

Aus der Kinderklinik und Kinderpoliklinik im Dr. von Haunerschen Kinderspital der
Ludwig-Maximilians-Universität München

Vorstand: Prof. Dr. Christoph Klein

Gesundheitsökonomische Analyse von Patienten mit schweren
kombinierten Immundefekten (SCID) und
Agammaglobulinämie

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Sven Heusmann-Acevedo
aus
München
2023

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Berichtersteller:

Prof. Dr. med. Florian Hoffmann

Mitberichtersteller:

Prof. i. R. Dr. Reiner Leidl

Mitbetreuung durch die
promovierten Mitarbeiter:

Prof. Dr. med. Michael Albert
apl. Prof. Dr. Dr. med. Fabian Hauk

Dekan:

Prof. Dr. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung:

09.03.2023

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungen	5
1 Einleitung	6
2 Material und Methoden	10
2.1 Diagnosekriterien für SCID.....	10
2.2 Diagnosekriterium für XLA	12
2.3 Weitere Ein- bzw. Ausschlusskriterien	12
2.4 Rekonstruktion der Krankengeschichte und Kostenberechnung.....	12
3 Ergebnisse der SCID- Studie.....	14
3.1 Betrachtung der Grundvoraussetzungen für ein Screening auf SCID nach Jungner und Wilson	14
3.1.1 Gesundheitsökonomische Analyse der Behandlungskosten.....	14
3.1.2 Analyse der weiteren Grundvoraussetzungen für ein Screening auf SCID nach Jungner und Wilson	27
3.1.2.1 Es sollte sich um ein gesellschaftlich relevantes Gesundheitsproblem handeln	27
4 Ergebnisse der XLA-Studie.....	32
4.1 Betrachtung der Grundvoraussetzungen eines Screenings auf XLA nach Jungner und Wilson	32
4.1.1 Gesundheitsökonomische Analyse der Behandlungskosten.....	32
4.1.2 Analyse der weiteren Grundvoraussetzungen für ein Screening auf XLA nach Jungner und Wilson	34
5 Diskussion	38
5.1 Diskussion zur Einführung eines SCID-Screenings.....	38
5.2 Diskussion zur Einführung eines XLA-Screenings.....	39
5.3 Kombination von TREC- und KREC- Screening	40
5.4 Ausblick.....	40
Abbildungsverzeichnis	41

Eidesstaatliche Erklärung 42

Literaturverzeichnis 43

Abkürzungen

BTK	=	Bruton-Tyrosinkinase
KMT	=	Knochenmarktransplantation
KREC	=	κ -deleting recombination excision-circles
LCHAD	=	Long-Chain-3-OH-Acyl-CoA-Dehydrogenase
NGS	=	Neugeborenenenscreening
PCR	=	Polymerasekettenreaktion
PHA	=	Phytohämagglutinin
SCID	=	Severe Combined Immunodeficiency
TREC	=	T-cell Rezeptor Exision Circles
XLA	=	X-linked Agammaglobulinämie

1 Einleitung

Schwere kombinierte Immundefekte (SCID) und die Brutonsche Agammaglobulinämie (XLA) sind potenziell lebensbedrohliche Erkrankungen, welche die T- und/ oder B-Zell vermittelte Immunität eines Neugeborenen und Kleinkindes schwer beeinträchtigen.

SCID beschreibt eine heterogene Gruppe seltener Erkrankungen für welche eine Vielzahl an Genmutationen beschrieben wurden. Hierunter finden sich sowohl x-chromosomale Mutationen als auch autosomal- rezessiv vererbte Varianten. Gemein ist der Gruppe das Fehlen funktionierender T-Zellen und primär oder sekundär auch eine eingeschränkte B- oder NK-Zellfunktion. T-Zellen spielen eine gewichtige Rolle in der antigenvermittelten Immunabwehr. Subklassen beinhalten unter anderem zytotoxische T-Zellen (CD 8+), welche nach Antigenpräsentation durch dendritische Zellen über MHC-I eine Lyse indizieren können. Des Weiteren T- Helferzellen (CD 4+), welche über MHC II entscheidende Funktionen für die humorale Immunabwehr übernehmen.¹

Die schwere Beeinträchtigung des erworbenen Immunsystems zeigt sich unbehandelt durch rezidivierende Infektionen im Laufe des ersten Lebensjahres. Besonders opportunistische Infektionen sorgen für teils schwere Verläufe. Diese verlangen häufig nach intensiven Therapieoptionen und führen durch Langzeitkomplikationen zu hohen Folgekosten für das öffentliche Gesundheitssystem.

Bei der Kombination aus rezidivierenden Infektionen im ersten Lebensjahr und einer niedrigen Lymphozytenzellzahl im Blutbild kommen differentialdiagnostisch SCID in Betracht. Eine Lymphozyten-Differenzierung und Lymphozyten-Stimulationstests können die Diagnose dann bestätigen.²

Seit 1968³ steht in der Knochenmarktransplantation eine bewährte Therapieoption zur Verfügung, welche im Laufe der Jahre durch Enzymsubstitutionstherapie und Gentherapie ergänzt wurde.⁴

Ein Therapiebeginn in den ersten sechs Monaten des Lebens hat in der Vergangenheit eine verbesserte Überlebensprognose im Vergleich zu später behandelten Patienten

¹ Saalmüller (2006).

² Gennery (2001).

³ Gatti et al. (1968).

⁴ Fischer (2000).

gezeigt. Unbehandelt verlaufen SCID normalerweise innerhalb der ersten zwei Lebensjahre letal.⁵

Die Brutonsche Agammaglobulinämie wurde erstmals 1952 beschrieben. Das defekte Gen der Bruton-Tyrosinkinase (BTK-Gen) ist auf dem X-Chromosom lokalisiert und sorgt für einen ausgeprägten B-Zellmangel. Betroffen sind daher in erster Linie männliche Patienten. Das Ausbleiben der Entwicklung von Plasmazellen und einer adäquaten Produktion von Immunglobulinen sind die Folge. Hieraus resultiert eine Beeinträchtigung des erworbenen Immunsystems.⁶

Rezidivierende, vor allem bakterielle Infektionen lassen bei männlichen Patienten den Verdacht auf XLA entstehen. Eine niedrige absolute B-Zellzahl und ein Mangel an Immunglobulinen können den Verdacht erhärten. Eine genetische Untersuchung sichert die Diagnose. In der regelmäßigen Substitution von Immunglobulinen steht eine bewährte Therapieoption zur Verfügung. Für XLA sind auch weniger gravierende Verläufe beschrieben. Hier dominieren die durch rezidivierende Infektionen bedingten häufig irreversiblen Organschäden, welche die Morbidität determinieren.⁷

In anderen Industrienationen, vor allem den USA, wird seit einigen Jahren die Untersuchung auf schwere kombinierte Immundefekte regelhaft im Rahmen des Neugeborenen-Screenings (NGS) angeboten.⁸ In Deutschland wird eine Aufnahme von SCID in das bestehende Screening derzeit diskutiert. Ein Screening auf XLA wird nach unseren Recherchen bisher in keinem Land angeboten.

Ob die Grundvoraussetzungen für die Aufnahme in ein Screening-Programm nach Jungner und Wilson⁹ von den beiden Erkrankungen erfüllt werden, soll in dieser Arbeit geklärt werden. Besonders der bis dato wenig untersuchte Gesichtspunkt der ökonomischen Auswirkungen eines möglichen Screenings auf die Behandlungskosten von SCID und XLA in Bezug auf eine frühzeitige Therapieeinleitung wird in dieser Studie näher betrachtet.

⁵ Gennery et al. (2010).

⁶ Shillito/Gennery (2017).

⁷ Smith/Berglöf (2016).

⁸ van der Spek et al. (2015).

⁹ Andermann et al. (2008).

Soweit der medizinische Nutzen einer Aufnahme der Erkrankungen ins NGS weitestgehend unumstritten ist, so sehr sind die ökonomischen Aspekte bis dato wenig betrachtet worden und teils schwierig einzuschätzen.

Besonders der zehnte Punkt für eine Aufnahme einer Erkrankung ins Screening-Verfahren nach Jungner und Wilson, wonach „die Kosten von Diagnose und Behandlung sich in einem wirtschaftlich ausgewogenen Rahmen in Bezug auf die Gesamtkosten des Gesundheitssystems bewegen sollten“¹⁰, soll in dieser Studie näher betrachtet werden.

Um hierzu Anhaltspunkte zu gewinnen, wird das Kosten-/ Nutzenverhältnis eines Screenings auf SCID und XLA mit Hilfe von Zahlen zweier Patientengruppen des Haunerschen Kinderspitals in München analysiert und bewertet.

