

S1-Leitlinie

AWMF-Register-Nr. 189-002

letzte Überarbeitung am 05.05.2024, gültig bis maximal 04.05.2029

Empfehlungen für organisatorische und strukturelle Voraussetzungen in der Versorgung von Kindern mit schweren angeborenen T-zellulären Immundefekten

Erstellende Fachgesellschaften

Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Immunologie, API – federführend, Manfred Hönig, Ulm

Berufsverband der Kinder- und Jugendärzte, BVKJ - Klaus Rodens, Langenau

Deutsche Gesellschaft für Immunologie, DGfI - Fabian Hauck, München

Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie, DGHM - Heike von Baum, Ulm

Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin, DGKJ - Dominik Schneider, Dortmund; Tim Niehues, Krefeld

Deutsche Gesellschaft für Neugeborenenenscreening, DGNS - Uta Nennstiel, Oberschleissheim; Carsten Speckmann, Freiburg

Patientenorganisation für angeborene Immundefekte, dsai - Gerd Klock, Schnaitsee

Gesellschaft für Neonatologie und pädiatrische Intensivmedizin, GNPI- Christoph Bühner, Berlin

Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie, GPOH - Thomas Klingebiel, Frankfurt

Österreichische Gesellschaft für Kinder- & Jugendheilkunde, ÖGKJ - Markus Seidel, Graz; Elisabeth Förster-Waldl, Wien

Deutsche Arbeitsgruppe der Pflegenden KMT/SZT, KMT-AG - Cornelia Duda, Frankfurt

Schweizerische Gesellschaft für Pädiatrie, SGP - Jana Pachlopnik-Schmid, Zürich; Tayfun Güngör, Zürich

Deutsche Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie, DGTI - Oliver Meyer, Springe

1. Präambel

Diese Leitlinie richtet sich an alle medizinisch tätigen Personen, die in der Diagnostik, Therapie und Beratung von Patient*innen mit schweren angeborenen T-zellulären Immundefekten beteiligt sind.

Geschlechtsbezogene Personenbeschreibungen werden in der Schreibweise mit Genderstern angegeben; dies beinhaltet männliche, weibliche und diverse Personen.

Die Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Immunologie (API), die weiteren beteiligten Fachgesellschaften sowie die Patientenvertreter*innen beabsichtigen mit dieser Leitlinie die personellen und strukturellen Voraussetzungen für eine bestmögliche Versorgung von Kindern mit schweren angeborenen T-zellulären Immundefekten in Deutschland, Österreich und der Schweiz zu formulieren. In allen drei Ländern wurden in der jüngeren Vergangenheit (seit 2019) Programme zur Erkennung dieser Erkrankungen im Neugeborenencreening initiiert^{1, 2}. Diese Programme unterscheiden sich bzgl. ihres Implementationsstatus und in Details der praktischen Durchführung, jedoch ist das Prinzip der Detektion über den Nachweis von sogenannten T-cell-receptor excision circles (TREC) in einer quantitativen PCR (TREC-Screening)³ in allen Ländern identisch. Zusätzlich werden in der Schweiz und in Österreich auch B-Zell-Defizienzen über die Bestimmung von Kappa-deleting recombination excision circles (KREC) erfasst (im Anhang wird auf die nationalen Besonderheiten in aller Kürze eingegangen). Der erhoffte Effekt dieses Screenings ist die frühzeitige Diagnosestellung von angeborenen schweren T-Zell Mangel Erkrankungen vor dem Auftreten von Infektionen und/ oder klinischen Zeichen einer Immundysregulation, die einen negativen Einfluss auf die Prognose haben^{4, 5}. Studiendaten aus Nordamerika belegen eine höhere 5-Jahres-Überlebensrate für Kinder mit schweren angeborenen T-zellulären Immundefekten, die im Neugeborenencreening entdeckt wurden, als für solche, die anhand klinischer Präsentation oder Familienanamnese identifiziert wurden^{6, 7}.

Die zeitgerechte Einleitung präventiver und therapeutischer Maßnahmen nach Diagnose eines schweren angeborenen T-Zell Mangels stellt alle mit der Diagnostik und Therapie dieser Patient*innen betrauten Heilberufe und Behandlungszentren vor inhaltliche, organisatorische und

strukturelle Herausforderungen. Ziel dieser Leitlinie ist es, alle beteiligten Akteure im Gesundheitssystem bestmöglich zu koordinieren und mögliche Probleme beim Umgang mit dieser im TREC-Neugeborenencreening identifizierten Patientengruppe zu vermeiden.

Daher ist es ein Anliegen dieser Leitlinie folgende Aufgaben aller beteiligten Einrichtungen zu betonen:

- Das fachliche Wissen um die Schwere der Erkrankung bei klinisch unauffälligen Neugeborenen.
- Die korrekte Einschätzung und bestenfalls Antizipation möglicher Komplikationen bei Patient*innen mit der Diagnose schweren T-zellulären Immundefekten auf Basis eines auffälligen Screening-Ergebnisses.
- Das Vermeiden von Verzögerungen im diagnostischen und therapeutischen Ablauf u.a. durch unnötige Verlegungen der Patienten, die den positiven Effekt einer frühzeitigen Diagnosestellung gefährden.
- Das fachliche Wissen, dass trotz eines unauffälligen Neugeborenencreenings eine schwere T-Zell-Defizienz vorliegen kann. Bei diesen Patient*innen, die vom Screening zwar nicht profitieren, liegt dennoch eine ebenso dringliche Indikation für eine rasche und zielgerichtete Einleitung spezifischer Therapiemaßnahmen vor, die durch die fälschliche Annahme einer 100%-igen Sensitivität des Neugeborenencreenings für alle schweren angeborenen T-zellulären Immundefekte nicht negativ beeinflusst werden darf.
- Die Identifikation von Patienten, die trotz eines auffälligen Neugeborenencreenings von einer HSZT mit hoher Wahrscheinlichkeit nicht profitieren würden.

