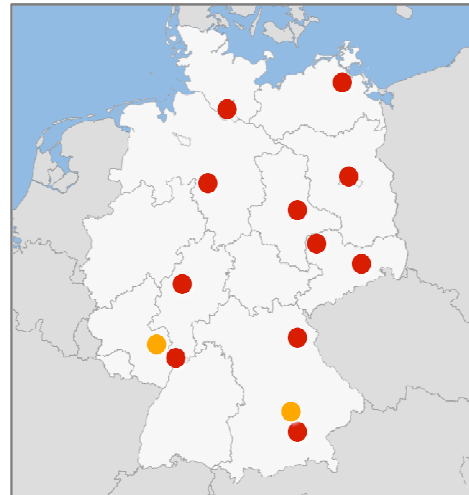


## Das Neugeborenen-Screening in Deutschland

- untersucht ca. 650.000 Neugeborene / Jahr
- umfasst 15 Zielkrankheiten (12 Stoffwechsel-/ 2 Hormonkrankheiten + CF)



Abnahme am 3. LT



13 Screening-Zentren  
(biochemische Untersuchungen – Tandem MS)

# Regelung des NG Screenings in D



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

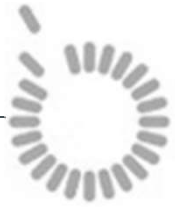
Definiert Zielerkrankungen des Screenings  
(verbindlich für alle Bundesländer)



**IQWiG**

Institut für Qualität und  
Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen





**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

Definiert Zielkrankungen des Screenings  
(verbindlich für Bundesländer)



**Screening-Kommission DGKJ**



**Arbeitsgemeinschaft päd. Immunologie,  
DSAI**

**Ende 2018: G-BA empfiehlt TREC-Screening in D  
Einführung ~ August 2019 geplant**

Screening im Herbst '15 eingereicht,  
G-BA-MWG abgeschlossen (1/17)