Hierfür wurden retrospektiv die Verläufe aller im Hause aufgenommenen Patienten mit der Hauptdiagnose SCID oder XLA seit 1990 betrachtet. Als Vergleichsgruppe dienen die Verläufe pränatal diagnostizierter Geschwisterkinder im selben Zeitraum.

In der Zusammenschau sollte der Vergleich der verursachten Behandlungskosten beider Patientengruppen Aufschlüsse über wirtschaftliche Vor- oder Nachteile eines NGS liefern.

Aufgrund der geringen Prävalenz der Erkrankung und der daraus resultierenden kleinen Patientengruppe war es nicht das Ziel einen exakten, statistisch signifikanten Kostenbetrag zu finden. Vielmehr sollte ein orientierender Richtwert ermittelt werden, der sich durch ein Screening potenziell einsparen ließe.

Studien zur Kosteneffektivität aus den USA, hatten bereits positive Effekte vorhergesagt.¹¹ Allerdings waren die Daten und Modelle nur unzureichend auf das deutsche Gesundheitssystem übertragbar. So kamen amerikanische Kollegen auf Behandlungskosten von bis zu 2 Millionen Dollar für Kinder mit schweren Infektionen zum Diagnosezeitpunkt.¹²

¹⁰ Andermann et al. (2008).

¹¹ Ding et al. (2016).

¹² Buckley (2012).

Die gravierenden Unterschiede der beiden Gesundheitssysteme ließen hier keinen Rückschluss auf Kosten und Nutzen in Deutschland zu. Daher erschien uns eine ökonomische Überprüfung anhand des Münchner Patientenkollektivs sinnvoll.

Letztendlich will die Studie Hinweise darauf sammeln, ob sich die Kosten eines generellen Screenings und potenziell vermeidbare Behandlungskosten, die Waage halten oder sogar gesundheitspolitische Einsparungen erzielt werden könnten.

Das übergeordnete Ziel bestand somit darin, ein ökonomisches Argument für oder gegen die Einführung eines flächendeckenden Screenings zu finden.

2 Material und Methoden

Zur Auswahl geeigneter Patientengruppen wurde die Datenbank des Immunologischen Labors des Haunerschen Kinderspitals in München nach Patienten mit den Hauptdiagnosen SCID oder XLA seit 1990 durchsucht.

Die Akten der gefundenen Patienten wurden auf klinische und/ oder laborchemische Einschlusskriterien zur eindeutigen Diagnosestellung überprüft. Weiteres Augenmerk lag auf der Nachvollziehbarkeit der gesamten Krankengeschichte und von stationären Aufenthalten in anderen Kliniken.

2.1 Diagnosekriterien für SCID

Die Patienten für die SCID-Gruppe wurden nach folgenden klinischen Kriterien ausgewählt:

- Vorliegen von invasiven oder atypisch verlaufenden bakteriellen, viralen mykotischen oder opportunistischen Infektionen
- Vorliegen von klinischen Zeichen eines Omenn- Syndroms (Erythrodermie, protrahierte Diarrhö, Alopezie, Hepato-/ Splenomegalie, Lymphadenopathie)
- Vorliegen von Gedeihstörung
- Positive Familienanamnese für SCID

Die Informationen über das Vorliegen klinischer Einschlusskriterien wurden den vorliegenden Arztbriefen entnommen.

Laborchemische Kriterien, die zum Einschluss in die SCID- Gruppe führten, waren:

- Nachweis maternaler T-Zellen im Blut des Patienten
- Reduzierte T-Zellzahl (CD3+ Zellen < 50% des altersentsprechenden Normwertes)
- Reduzierte Zellzahl naiver CD4+ oder CD8+ T-Zellen (< 50% des altersentsprechenden Normwertes)
- Reduzierte Proliferation auf Mitogene oder TCR- Stimulation
- Vorliegen einer mit SCID assoziierten Genmutation

Laborakten der Lymphozyten-Differenzierung gaben Informationen über die Anzahl der CD3+, CD4+ und CD8+ T-Zellen des Patienten. Prozentuale Angaben wurden anhand des tagesaktuellen Blutbildes in Absolutwerte umgerechnet. Werte unter 50 % des altersentsprechenden Normwertes wurden als pathologisch angenommen und galten als Einschlusskriterium. Die Normwerte entnahmen wir dem Online- Laborlexikon des Labors Eveld aus Essen.¹³

Die Zahl der B- und NK-Zellen wurde unabhängig von der Diagnosefindung zu statistischen Zwecken aufgenommen.

Proliferationswerte auf Mitogene oder TCR- Stimulation wurden den Laborakten der Lymphozyten- Stimulation entnommen. Vergleichswert war die Ratio aus Phytohämagglutinin (PHA)-Stimulation des Patienten mit der Tageskontrolle. Als pathologisch sahen wir Werte unter 30 % der Tageskontrolle an.

Der Tag der ersten pathologischen Lymphozyten- Differenzierung oder Lymphozyten- Stimulation wurde als Diagnosezeitpunkt definiert.

Um die Diagnose SCID zu bestätigen, musste die Erkrankung in den ersten 24 Lebensmonaten diagnostiziert worden sein und folgende der oben genannten Kriterien erfüllen:

- ≥ 1 klinisches Kriterium,
+ der Nachweis maternaler T-Zellen/
oder + eine reduzierte T- Zell-Proliferation
- ≥ 1 klinisches Kriterium und > 1 der laborchemischen Kriterien

Ein positives NGS für SCID hätte die Bedingungen eines klinischen Kriteriums ersetzt, war aber bei keinem der Patienten durchgeführt worden.

Das Auffinden maternaler T-Zellen oder SCID assoziierter Genmutationen bestätigte in den meisten Fällen zu einem späteren Zeitpunkt die durch Lymphozyten- Differenzierung und Stimulation gestellte Diagnose.

¹³ Labor Eveld Essen .

2.2 Diagnosekriterium für XLA

Die Diagnose XLA stellten wir beim Vorliegen von ≤ 1 % CD19+ B-Lymphozyten unter allen Lymphozyten. Als Quelle dienten auch hier die Laborakten zur Lymphozyten-Differenzierung zum Zeitpunkt der Diagnosestellung.

Als Diagnosezeitpunkt wurde wiederum der Tag der ersten pathologischen Lymphozyten-Differenzierung angenommen.

2.3 Weitere Ein- bzw. Ausschlusskriterien

Auswärtig behandelte Patienten, für welche die Haunersche Kinderklinik nur die Laboruntersuchungen übernommen hatte, wurden nicht in die Studie aufgenommen. Es sei denn der Krankheitsverlauf und die Geschichte stationärer Aufenthalte ließ sich anhand von Arztbriefen einwandfrei nachvollziehen und die Diagnosekriterien waren erfüllt. Dann wurden sie in die Studie aufgenommen.

Waren vorhandene T-Zellen maternalen Ursprungs, stellte dies kein Ausschlusskriterium dar. Derzeit wird für diese kein bekannter Einfluss auf die Bestimmung von TRECs angenommen. Studien hierzu sind bislang nicht bekannt.

Patienten, bei denen nicht alle Untersuchungsergebnisse vorlagen, wurden nur aufgenommen, solange die vorhandenen Ergebnisse die oben genannten Kriterien erfüllten.

Die Kosten ambulant in Anspruch genommener Behandlungen konnten aus Gründen fehlender Nachvollziehbarkeit nicht berücksichtigt werden. Ihr Einfluss auf das Ergebnis der Studie wurde aufgrund des vermuteten geringen Kostenaufkommens als zu vernachlässigen angesehen.

2.4 Rekonstruktion der Krankengeschichte und Kostenberechnung

Sieben Patienten waren vor Einführung der Fallkostenpauschale 2003 in Behandlung gewesen. Daher waren Abrechnungsmodalitäten schwer vergleichbar. Hauptkriterium für die Kostenberechnung blieben daher die Haupt- und Nebendiagnosen, die

Verweildauer und -sofern vorhanden- die Beatmungsdauer aus den Arztbriefen der verschiedenen behandelnden Kliniken.

Nicht alle vorgenommenen Prozeduren konnten anhand der Arztbriefe nachvollzogen werden. Eine verbleibende Ungenauigkeit war hier unvermeidlich.

Die Diagnosen aus den Arztbriefen kodierten wir nach ICD-10. Geschlecht und Alter des Patienten, die stationäre Verweildauer und eine möglicherweise notwendige Beatmungsdauer wurden in einen Online-DRG-Rechner¹⁴ übertragen. Dieser lieferte uns die entstandenen Behandlungskosten angeglichen an das Jahr 2016.