2. Begründung für die Empfehlungen in dieser Leitlinie

Bei Patient*innen mit angeborenen schweren Defekten der T-zellulären Immunität ist in der Regel eine rasche Korrektur durch eine zelluläre Therapie, meist eine allogene Hämatopoetische Stammzelltransplantation (HSZT), indiziert^{8,9}. Neben der HSZT eröffnet die gentherapeutische

Modifikation autologer hämatopoetischer Stammzellen¹⁰ oder die Thymustransplantation¹¹ für einen Teil der Patient*innen weitere Therapieoptionen.

Die Behandlungsstrategien für Patient*innen mit diesen Erkrankungen waren und sind in raschem Wandel^{9, 12}. Die Behandlung in personell und strukturell definierten Zentren soll zum Wohle der Patient*innen eine Behandlung gemäß den neuesten Entwicklungen, die den Empfehlungen nationaler und internationaler Fachgesellschaften entsprechen, sicherstellen. Der Gemeinsame Bundesausschuss (GBA) benennt diese Zentren für Deutschland als „spezialisierte immunologische Einrichtungen“. In der Schweiz werden diese als „Zentrum für Hochspezialisierte Medizin im Bereich der speziellen Abklärungen bei Kindern mit primärer (genetischer) Immundefizienz“ bezeichnet. Die Arbeitsgemeinschaft Pädiatrische Immunologie e.V. (API) hat gemeinsam mit der Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde (DGKJ), der Gesellschaft für Pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) und der Deutschen Gesellschaft für Neugeborenen Screening (DGNS) einen Kriterienkatalog erstellt, der durch diese Leitlinie weiterentwickelt und ergänzt werden soll.

Die schwere Einschränkung der T-zellulären Immunfunktionen muss bei der Vorbereitung und Planung einer kurativen zellulären Therapie unbedingt berücksichtigt werden. Die Kenntnis der exakten molekularen Diagnose und der in der Gruppe der angeborenen T-zellulären Immundefizienz hochvariablen Pathophysiologie^{13, 14} sowie die Erfahrung des behandelnden interdisziplinären Teams sind somit wichtige Voraussetzungen für patientenorientierte rationale Therapieentscheidungen.

Diese sind bei kritisch kranken Patient*innen dringlich und bedürfen ggf. einer Anpassung der Priorisierung diagnostischer und therapeutischer Maßnahmen. So ist eine genetische Diagnose erstrebenswert aber nicht zwingende Voraussetzung für eine HSZT, vor allem wenn das Warten auf das Ergebnis den anderweitig dringend indizierten Therapiebeginn verzögern würde.

Die in dieser Leitlinie benannten Voraussetzungen der „spezialisierten Einrichtungen“ in Deutschland (Combined Immunodeficiency [CID]-Kliniken und CID-Zentren) sollen des Weiteren sicherstellen, dass für die Diagnostik und die Therapie keine Verlegungsketten mit mehr als zwei beteiligten Kliniken entstehen. Diese Kriterien wurden für die Versorgungsstrukturen in Deutschland durch die

federführenden Fachgesellschaften (API, GPOH, DGKJ, DGNS) formuliert und treffen somit nicht vollständig auf die Bedingungen in Österreich und der Schweiz zu (siehe Anhang).

Die als CID-Klinik bezeichneten Einrichtungen sind für die Diagnostik bis zur sicheren Diagnose einer angeborenen T-zellulären Immundefizienz (Bestätigungsdiagnostik nach auffälligem TREC-Neugeborenencreening) qualifiziert. Die idealerweise molekulare und funktionelle Diagnosestellung, die Indikation zu einer zellulären Therapie, die Evaluation besonderer Risikofaktoren und die Durchführung zellulärer Therapien selbst sollen dann in einem CID-Zentrum erfolgen.

Das Screening-Ergebnis beeinflusst das empfohlene Vorgehen: bei auffälligem Neugeborenencreening (verminderte TRECs) soll zunächst eine Kontrollkarte ins Screeninglabor geschickt werden (Abbildung 1). Sind die TRECs in der Kontrollkarte erneut vermindert, so ist die Abklärung in einer dem Wohnort nahegelegenen Einrichtung (CID-Klinik ODER CID-Zentrum) vorgesehen, bei „urgent-positivem“ Screening (keine TRECs nachweisbar) wird die direkte Abklärung über ein CID-Zentrum empfohlen. Überlegungen und Argumente der wohnortnahen Betreuung der Patient*innen werden weiter berücksichtigt, treten jedoch zugunsten der hier formulierten Kennzeichen der Zentrumsqualifikation zurück. Inhalte zur Diagnostik und Therapie dieser Erkrankungen über die personellen und strukturellen Voraussetzungen hinaus, werden in dieser Leitlinie nicht behandelt.

Durch mindestens zwei an der Klinik beschäftigte Fachärzte für Kinder- und Jugendmedizin mit belegter langjähriger Erfahrung in der Behandlung von Kindern mit Immundefekten wird die tägliche Erreichbarkeit einer/s Spezialisten*in nach Vorgaben der nationalen Richtlinien gewährleistet. Die Fachärzte sind kompetent in der Interpretation von Laborbefunden zum Ausschluss/Bestätigung eines schweren kombinierten Immundefekts (SCID, „Stufe 1“ s. 2.2) Dies wird u.a. durch Teilnahme an einschlägigen Kongressen der Fachgesellschaften in den letzten 5 Jahren belegt. Die Ausweisung als CID-Klinik muss initial bei der API beantragt werden. Die Erfüllung der Kriterien wird in regelmäßigen Abständen durch die API (re-)evaluiert.