Krankenhäuser /Geburtshäuser



**Screening Labore**



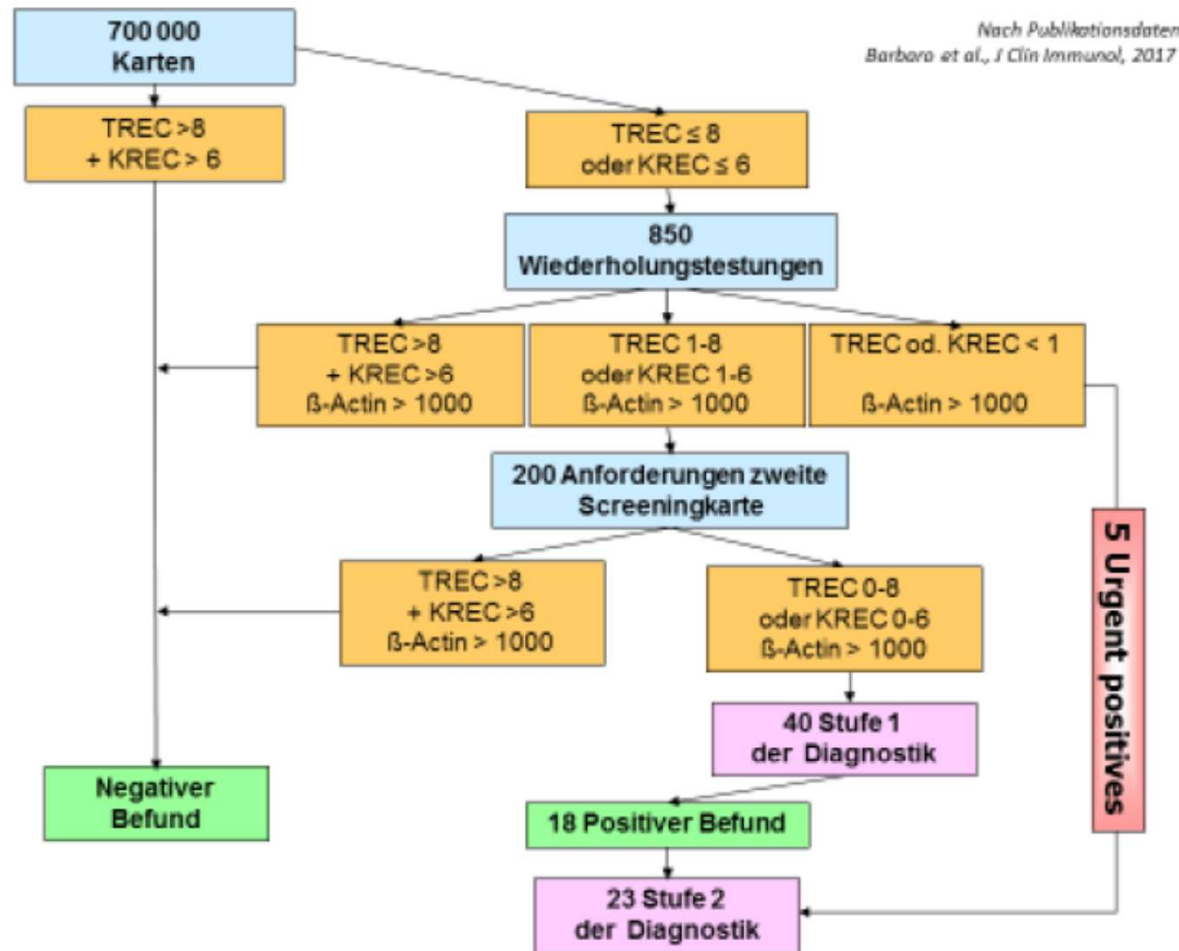


### SCID-Screening-Algorithmus im Erweiterten Neugeborenen-Screening

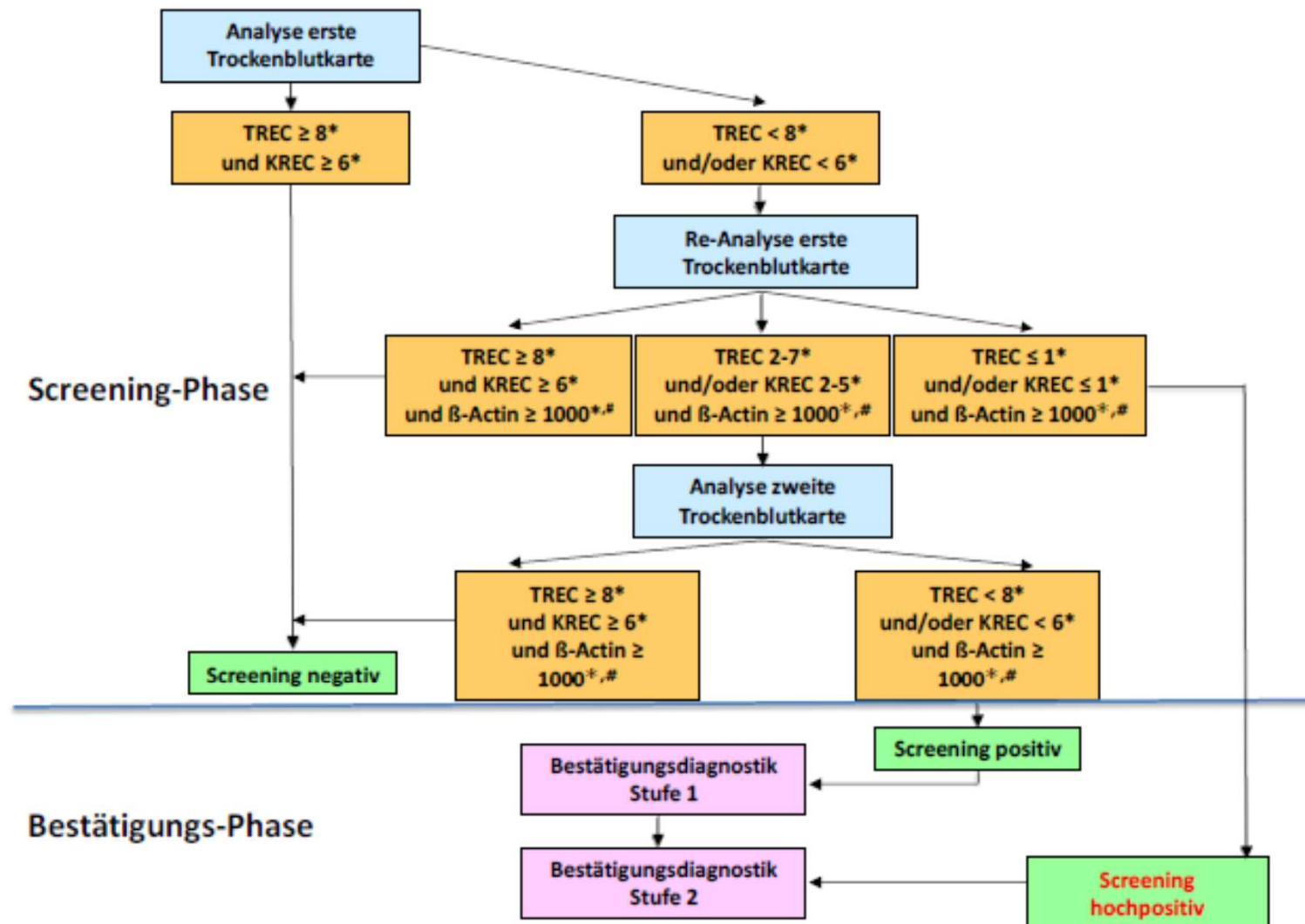
1. Blutprobe (ausgehend von ca. 700.000 Filterpapierkarten)

#### Gutachten des IQWiG

Insgesamt ist im deutschen Versorgungskontext bei Zugrundelegung der vorhandenen Daten zur Prävalenz davon auszugehen, dass ein SCID-Screening aller Neugeborenen mittels TREC aus Filterkartenblut bei jährlich 700 000 Geburten bestenfalls alle **etwa 20 bis 30 [5] erkrankten Neugeborenen identifizieren könnte, von denen etwa ein Drittel (geschätzt mit sehr großer Unsicherheit) durch einen früheren Behandlungsbeginn zusätzlich vor dem Tod bewahrt werden könnte.**



Erläuterung zu Folie 2: Die Zahlen im Flussdiagramm basieren auf den Schätzungen von Borte (basierend auf den schwedischen Erfahrungen (Barbara et al., J Clin Immunol, 2017), nochmals aktualisiert von Dr. Borte



\*Die hier exemplarisch angegebenen Cut-off Werte werden in den jeweiligen Screeninglaboren definitiv festgelegt.