Letztlich wurden die vor Therapie durch stationäre Aufenthalte entstandenen Kosten und die Kosten des Therapieaufenthaltes (normalerweise zur KMT) gesondert und gemeinsam betrachtet.

Etwaige Abweichungen von tatsächlich in Zahlung gestellten Beträgen ließen sich aufgrund des retrospektiven Ansatzes der Studie nicht vermeiden. Dies diente jedoch auch der Vergleichbarkeit der erhobenen Zahlen über einen Zeitraum seit 1990.

Letztendlich handelt es sich bei den erhobenen Werten aus dem Haunerschen Kinderspital in München um orientierende Richtwerte.

¹⁴ DRG Research Group Universität Münster .

3 Ergebnisse der SCID- Studie

3.1 Betrachtung der Grundvoraussetzungen für ein Screening auf SCID nach Jungner und Wilson

3.1.1 Gesundheitsökonomische Analyse der Behandlungskosten

3.1.1.1 Zusammensetzung der SCID-Kohorte

In die Kohorte der spät diagnostizierten Patienten konnten 19 Patienten aufgenommen werden. Zwei Patienten dieser Gruppe stammten aus den Arabischen Emiraten, sodass deren entstandene Kosten vor Diagnosestellung gesondert betrachtet wurden.

Von den 19 verstarben vier, bevor sie einer Knochenmarktransplantation zugeführt wurden. Diese gingen nur in die Berechnung der stationär entstandenen Kosten vor Therapie ein.

Zwei Patienten erhielten eine Gentherapie im Ausland. Hier blieben die Therapiekosten unberücksichtigt. In die Kostenaufstellung der stationären Aufenthalte vor Therapie gingen sie ein.

Somit gingen in die Berechnung der Kosten vor Therapie Daten von 17 Patienten ein. Angefallene Therapiekosten konnten von 13 Patienten nachvollzogen werden.

Für die Vergleichsgruppe konnten vier Geschwisterkinder identifiziert werden, bei welchen SCID bereits pränatal diagnostiziert worden war. Auch hier wurde der Verlauf bis hin zur KMT nachvollzogen.

3.1.1.2 Statistische Auswertung der Diagnosekriterien für SCID

CD3+/ CD4+/ CD8+ Zellzahlen der Patientengruppe

14 Patienten mit erniedrigter CD3+ Zellzahl hatten im Schnitt 124 Zellen/ μ l. Vier Patienten hatten normale oder erhöhte Werte. Bei drei dieser Patienten konnten maternale T-Zellen nachgewiesen werden.

Der Vierte zeigte erhöhte Werte für die gesamte T-Zellreihe. Inwieweit das TREC-Screening bei vorhandenen funktionslosen T-Zellen sensitive Ergebnisse liefert, werden zukünftige Studien zeigen.

Für einen Patienten war kein Blutbild archiviert, sodass hier keine absoluten Werte für die T-Zellreihe ermittelt werden konnten.

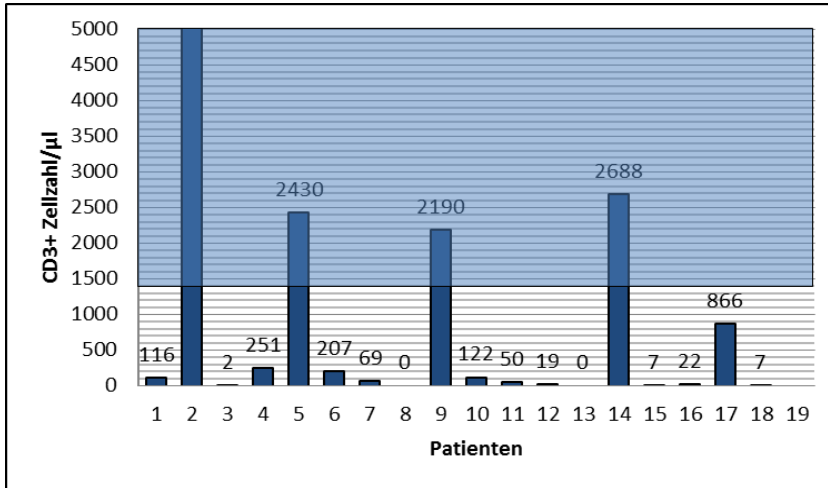


Abbildung 1: CD3+ Zellzahl/ μ l der Patientengruppe (Norm 1400-8000/ μ l)

Erniedrigte CD4+ Zell-Zahlen waren für 14 Patienten dokumentiert und lagen hier im Schnitt bei 84/ μ l \pm 60/ μ l (Normbereich 900-5500/ μ l).

Für drei Patienten konnten hier keine Werte nachvollzogen werden.

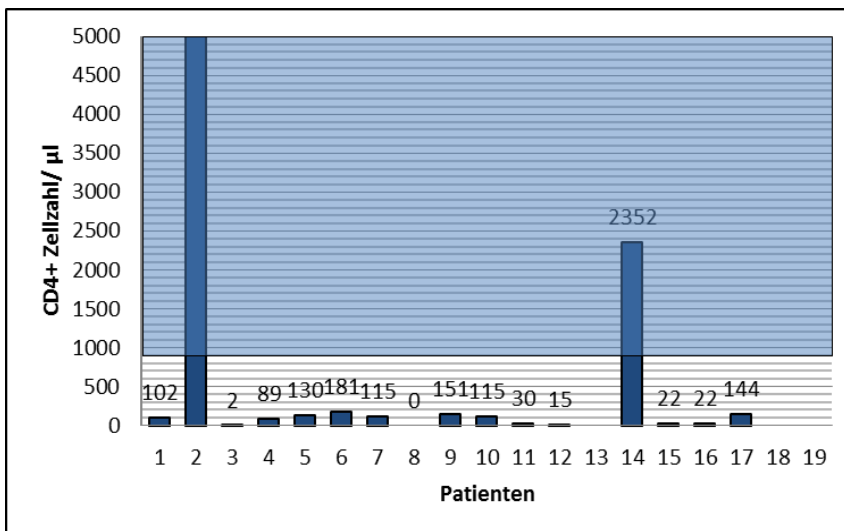


Abbildung 2: CD4+ Zellzahl/ μ l der Patientengruppe bei Diagnosestellung (Norm 900-5500/ μ l)

Die Zahlen der CD8+ Zellen lagen bei elf Patienten mehr als 50 % unter der Norm (400-2300/ μ l) und betragen bei diesen im Schnitt 23/ μ l \pm 46/ μ l. Zwei Patienten mit maternalen T-Zellen zeigten mit 656/ μ l und 2268/ μ l normale Werte.

Mit 6696/ μ l zeigte der oben genannte Patient auch hier stark erhöhte Werte.

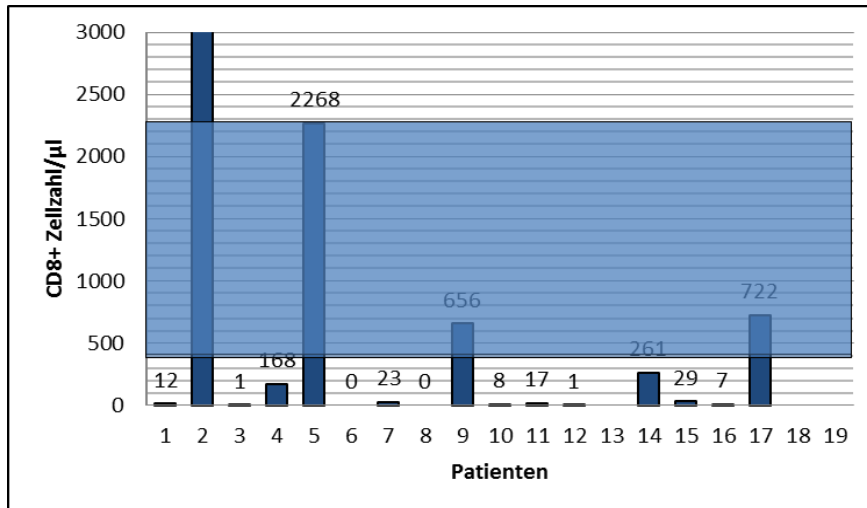


Abbildung 3: CD8+ Zellzahl/ μ l der Patientengruppe bei Diagnosestellung (Norm 400-2300/ μ l)

CD19+ B Zellen/ NK Zellzahlen der Patientengruppe

Zehn Patienten hatten keine oder nur sehr geringe Mengen an B-Zellen mit einem Mittelwert von 12/ μ l \pm 15/ μ l (Normbereich von 600-3100/ μ l für diese Alterskohorte). Bei zwei Patienten wurden mit 8222/ μ l und 6805/ μ l deutlich erhöhte Werte festgestellt. Vier Patienten lagen innerhalb des Normbereichs.