3.2. Labormedizinische Voraussetzungen der CID-Kliniken

In der CID-Klinik selbst oder in etablierter Kooperation mit einem externen Labor besteht an allen Werktagen die Möglichkeit, unten aufgeführte immunologische Parameter (Diagnostik der Stufe 1) innerhalb eines Werktags zu bestimmen:

- Differenzialblutbild
- IgM, IgA, IgG, IgE
- Quantitative Immunphäotypisierung mit
 - T-Zellen (CD3 / CD4 / CD8)
 - Orientierende T-Zell-Naivität (CD45RA / CD45RO)
 - B-Zellen (CD19)
 - NK-Zellen (CD3 / CD16 / CD56)

3.3. Räumliche und strukturelle Voraussetzungen der CID-Kliniken

Die Möglichkeit einer Isolierung in Einzelzimmern muss für im Neugeborenen Screening auffällig getestete Kinder zu jeder Zeit für die Dauer der diagnostischen Bestätigung und danach gewährleistet

sein. Eine Überprüfung und ggf. Bestätigung des Screening-Ergebnisses ist innerhalb eines Werktages gewährleistet. Die Einsendung und Auftragsannahme zum Erregernachweis bei bereits bestehenden Infektionen sind innerhalb eines Werktags möglich.

Bei Transfusionsbedarf müssen alle Patient*innen mit bestrahlten bzw. zur Pathogenreduktion behandelten zellulären Blutprodukten behandelt werden können¹⁵. Die aktuellen Querschnitts-Leitlinien der BÄK zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivate empfehlen aktuell nicht die Auswahl CMV-DNA- oder -seronegativer Blutprodukte (Abschnitt 10.4.2 in¹⁵). Deshalb sollten bei Transfusionsbedarf leukozytendepletierte zelluläre Blutkomponenten (Erythrozytenkonzentrate, Thrombozytenkonzentrate) ausgewählt werden (Anm.: In Deutschland, Österreich und der Schweiz sind alle zellulären Blutkomponenten standardmäßig leukozytendepletiert). Bei der Behandlung mit therapeutischem Plasma sollten leukozytendepletierte oder zur Pathogenreduktion behandelte (Methylenblau/Licht, Amotosalen/UVA, Solvent/Detergent) Plasmen ausgewählt werden.¹⁶

4. Ärztliche und strukturelle Voraussetzungen der CID-Zentren

Alle unter Abschnitt 3 genannten Voraussetzungen müssen erfüllt sein. Die Aufgaben der CID-Zentren gehen über die der CID-Kliniken hinaus. Somit ist das Ziel der Definition der Voraussetzungen für die CID-Zentren (neben der Sicherstellung der ärztlich kompetenten Diagnosestellung und der supportiven Therapie) auch das der Planung und der Durchführung der kurativen Therapie.

4.1. Ärztliche Voraussetzungen der CID-Zentren

Alle Voraussetzungen, die unter 3.1. für die CID-Kliniken genannt werden, müssen erfüllt sein. Neben dem Nachweis der diagnostischen Kompetenz, muss auch die Qualifikation in therapeutischen Maßnahmen durch CV, Veröffentlichungen, aktive Teilnahme an einschlägigen Kongressen der Fachgesellschaften und Studien in den letzten 5 Jahren belegt werden. Die Ausweisung als CID-Zentrum muss bei der API beantragt werden. Die Erfüllung der Kriterien wird in regelmäßigen Abständen durch die API evaluiert.

Die Möglichkeit einer interdisziplinären Patientenvsiste unter Einbeziehung erfahrener Fachärzt*innen der Neonatologie, Mikrobiologie/ Virologie, Radiologie, Pneumologie, Gastroenterologie sowie ggf. der Pädiatrischen Intensivmedizin muss gegeben sein.

4.2. Labormedizinische Voraussetzungen der CID-Zentren

Die Level 2 Diagnostik am CID-Zentrum umfasst die Erhebung und Befundung folgender Parameter und muss täglich (werktags) vollumfänglich zu Verfügung stehen:

- Differenzialblutbild
- IgM, IgG, IgA, IgE
- Quantitative Immunphäotypisierung mit
 - T-Zellen (CD3 / CD4 / CD8)
 - Definitive T-Zell-Naivität (CD45RA / CCR7)
 - Rezente Thymusemigranten (CD4 / CD31 / CD45RA)
 - $\alpha\beta$ und $\gamma\delta$ T-Zellen (CD3 / $\alpha\beta$ TCR / $\gamma\delta$ TCR)
 - B-Zellen (CD19)
 - NK-Zellen (CD3 / CD16 / CD56)
- Bei Nachweis residueller T-Zell-Zahlen zeitnah, aber nicht zwingend innerhalb von 24 Stunden
 - Analytik auf maternale T-Zellen
 - Lymphozytenproliferationstest (PHA und/oder anti-CD3 / anti-CD3 / CD28)
 - TCRV β -Repertoire (insbes. bei V.a. Omenn-Syndrom)

Im Rahmen der Level 2 Diagnostik ist in der Regel weiterführende Spezialdiagnostik zur biochemischen und molekulargenetischen Diagnosesicherung notwendig.

4.3. Räumlich strukturelle Voraussetzungen

Ziel der Definition dieser Voraussetzungen ist die Vermeidung (nosokomialer) Infektionen nach Diagnosestellung, da hiervon die Prognose der zellulären Therapien wesentlich verschlechtert wird^{4, 5, 9}. Dass dies trotz der Einführung des Neugeborenen Screenings eine Herausforderung bleibt, zeigen mehrere Publikationen der jüngeren Vergangenheit^{17, 18}.

