

Laura Tagliaferri

Dr. med.

Etablierung einer neuen Methode für das Neugeborenencreening auf schwere kombinierte Immundefekte

Fach/Einrichtung: Kinderheilkunde

Doktorvater: Prof. Dr. med. Andreas Eckhard Kulozik, PhD

Hintergrund: Schwere kombinierte Immundefekte (SCID) sind durch die tiefgreifende Störung der Funktion von T-Zellen gekennzeichnet. Die genaue Prävalenz der SCID ist nicht bekannt; Schätzungen gehen von 1:60.000 Neugeborenen aus. Symptome treten in der Regel in den ersten Lebensmonaten bzw. -jahren mit schweren oder rezidivierenden Infektionen auf. Ohne frühe Behandlung sterben betroffene Kinder zumeist vor dem Alter von zwei Jahren aufgrund schwerer Infektionen. Die Diagnose wird in der Regel beim Auftreten erster Symptome gestellt, wenn die Chancen auf Behandlungserfolg schon geschmälert sind. Durch eine frühzeitige präsymptomatische Diagnose und eine entsprechend rechtzeitige Therapie kann die Prognose deutlich verbessert werden. Das kann durch ein Neugeborenencreening erreicht werden.

Methoden: Eine neue Neugeborenencreeningmethode für die Früherkennung von SCID wurde etabliert und hinsichtlich ihrer Sensitivität, Spezifität, Vorhersagewerte, Kosten-Nutzen, Zeitaufwand, Recall-Rate und praktischer Umsetzung untersucht. Hierbei handelte es sich um eine quantitative Echtzeit-Polymerase-Kettenreaktion-Analyse zur Bestimmung der TREC-Kopienzahl auf Trockenblutkarten. TRECs (T-Cell Receptor Excision Circles) sind kleine zirkuläre episomale DNA-Fragmente, die im Thymus als Nebenprodukte während der Rekombination vom T-Zell-Rezeptor entstehen und damit die T-Zell-Differenzierung widerspiegeln. Die Quantifizierung von β -Actin diente als interne Kontrolle.

Ergebnisse: Es wurden 6.034 aufeinanderfolgende unselektierte Trockenblutkarten aus dem Neugeborenencreeninglabor Heidelberg untersucht. Die Mediane für die TREC-Kopienzahl war 600 TREC-Kopien/1,6 mm Stanze. Eine Wiederholung der Untersuchung war bei 70 Proben notwendig (Wiederholungsrate 1,2 %). Nach der Stufenanalyse zeigten 3 von 6034 Proben weiterhin auffällige Ergebnisse und die Recall-Rate lag somit bei 0,05 %. Alle 11 positiven

Kontrollen zeigten TREC-Werte unterhalb des Cutoffs. Die Methode zeigte eine gute Sensitivität und Spezifität. Mit ca. zwei Euro/Patient handelte es sich um eine kostengünstige Methode. Mit einem Zeitaufwand von 90 Minuten/Platte (82 Patienten) kann von einer zeiteffizienten Methode gesprochen werden.

Schlussfolgerung: Eine neue Methode für das Neugeborenencreening auf SCID wurde etabliert und zeigte hohe Sensitivität, Spezifität und aussagekräftige Vorhersagewerte. Zudem ist die Methode kostengünstig und zeiteffizient. Über die Testqualität im Sinne von Prädiktivität kann noch wenig gesagt werden, da die Studie retrospektiv und anonym durchgeführt wurde. Die Effektivität des Neugeborenencreening auf SCID mittels TREC Messung wurde jedoch inzwischen durch die Erfahrung der ersten drei Jahren in Deutschland bestätigt. Durchschnittlich konnten über 30 Neugeborene pro Jahr mit schwerer T-Zell-Defizienz deutschlandweit identifiziert und zum großen Teil rechtzeitig behandelt werden. Die Sinnhaftigkeit eines Neugeborenencreenings auf SCID ist mittlerweile auf internationalem Niveau wissenschaftlich bestätigt und hat zur Einführung dieser Untersuchung in einigen Staaten auf nationaler Ebenen geführt. Die hier dargestellte Studie trug zu der Einführung eines flächendeckenden kassenfinanzierten Neugeborenencreenings auf SCID in Deutschland bei.