

**NEUGEBORENEN-SCREENING FÜR SCHWERE ANGEBORENE IMMUNDEFEKTE
(SCHWERER KOMBINierter IMMUNDEFEKT (SCID) UND SCHWERE T-ZELL-
LYMPHOPENIE)**

Evaluationsbericht 2024

Maarja Soomann¹, Johannes Trück¹, Seraina Prader¹, Matthias Baumgartner², Susanna Sluka³, Jana Pachlopnik Schmid¹

¹ Abteilung Immunologie, Universitäts-Kinderspital Zürich

² Abteilung Stoffwechselkrankheiten, Universitäts-Kinderspital Zürich

³ Labor Neugeborenen Screening Schweiz, Universitäts-Kinderspital Zürich

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungen	4
1. Einleitung	5
1.1 Screening Methode	5
2. Beteiligte Institute und Abteilungen.....	5
2.1 Neugeborenen Screening Labor, Universitäts-Kinderspital Zürich	5
2.2 Abteilung Immunologie, Universitäts-Kinderspital Zürich	5
2.3 Immunologie Sprechstunde.....	5
2.4 Diagnostiklabor Immunologie.....	6
2.5 Institut für Medizinische Genetik, Universität Zürich.....	6
2.6 Abteilung Stammzelltransplantation, Universitäts-Kinderspital Zürich.....	6
3. Abklärungsschema	6
3.1 Vorgehen bei abnormalen Screening Resultaten	6
3.1.1 Erste Messung	6
3.1.2 «Urgent positives» mit TREC 0-1 (\pm KREC tief) (MW der Wiederholungsmessungen).....	7
3.1.3 Leicht erniedrigt mit TREC 2-9 (\pm KREC tief) (MW der Wiederholungsmessungen).....	8
3.1.4 KREC 0-3 und TREC normal (MW der Kontrollmessungen)	8
3.2 Klinische Erst-Evaluation (diagnostische Untersuchung)	9
3.3 Genetische Diagnostik.....	9
4. Datenbank und Datenerfassung	10
5. Resultate der Evaluation.....	10
5.1 Anzahl Kinder mit auffälligen SCID-NGS Resultaten und relevante Kenngrößen 2024	10
5.2 Anzahl Kinder nach Art und Wert des initial auffälligen Screening-Resultats	12
5.3 Anzahl und Anteil der Zuweisungen (diagnostische Untersuchungen).....	12
5.4 Testgütekriterien	13
5.5 Ursachen der falsch positiven Screening-Resultate (Kategorie 3: Persistierendes Resultat unterhalb des Grenzwertes ohne klare Diagnose)	14
5.6 Informationen zum zeitlichen Verlauf nach auffälligem SCID-NGS	15
5.6.1 Effektive Zeiten bis zur Konsultation, zur Diagnosestellung oder Entwarnung, zum Therapiebeginn; Einhalten der vorgesehenen Zeitrahmen.....	15
5.6.2 Effektive Zeit bis zur Diagnosestellung und Transplantation im historischen Vergleich	16
5.7 Qualitätssicherungsmassnahmen	17
5.7.1 Robustheit des Messverfahrens.....	17
5.7.2 Präzision des Messverfahrens	18
5.7.3 Richtigkeit des Messverfahrens	18
5.8 Gesamtevaluation.....	20
5.8.1 Verbesserung der Diagnostik im Vergleich mit der Situation vor dem Screening	20
5.8.2 Verbesserung der Therapie im Vergleich mit der Situation vor dem Screening	20

5.8.3	Reduktion der Morbidität und Mortalität bei SCID und schwerem T-Zell-Mangel mit Transplantationsindikation im Vergleich zur Situation vor dem Screening	21
6.	Diskussion	23
7.	Publikationen, Kongressbeiträge und Vorträge zum Neugeborenen Screening.....	24
7.1	Wissenschaftliche Publikationen in peer-reviewed Fachzeitschriften.....	24
7.2	Beiträge an nationalen und internationalen Konferenzen.....	24
7.3	Weitere Vorträge	25
8.	Referenzen	25
9.	Dank	25

Abkürzungen

BAG	Bundesamt für Gesundheit
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CGH	Comparative Genomic Hybridization
CMV	Cytomegalovirus
DNA	Desoxyribonukleinsäure (Speicherort der Erbinformation)
HSM	Hochspezialisierte Medizin
KREC	Kappa-deleting recombination excision circles
MW	Mittelwert
NGS	Neugeborenen-Screening
NSQAP	Newborn Screening Quality Assurance Program
PCR	Polymerase-Ketten-Reaktion
SCID	Severe combined immunodeficiency (schwerer kombinierter Immundefekt)
SGA	Small for gestational age (Intrauterine Wachstumsrestriktion)
SMA	Spinale muskuläre Atrophie
TREC	T-cell receptor excision circles
WES	Whole exome sequencing

1. Einleitung

In der Schweiz wurde am 01.01.2019 das Neugeborenen-Screening (NGS) auf schwere angeborene Immundefekte (den schweren kombinierten Immundefekt (SCID) und die schwere T-Zell Lymphopenie) eingeführt. Die ersten 5 Jahre lief dies als ein Pilotprojekt. Seit dem 01.01.2024 wird dieses Screening nach Genehmigung durch das Bundesamt für Gesundheit im Rahmen des regulären Neugeborenen-screensings weitergeführt. Trotz Ende der Pilotphase sind reguläre Evaluationen geplant, um allfällige Probleme frühzeitig erkennen und bei Bedarf nötige Veränderungen vornehmen zu können.

Beim vorliegenden Bericht handelt es sich um den sechsten Evaluationsbericht, welcher den Zeitraum vom 01.01.2019 bis 31.12.2024 umfasst.

1.1 Screening Methode

In der Schweiz erfolgt das Screening auf schwere angeborene Immundefekte durch eine Quantifizierung von T-cell receptor excision circles (TREC, s.u.) (1) und Kappa-deleting recombination excision circles (KREC) (2) aus den Trockenblutkarten des NGS mittels quantitativer Polymerase Kettenreaktion (PCR). Die Messung der TREC im Blut, die mit der Anzahl der frisch entstehenden, naiven T-Lymphozyten korreliert, eignet sich zur Erkennung von Defekten in der T-Lymphozyten-Entstehung. Bei gesunden Neugeborenen werden TREC in grosser Zahl gebildet, bei Säuglingen mit SCID oder schwerer T-Zell Lymphopenie sind TREC dagegen nicht oder kaum nachweisbar. Analog zur Bildung von TREC entstehen KREC während der Reifung von B-Zellen durch somatische Rekombination des B-Zellrezeptor Locus und deren Kopienzahl im Blut korreliert mit der Anzahl naiver B-Zellen.

Mit Hilfe des Amplifikationsmarkers beta-Aktin wird der methodische Erfolg der Messung von TREC/KREC-Kopien evaluiert und sichergestellt. Wenn für TREC oder KREC erniedrigte Kopienzahlen gemessen werden, kann mithilfe des Amplifikationsmarkers beta-Aktin unterschieden werden, ob es sich um eine tiefe TREC und KREC Kopienanzahl handelt oder die Amplifikation methodisch nicht erfolgreich war. Wenn eine Amplifikation auch in der Re-Analyse nicht gelingt (z.B. durch Kontamination der Karte), muss die Analyse an einer neuen Trockenblutkarte wiederholt werden.

2. Beteiligte Institute und Abteilungen

2.1 Neugeborenen Screening Labor, Universitäts-Kinderspital Zürich

Verantwortliche Person: Dr. Susanna Sluka

Ärztliche Leitung: Prof. Dr. Matthias Baumgartner

Funktion: Durchführung des Screening Tests, Datensammlung und Weiterleitung der Screening Resultate.

2.2 Abteilung Immunologie, Universitäts-Kinderspital Zürich

Abteilung Immunologie, Hochspezialisiertes Medizin Zentrum für die speziellen Abklärungen bei Kindern mit primärer (genetischer) Immundefizienz (gemäss HSM Beschluss vom 01.10.2024)

Verantwortliche Person: Prof. Dr. Jana Pachlopnik Schmid

2.3 Immunologie Sprechstunde

Verantwortliche Personen: Dr. Seraina Prader (Oberärztin mbF Immunologie), PD Dr. Johannes Trück (Leitender Arzt Immunologie), Maarja Soomann (Oberärztin und wissenschaftliche Mitarbeiterin)

Immunologie), Patricia Luck (Advanced Practice Nurse, Immunologie und Stammzelltransplantation) und Prof. Dr. Jana Pachlopnik Schmid (Abteilungsleitung)

Funktion:

- Diagnostik und Indikationsstellung für Therapien, Betreuung von Patienten mit Erkrankungen des Immunsystems
- Datensammlung der Screening Resultate zusammen mit den klinischen Angaben sowie Evaluation
- Enge Zusammenarbeit und Koordination der Abläufe zwischen Screeninglabor, Immunologie Diagnostiklabor, Sprechstunde und Labor des Instituts für medizinische Genetik sowie Abteilung für Stammzelltransplantation, internationale Vernetzung mit anderen Zentren für Immundefekte zwecks Überweisung von Patienten zu Gentherapien oder Thymustransplantationen

2.4 Diagnostiklabor Immunologie

Verantwortliche Personen: Frau Dina Pitts, MSc und Frau Anja Bosshart (leitende Biomedizinische Analytikerinnen) und Prof. Dr. Jana Pachlopnik Schmid, FAMH Immunologie (Abteilungsleitung)

Funktion: Immunologische Spezialanalysen, inkl. Phänotypisierung von Lymphozyten Subpopulationen und funktionellen Tests von Immunzellen

2.5 Institut für Medizinische Genetik, Universität Zürich

Verantwortliche Person: Prof. Dr. Anita Rauch

Kaderarzt/-ärztin: Dr. Katharina Steindl, Dr. Magdelin Elgizouli

Funktion: Genetische Beratung, genetische Analysen

2.6 Abteilung Stammzelltransplantation, Universitäts-Kinderspital Zürich

Verantwortliche Person: Prof. Dr. Tayfun Güngör

Funktion: Hämatopoetische Stammzelltransplantation

3. Abklärungsschema

3.1 Vorgehen bei abnormalen Screening Resultaten

3.1.1 Erste Messung

Bei Erstmessungen mit TREC <15 (<10 bis 01.03.2024) oder KREC <6 werden aus der gleichen Trockenblutkarte zwei zusätzliche Stenzen gemacht und daraus zwei Wiederholungs-PCRs durchgeführt.