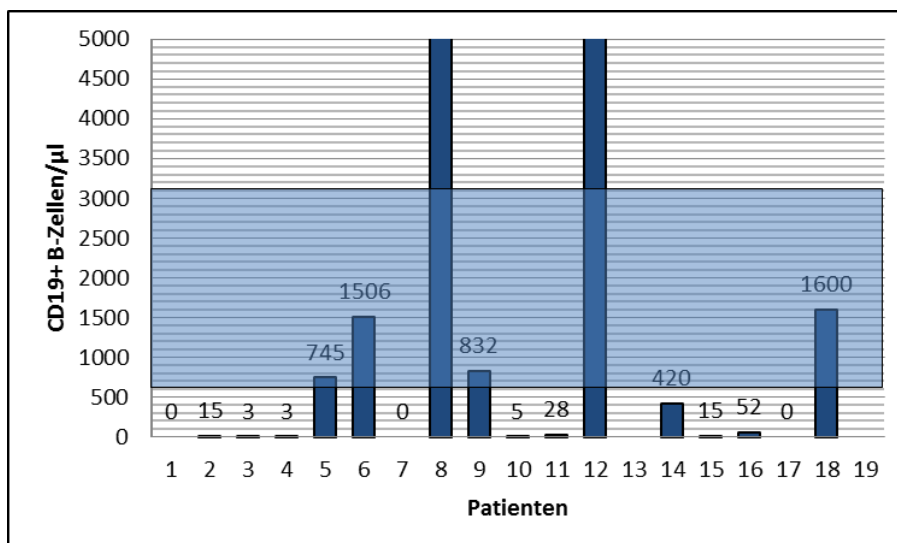


Abbildung 4: CD19+ B-Zellen/ μ l der Patientengruppe bei Diagnosestellung (Norm 600-3100/ μ l)

Bei fünf Patienten fand man erniedrigte Werte von Natürlichen Killerzellen (NK-Zellen), im Schnitt $26/\mu\text{l} \pm 32/\mu\text{l}$ (Normbereich 100-1400/ μl). Alle Übrigen wiesen normale Zellzahlen auf.

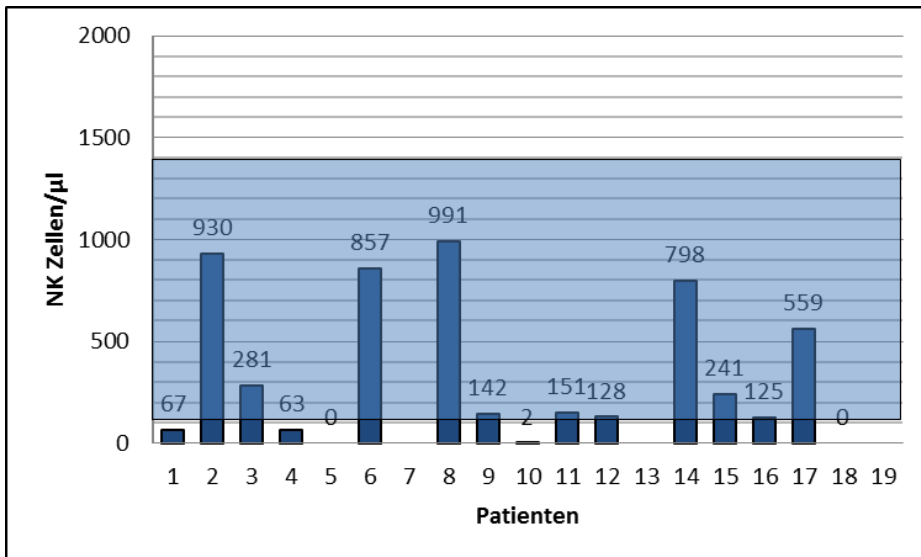


Abbildung 5: Natürliche Killerzellen/ μl der Patientengruppe bei Diagnosestellung (Norm 100- 1400/ μl)

Lymphozyten- Stimulation

Der PHA-Stimulationstest zeigte bei 17 Patienten erniedrigte Werte oder einen fehlenden Stimulationserfolg. Die Werte lagen hier im Schnitt bei 4,45 % der Tagesprobe mit einer Standardabweichung von 0,08. Bei zwei Patienten war der Stimulationstest nicht erfolgt oder nicht dokumentiert worden. Diese hohe Sensitivität unterstreicht den Stellenwert der Lymphozyten-Stimulation für die Diagnose von SCID.

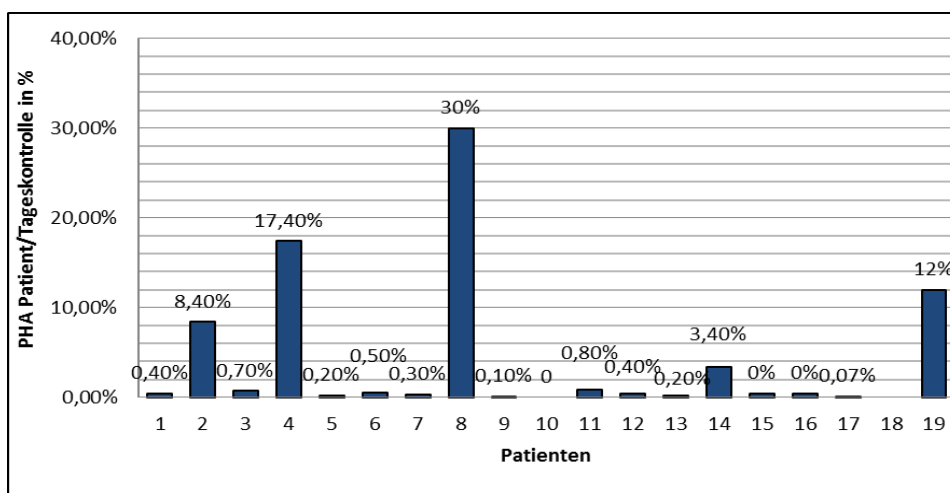


Abbildung 6: Ergebnisse der Lymphozyten-Stimulation, PHA Patient/ Tageskontrolle in %

Ursächliche Genmutationen

Ursächliche Genmutationen konnten bei 11 der 19 Patienten nachgewiesen werden. Hiervon fünf mit IL2RG- Mutationen (= X-SCID), drei mit Mutationen im Adenosin-Desaminase- Gen (ADA- SCID) und zwei mit RAG1-Mutationen. Bei einem Patienten wurde ein Artemis- Genotyp diagnostiziert. Zwei weitere zeigten eine verminderte ADA- Enzymaktivität in ihren Erythrozyten. Ein Mutationsnachweis blieb jedoch aus.

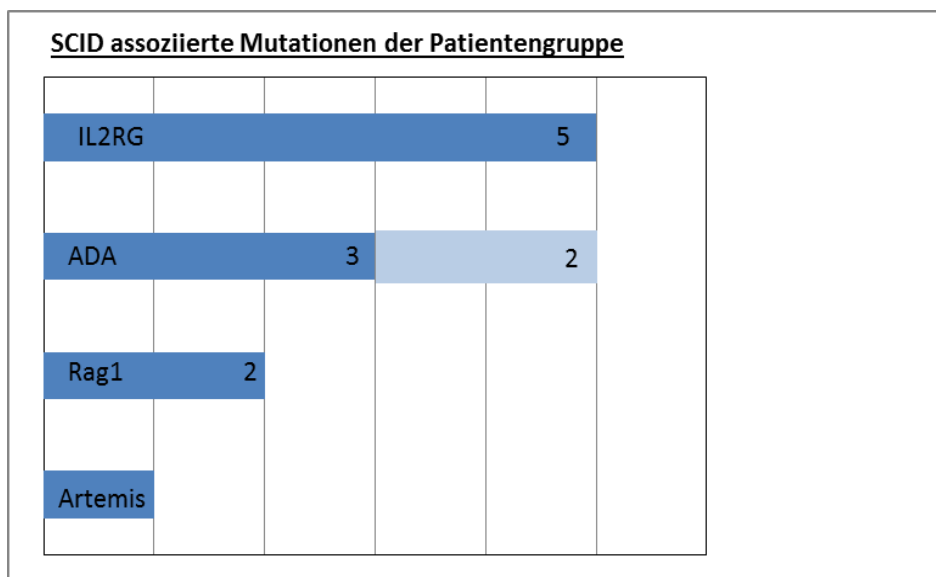


Abbildung 7: Verteilung der nachgewiesenen SCID assoziierten Mutationen in der untersuchten Patientengruppe

Metastudien aus dem NGS der USA legen ähnliche Verteilungen der Genotypen nahe. Mutationen in IL2RG und RAG1 zeigten sich dort am häufigsten. Für 23 % der Erkrankten konnte dort keine auslösende Mutation festgemacht werden.¹⁵

¹⁵ Dorsey/Puck (2017).