Die hier aufgeführten Hygienekriterien entsprechen weitestgehend den von der Kommission für Krankenhaushygiene und Infektionsprävention am Robert Koch-Institut (KRINKO) veröffentlichten „Anforderungen an die Hygiene bei der medizinischen Versorgung von immunsupprimierten Patienten“¹⁹. Die KRINKO-Empfehlung wurde in erster Linie für Patient*innen mit sekundärer Immundefizienz nach Chemotherapie verfasst. Es gibt jedoch eine große Schnittmenge zu den dort definierten Hygienemaßnahmen, auch wenn die Granulozytopenie oder die Schädigung der Barrierefunktion von Haut und Schleimhaut bei Patient*innen mit angeborener T-Zell-Defizienz vor Einleitung einer zellulären Therapie nicht regelhaft im Vordergrund steht. Das Klinikpersonal, die Angehörigen sowie die unbelebte Umgebung der Patienten sind mögliche Risiken für nosokomiale Infektionen. Die wichtigsten Punkte sollen hier für die Gruppe der Patient*innen mit angeborener schwerer T-Zell-Defizienz zusammengefasst und deren spezielle Bedürfnisse erläutert werden:

- Die Unterbringung in einem Einzelzimmer ist obligat. Dies beinhaltet eine eigene Nasszelle oder eine vergleichbare Lösung.
- Wenn möglich ist die Raumluft durch ein HEPA-Filtersystem zu reinigen (< 1 KBU pro m³ Luft). Die Unterbringung in einer Laminar-Air-Flow Einheit bringt darüber hinaus keinen erwiesenen weiteren Nutzen.
- Um mikrobiologisch einwandfreies Wasser zum Trinken, zur Nahrungszubereitung und zur Körperhygiene zur Verfügung zu stellen, können endständige Sterilwasserfilter eingesetzt werden oder das Wasser ist vor Gebrauch abzukochen (> 1min sprudelnd).
- Bei Bedarf ist die Unterbringung unter ähnlichen räumlichen und hygienischen Bedingungen auf einer Intensivstation zu ermöglichen.

- Die von den Klinikmitarbeiter*innen und Angehörigen einzuhaltenden Hygienevorschriften werden unter dem Abschnitt 4.4. detailliert beschrieben.

Die Möglichkeit der Unterbringung eines klinisch gesunden Kindes während der Wartezeit auf eine zelluläre Therapie im häuslichen Umfeld steht zunächst im Widerspruch zu den oben angeführten Kriterien. Dennoch ist diese Option bedenkenswert, da sie unter bestimmten Voraussetzungen deutliche Vorteile bietet:

- Reduktion der Kontakte auf die Eltern oder den engsten Familienkreis.
- Fehlen multiresistenter Krankheitserreger im häuslichen Umfeld.

Jedoch sollte diese Unterbringung nur in Familien geschehen, in denen die Eltern in der Lage und bereit sind, die Verantwortung der häuslichen Versorgung auf sich zu nehmen und anhaltend umzusetzen. Auch geographische Kriterien wie die Länge der Anfahrtstrecke an das CID-Zentrum im Falle einer akuten Infektion sind hierbei zu beachten. Eine heimatnahe Akutversorgung im Notfall kann schlimmstenfalls die o.g. Bemühungen gefährden. Weitere Faktoren im familiären Umfeld wie der enge Kontakt mit Geschwisterkindern als mögliche Infektionsquelle sind bei dieser Entscheidung zu berücksichtigen. Impfungen für Angehörige von Kindern mit schwerem T-Zell Defekt werden dringend empfohlen („Herdenimmunität“). Einzelheiten zu diesen Empfehlungen (sowie zur Impfung der Patienten nach erfolgreicher zellulärer Therapie) sind im Bundesgesundheitsblatt des Robert-Koch-Instituts ausführlich dargelegt²⁰.

Die Möglichkeit der Versorgung mit bestrahlten bzw. zur Pathogenreduktion behandelten, leukozytendepletierten zellulären Blutprodukten (Erythrozytenkonzentrat, Thrombozytenkonzentrat), Therapeutischem Plasma, humanen Immunglobulinen sowie spezifischen Immunglobulinen muss kurzfristig und jederzeit möglich sein (s. Abschnitt 3.3.).

Für die ausführliche Diagnostik zur Statuserhebung und im Vorfeld der zellulären Therapie sollten alle etablierten bildgebenden Verfahren (Ultraschall, MRT, CT) mit der entsprechenden personellen Infrastruktur (u.a. Anästhesie) vorgehalten werden und ohne klinisch relevante Verzögerung zur

Verfügung stehen. Die chirurgische und anästhesiologische Abteilung sollte auf eine hinreichende Erfahrung in der Anlage zentralvenöser Katheter bei kleinen Kindern zurückgreifen können.

4.4. Pflegerische Voraussetzungen der CID-Zentren

Emotionale Zuwendung und (Körper-)Kontakt zwischen Kindern und ihren Eltern sind auch für Patienten mit angeborener T-Zell-Defizienz elementare Bedürfnisse. Diese Aussage klingt zunächst banal und selbstverständlich. Die Betonung dieses Sachverhaltes wird aber im Kontext der historischen Versorgung dieser Kinder in sogenannten „Life-Islands“ relevant. Angesichts dieser Maximalvariante, den Schutz vor Infektionen zu priorisieren und eine keimfreie Umgebung für die Kinder zu garantieren, wird deutlich, dass alle modernen Hygienekonzepte letztlich Kompromisse darstellen, die im Detail auch den lokalen Erfahrungen und Örtlichkeiten angepasst und hierdurch unterschiedlich gehandhabt werden können. Dies liegt auch daran, dass es keine gesicherten Studien für die Effektivität von Barrieremaßnahmen wie Bereichskleidung, Tragen von Einmalhandschuhen oder Hauben gibt²¹. Die Erfahrungen der Coronaviruspandemie seit 2019 belegen eine hochgradige Schutzfunktion von Masken in der Transmission viraler Infektionen über Aerosole, die somit auch zukünftig nicht mehr wegzudenken sind²²⁻²⁴. Der hohe Stellenwert der Handhygiene soll an dieser Stelle betont, jedoch nicht im Detail beschrieben werden²⁵.