Für die weitere Evaluation wird der Mittelwert (MW) der beiden Wiederholungsmessungen berechnet. Bei Werten oberhalb der Grenzwerte wird der Test als unauffällig (normal, negativ) interpretiert. Bei Werten unterhalb der folgenden Grenzen wird der Test als positiv gewertet und das Ärzteteam Immunologie gleichentags vom NGS-Labor informiert:

- TREC: MW der 2 Wiederholungsmessungen <10 (<6 bis 01.03.2024)
- KREC: MW der 2 Wiederholungsmessungen <4

Bei tiefen TREC- und/oder KREC-Werten und schlechter Amplifikation von beta-Aktin wird die Messung als ungültig gewertet und eine Kontrollkarte angefordert (ohne das Ärzteteam Immunologie zu benachrichtigen). Dieses Vorgehen ist auf Abbildung 1 zusammengefasst. Die Grenzwerte für TREC wurden zum 01.03.2024 angehoben, bedingt durch einen Kitwechsel im Rahmen der Einführung des Screenings auf spinale muskuläre Atrophie (SMA) um ausreichende Sensitivität weiterhin sicherzustellen. Der Übersichtlichkeit halber werden ab jetzt für 2024 nur die seit dem 01.03.2024 verwendeten Grenzwerte angegeben, obwohl im Januar und Februar 2024 noch die alten Grenzwerte für TREC verwendet wurden.

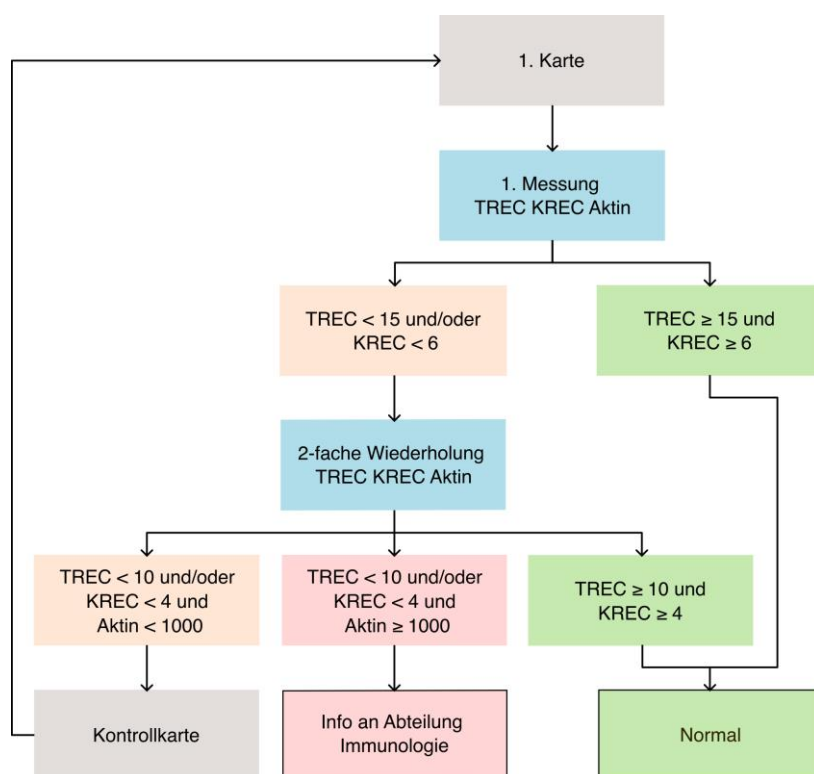


Abb. 1. Vorgehen bei auffälligen Test-Resultaten im NGS-Labor

Bei allen Patienten mit auffälligen Werten in den Wiederholungsmessungen wird vom Ärzteteam Immunologie zeitnah telefonischer Kontakt mit den Familien und/oder dem betreuenden Gesundheitspersonal aufgenommen und das weitere Vorgehen abgestimmt (s. unten). Die in blau hervorgehobenen Begriffe werden in der Evaluation als finale Diagnosen angesehen und in der weiteren Analyse so bezeichnet.

3.1.2 «Urgent positives» mit TREC 0-1 (± KREC tief) (MW der Wiederholungsmessungen)

Bei den sogenannten «urgent positives» mit nicht nachweisbaren oder sehr tiefen TREC-Werten (TREC 0-1) mit oder ohne tiefen KREC-Werten erfolgt eine telefonische Information des Ärzteteams Immunologie durch das NGS-Labor gefolgt von einer schriftlichen Information per E-Mail mit Details.

Das weitere Vorgehen ist abhängig von der klinischen Situation:

- Frühgeborene / stationäre Neugeborene (häufig assoziiert mit Lymphozytopenie):
 - Kontrollkarte in < 1 Woche:
 - TREC & KREC normwertig => kein Immundefekt: **transient low TREC**
 - TREC 0-1 (± KREC tief) => venöse Blutentnahme & ggf. weitere Diagnostik
 - Lymphozytentypisierung normal: **transient low TREC**
 - Lymphozytentypisierung auffällig: **SCID, schwerer T-Zell-Mangel, moderater Immundefekt, transient low TREC**
 - TREC 2-9 (± KREC tief) => SCID NGS alle 2 Wochen bis Normalisierung; falls am Termin / nach 6 Wochen auffällig: venöse Blutentnahme & ggf. weitere Diagnostik
 - Lymphozytentypisierung normal: **transient low TREC**
 - Lymphozytentypisierung auffällig: **SCID, schwerer T-Zell-Mangel, moderater Immundefekt, transient low TREC**

- Ambulant versorgte Neugeborene mit/ohne auffällige Anamnese (SGA, Asphyxie, mütterliche Immunsuppression in der Schwangerschaft):

Aufgebot für venöse Blutentnahme und weitere Diagnostik <48 Stunden

- Lymphozytentypisierung normal: [false positive](#)
- Lymphozytentypisierung auffällig: [SCID, schwerer T-Zell-Mangel, moderater Immundefekt, transient low TREC](#)

3.1.3 Leicht erniedrigt mit TREC 2-9 (± KREC tief) (MW der Wiederholungsmessungen)

Bei leicht erniedrigten TREC-Werten (TREC 2-5) mit oder ohne tiefen KREC-Werten erfolgt eine Information des Ärzteteams Immunologie per E-Mail durch das NGS-Labor.

Das weitere Vorgehen ist abhängig der klinischen Situation:

- Frühgeborene / stationäre Neugeborene (häufig assoziiert mit Lymphozytopenie):

Kontrollkarte nach 2 Wochen:

- TREC & KREC normwertig => kein Immundefekt: [transient low TREC](#)
- TREC 0-1 (± KREC tief) => venöse Blutentnahme & ggf. weitere Diagnostik
 - Lymphozytentypisierung normal: [transient low TREC](#)
 - Lymphozytentypisierung auffällig: [SCID, schwerer T-Zell-Mangel, moderater Immundefekt, transient low TREC](#)
- TREC 2-9 (± KREC tief) => SCID NGS alle 2 Wochen bis Normalisierung; falls am Termin / nach 6 Wochen auffällig: venöse Blutentnahme & ggf. weitere Diagnostik
 - Lymphozytentypisierung normal: [transient low TREC](#)
 - Lymphozytentypisierung auffällig: [SCID, schwerer T-Zell-Mangel, moderater Immundefekt, transient low TREC](#)

- Ambulant versorgte Neugeborene mit/ohne auffällige Anamnese (SGA, Asphyxie, mütterliche Immunsuppression in der Schwangerschaft):

Aufgebot für venöse Blutentnahme und weitere Diagnostik <48 Stunden

- Lymphozytentypisierung normal: [false positive](#)
- Lymphozytentypisierung auffällig: [SCID, schwerer T-Zell-Mangel, moderater Immundefekt, transient low TREC](#)

3.1.4 KREC 0-3 und TREC normal (MW der Kontrollmessungen)

Bei erniedrigten KREC-Werten ohne Auffälligkeiten in den TREC-Messungen muss nicht sofort gehandelt werden, da eine schwere B-Zell-Defizienz beim Neugeborenen nicht den gleichen Dringlichkeitsbedarf wie eine schwere T-Zell-Defizienz hat. Bei normwertigen aber eher knappen TREC kann von untenstehendem Vorgehen abgewichen werden, da ein kombinierter Immundefekt vorliegen kann.