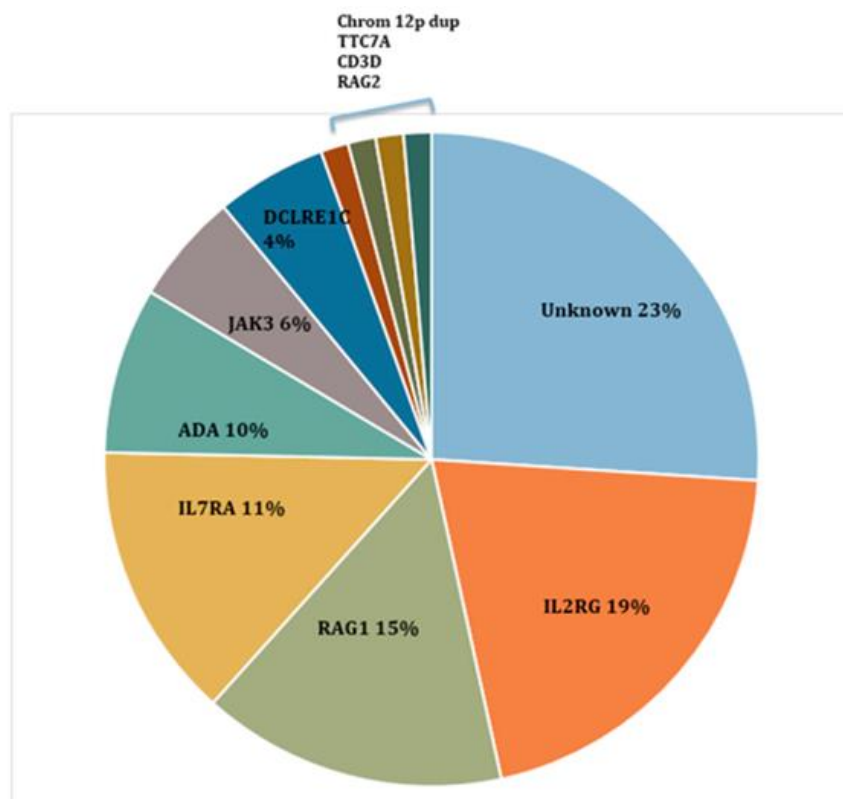


Abbildung 8: Verteilung der SCID Genotypen aus dem NGS der USA¹⁶

Positive Familienanamnese für SCID

Für zwei Patienten unserer Gruppe war eine positive Familienanamnese für SCID festzustellen. Die Eltern hatten hier aus nicht mehr nachvollziehbaren Gründen versäumt, eine prä- oder frühpostnatale Diagnostik in die Wege zu leiten. Daher wurden diese Patienten ebenfalls in die Gruppe der nicht vorgeburtlich diagnostizierten Patienten aufgenommen.

Eine Familie konnte von fünf verstorbenen Säuglingen in der näheren Verwandtschaft berichten. Eine andere von mehreren verstorbenen Cousins. Eine weitere von zwei verstorbenen Säuglingen der Urgroßmutter. In diesen Fällen war es nie zu einer Diagnosestellung gekommen.

¹⁶ Dorsey/Puck (2017).

Gedeihstörung

Zum Zeitpunkt der Diagnosestellung lag bei zehn Patienten eine diagnostizierte Gedeihstörung vor. Die von den behandelnden Ärzten angelegten Kriterien für diese Diagnose lassen sich retrospektiv nicht mehr nachvollziehen.

Infektionen

Invasive oder atypische Infektionen waren für beinahe alle Patienten dokumentiert. Unter den bakteriellen Erregern fanden sich unter anderem Mykoplasma pneumoniae, Streptokokken der Gruppe D, Pseudomonas aeruginosa, Enterobacter agglomerans und Salmonellen.

Infektionen viraler Genese wurden unter anderem durch Adenoviren, CMV, RSV, Metapneumoviren und Rotaviren ausgelöst. Diese zeigten sich vornehmlich durch teilweise chronische Infektionen des Gastrointestinaltraktes oder Pneumonien.

Bei drei Patienten konnten durch Candida verursachte mykotische Infektionen nachgewiesen werden. Vier Mal gelang bei Pneumonien der Nachweis von Pneumocystis jirovecii. Einmal fanden sich Aspergillen.

Sowohl die Infektionen mit opportunistischen als auch solche durch weit verbreitete Erreger verliefen häufig rezidivierend und teilweise chronifizierend.

Zeichen eines Omenn- Syndroms

Vier Patienten fielen durch zumindest eines der Zeichen eines Omenn-Syndroms auf. Hierunter fielen Erythrodermie, Alopezie, Hepato-/ Splenomegalie und Lymphadenopathie.

3.1.1.3 Zeitpunkt der Diagnosestellung und Zeitpunkte der KMT im Vergleich

Der Diagnosezeitpunkt in Deutschland lebender Patienten lag durchschnittlich bei 141 Tagen (25d-269d) nach der Geburt. In dieser Zeit wurden die Patienten im Schnitt 2,3

Mal zur stationären Behandlung aufgenommen. (Streuung 1-6 Aufenthalte). Bis zum Therapiebeginn vergingen im Schnitt nochmals 62 Tage (10d-190d).

Der Zeitpunkt bis zur Therapie wurde hier vor allem vom Gesundheitszustand des Patienten und der Verfügbarkeit eines Spenders beeinflusst.

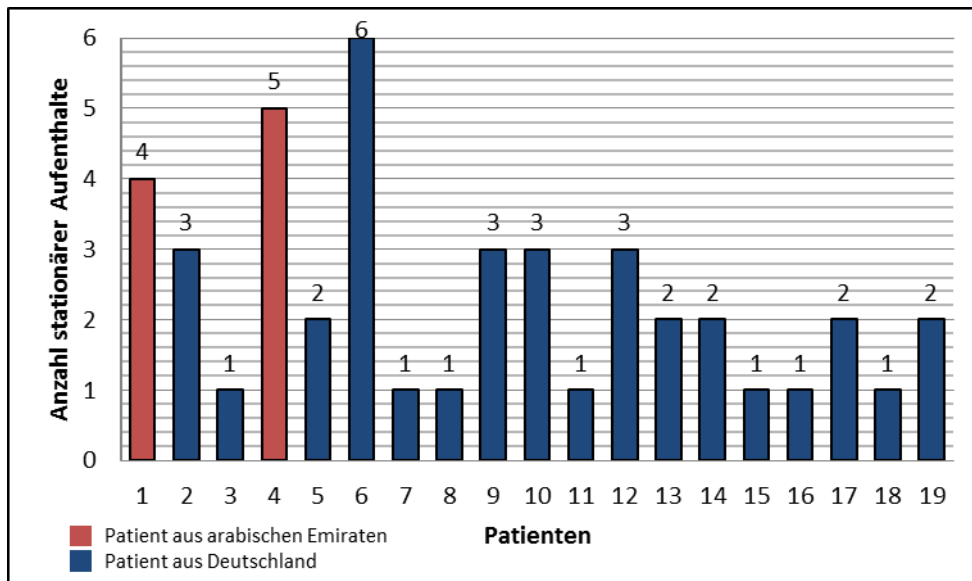


Abbildung 9: Anzahl stationärer Aufenthalte vor Therapiebeginn

Vier Patienten der untersuchten Gruppe verstarben vor Beginn einer ersten KMT. Fünf weitere verstarben im Verlauf der KMT.

In der Vergleichsgruppe erfolgte die Diagnosestellung bereits pränatal und zur KMT kam es im Schnitt 37 Tage nach der Geburt (Streuung 2d-64d).

Diese Patienten konnten bis zur Therapie in einer keimarmen Umgebung versorgt werden und ohne gravierende gesundheitliche Einschränkungen die KMT beginnen. Potenzielle Spender konnten bereits pränatal erfasst werden.

3.1.1.4 Kostenaufstellung der Patientengruppen mit spät diagnostiziertem SCID

3.1.1.4.1 *Kosten vor stationärer Aufnahme zur KMT*

Die Zusammenschau der entstandenen Kosten von in Deutschland lebenden Patienten für die stationäre Behandlung vor Therapiebeginn ergab einen durchschnittlichen Betrag

von 46 848 € pro Patient ($\sigma = 40\,046$ €). Abhängig vom klinischen Bild und der notwendigen Versorgung entstanden in schweren Fällen Kosten um die 160 000 €. Weniger beeinträchtigte Patienten verursachten hingegen nur geringere Kosten in der Höhe von einigen tausend Euro. Es ergab sich somit ein sehr variables Bild mit einer Streuung von 2 620 € bis 161 113 €.