#Liegt das  $\beta$ -Actin unter der Zielvorgabe, dann ist von einer fehlerhaften Präanalytik auszugehen und es muss eine neue Trockenblutkarte angefordert werden.

## Diagnostik Stufe 1

(wohnortnahe Klinik mit Möglichkeit der immunologischen Basis-Diagnostik)

- Klinische Untersuchung + 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+

### PID-Klinik und PID-Labor

(self Assessment und Auswahl in Zusammenarbeit von API und DGKJ)

## Diagnostik Stufe 2

### (PID-Zentrum: Klinik mit spezifischer Erfahrung in Diagnostik und Therapie von PIDs)

- Umfassende Beratung der Eltern
- Ausschluss von Differenzialdiagnosen
- Präzise, möglichst molekulare Charakterisierung des Defekts
- sofortige Einleitung prophylaktischer und therapeutischer Maßnahmen incl. KMT
- minimales Untersuchungsprofil – zusätzlich zu Stufe 1:
  - CD4/CD45RA/(CCR7), CD4/CD45R0/(CCR7), CD4/CD45RA/CD31, HLA-DR
  - TZR a/b und g/d
  - [Vß Repertoire (TZR Vß 1, 2, 3, 8, 13.6, 17 und 21.3)] –
  - LTT zumindest mit PHA und anti-CD3 (anti-CD3/anti-CD28)
  - ADA/PNP (Metabolite u./o. Enzymaktivitäten)
  - Nachweis maternalen T-Zellen (XY-FISH oder STR-Untersuchung)

### **PID-Zentrum**

(self Assessment und Auswahl in Zusammenarbeit von API und GPOH)

Ziel: Auswahl von ca. 8 Zentren nach in einer AWMF-Leitlinie definierten Kriterien



## „Tracking“:

- Alle positive getesteten Kinder werden erfasst:
  - SCID → SCID-Register
  - Bestätigte T-Lymphopenie, aber kein SCID → ESID-Register
  - Nicht bestätigte T-Lymphopenie → Screening-Labore

## SCID – Register (im Auftrag der API und der GPOH)

Beauftragter der API: M. Hönig, Ulm

(Regiert ist geöffnet ab 15.1.2019)

Erfassung aller Patienten mit der Diagnose „**Schwerer Kombiniertes Immundefekt, SCID**“, die in Deutschland geborenen und/ oder therapiert werden

prospektiv standardisierte Diagnostik



Beratung Diagnostik/ Therapie



standardisierte Nachbeobachtung



Versorgungs-  
Qualität



## Zusammenfassung / „take home“:

- Ab Sommer 2019 wird das NG-Screening um das TREC-Screening erweitert
- ca. 10-20 SCID-Patienten pro Jahr werden voraussichtlich frühzeitig entdeckt werden
- CAVE: es werden bei weitem nicht alle Immundefekte durch das TREC-Screening erfasst, sondern nur die mit schweren T-Lymphopenien  
(z.B. kein CVID, kein late-onset ADA, keine granulotytären Defekte)
- CAVE: nur eine Minderheit der positive gescreenten Kinder haben wirklich ein SCID und benötigen ein zeitnahe Stammzelltransplantation  
(manche haben sogar eine Kontraindikation, z.B. DiGeorge, AT)
- CAVE: alle Familien mit Kindern mit schweren T-Lymphopenien brauchen eine kompetente Beratung und Betreuung





ulm university

universität

**uulm**

Klinik für Kinder- und Jugendmedizin  
Pädiatrische Stammzelltransplantation



UNIVERSITÄTS  
**KLINIKUM**  
ulm

### **Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Immunologie (API):**

A. Schulz, Ulm (Vorsitzender)

H. Von Bernuth, Berlin (stellvertretender Vorsitzender)

V. Umlauf, St. Augustin (Schatzmeister und Geschäftsführer)

K. Boztug, Wien (Beisitzer)

J. Reichenbach, Zürich (Beisitzer)

### **AG Neugeborenen-Screening der API:**

C. Speckmann, Freiburg (Sprecher)

M. Albert, München

S. Borte, Leipzig

C. Schütz, Ulm

F. Hauck, München

V. Wahn, Berlin (Berater)

### **SCID-Register:**

M. Hönig, Ulm (federführend)

M. Albert, München

S. Ehl, Freiburg

J.-S. Köhl, Leipzig

K.-W. Sykora, Hannover

Österreich: K. Boztug, Wien

Schweiz: T. Güngör, Zürich