Das weitere Vorgehen ist abhängig von der klinischen Situation:

- Frühgeborene / stationäre Neugeborene (häufig assoziiert mit Lymphozytopenie) und ambulant versorgte Neugeborene mit auf sekundären Ursachen der reduzierten KREC-Werte hinweisender Anamnese (SGA, mütterliche Immunsuppression in der Schwangerschaft):

Kontrollkarte nach 2 Wochen:

- TREC & KREC normwertig => kein Immundefekt: [transient low KREC](#)
- KREC tief (TREC normal) => SCID NGS alle 2 Wochen bis Normalisierung; falls am Termin / nach 6 Wochen auffällig: venöse Blutentnahme & ggf. weitere Diagnostik
 - Lymphozytentypisierung normal: [transient low KREC](#)
 - Lymphozytentypisierung auffällig: [Agamma, Hypogamma, transient low KREC](#)

- Ambulant versorgte Neugeborene ohne auf sekundären Ursachen der reduzierten KREC-Werte hinweisender Anamnese:

Kontrollkarte nach 2 Wochen:

- o TREC & KREC normwertig => kein Immundefekt: **transient low KREC**
- o KREC tief (TREC normal) => venöse Blutentnahme & ggf. weitere Diagnostik
 - Lymphozytentypisierung normal: **transient low KREC**
 - Lymphozytentypisierung auffällig: **Agamma, Hypogamma, transient low KREC**

Dieses Vorgehen ist schematisch auf der Abbildung 2 dargestellt.

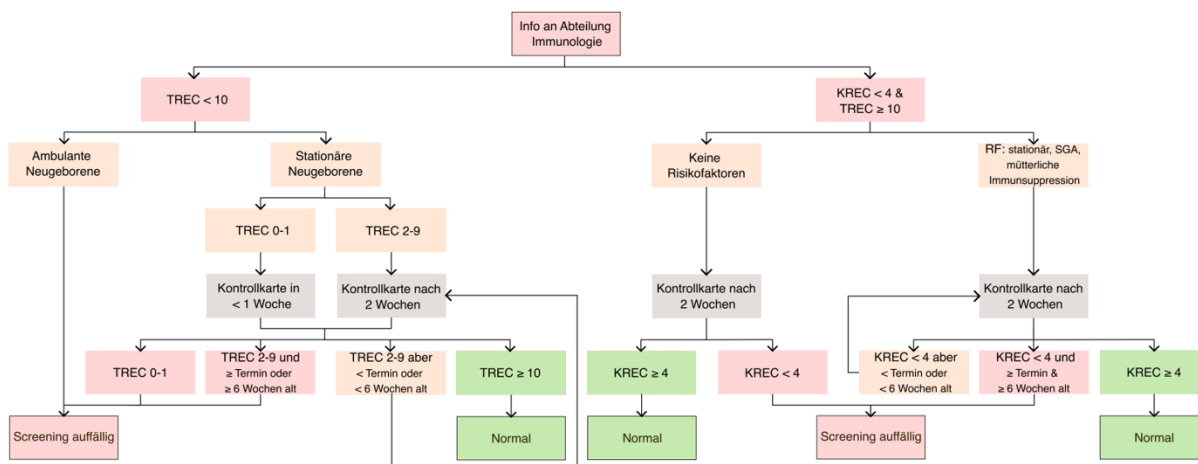


Abb 2. Vorgehen bei positiven Karten. RF – Risikofaktoren für sekundär reduzierte KREC-Werte, SGA – small for gestational age

3.2 Klinische Erst-Evaluation (diagnostische Untersuchung)

Wenn immer möglich, erfolgt die klinische Erstbeurteilung durch das ärztliche Team der pädiatrischen Immunologie am Universitäts-Kinderspital Zürich, wenn nötig mit Dolmetscher. Ausnahmen sind hospitalisierte termin- und frühgeborene Säuglinge, die nicht transportfähig sind. Hier erfolgt in Rücksprache mit dem HSM-Zentrum Pädiatrische Immunologie des Universitäts-Kinderspitals Zürich die Erstbeurteilung durch erfahrene Kolleg:innen der Neonatologie, pädiatrischen Immunologie oder Infektiologie vor Ort. Neugeborene mit fehlenden TREC sind bis zum Beweis des Gegenteils (d.h. Ausschluss anderer Ursachen für fehlende TREC) als SCID zu betrachten und entsprechend zu behandeln.

Zusätzlich zur klinischen Beurteilung wird bei der Erstkonsultation eine frische Blutprobe für die Lymphozytentypisierung, ggf. Enzymmessung und DNA-Isolation entnommen. Die Lymphozytentypisierung wird zur stabilen Vergleichbarkeit der Ergebnisse wenn immer möglich im Immunologie-Diagnostik Labor des HSM-Zentrums Pädiatrische Immunologie des Universitäts-Kinderspitals Zürich durchgeführt und analysiert.

Ein ausführliches klinisches Evaluationsschema und erste Behandlungsschritte wurden unter Federführung der Abteilung für Immunologie des Universitäts-Kinderspitals Zürich publiziert und sind frei verfügbar: <https://tinyurl.com/Swiss-NGS>.

3.3 Genetische Diagnostik

Im Falle fehlender oder erniedrigter T-Zellzahl erfolgt durch das Institut für Medizinische Genetik ein Whole-Exome Sequencing (WES), um die zugrundeliegenden Mutationen zu identifizieren. Für die initiale Analyse wird dazu ein Panel mit aus der Literatur aktuell bekannten Mutationen für SCID und schwere T-Zell (und B-Zell) Lymphopenien herangezogen. Resultate liegen innert 2-3 Wochen vor. Im

Fälle des klinischen V.a. ein DiGeorge Syndrom (Mikrodeletionssyndrom 22q11.2) wird zuerst eine MLPA (Multiplex Ligation-Dependent Probe Amplification) Analyse, bei V.a. andere syndromale Erkrankungen ein CGH (Comparative Genomic Hybridization) Array durchgeführt. Werden dort keine entsprechende Deletionen gefunden, werden bekannte Mutationen in Genen untersucht, die zu sonstigen schweren T-Zell (oder B-Zell) Lymphopenien führen können (4,5). Bei isoliert fehlender oder erniedrigter B-Zellzahl erfolgt die Untersuchung auf Mutationen in Genen, die als Ursache von Agammaglobulinämie oder Hypogammaglobulinämie bekannt sind.

4. Datenbank und Datenerfassung

Die Daten von Neugeborenen mit auffälligen Befunden werden in einer klinischen Datenbank mittels REDCap (auf einem sicheren Server des Universitäts-Kinderspitals) vom klinischen Team der Abteilung für Immunologie eingegeben (verantwortlich: Maarja Soomann, PD Dr. Johannes Trück). Datenmonitoring und Komplettierung fehlender Angaben erfolgte durch PD Dr. Johannes Trück sowie Maarja Soomann.

Die Datenanalyse und grafische Illustration erfolgte durch extrahierte CSV-Dateien im Statistikprogramm R (Version 4.0 oder höher) durch PD Dr. Johannes Trück und Maarja Soomann.

5. Resultate der Evaluation

5.1 Anzahl Kinder mit auffälligen SCID-NGS Resultaten und relevante Kenngrößen 2024

Anzahl Tests: 80 509

Anzahl Ablehnungen: 6 (2020-23: 7-14; 2019: unbekannt; 2010-18: 3-10)

Anzahl auffälliger Erst-Tests: 34 (0.04%)

Anzahl durchgeführte diagnostische Untersuchungen: 6 (0.01%)

In der Auswertung wurden auffällige Resultate der Erst-Tests nachverfolgt und die Patienten in 4 klinische Kategorien eingeteilt:

- (1) Schwerer angeborener Immundefekt (SCID, schwerer T-Zell-Mangel mit Transplantationsindikation)
- (2) Mittelschwerer angeborener Immundefekt (z.B. Agammaglobulinämie, Mikrodeletion 22q11.2, Trisomie 21, etc)
- (3) Persistierendes Resultat unterhalb des Grenzwertes ohne klare Diagnose (verstorben, falsch positive Screenings)
- (4) Transient auffällige Resultate (Normalisierung im Verlauf)

Patienten in Kategorie 1 beinhalten die Hauptzielgruppe des Neugeborenen-Screenings, Kategorie 2 beinhaltet Patienten mit einer anderen klinisch relevanten angeborenen Beeinträchtigung des Immunsystems. Tabellen 2 und 3 zeigen anhand obiger Einteilung in 4 Kategorien die Anzahl und Verteilung auffälliger Resultate (2024 sowie kumulativ 2019-24) in die klinischen Kategorien sowie deren Anteil an allen getesteten Personen.