Die Zahl der Besucher bei den Kindern ist möglichst gering zu halten und sollte in den meisten Fällen auf die Eltern beschränkt bleiben. Jede zusätzliche Kontaktperson birgt ein potentiell Infektionsrisiko und ist vor diesem Hintergrund streng abzuwägen. Eltern und Mitarbeiter*innen müssen bei Kontakt mit den Kindern gesund sein und sollten bei klinischen Anzeichen für eine (selbst banalen) Infektion keine Tätigkeiten am Patienten ausführen.

Familien, die mit der Diagnose einer potentiell lebensbedrohlichen Erkrankung konfrontiert werden, stehen in vielerlei Hinsicht vor besonderen Herausforderungen. Bei klinisch unauffälligen Neugeborenen, die im Neugeborenenenscreening identifiziert wurden, fehlt zudem jegliche Krankheitserfahrung. Diese besondere Situation ist in der Gesprächsführung und Interaktion mit den

Familien auf allen Ebenen unbedingt zu berücksichtigen und muss das Angebot einer psychologischen Betreuung einschließen.

Weitere dringend empfohlene Maßnahmen im Bereich der Pflege sollen hier in Stichworten und kurzen Erläuterungen aufgeführt werden:

- gründliche Scheuer-/ Wischdesinfektion des Patientenzimmers vor Belegung
- Aufnahmescreening auf multiresistente bakterielle und potentiell chronisch aktive virale Erreger.
- In jeder Schicht sollte mindestens eine examinierte Pflegekraft mit mindestens 3jähriger Ausbildung bzw. Studium arbeiten, die 12 Monate in Vollzeit auf einer pädiatrischen Station tätig gewesen ist und Erfahrung in der Betreuung von Säuglingen und Kindern mit Immundefekten hat.
- Beachtung der möglichen Übertragung von CMV über Muttermilch. Wir empfehlen mit Erhalt des auffälligen Neugeborenen Screenings eine unverzügliche Unterbrechung der Gabe von nicht pasteurisierter Muttermilch bis der CMV-Serostatus der Mutter (IgM und IgG) vorliegt. Bei CMV-seropositiven Müttern ist die Pasteurisierung der Muttermilch ein effektiver Schutz vor der Übertragung von CMV auf diesem Wege^{26, 27}.
- Die tägliche kompetente Beurteilung der Haut ist eine gemeinsame Aufgabe der in der Pflege und Ärzt*innen. Bei z.T. schweren Hautreaktionen bei Kindern mit T-Zell-Defizienz durch mütterliche T-Zellen oder im Rahmen eines Ommen-Syndroms ist der Erhalt einer intakten Hautbarriere auch für die Infektionsprävention von besonderer Bedeutung.
- Gemeinschaftseinrichtungen auf Station (Kaffeecke, Elternküche...) sollten als mögliche Kontaktpunkte und Übertragungswege von nosokomialen Infektionen erkannt und kritisch hinterfragt werden. Auch der außerstationäre Kontakt von

Eltern und Patienten (kliniknahe Elternwohnungen) sind in die Überlegungen eines umfassenden Hygienekonzeptes einzubeziehen.

Anhang

I. Besondere Aspekte zum Neugeborenencreening in der Schweiz

1. Beginn des Screenings und Messmethode

In der Schweiz wurde das Neugeborenencreening (NGS) auf schwere angeborene Immundefekte (den schweren kombinierten Immundefekt [SCID] und die schwere T-Zell Lymphopenie) am 1.1.2019 im Sinne eines 5-jährigen Pilotprojektes eingeführt. Das Screening auf diese Erkrankungen erfolgt in der Schweiz sowohl durch eine Quantifizierung von T-cell receptor excision circles (TREC, s.u.), als auch von kappa-deleting recombination excision circles (KREC)².

Ein jährlicher Evaluationsbericht mit Berücksichtigung von Qualitätskriterien wie Sensitivität und Spezifität werden durch das Bundesamt für Gesundheit (BAG) überprüft.

2. Ablauf der Reihenuntersuchung

Bei Erstmessungen für TREC ≥ 10 und für KREC ≥ 6 wird das Ergebnis als unauffällig (negativ, normal) eingestuft und der Screeningprozess abgeschlossen. Bei tieferen TREC und/oder KREC-Werte erfolgt eine zweifache Wiederholungsmessung aus der gleichen Karte. Aus diesen zwei Wiederholungsmessungen wird der Mittelwert berechnet. Bei Mittelwerten oberhalb der Referenzgrenze wird das Ergebnis als unauffällig (negativ, normal) eingestuft und der Screeningprozess abgeschlossen.

Bei positiven Resultaten, d.h. TREC-Werten unterhalb der entsprechenden Referenzgrenze bei Kindern im ambulanten Setting und im Falle von Kindern mit anhaltend niedrigen KREC-Werten ohne Normalisierung in einer Kontrollkarte, wird das Kind innerhalb von 48 Stunden zur diagnostischen Abklärung in die Abteilung für Immunologie des Universitäts-Kinderspitals Zürich einbestellt. Bei stationären Kindern erfolgen die Abklärungen in der Klinik vor Ort in enger Rücksprache mit der Abteilung für Immunologie des Universitäts-Kinderspitals Zürich.

Figure 1: Screening algorithm –TREC/KREC screening and initial diagnostic evaluation.