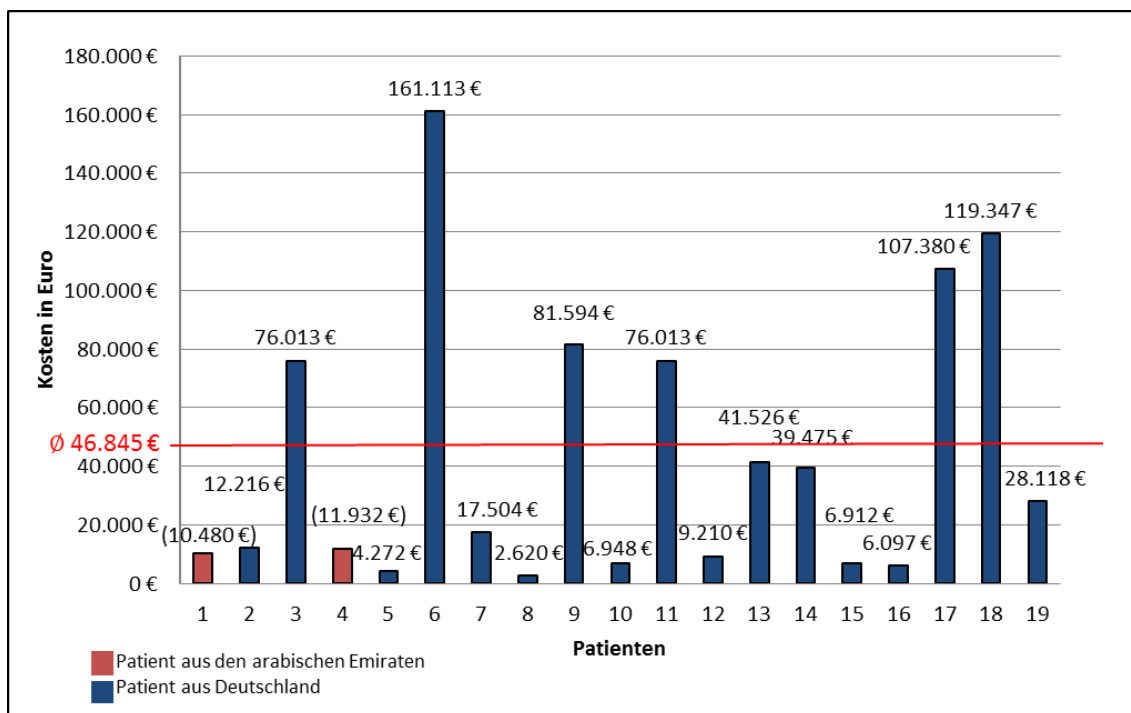


Abbildung 10: Kosten durch stationäre Aufenthalte vor Therapiebeginn. (Die Kosten der Patienten aus den arabischen Emiraten gingen in die Durchschnittsberechnung nicht ein)

Eine Gegenüberstellung von der Zeit bis zur Diagnosestellung und den entstandenen Kosten während stationärer Aufenthalte zeigte für unsere Patientengruppe keine Korrelation (Korrelationskoeffizient $\rho = 0,11$). Vielmehr hingen die Kosten von der Schwere der Erkrankung und der Art der Infektion ab. So fielen im Schnitt pulmonale Infekte, allen voran solche verursacht durch *Pneumocystis jirovecii*, mit teilweise langer Beatmungsdauer, wesentlich mehr ins Gewicht, als zum Beispiel gastrointestinale Infekte durch Adenoviren.

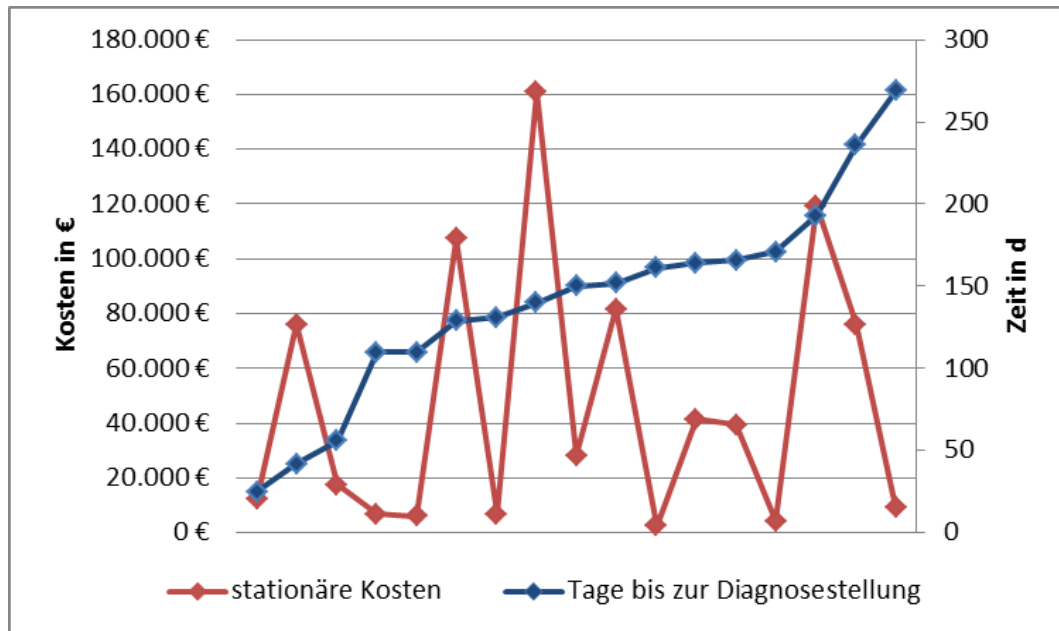


Abbildung 11: Gegenüberstellung der stationären Kosten und der Zeit bis zur Diagnosestellung ohne Berücksichtigung der arabischen Patienten

Auch die Dauer bis zur Diagnosestellung korrelierte nicht mit der Anzahl an einzelnen stationären Aufenthalten ($\rho = 0,07$). Durchschnittlich kam es, bei in Deutschland lebenden Kindern, 62 Tage nach Diagnosestellung zur KMT (Streuung 10-190d).

Ebenso wenig zeigte sich eine Korrelation ($\rho = 0,09$) zwischen der Zeit stationärer Aufenthalte und dem Zeitraum bis zur Diagnosestellung.

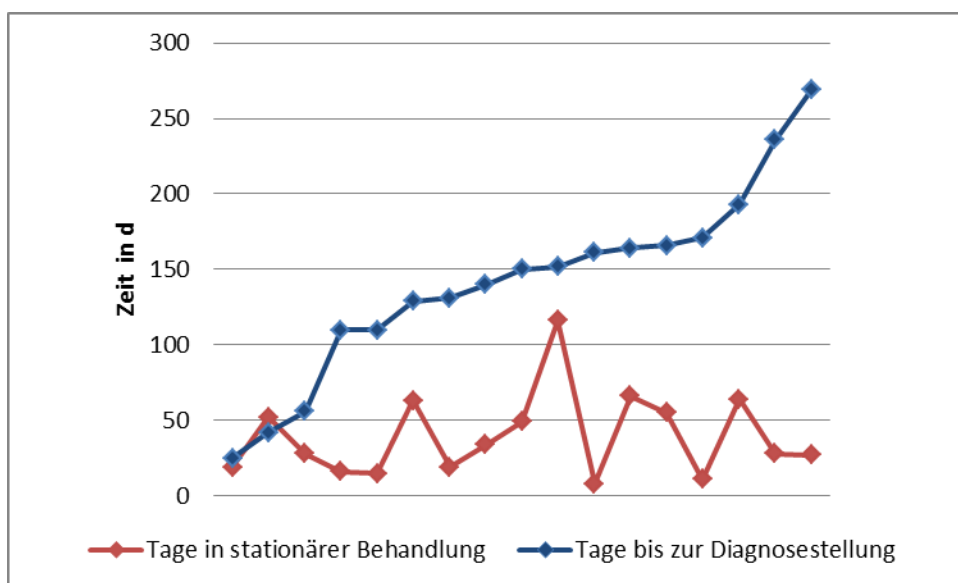


Abbildung 12: Gegenüberstellung der Zeit in stationärer Behandlung vor Therapiebeginn und der Zeit bis zur Diagnosestellung (ohne Berücksichtigung der arabischen Patienten)

3.1.1.4.2 *Kosten des stationären Aufenthaltes zur KMT*

Von den 13 Patienten, welche einer KMT zugeführt werden konnten, verstarben fünf während des stationären Aufenthaltes. Diese waren zuvor alle beatmungspflichtig geworden.