Tabelle 2. Anzahl und Anteil der auffälligen Erst-Tests pro klinische Kategorie (2024 sowie kumulativ 2019-24)

Kategorie	2024: Anzahl	2024: Anteil an positiven Befunden (n = 34)	2019-24: Anzahl	2019-24: Anteil an positiven Befunden (n = 443)
(1)	0	0 %	13	2.9 %
(2)	5	14.7 %	58	13.1 %
(3)	4*	11.8 %	61	13.8 %
(4)	25	73.5 %	311	70.2 %
(1) und (2)	1	14.7 %	71	16.0 %
(1) bis (4)	34	100 %	443	100 %

*3 Kinder brauchten intensivmedizinische Behandlung seit der Geburt und verstarben in den ersten Lebenswochen, (Todesursachen waren nicht hinweisend auf einen Immundefekt), 1 Kind hatte ein falsch positives Screening-Resultat (Normwertige T-Zellen in den ersten 2 Lebenswochen)

Tabelle 3. Anzahl der auffälligen Erst-Tests pro klinische Kategorie und Anteil an allen getesteten Personen (2024 sowie kumulativ 2019-24)

Kategorie	2024: Anzahl	2024: Anteil an allen getesteten Personen (n = 80 509)	2019-24: Anzahl	2019-24 Anteil an allen getesteten Personen (n = 516 494)
(1)	0	0 : 100 000	13	2.5 : 100 000
(2)	5	6.2 : 100 000	58	11.2 : 100 000
(3)	4		61	
(4)	25		311	
(1) und (2)	5	6.2 : 100 000	71	13.7 : 100 000

Abbildung 3 stellt die kumulative Anzahl auffälligen Erst-Tests in 2024 sowie die Anzahl und Art klinisch relevanter angeborener Immundefekte dar.

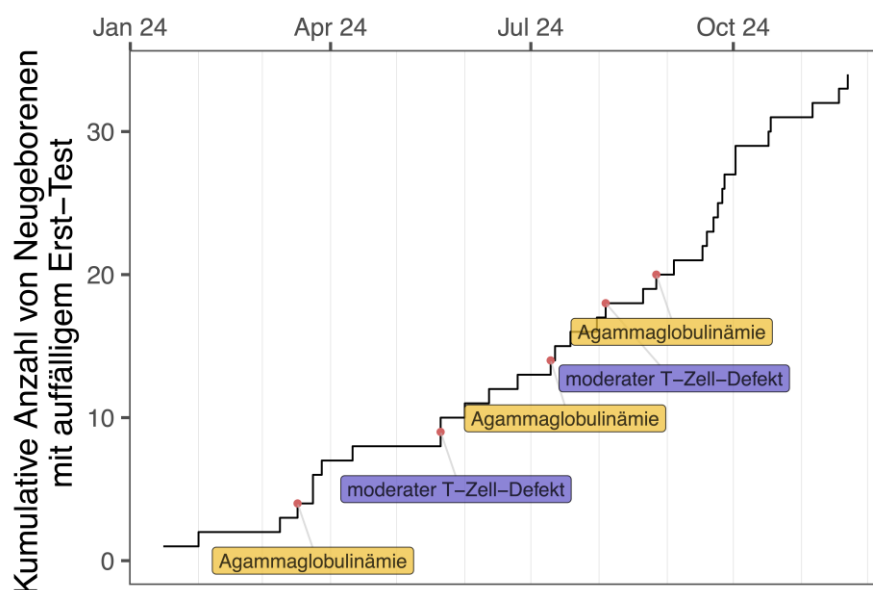


Abb. 3 Kumulative Anzahl an abnormalen Befunden im Erst-Test 2024 (n = 34). Patienten mit positiven Befunden und klinisch relevantem angeborenem Immundefekt (Kategorie 1 und 2, s. oben) sind farblich hervorgehoben.

5.2 Anzahl Kinder nach Art und Wert des initial auffälligen Screening-Resultats

Bei einem auffälligen SCID-NGS Erst-Test unterscheidet sich das Vorgehen in Abhängigkeit von der Art des auffälligen Tests (TREC vs. KREC) sowie bei auffälligen TREC von deren Höhe (s. Punkt 3.1).

Tabelle 4. Anzahl auffälliger Resultate nach Einteilung Resultate des Erst-Tests 2024 und kumulativ 2019-24.

Resultat des Erst-Screenings	Anzahl und Anteil n pro Kategorie			
	(1)	(2)	(3)	(4)
2024: TREC 0-1 (n=1)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (100%)
2024: TREC 2-9 (n=11)	0 (0%)	2 (18%)	4 (36%)	5 (45%)
2024: KREC 0-3 (TREC normal) (n=22)	0 (0%)	3 (14%)	0 (0%)	19 (86%)
2019-24: TREC 0-1 (n=62)	13 (21%)	15 (24%)	18 (29%)	16 (26%)
2019-24: TREC 2-5/9 (n=140)	0 (0%)	31 (22%)	35 (25%)	74 (53%)
2019-24: KREC 0-3/5; TREC normal (n=241)	0 (0%)	12 (5%)	8 (3%)	221 (92%)

5.3 Anzahl und Anteil der Zuweisungen (diagnostische Untersuchungen)

Insgesamt wurden im Jahr 2024 bei 6 Kindern diagnostische Untersuchungen durchgeführt. Die meisten dieser Kinder (83%) hatten einen primären Immundefekt, ein Patient hatte eine normale Lymphozytentypisierung.

Tabelle 5. Anzahl und Anteil der Zuweisungen (diagnostischen Untersuchungen) pro klinische Kategorie in 2024 und 2023.

Kategorie	2024:		2023:	
	Anzahl	Anteil (n = 6)	Anzahl	Anteil (n = 10)
(1): Schwerer angeborener Immundefekt	0	0 %	1	10 %
(2): Mittelschwerer angeborener Immundefekt	5	83 %	5	50 %
(3): Unklare, falsch-positive	1	17 %	1	10 %
(4): Transient auffällige Resultate	0	0 %	3	30 %
(1) und (2)	5	83 %	6	60 %
(1) bis (4)		100 %	10	100 %

5.4 Testgütekriterien

Tabellen 6 und 7 zeigen relevante Testgütekriterien und Screeningparameter und beziehen sich auf die Zahlen aus Punkt 5.1.

Tabelle 6. Testgütekriterien für 2024

		Diagnose			
		Schwerer angeb. Immundefekt	Schwerer u. Mittelschwerer angeb. Immundefekt	Kein nachgewiesener Immundefekt	
Screening Resultat	Zuweisung für diagnostische Untersuchungen	0 (Richtig positiv)	5 (Richtig positiv)	1 (Falsch positiv)	6 (Total positive Screenings)
	Keine Zuweisung für diagnostische Untersuchungen	0 (Falsch negativ)	0 (Falsch negativ)	80 503 (Richtig negativ)	80 503 (Total negative Screenings)
		0	5	80 504	80 509

Tabelle 7. Testgütekriterien für 2023

		Diagnose			
		Schwerer angeb. Immundefekt (Kategorie 1)	Schwerer u. Mittelschwerer angeb. Immundefekt	Kein nachgewiesener Immundefekt	
Screening Resultat	Zuweisung für diagnostische Untersuchungen	1 (Richtig positiv)	6 (Richtig positiv)	4 (Falsch positiv)	10 (Total positive Screenings)
	Keine Zuweisung für diagnostische Untersuchungen	0 (Falsch negativ)	0 (Falsch negativ)	82 028 (Richtig negativ)	83 028 (Total negative Screenings)
		1	6	82 032	82 038

Tabelle 8. Screening-Parameter

	2024		2023	
Sensitivität schwerer angeb. Immundefekt	0/0	-	1/1	100 %
Spezifität	80 503/80 504	99.999%	82 028/82 032	99.995 %
Falsch negative Rate schwerer angeb. Immundefekt	0/0	-	0/1	0 %
Falsch positive Rate	1/80 504	0.001%	4/82 032	0.005 %
Positiver prädiktiver Wert schwerer angeb. Immundefekt	0/6	0 %	1/10	10 %
Positiver prädiktiver Wert schwerer/mittelschwerer angeb. Immundefekt	5/6	83.3%	6/10	60 %
Negativer prädiktiver Wert	80 503/80 503	100%	82 028/82 028	100 %
Recall rate (Kategorie 1, 2, 3 u. 4)	34/80 509	0.04%	27/82 038	0.03 %
Referral rate (Anteil an diagnostischen Untersuchungen)	6/80 509	0.007%	10/82 038	0.012%

Tabelle 9. Kumulative Inzidenzen von angeborenen Immundefekte

	2019-2024	
Inzidenz SCID und schwerem T-Zell-Mangel	13/516 494	1:39 970
Inzidenz Agammaglobulinämie	10/516 494	1:51 649
Inzidenz SCID + Agammaglobulinämie	23/516 494	1:22 456
Inzidenz schwerer/mittelschwerer angeb. Immundefekt	71/516 494	1:7 275

5.5 Ursachen der falsch positiven Screening-Resultate (Kategorie 3: Persistierendes Resultat unterhalb des Grenzwertes ohne klare Diagnose)

Im Screeningjahr 2024 war bei 4 Kindern das SCID-NGS positiv, obwohl die Kinder keinen Immundefekt hatten. Drei Kinder sind kurz nach der Geburt verstorben, ein angeborener Immundefekt konnte bei diesen Kinder anhand der vorliegenden Informationen nicht diagnostiziert werden, er konnte jedoch auch nicht sicher ausgeschlossen werden. Ausserdem gab es bei einem Kind ein falsch positives Resultat bei unauffälliger Lymphozytentypisierung im Alter von <2 Lebenswochen nach auffälligem Screening. In den ersten fünf Jahren (2019-2023) kam dies bei 13 Kindern vor. Bei diesen Kindern bleibt es unklar, wie es zu den tiefen Screeningwerten kam. Eine mögliche Erklärung könnte das Vorliegen einer genetischen Variante im Bereich der TREC-Sequenz bei diesen Kinder sein (6). Eine nur sehr kurz anhaltende Verminderung der Lymphozyten nach der Geburt aber vor Bestimmung der eigentlichen Lymphozytenpopulation im Blut oder auch ein technisches Versagen des Tests (7) kommen ebenfalls in Frage.