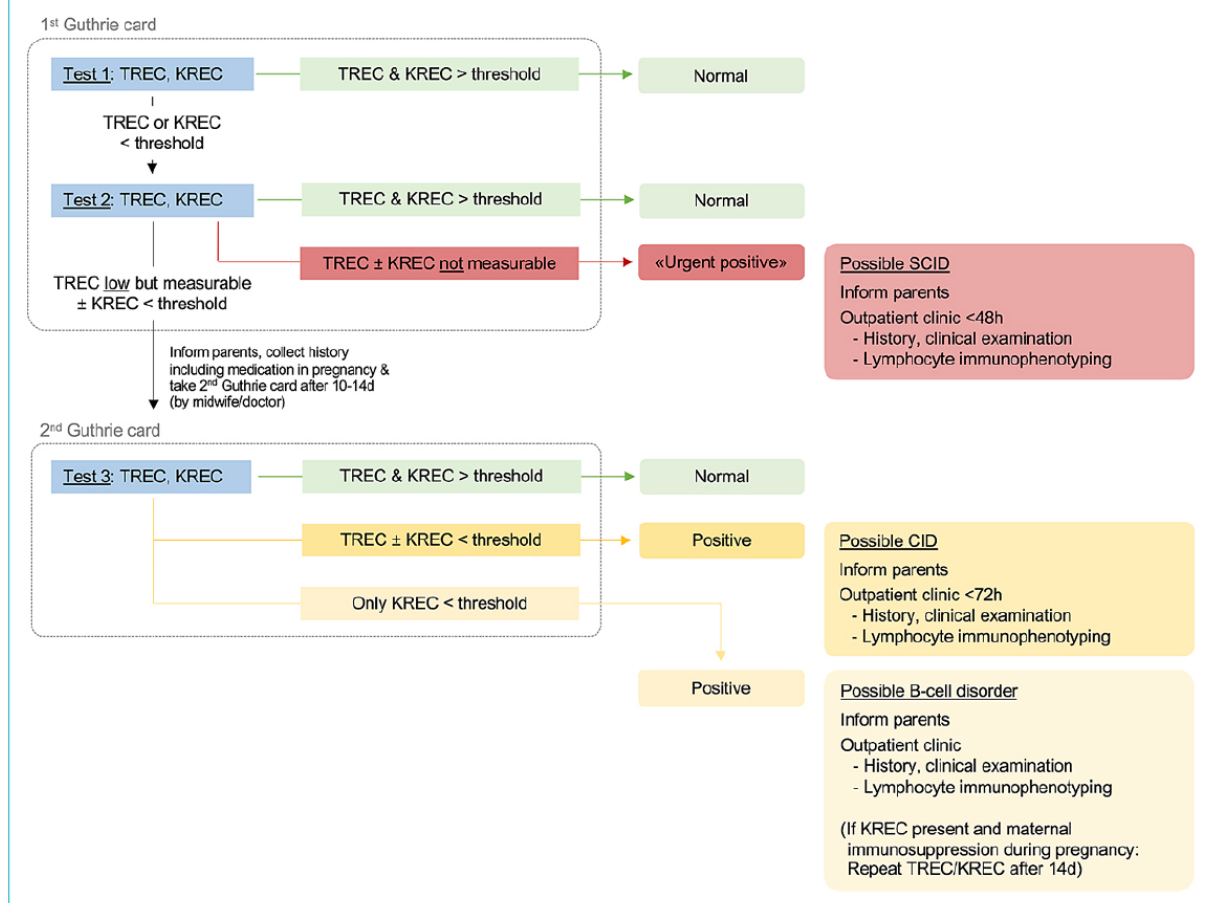


Abbildung 2: Entscheidungsbaum über den Ablauf der Reihenuntersuchung in der Schweiz. Definition

«unter Threshold»: TREC < 10 Kopien/Stanzling, KREC < 6 Kopien/Stanzling².

II. Besondere Aspekte zum Neugeborenenscreening in Österreich

In Österreich wurde mit 7. Juni 2021 im Rahmen eines 1-jährigen Projektes das flächendeckende Neugeborenenscreening auf die Erkrankungsbilder der SMA und der Schwere angeborenen Immundefekte durch Quantifizierung der TRECs und KRECs aus den Trockenblutkarten erweitert. Durch TREC- und KREC-Quantifizierung werden – so wie auch in der Schweiz praktiziert – frühzeitig postpartal T-Zell- und B-Zell-Zytopenien erfasst. Der Algorithmus des Screenings entspricht dem in Abbildung 2 dargestellten. Die österreichischen Leitlinien zu Re-Call- und Konfirmationsdiagnostik orientieren sich am aktuellen state-of-the-art, somit auch an den publizierten schweizerischen Leitlinien, und gehen konform mit den hier in dieser Leitlinie genannten Qualitätskriterien zur Betreuung und Behandlung von T-Zellpenien anhand von TREC-Quantifizierung. ²