Von den acht Patienten, welche letztendlich entlassen werden konnten, war keiner zuvor beatmungspflichtig geworden. Zwei von diesen mussten ein zweites Mal transplantiert werden.

Die durchschnittliche Aufenthaltsdauer in der Transplantationseinheit lag bei den Patienten, welche entlassen werden konnten bei 112 Tagen. Hierbei fielen jedoch zwei Patienten mit 303 und 226 Tagen besonders ins Gewicht. Der Median lag bei 67 Tagen.

Im Durchschnitt fielen für jeden transplantierten Patienten Kosten von 165 426 € an. Unkomplizierte Verläufe verursachten hier 89 031 €. Schwerwiegendere Verläufe kamen bis auf 503 375 €.

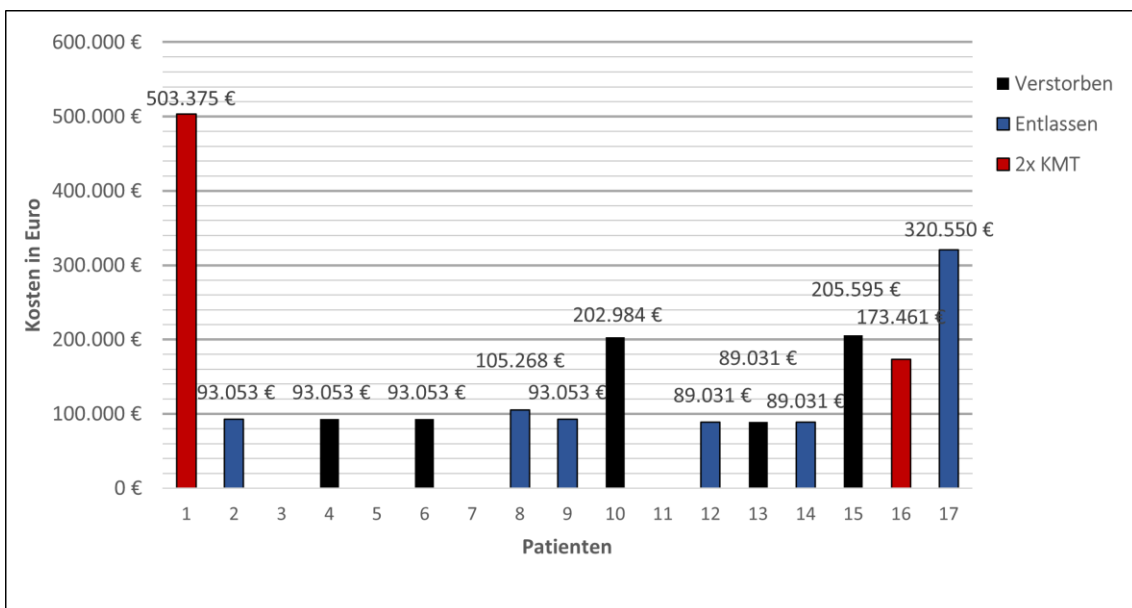


Abbildung 13: Kosten des stationären Aufenthaltes zur KMT der spät diagnostizierten Patientengruppe

3.1.1.5 Kostenaufstellung der Patienten mit pränatal oder früh-postnatal diagnostiziertem SCID

3.1.1.5.1 *Kosten vor stationärer Aufnahme zur KMT*

Unsere aus vier Patienten bestehende Vergleichsgruppe verursachte postnatal im Durchschnitt stationäre Kosten von 8 151 € vor Aufnahme zur KMT. Diese fielen vor allem durch die postnatale intensivmedizinische Überwachung in einer keimarmen Umgebung an.

Zur Transplantation kam es im Durchschnitt am 37. Lebenstag (Streuung 2-64 Lebenstag). Die durchschnittliche stationäre Verweildauer zur KMT betrug 60 Tage (Streuung 45-81d).

3.1.1.5.2 *Kosten des stationären Aufenthaltes zur KMT*

Die Kosten für die Transplantation beliefen sich im Durchschnitt auf 93 496 €.

3.1.1.6 Outcome der beiden Patientengruppen im Vergleich

Vier Patienten der 19-köpfigen spät diagnostizierten Gruppe verstarben vor Beginn einer ersten Therapie. Zwei Patienten wurden nach Diagnosestellung einer Gentherapie zugeführt. Deren weiterer Verlauf wurde nicht in unsere Studie integriert.

Fünf weitere Patienten verstarben im Verlauf der KMT.

Somit konnten von 17 Patienten acht (47 %) in die ambulante Betreuung entlassen werden. Der Vergleich mit heutigen Erfolgsquoten (66-90 %) erübrigt sich aufgrund der geringen Patientenzahl und dem Längsschnitt der Patientengruppe seit 1990.

Eine Korrelation zwischen der Anzahl stationärer Aufenthalte vor Therapiebeginn und einer erhöhten Sterblichkeit konnte nicht gefunden werden.

In der Vergleichsgruppe der frühdiagnostizierten Geschwisterkinder kam es zu keinen Todesfällen.

3.1.1.7 Analyse der ökonomischen Folgen von SCID

Ein längerer Zeitraum bis zur Diagnosefindung ging in unserer Studie nicht automatisch mit höheren Kosten für das Gesundheitssystem einher. Als Ursache hierfür sehen wir das breite Spektrum an möglichen Infektionen und ihren klinischen Ausprägungen. So fielen im Schnitt pulmonale Infekte, allen voran solche verursacht durch *Pneumocystis jirovecii*, mit teilweise langer Beatmungsdauer wesentlich mehr ins Gewicht als zum Beispiel gastrointestinale Infekte durch Adenoviren. Für eine Kostenvorhersage zukünftiger Erkrankter müssten daher größere Vergleichsgruppen herangezogen werden.

Die vor Beginn einer Therapie entstandenen Kosten erbrachten durchschnittliche Mehrkosten von 38 697 € pro Patient in der spätdiagnostizierten Gruppe gegenüber der Vergleichsgruppe.

Die durchschnittlichen Transplantationskosten bei später Diagnosestellung beliefen sich auf 165 426 €, mit großer Schwankungsbreite. Somit ergaben sich im Vergleich zur pränatal diagnostizierten Patientengruppe durchschnittliche Mehrkosten für die Transplantation von 71 930 € pro Patient.

Diese Zahlen nahmen wir als Basis für eine Hochrechnung der bundesweit anfallenden Behandlungskosten pro Jahr. Durch eine frühe Diagnosestellung, zum Beispiel im Rahmen eines Screenings, könnten nach unseren erhobenen Daten 110 627 € pro Patient eingespart werden.

Bei einer Prävalenz von 1: 70 000 und 792 000 Geburten im Vergleichsjahr 2016¹⁷ ist von ungefähr 11 Patienten deutschlandweit pro Jahr auszugehen. Eine frühe Diagnosestellung würde demnach jährlich 1 216 897 € einsparen.

Die Zahlen amerikanischer Studien zeigen nach Aufnahme in das staatliche NGS Prävalenzen von 1: 33 000.¹⁸

Nach Informationen des Institutes für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen hatten die gesetzlichen Krankenkassen im Jahre 2013 21 neue Fälle von SCID erfasst.¹⁹ Diese Anzahl sind in etwa mit den Annahmen der amerikanischen

¹⁷ Statistisches Bundesamt .

¹⁸ van der Spek et al. (2015).

¹⁹ Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (11.01.2017).

Kollegen vergleichbar. In jenem Jahr hätte man demnach circa 2 323 167 € einsparen können.

Im Haunerschen Kinderspital München werden die Kosten eines TREC-Screenings derzeit mit 5 € pro Testung veranschlagt. Bei einer angenommenen Geburtenrate von 792 000 Neugeborenen pro Jahr, kämen auf das Gesundheitssystem zusätzliche Kosten in Höhe von 3 960 000 € zu.