Seit 2021 gab es kein Kind ohne Nachbeobachtung (LTFU = lost to follow up), wohingegen dies in den ersten zwei Jahren des Screening dies deutlich häufiger der Fall war (2019: n=14; 2020: n=1). Diese Zahlen unterscheiden sich leicht von denen in den Evaluationsberichten der Vorjahre, da es in der Zwischenzeit möglich war, bei einem weiteren Kind aus 2019 Daten zu vervollständigen.

5.6 Informationen zum zeitlichen Verlauf nach auffälligem SCID-NGS

5.6.1 Effektive Zeiten bis zur Konsultation, zur Diagnosestellung oder Entwarnung, zum Therapiebeginn; Einhalten der vorgesehenen Zeitrahmen

Die effektiven Zeiten bis zur Konsultation, zur Diagnosestellung oder Entwarnung sind in Tabelle 9 dargestellt.

Patienten mit "dringenden positiven" Ergebnissen (TREC 0-1) wurden separat analysiert. Die Eltern dieser Patienten-Gruppe wurden jeweils am selben Tag kontaktiert, an dem das Testergebnis vorlag. In dieser Gruppe ist dies auch der effektive Zeitpunkt des Therapiebeginns, da die Eltern bereits bei der ersten Kontaktaufnahme über das Pausieren von Muttermilchgaben sowie Hygienemassnahmen instruiert werden. Die Diagnose wird am Tag der Konsultation gestellt, da sie auf den Ergebnissen der Lymphozyten-Typisierung beruht, die wenige Stunden nach der Konsultation vorliegen. Die effektive Zeiten bis zur Konsultation und Diagnose lagen in allen Fällen unter 48 Stunden, womit der geplante Zeitrahmen eingehalten werden konnte.

Für Patienten, bei denen keine immunologischen Untersuchungen durchgeführt wurden, da hospitalisiert und Normalisierung der Screening-Ergebnisse in der Verlaufskarte, wurde die Zeit bis zur Entwarnung errechnet. Diese Zeitspanne entspricht dem Intervall zwischen der Kontaktaufnahme mit den Eltern oder den behandelnden Ärzten und der Mitteilung über eine Normalisierung der Werte in der Verlaufskontrolle mittels Screeningkarte.

Bei Patienten mit nicht dringlichen Befunden war die Zeit bis zur (Erst-)Konsultation in Jahren 2024 und 2023 ähnlich. Diese waren aber deutlich länger als im Jahr 2022, da es sich in 2023 und 2024 vor allem um Patienten mit isoliert erniedrigten KREC handelte, die keine sofortigen therapeutischen Massnahmen benötigten und i.d.R. Verlaufskontrollen mittels Screeningkarten durchgeführt wurden. Im Jahr 2022 waren es vor allem Patienten mit erniedrigten TREC, die deutlich früher zu immunologischen Abklärungen aufgeboden wurden.

Tabelle 10. Effektive Zeiten bis zur Konsultation und zur Diagnosestellung oder Entwarnung in Tage, Median (Minimum bis Maximum)

	2024	2023	2022
TREC 0-1 ("urgent positive")			
<u>Mit weiterführender Diagnostik</u> Effektive Zeit zur Konsultation und Diagnose	keine Fälle	1 (1 bis 1)	1 (0 bis 2)
<u>Ohne weiterführende Diagnostik</u> Effektive Zeit zur Entwarnung	7 (7 bis 7)	4 (4 bis 4)	6 (6 bis 6)
Nicht dringende Befunde (TREC 2-5 oder KREC 0-3)			
<u>Mit weiterführender Diagnostik</u> Effektive Zeit zur Konsultation	1 (0 bis 83)	23 (0 bis 56)	1 (0 bis 4)
<u>Ohne weiterführende Diagnostik</u> Effektive Zeit zur Entwarnung	12.5 (1 bis 39)	12 (2 bis 52)	9 (5 bis 24)

5.6.2 Effektive Zeit bis zur Diagnosestellung und Transplantation im historischen Vergleich

Seit Einführung des SCID NGS wurden in den Jahren 2019-24 11 Patienten mit SCID oder 2 Patienten mit schwerem T-Zell-Mangel im Sinne von kongenitaler Athymie diagnostiziert.

SCID

Historische Daten des Universitäts-Kinderspitals Zürich als nationales Zentrum für Stammzelltransplantation von Patienten mit schweren Immundefekten zeigen insgesamt 15 Patienten mit SCID, welche in den Jahren 2007-19, also vor Einführung des SCID-Screenings, diagnostiziert wurden. Das Alter der Patienten bei Diagnosestellung vor Einführung des SCID NGS fiel mit einem Median von 282 Tagen deutlich höher aus als bei Patienten, welche durch das SCID NGS diagnostiziert wurden (Median 8.5 Tage) (Abb. 4).

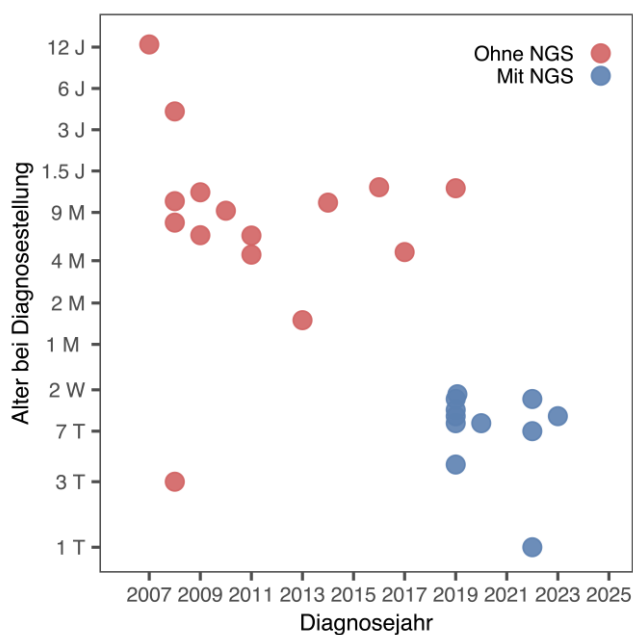


Abb. 4. Alter bei Diagnosestellung (Tage, logarithmische Skala) aller Patienten mit SCID-Diagnose seit 2007, aufgeschlüsselt nach Diagnosejahr und vor/nach Einführung des SCID-NGS.

Aufgrund einer früheren Diagnosestellung wurden SCID-Patienten seit Einführung des Screenings deutlich früher einer wirksamen und lebenserhaltenden Therapie zugeführt. Darüber hinaus erfolgte die kurative Therapie (Stammzelltransplantation) generell in einem früheren Alter bei durch das NGS diagnostizierten Patienten (Abb. 5). Die in 2023 diagnostizierte Patientin bekam seit dem 17. Lebensjahr Enzymersatztherapie und wurde im Alter von 2 Jahre mittels Gentherapie behandelt. In 2024 wurde kein Neugeborenes mit SCID diagnostiziert.

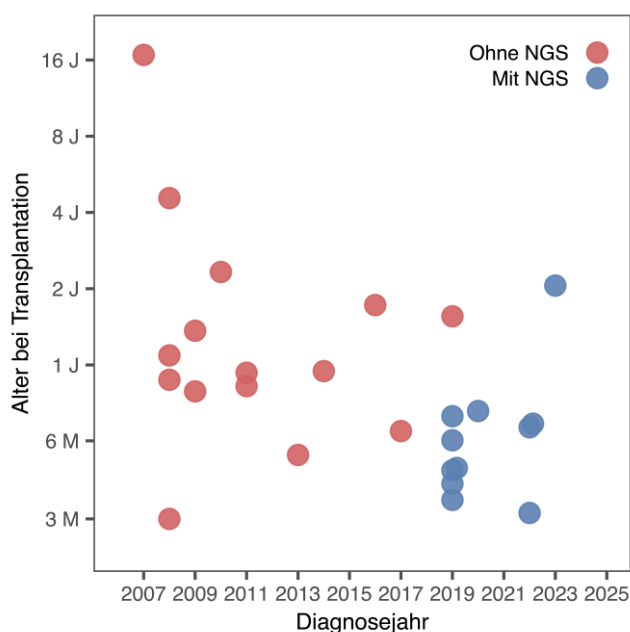


Abb. 5. Alter bei HSZT (hämatopoetischer Stammzelltransplantation, logarithmische Skala) der transplantierten Patienten mit SCID-Diagnose seit 2007, aufgeschlüsselt nach Diagnosejahr und vor/nach Einführung des SCID-NGS.