References

- [1] Bundesausschuss G: Tragende Gruende zum Beschlusstext zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Kinder-Richtlinie: Screening von Neugeborenen zur Früherkennung von SCID. Beschlussdatum 22.11.2018. Inkrafttreten:09.02.2018. BAnz AT 08.02.2019 B2. <https://www.bundesanzeiger.de/pub/de/amtlicher-teil?2&year=2019&edition=BAnz+AT+08.02.2019>. Bundesanzeiger 2019, BAnz AT 08.02.2019 B2
- [2] Truck J, Prader S, Natalucci G, Hagmann C, Brotschi B, Kelly J, Bassler D, Steindl K, Rauch A, Baumgartner M, Fingerhut R, Hauri-Hohl M, Gungor T, Pachlopnik Schmid J, Berger C, Reichenbach J: Swiss newborn screening for severe T and B cell deficiency with a combined TREC/KREC assay - management recommendations. *Swiss Med Wkly* 2020, 150:w20254.
- [3] Speckmann C, Nennstiel U, Honig M, Albert MH, Ghosh S, Schuetz C, Brockow I, Horster F, Niehues T, Ehl S, Wahn V, Borte S, Lehmberg K, Baumann U, Beier R, Kruger R, Bakhtiar S, Kuehl JS, Klemann C, Kontny U, Holzer U, Meinhardt A, Morbach H, Naumann-Bartsch N, Rothoefel T, Kreins AY, Davies EG, Schneider DT, Bernuth HV, Klingebiel T, Hoffmann GF, Schulz A, Hauck F: Prospective Newborn Screening for SCID in Germany: A First Analysis by the Pediatric Immunology Working Group (API). *Journal of clinical immunology* 2023, 43:965-78.
- [4] Brown L, Xu-Bayford J, Allwood Z, Slatter M, Cant A, Davies EG, Veys P, Gennery AR, Gaspar HB: Neonatal diagnosis of severe combined immunodeficiency leads to significantly improved survival outcome: the case for newborn screening. *Blood* 2011, 117:3243-6.
- [5] Pai SY, Logan BR, Griffith LM, Buckley RH, Parrott RE, Dvorak CC, Kapoor N, Hanson IC, Filipovich AH, Jyonouchi S, Sullivan KE, Small TN, Burroughs L, Skoda-Smith S, Haight AE, Grizzle A, Pulsipher MA, Chan KW, Fuleihan RL, Haddad E, Loechele B, Aquino VM, Gillio A, Davis J, Knutsen A, Smith AR, Moore TB, Schroeder ML, Goldman FD, Connelly JA, Porteus MH, Xiang Q, Shearer WT, Fleisher TA, Kohn DB, Puck JM, Notarangelo LD, Cowan MJ, O'Reilly RJ: Transplantation outcomes for severe combined immunodeficiency, 2000-2009. *N Engl J Med* 2014, 371:434-46.
- [6] Soomann M, Prader S, Pinto Monteiro A, Zeilhofer U, Hauri-Hohl M, Gungor T, Pachlopnik Schmid J, Truck J, Felber M: Reducing Mortality and Morbidity in Children with Severe Combined Immunodeficiency in Switzerland: the Role of Newborn Screening. *Journal of clinical immunology* 2024, 44:39.
- [7] Thakar MS, Logan BR, Puck JM, Dunn EA, Buckley RH, Cowan MJ, O'Reilly RJ, Kapoor N, Satter LF, Pai SY, Heimall J, Chandra S, Ebens CL, Chellapandian D, Williams O, Burroughs LM, Saldana BD, Rayes A, Madden LM, Chandrakasan S, Bednarski JJ, 2nd, DeSantes KB, Cuvelier GDE, Teira P, Gillio AP, Eissa H, Knutsen AP, Goldman FD, Aquino VM, Shereck EB, Moore TB, Caywood EH, Lugt MTV, Rozmus J, Broglie L, Yu LC, Shah AJ, Andolina JR, Liu X, Parrott RE, Dara J, Prockop S, Martinez CA, Kapadia M, Jyonouchi SC, Sullivan KE, Bleasing JJ, Chaudhury S, Petrovic A, Keller MD, Quigg TC, Parikh S, Shenoy S, Seroogy C, Rubin T, Decaluwe H, Routes JM, Torgerson TR, Leiding JW, Pulsipher MA, Kohn DB, Griffith LM, Haddad E, Dvorak CC, Notarangelo LD: Measuring the effect of newborn screening on survival after haematopoietic cell transplantation for severe combined immunodeficiency: a 36-year longitudinal study from the Primary Immune Deficiency Treatment Consortium. *Lancet* 2023, 402:129-40.
- [8] Lankester AC, Albert MH, Booth C, Gennery AR, Gungor T, Honig M, Morris EC, Moshous D, Neven B, Schulz A, Slatter M, Veys P, Inborn Errors Working Party of the European Society for B, Marrow T, the European Society for Immune D, European Reference Network on Rare Primary Immunodeficiency Autoinflammatory Autoimmune d: EBMT/ESID inborn errors working party guidelines for hematopoietic stem cell transplantation for inborn errors of immunity. *Bone marrow transplantation* 2021, 56:2052-62.