Schwerer T-Zell-Mangel mit Transplantationsindikation (Athymie)

Das mediane Alter bei Diagnosestellung lag bei kongenitaler Athymie bei 5 Tagen. Historische Vergleichsdaten liegen hier nicht vor. Leider verstarb eine Patientin im Alter von 14 Tagen in Folge eines angeborenen Herzvitiums an Herzversagen. Bei der anderen Patientin wurde im Alter von 4 Monaten erfolgreich eine Thymustransplantation im Ausland durchgeführt. Sie zeigte eine gute Immunrekonstitution und benötigt keine Medikamente mehr in Zusammenhang mit ihrem Immundefekt.

5.7 Qualitätssicherungsmassnahmen

5.7.1 Robustheit des Messverfahrens

Um die Robustheit des Messverfahrens von KREC und TREC zu beurteilen, wurde der Median und die 0.1. Perzentile der Messwerte aller Neugeborenen für das gesamte Jahr berechnet. Tabelle 10 und 11 zeigen deshalb den Median sowie die 0.1. Perzentile aller KREC- und TREC-Bestimmungen seit Einführung des aktuellen Laborinfosystems im Neugeborenencreeninglabor in August 2020.

Dabei ist ersichtlich, dass die beiden Messverfahren über die Jahre 2020-2023 vergleichbare Werte für den Median und die 0.1 Perzentile aller Messwerte von Neugeborenen für die KREC- und TREC-Bestimmungen geliefert haben und somit als robust bezeichnet werden können. Mit dem Wechsel auf das TREC/KREC/SMN1 Multiplex Kit im März 2024 wurde, wie nach der Methodvalidierung zu erwarten war, ein Anstieg der 0.1 Perzentile und des Medians für die TREC-Bestimmungen beobachtet, während die 0.1 Perzentile und der Median der KREC-Bestimmungen auf einem vergleichbaren Niveau geblieben sind. Somit kann auch der neue TREC/KREC/SMN1 Multiplex Kit für die KREC-Bestimmungen als robust bezeichnet werden. Die Robustheit der TREC-Bestimmungen werden wir im nächsten Jahr weiter verfolgen.

Tabelle 10. KREC-Messungen: 0.1. Perzentile, Median und Mittelwert der Variationskoeffizienten (VK) pro Lot (Präzision) einer Qualitätskontrolle (C1) für KRECs auf den beiden im Neugeborenen-Screening-Labor in Gebrauch befindlichen Geräten QS5 und QS6/QS5b.

Jahr	0.1. Perzentile [Kopien]	Median [Kopien]	Präzision (% VK)	
			QS5	QS6
2020 (August- Dezember)	5.66	53.6	14.8	11.8
2021	5.50	46.4	12.6	16.4
2022	7.00	64.3	12.2	11.5
				QS5b
2023	6.1	72.0	11.4	12.3
Kitwechsel ab 01.03.2024				
2024 (März- Dezember)	7.1	82.8	12.0	13.1

Tabelle 11. TREC-Messungen: 0.1. Perzentile, Median und Mittelwert der Variationskoeffizienten (VK) pro Lot (Präzision) einer Qualitätskontrolle (C2) für TRECs auf den beiden im Neugeborenen-Screening-Labor in Gebrauch befindlichen Geräten QS5 und QS6/QS5b.

Jahr	0.1. Perzentile [Kopien]	Median [Kopien]	Präzision (% VK)	
			QS5	QS6
2020 (August- Dezember)	15.7	103	17.9	14.2
2021	10.4	100	16.5	22.1
2022	11.4	174	16.6	30.6
				QS5b
2023	19.6	230.1	17.5	13.4
Kitwechsel ab 01.03.2024				
2024 (März- Dezember)	31.6	385.1	16.4	14.6

5.7.2 Präzision des Messverfahrens

Um die Präzision der Messungen von KREC und TREC im Verlauf zu beurteilen, wurde jeweils pro QC-Lot der Mittelwert, die Standardabweichung und der Variationskoeffizient (%) berechnet. Dabei wurde für beide Analysen ein QC-Level verwendet, welcher um den Wert von ca. 100-300 Kopien liegt, also im Normalbereich (der Hersteller gibt einen Sollwert von > 20 Kopien an). Der Mittelwert des % VK aller QC-Lots ist pro Kontrolle (KREC C1 und TREC C2) und Gerät (QS5, QS6, QS5b) ebenfalls in Tabellen 10 und 11 dargestellt.

In den 5 zurückliegenden Jahren lag der Mittelwert des % VK für das QS5-Gerät bei stabilen 11-18%. Das Ende 2022 neu eingeführte QS5b erreichte mit 12-15% als Mittelwert des % VK in den letzten beiden Jahren auch wieder eine Präzision in diesem Bereich, womit die Performance beider Geräte als gut eingeschätzt werden kann. Zudem zeigen die Daten zur Untersuchung der Präzision, dass auch die Einführung des neuen TREC/KREC/SMN1 Multiplex Kits zu keiner Verschlechterung der Präzision der KREC und TREC-Bestimmung geführt hat.

5.7.3 Richtigkeit des Messverfahrens

Zur Beurteilung der Richtigkeit unseres Messverfahrens wird an externen qualitativen Qualitätskontrollversuchen für TREC bei CDC (USA, Atlanta) und seit 2022 zusätzlich noch bei GenQA (England) teilgenommen. Dafür werden Testproben gemessen und ein qualitatives Resultat

(positiv/negativ/nicht auswertbar) abgegeben. Alle Resultate der letzten fünf Jahre waren richtig (siehe Tabelle 12).

Tabelle 12. Resultate der externen qualitativen Qualitätskontrollversuchen für TREC

		NSQAP		
		Negativ	Positiv	Nicht auswertbar
2020				
NGS	Negativ	5	-	-
Schweiz	Positiv	-	2	-
	Nicht auswertbar	-	-	3
2021				
NGS	Negativ	7	-	-
Schweiz	Positiv	-	5	-
	Nicht auswertbar	-	-	3
		NSQAP und GenUK		
		Negativ	Positiv	Nicht auswertbar
2022				
NGS	Negativ	13	-	-
Schweiz	Positiv	-	9	-
	Nicht auswertbar	-	-	3
2023				
NGS	Negativ	14	-	-
Schweiz	Positiv	-	8	-
	Nicht auswertbar	-	-	3
2024				
NGS	Negativ	13	-	-
Schweiz	Positiv	-	7	-
	Nicht auswertbar	-	-	3

Da für die KREC-Bestimmung keine externe Qualitätskontrollversuche angeboten werden, führen wir für KREC seit dem Jahr 2022 jährlich 3 Vergleichsmessungen mit einem ausländischen Neugeborenen-Screeninglabor mit je 5 Proben durch. Diese wurden 2022 und 2023 mit dem Neugeborenen-Screeninglabor in Island durchgeführt und seit Ende 2023 mit dem Neugeborenen-Screeninglabor in Slowenien. Dieses Labor nutzte auch den kombinierten TREC/KREC Kit von ImmunoIVD. Dabei verglichen wir die quantitativen Werte für die KREC-Bestimmungen. Glücklicherweise nutzte das Neugeborenen-Screeninglabor in Slowenien den kombinierten TREC/KREC Kit von ImmunoIVD bis Anfang 2024 und wechselte zeitgleich mit uns auf den neuen kombinierten TREC/KREC/SMN1 Kit von ImmunoIVD, so dass unsere Vergleichsmessungen jeweils mit denselben Kits durchgeführt wurden. 2024 haben alle Vergleichsmessungen unsere quantitativen Anforderungen an eine Übereinstimmung erfüllt.

Tabelle 13. Resultate der Vergleichsmessungen für KREC

Jahr	Programme	Ergebnis	Kriterien:
			$\leq 60\%$ Abweichung für KRECs > 6 Kopien oder ≤ 4 Kopien Abweichung für KRECs ≤ 6 Kopien
2022	NGS Schweiz und Island (15)	Übereinstimmung	14 Proben
		Diskrepanz	1 Probe
		Nicht auswertbar	0 Proben
2023	NGS Schweiz und Island (10), Schweiz und Slowenien (5)	Übereinstimmung	14 Proben
		Diskrepanz	0 Proben
		Nicht auswertbar	1 Probe
2024	NGS Schweiz und Slowenien (15)	Übereinstimmung	15 Proben
		Diskrepanz	0 Proben
		Nicht auswertbar	0 Proben

5.8 Gesamtevaluation

5.8.1 Verbesserung der Diagnostik im Vergleich mit der Situation vor dem Screening

Seit Einführung des SCID NGS wurden innerhalb von 6 Jahren (2019-24) 13 Patienten mit SCID oder einem schweren T-Zell-Mangel diagnostiziert. In den vorangehenden 12 Jahren (2007-2018) wurden insgesamt 15 Patienten mit SCID diagnostiziert. SCID-Patienten wurden seit Einführung des Screenings deutlich früher diagnostiziert (Abb. 4).

5.8.2 Verbesserung der Therapie im Vergleich mit der Situation vor dem Screening

Aufgrund einer früheren Diagnosestellung wurden SCID-Patienten seit Einführung des Screenings deutlich früher einer wirksamen und lebenserhaltenden Therapie zugeführt. Zudem erfolgte die kurative Therapie (Stammzelltransplantation) generell in einem früheren Alter bei durch das NGS diagnostizierten Patienten (Abb. 5).

5.8.3 Reduktion der Morbidität und Mortalität bei SCID und schwerem T-Zell-Mangel mit Transplantationsindikation im Vergleich zur Situation vor dem Screening

SCID

Im Vergleich zu historischen Daten zeigt sich insgesamt eine niedrigere Mortalitätsrate bei durch NGS-diagnostizierten SCID-Patienten (Abb. 6). Dieser Unterschied wird wahrscheinlich deutlich unterschätzt, da von einer grossen Dunkelziffer an SCID-Patienten vor 2019 auszugehen ist, die nicht diagnostiziert und aufgrund der Erkrankung verstorben sind.

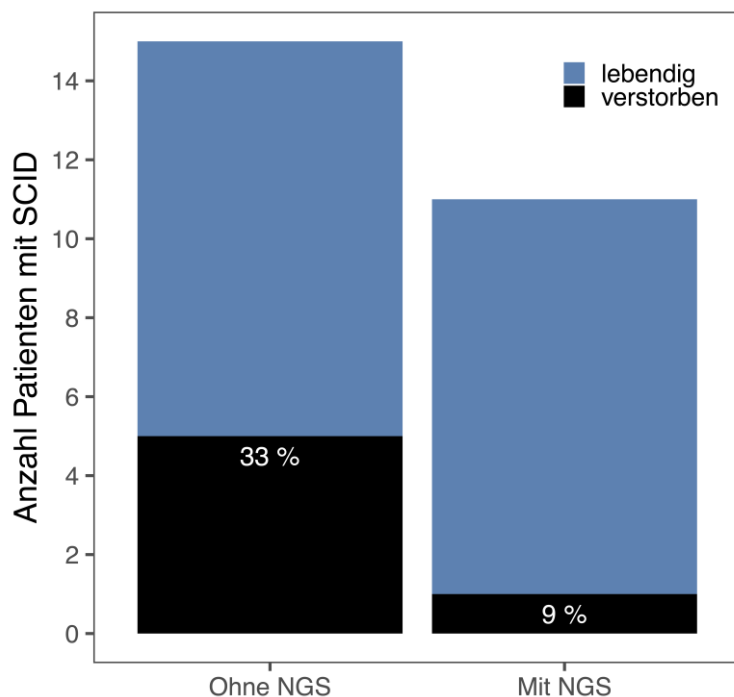


Abb. 6. Outcome der SCID-Patienten vor und nach Einführung des NGS. Der Anteil verstorbener Patienten mit SCID vor Einführung des NGS lag bei 5/15 (33%). Im Vergleich dazu sind 1/11 (9%) der SCID Patienten in den Jahren 2019-24 nach Einführung des SCID-NGS verstorben.

Zudem zeigten sich deutlich weniger Komplikationen vor und nach Transplantation bei Kindern mit SCID, welche dank des NGS diagnostiziert worden waren (Abb. 7). SCID Patienten vor Einführung des SCID NGS präsentierten sich meist mit Infektionen, die zum Teil äusserst schwerwiegend verliefen. Vor Einführung des SCID NGS waren aber auch der bei SCID kontraindizierte Erhalt von Lebendimpfungen mit Entwicklung von Komplikationen sowie Autoimmunität bei einem Drittel der Patienten zum Zeitpunkt der Diagnosestellung vorhanden. Demgegenüber waren Infektionen bei Neugeborenen mit auffälligem SCID NGS deutlich seltener und konnten in 2 von 3 Fällen nicht nur frühzeitig erkannt sondern auch erfolgreich behandelt werden. Eine Immundysregulation im Sinne eines Omenn-Syndroms war jedoch trotzdem bei 3 von 11 Patienten vorhanden, da dies trotz früher Diagnosestellung eine nicht-vermeidbare aber behandelbare Krankheit darstellen kann.

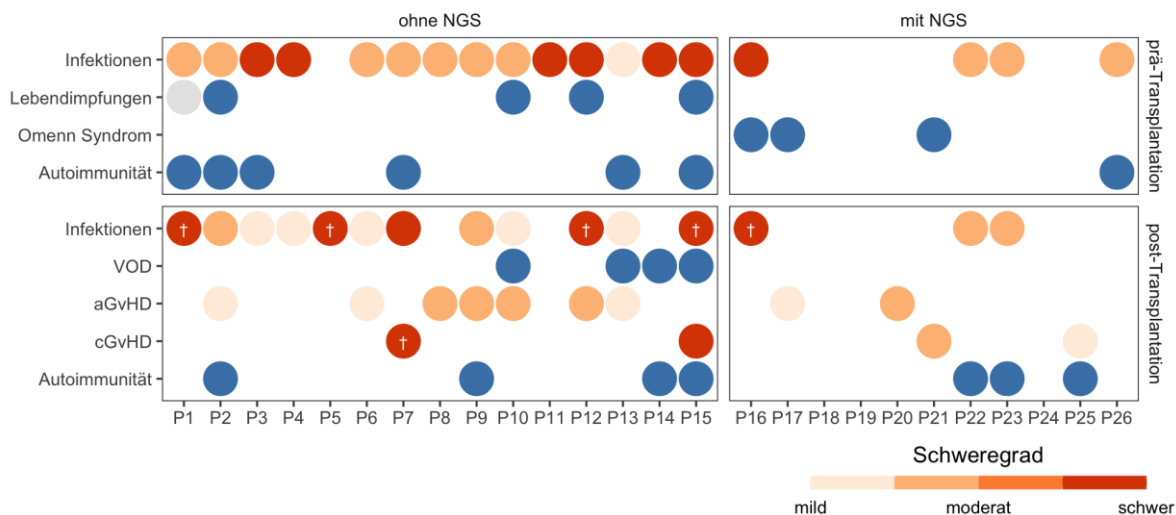


Abb. 7. Morbidität (Krankheitslast) bei Betroffenen mit schweren kombinierten Immundefekt (SCID) vor (P1-P15) und nach Einführung des Neugeborenen Screenings (NGS) (P16-P26) und vor und nach hämatopoetischer Stammzelltransplantation oder Gentherapie. Todesfälle sind mit einem weissen Kreuz in der Linie der respektiver Todesursache markiert. Der Schweregrad von Infektionen und GvHD wird semi-quantitativ dargestellt. Blau markiert das Auftreten von anderen Komplikationen. aGVHD – akute Graft-versus-Host Erkrankung, cGVHD – chronische Graft-versus-Host Erkrankung, VOD – Veno-Occlusive Disease.

Schwerer T-Zell-Mangel mit Transplantationsindikation (Athymie)

Wie oben erwähnt verstarb eine der zwei Patientinnen im Alter von 14 Tagen in Folge eines angeborenen Herzvitiums an Herzversagen. Bei der anderen Patientin wurde erfolgreich eine Thymustransplantation im Ausland durchgeführt. Vor der Transplantation traten keine Infektionen oder sonstigen immunologischen Komplikationen auf. Nach der Transplantation erkrankte die Patientin an einer viralen Infektion, für die eine spezifische antivirale Therapie erforderlich war. Die Patientin erholte sich schnell und befindet sich in sehr guter Gesundheit. Mittlerweile konnten alle prophylaktische Massnahmen abgesetzt werden. Leider liegen für diese Untergruppe keine nationale historische Vergleichsdaten vor.

6. Diskussion

Das Schweizer Neugeborenencreening für schwere angeborene Immundefekte wurde im Jahr 2024 bereits das sechste Jahr durchgeführt. In diesem Jahr wurde kein Kind mit SCID oder schwerem transplantationsbedürftigem T-Zell-Mangel diagnostiziert. In den ersten sechs Jahre der Pilotphase des Screenings wurden insgesamt 13 Patienten mit SCID oder schwerem, transplantationsbedürftigen T-Zell-Mangel bei Athymie diagnostiziert, was einer Inzidenz von etwa 1 : 40 000 entspricht. Es liegen keine genauen Daten zur Inzidenz von SCID in der Schweiz vor dem Beginn des Pilotprojektes für dieses Screening vor, es sind uns aber keine verpasste SCID oder Athymie Fälle seit der Einführung des Screening bekannt. Im Universitäts-Kinderspital Zürich, dem einzigen Zentrum in der Schweiz, das hämatopoetische Stammzelltransplantationen bei Kindern mit Immundefekten durchführt, wurden zwischen 2007 und 2019 insgesamt 15 Schweizer Kinder aufgrund von SCID transplantiert. Daraus lässt sich eine ungefähre Inzidenz von etwa 1 : 70 000 Patienten pro Jahr ableiten. Somit wurden seit Einführung des Screenings ein bedeutende Anzahl von Kindern rechtzeitig diagnostiziert, die ohne Screening möglicherweise ohne korrekte Diagnose und kurative Therapie verstorben wären.