- [9] Lankester AC, Neven B, Mahlaoui N, von Asmuth EGJ, Courteille V, Alligon M, Albert MH, Serra IB, Bader P, Balashov D, Beier R, Bertrand Y, Blanche S, Bordon V, Bredius RG, Cant A, Cavazzana M, Diaz-de-Heredia C, Dogu F, Ehlert K, Entz-Werle N, Fasth A, Ferrua F, Ferster A, Formankova R, Friedrich W, Gonzalez-Vicent M, Gozdzik J, Gungor T, Hoenig M, Ikinciogullari A, Kalwak K, Kansoy S, Kupesiz A, Lanfranchi A, Lindemans CA, Meisel R, Michel G, Miranda NAA, Moraleda J, Moshous D, Pichler H, Rao K, Sedlacek P, Slatter M, Soncini E, Speckmann C, Sundin M, Toren A, Vetterranta K, Worth A, Yesilipek MA, Zecca M, Porta F, Schulz A, Veys P, Fischer A, Gennery AR: Hematopoietic cell transplantation in severe combined immunodeficiency: The SCETIDE 2006-2014 European cohort. *J Allergy Clin Immunol* 2021.
- [10] Fischer A: Gene therapy: Myth or reality? *C R Biol* 2016, 339:314-8.
- [11] Kreins AY, Bonfanti P, Davies EG: Current and Future Therapeutic Approaches for Thymic Stromal Cell Defects. *Front Immunol* 2021, 12:655354.
- [12] Kreins AY, Maio S, Dhalla F: Inborn errors of thymic stromal cell development and function. *Semin Immunopathol* 2021, 43:85-100.
- [13] Bousfiha A, Jeddane L, Picard C, Al-Herz W, Ailal F, Chatila T, Cunningham-Rundles C, Etzioni A, Franco JL, Holland SM, Klein C, Morio T, Ochs HD, Oksenhendler E, Puck J, Torgerson TR, Casanova JL, Sullivan KE, Tangye SG: Human Inborn Errors of Immunity: 2019 Update of the IUIS Phenotypical Classification. *Journal of clinical immunology* 2020.
- [14] Tangye SG, Al-Herz W, Bousfiha A, Cunningham-Rundles C, Franco JL, Holland SM, Klein C, Morio T, Oksenhendler E, Picard C, Puel A, Puck J, Seppanen MRJ, Somech R, Su HC, Sullivan KE, Torgerson TR, Meyts I: The Ever-Increasing Array of Novel Inborn Errors of Immunity: an Interim Update by the IUIS Committee. *Journal of clinical immunology* 2021, 41:666-79.
- [15] Bundesärztekammer: Querschnitts-Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten Gesamtnovelle 2020.
https://www.bundesaeztekammer.de/fileadmin/user_upload/_old-files/downloads/pdf-Ordner/MuE/Querschnitts-Leitlinien_BAEK_zur_Therapie_mit_Blutkomponenten_und_Plasmaderivaten-Gesamtnovelle_2020.pdf 2020.
- [16] Bundesärztekammer: Richtlinie zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen und zur Anwendung von Blutprodukten (Richtlinie Hämotherapie). Aufgestellt gemäß §§ 12a und 18 Transfusionsgesetz von der Bundesärztekammer im Einvernehmen mit dem Paul-Ehrlich-Institut. 2023.
- [17] Dorsey MJ, Wright NAM, Chaimowitz NS, Davila Saldana BJ, Miller H, Keller MD, Thakar MS, Shah AJ, Abu-Arja R, Andolina J, Aquino V, Barnum JL, Bednarski JJ, Bhatia M, Bonilla FA, Butte MJ, Bunin NJ, Chandra S, Chaudhury S, Chen K, Chong H, Cuvelier GDE, Dalal J, DeFelice ML, DeSantes KB, Forbes LR, Gillio A, Goldman F, Joshi AY, Kapoor N, Knutsen AP, Kobrynski L, Lieberman JA, Leiding JW, Oshrine B, Patel KP, Prockop S, Quigg TC, Quinones R, Schultz KR, Seroogy C, Shyr D, Siegel S, Smith AR, Torgerson TR, Vander Lugt MT, Yu LC, Cowan MJ, Buckley RH, Dvorak CC, Griffith LM, Haddad E, Kohn DB, Logan B, Notarangelo LD, Pai SY, Puck J, Pulsipher MA, Heimall J: Infections in Infants with SCID: Isolation, Infection Screening, and Prophylaxis in PIDTC Centers. *Journal of clinical immunology* 2021, 41:38-50.
- [18] Soomann M, Prader S, Pachlopnik Schmid J, Gungor T, Truck J: Fatal RSV in SCID: the Importance of Infection Prevention Despite Newborn Screening. *Journal of clinical immunology* 2023, 43:554-6.
- [19] Anforderungen an die Infektionsprävention bei der medizinischen Versorgung von immunsupprimierten Patienten. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz* 2021, 64:232-64.
- [20] Laws H-J, Baumann U, Bogdan C, Burchard G, Christopeit M, Hecht J, Heininger U, Hilgendorf I, Kern W, Kling K, Kobbe G, Külper W, Lehrnbecher T, Meisel R, Simon A, Ullmann A, de Wit M, Zepp F: Impfen bei Immundefizienz

Anwendungshinweise zu den von der Ständigen Impfkommission empfohlenen Impfungen. (III)
 Impfen bei hämatologischen und onkologischen Erkrankungen (antineoplastische Therapie,

Stammzelltransplantation), Organtransplantation und Asplenie. Bundesgesundheitsblatt 2020, 63:588-644.

[21] Dergousoff BA, Vayalumkal JV, Wright NAM: Survey of Infection Control Precautions for Patients with Severe Combined Immune Deficiency. Journal of clinical immunology 2019, 39:753-61.

[22] Cheng Y, Ma N, Witt C, Rapp S, Wild PS, Andreae MO, Poschl U, Su H: Face masks effectively limit the probability of SARS-CoV-2 transmission. Science 2021.

[23] Li Y, Liang M, Gao L, Ayaz Ahmed M, Uy JP, Cheng C, Zhou Q, Sun C: Face masks to prevent transmission of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. Am J Infect Control 2021, 49:900-6.

[24] Talic S, Shah S, Wild H, Gasevic D, Maharaj A, Ademi Z, Li X, Xu W, Mesa-Eguiagaray I, Rostron J, Theodoratou E, Zhang X, Motee A, Liew D, Ilic D: Effectiveness of public health measures in reducing the incidence of covid-19, SARS-CoV-2 transmission, and covid-19 mortality: systematic review and meta-analysis. BMJ 2021, 375:e068302.

[25] Händehygiene in Einrichtungen des Gesundheitswesens. Bundesgesundheitsblatt 2016, 59:1189-220.

[26] Maschmann J, Muller D, Lazar K, Goelz R, Hamprecht K: New short-term heat inactivation method of cytomegalovirus (CMV) in breast milk: impact on CMV inactivation, CMV antibodies and enzyme activities. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2019, 104:F604-F8.

[27] Peckham CS, Johnson C, Ades A, Pearl K, Chin KS: Early acquisition of cytomegalovirus infection. Arch Dis Child 1987, 62:780-5.

Versionsnummer: 1.0

Erstveröffentlichung: 05/2024

Nächste Überprüfung geplant: 05/2029

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. **Insbesondere bei Dosierungsangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu beachten!**

Autorisiert für elektronische Publikation: AWMF online