Im Jahr 2024 wurden drei Kinder mit Agammaglobulinämie diagnostiziert, wodurch die Gesamtinzidenz einen Zeitraum von 6 Jahren in der Schweiz auf kumulativ etwa 1 : 52 000 Neugeborene ergab. Die genaue Epidemiologie der Agammaglobulinämie ist in Europa unklar, wird aber auf $<1 : 100'000$ geschätzt. Es liegen keine Vergleichszahlen für die Situation in der Schweiz vor dem Screening vor, da keine zentrale Datensammlung zu dieser Erkrankung existiert.

In 2024 wurde kein Neugeborenes mit mittelschwerer T-Zell-Lymphopenie bzw. kombiniertem Immundefekt diagnostiziert. Dies liegt wahrscheinlich in Rahmen von normalen Schwankungen bei seltenen Erkrankungen. Es gab eine kleine Zunahme von transient auffälligen Resultaten, jedoch blieb die Recall-rate tief (0.04%). Die wahrscheinlichste Ursache für die Zunahme der transient auffälligen Resultaten scheinen ebenfalls Schwankungen des angewendeten Test-Kits oder Erhöhung der TREC-Grenzwerte zu sein. Bei insgesamt weiterhin sehr tiefen Recall- und Referral-Raten planen wir aktuell keine Anpassungen.

Der Ablauf des Screenings und die Kommunikation unter den beteiligten Ärzten und Labormitarbeitern hat sich mittlerweile gut eingespielt, es fand zudem ein regelmässiger Austausch zur Entwicklung des Programms und Verbesserung der Abläufe statt.

Obwohl in 2024 keine Neugeborene mit SCID diagnostiziert wurden, lassen sich die erste sechs Jahre des Schweizer Neugeborenencreenings für schwere angeborene Immundefekte weiterhin sehr positiv bewerten. Dank des Screenings konnten viele Kinder mit lebensbedrohlicher schwerer angeborener Immundefizienz frühzeitig diagnostiziert und behandelt werden. Im Vergleich zu historischen Fällen zeigt sich eine deutliche bessere Prognose mit einer niedrigeren Mortalität und Morbidität. Das SCID Screening wurde von der Bevölkerung und dem medizinischen Fachpersonal gut angenommen und ist durch effiziente Abläufe im Screeninglabor und die Betreuung durch Fachspezialisten der Abteilung Immunologie am Universitäts-Kinderspital Zürich bestens etabliert.

7. Publikationen, Kongressbeiträge und Vorträge zum Neugeborenenenscreening

7.1 Wissenschaftliche Publikationen in peer-reviewed Fachzeitschriften

1. Soomann M, Prader S, Pinto Monteiro A, et al. Reducing Mortality and Morbidity in Children with Severe Combined Immunodeficiency in Switzerland: the Role of Newborn Screening. *J Clin Immunol.* 2024;44(1):39. Published 2024 Jan 2. doi:10.1007/s10875-023-01640-2
2. Howley E, Golwala Z, Buckland M, et al. Impact of newborn screening for SCID on the management of congenital athymia. *J Allergy Clin Immunol.* 2024;153(1):330-334. doi:10.1016/j.jaci.2023.08.031
3. Howley E, Soomann M, Kreins AY. Parental Engagement in Identifying Information Needs After Newborn Screening for Families of Infants with Suspected Athymia. *J Clin Immunol.* 2024;44(3):79. Published 2024 Mar 8. doi:10.1007/s10875-024-01678-w
4. Hönig M, Rodens K, Hauck F, von Baum H, Schneider D, Niehues T, Nennstiel U, Klock G, Bühner C, Klingbiel T, Seidel M, Förster-Waldl E, Duda C, Pachlopnik Schmid J, Güngör T, Meyer O, , Empfehlungen für organisatorische und strukturelle Voraussetzungen in der Versorgung von Kindern mit schweren angeborenen T-zellulären Immundefekten. S1-Leitlinie. AWMF. 05.05.2024. <https://register.awmf.org/de/leitlinien/detail/189-002>
5. Soomann M, Prader S, Lorenzini T, et al. Severe T-cell lymphopenia in a patient with microduplication 22q11.2 identified by newborn screening. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2024;12(8):2199-2200.e1. doi:10.1016/j.jaip.2024.04.054
6. Soomann M, Prader S, Carlomagno R, Pachlopnik Schmid J, Trück J. Delayed B-cell maturation and attenuated vaccine responses in infants exposed to B-cell depleting therapies in utero. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2024;12(11):3155-3158.e1. doi:10.1016/j.jaip.2024.08.007
7. Soomann M, Bily V, Elgizouli M, et al. Variants in IGLL1 cause a broad phenotype from agammaglobulinemia to transient hypogammaglobulinemia. *J Allergy Clin Immunol.* 2024;154(5):1313-1324.e7. doi:10.1016/j.jaci.2024.08.002
8. Blom M, Soomann M, Soler-Palacín P, et al. Newborn screening for SCID and severe T lymphocytopenia in Europe. *J Allergy Clin Immunol.* 2025;155(2):377-386. doi:10.1016/j.jaci.2024.10.018

7.2 Beiträge an nationalen und internationalen Konferenzen

1. Soomann M, Prader S, Sluka S, Pachlopnik Schmid J, Trück J. Five years of TREC & KREC in Switzerland. 40. Jahrestagung der Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Immunologie 2.-4.5.2024.
2. Soomann, M, Prader S, Bloomfield M et al. Variants In Igll1 Cause A Broad Phenotype From Agammaglobulinemia To Transient Hypogammaglobulinemia. 21st Biennial Meeting of the European Society for Immunodeficiencies 16.-19.10.2024.
3. Soomann M, Prader S, Sluka S, Pachlopnik Schmid J, Trück J. Newborn Screening Beyond SCID: Five Years of TREC and KREC In Switzerland. 21st Biennial Meeting of the European Society for Immunodeficiencies 16.-19.10.2024.
4. Trück J. Newborn Screening for SCID and other significant immunodeficiencies – impact on infectious disease. 43rd Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases (ESPID) 26.-30.05.2025

7.3 Weitere Vorträge

1. Prof. Dr. med. Dr. phil. Jana Pachlopnik Schmid, 01/2024, Jahrestreffen Pflegenetzwerk Immunologie, Zurich: *Primärer Immundefekt – ein Überblick* (Host: Patricia Luck, Advanced Practicing Nurse and Board member of INGID)
2. Prof. Dr. med. Dr. phil. Jana Pachlopnik Schmid, 11/2024 Inaugural lecture at the Medical University Vienna, Austria: *Laudatio in honor of Professor E. Förster-Waldl: Puzzling immunology: between ages – between disciplines – building bridges* (invited by Prof. M. Müller and Prof. E. Förster-Waldl)
3. Prof. Dr. med. Dr. phil. Jana Pachlopnik Schmid, 04/2025, Meet the Professor, Ospedale Regionale di Bellinzona e Valli: *Primary Immunodeficiencies* (invited by PD Dr. Lisa Kottanattu)

8. Referenzen

1. Morinishi Y, Imai K, Nakagawa N, Sato H, Horiuchi K, Ohtsuka Y, et al. Identification of severe combined immunodeficiency by T-cell receptor excision circles quantification using neonatal Guthrie cards. *The Journal of pediatrics*. 2009 Dec;155(6):829–33.
2. Nakagawa N, Imai K, Kanegane H, Sato H, Yamada M, Kondoh K, et al. Quantification of κ -deleting recombination excision circles in Guthrie cards for the identification of early B-cell maturation defects. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2011 Jul;128(1):223-225.e2.
3. Nakagawa N, Imai K, Kanegane H, Sato H, Yamada M, Kondoh K, et al. Quantification of κ -deleting recombination excision circles in Guthrie cards for the identification of early B-cell maturation defects. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2011;128(1):223-225.e2.
4. Mauracher AA, Pagliarulo F, Faes L, Vavassori S, Gungör T, Bachmann LM, et al. Causes of low neonatal T-cell receptor excision circles: A systematic review. *Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*. 2017;5(5):1457-1460.e22.
5. Dorsey MJ, Puck JM. Newborn Screening for Severe Combined Immunodeficiency in the United States: Lessons Learned. *Immunology and Allergy Clinics of North America*. 2019.
6. Blom M, Pico-Knijnenburg I, Imholz S, Vissers L, Schulze J, Werner J, et al. Second Tier Testing to Reduce the Number of Non-actionable Secondary Findings and False-Positive Referrals in Newborn Screening for Severe Combined Immunodeficiency. *Journal of Clinical Immunology*. 2021 Nov;41(8):1762–73.
7. Yokota M, Tatsumi N, Nathalang O, Yamada T, Tsuda I. Effects of heparin on polymerase chain reaction for blood white cells. *J Clin Lab Anal*. 1999;13(3):133–40.

9. Dank

Wir danken Frau Dina Pitts, Herrn Dr. Alessio Cremonesi und Herrn Dr. Martin Poms für Ihre wertvolle Hilfe bei der Datensammlung.