3.1.2 Analyse der weiteren Grundvoraussetzungen für ein Screening auf SCID nach Jungner und Wilson

3.1.2.1 Es sollte sich um ein gesellschaftlich relevantes Gesundheitsproblem handeln. Derzeit wird anhand der Daten anderer Länder eine Prävalenz von 1: 70 000 für schwere T-Zell-Defekte angenommen. Dies würde für Deutschland eine Zahl von 10-15 betroffenen Neugeborenen pro Jahr bedeuten.²⁰ Erste Analysen aus amerikanischen Staaten mit NGS auf SCID deuten inzwischen auf eine höhere Inzidenz von 1: 33 000 hin.²¹ Als Ursache für die unterschiedlichen Inzidenzen wird eine ehemals nicht diagnostizierte Dunkelziffer bei letalen Verläufen schwerer Infektionen vermutet.²²

3.1.2.2 Es gibt eine allgemein anerkannte Therapie und eine frühere Behandlung verbessert die Prognose.

Bereits 1968 wurde dem ersten SCID-Patienten erfolgreich Knochenmark von einem HLA-identen Geschwisterkind transplantiert. 1973 gelang dies auch erstmals von einem nichtverwandten Spender. Die Zeiten in denen erkrankte Kinder nur in einer sterilen Blase überleben konnten („Bubble-Boy“- Disease), gehören seitdem der Vergangenheit an.²³

Für SCID steht heutzutage mit der Stammzelltransplantation eine bewährte Therapiemöglichkeit zur Verfügung. Deren Überlebensrate liegt zwischen 66 und 90 %, abhängig von der Verfügbarkeit eines HLA-kompatiblen Spenders, dem klinischen

²⁰ Albert et al. (2013).

²¹ van der Spek et al. (2015).

²² Kwan et al. (2014).

²³ Barb Ballard (2017).

Zustand des Patienten (v.a. opportunistischen Infektionen) und dem SCID-Genotyp.²⁴ Studien belegen ein deutlich verbessertes Überleben für Patienten, die vor dem 6. Lebensmonat transplantiert werden und solchen ohne opportunistische Infektionen.²⁵ Infektionen zum Zeitpunkt der KMT senken die Überlebenschancen erheblich.

In kleinen Kohorten mit bis zu 21 Patienten werden für pränatal diagnostizierte Patienten Überlebensraten um die 95 % berichtet.^{26 27} Diese Diskrepanz der Überlebensraten von bis zu 30 % unterstreicht die Bedeutung einer frühen Diagnose für eine erfolgreiche Behandlung. Hygienische Sofortmaßnahmen und prophylaktische Medikamentengabe können bei frühzeitiger Diagnose Infektionen bis zur KMT verlässlich verhindern.²⁸

Für Patienten mit ADA-SCID besteht außerdem die Möglichkeit einer Enzymsubstitution.²⁹

Derzeit wird viel Energie in die Erforschung von gentherapeutischen Therapieoptionen gesteckt. Solche zeigten in Studien bereits vielversprechende, der KMT teils leicht überlegene, Ergebnisse und könnten in Zukunft die Therapieoptionen bei SCID und XLA erweitern.³⁰

3.1.2.3 Die strukturellen Möglichkeiten für Diagnose und Behandlung sollten gegeben sein.

Bundesweit wird das NGS derzeit in zwölf Zentren durchgeführt. 2014 wurden in Deutschland 714 927 Kinder geboren. Die Gesamtzahl der Erstscreensings liegt mit 716 496 noch darüber. In Deutschland werden momentan zwölf Stoffwechsel- und Hormonstörungen vom Screening erfasst. Dies führte 2014 zu 519 Diagnosefindungen, was eine Gesamtprävalenz für alle untersuchten Erkrankungen von 1: 1 378 ergibt. Die einzelnen Prävalenzen bewegen sich in ihrer Häufigkeit zwischen 1: 3 356

²⁴ Cowan et al. (2008).

²⁵ Gennery et al. (2010).

²⁶ Myers et al. (2002).

²⁷ Kane et al. (2001).

²⁸ Brown et al. (2011).

²⁹ Cagdas et al. (2018).

³⁰ Touzot et al. (2015).

(Hypothyreose) und 1: 238 309 (LCHAD- Mangel).³¹ 2015 wurde als derzeit letzte Erkrankung die zystische Fibrose (Mukoviszidose) aufgenommen.

Das Screening auf SCID kann in Deutschland von den vorhandenen Zentren durchgeführt und in das bereits etablierte NG-Screening integriert werden. Die Schaffung neuer Strukturen wäre nicht notwendig.

Die Internetseite der Arbeitsgemeinschaft „Pädiatrische Immunologie“ führt derzeit 32 immunologische Kliniken und Zentren, welche eine Diagnosesicherung und weitere Anbindung gewährleisten.³²

Die deutsche Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH) listet derzeit 60 behandelnde Einrichtungen für Kinder und Jugendliche in Deutschland auf.³³ Diese gewährleisten eine umfassende Betreuung Erkrankter in Deutschland, um dann gegebenenfalls eine KMT durchführen zu können.

3.1.2.4 Die Krankheit soll in einem latenten Stadium durch Tests oder Untersuchungen erkennbar sein.

Die Krankheit kann sowohl beim Neugeborenen als auch zu einem späteren Lebenszeitpunkt laborchemisch diagnostiziert werden. Differenzialblutbild, Lymphozyten-Differenzierung und Lymphozyten-Stimulationstest können auch schon im latenten Stadium auf eine Erkrankung hindeuten und werden in Zentren derzeit zur Diagnosestellung genutzt. Zukünftig könnten sie zur weiteren Abklärung positiver Screening-Befunde eingesetzt werden.

3.1.2.5 Ein geeigneter Test oder eine Untersuchung für ein Screening sollte vorhanden sein.

In der Polymerasekettenreaktion (PCR) auf T-cell receptor excision circles (TREC) besteht ein gut validiertes Verfahren mit einer Sensitivität von bis zu 100 % für die Erkennung von Kindern mit T-Zell-negativen SCID-Formen. Über einen geeigneten

³¹ Nennstiel-Ratzel et al. (2014).

³² Arbeitsgemeinschaft pädiatrische Immunologie (2018).

³³ Dr. med. Ralf Herold/ Ingrid Grüneberg .

Cut- Off- Wert wird derzeit noch diskutiert. Cut- Off-Werte von 40 TREC/ μ l hatten in den Niederlanden zu einer Nachtestrate von 1,62 % geführt.³⁴ Bei weniger als 20 TREC/ μ l berichten amerikanische Kollegen, dass 97,3 % der erkrankten Patienten erfasst werden würden. Normalwerte unterlägen dort derzeit noch einer starken laborabhängigen Schwankung. Es sei jedoch davon auszugehen, dass eine weitere Absenkung des Cut-Off-Wertes keinen Verlust an Sensitivität zur Folge hätte.³⁵

3.1.2.6 Der Test sollte der Bevölkerung zuzumuten sein.

Die Registerkarte mit Fersenblut des Neugeborenen lässt auch eine TREC-Testung zu. Der zusätzliche Aufwand einer Implementierung ins bestehende Screening-Verfahren wäre somit gering. Den Patienten würden keine zusätzlichen Unannehmlichkeiten entstehen.³⁶

3.1.2.7 Der natürliche Krankheitsverlauf, einschließlich des Wechsels vom latenten zum akuten Stadium sollte weitestgehend verstanden sein.

SCID beschreibt eine heterogene Gruppe seltener hereditärer Erkrankungen des Immunsystems mit unterschiedlichen Schweregraden. Eine Vielzahl verschiedener Genmutationen kann diese bedingen. Die häufigsten hierunter sind X-chromosomale Mutationen in IL2RG (X-linked SCID, Ausprägung T- B+ NK-) welches für den Interleukin-2- Rezeptor kodiert. Autosomal rezessiv vererbte Varianten sind Mutationen in JAK3 (T- B+ NK-), RAG1 (T- B- NK+) oder ADA (T- B- NK-).³⁷ Die Betroffenen kommen ohne funktionierende T-Zellen und daraus resultierend auch häufig mit verminderter B-Zell-Funktion zur Welt. Ihr erworbenes Immunsystem ist somit nicht funktional.

Nach Geburt erscheinen die Patienten oftmals unauffällig. Im Laufe des ersten Lebensjahres werden sie dann durch rezidivierende schwere Infektionen, Gedeihstörungen oder chronische Diarrhö auffällig. Die Infektionen können sowohl durch die gewöhnliche Keimflora als auch durch opportunistische Erreger (v.a.

³⁴ Blom et al. (2017).

³⁵ van der Spek et al. (2015).

³⁶ Albert et al. (2013).

³⁷ Cossu (2010).

Pneumocystis jirovecii) bedingt sein.³⁸ Lebendimpfungen sind für erkrankte Kinder kontraindiziert und können zu lebensbedrohlichen Infektionen führen. Unbehandelt verläuft die Erkrankung innerhalb der ersten beiden Lebensjahre letal.³⁹

3.1.2.8 Es sollten allgemein anerkannte Leitlinien bestehen, wer als Patient behandelt wird.

Eine Kombination aus auffälliger Familienanamnese und rezidivierenden Infektionen mit charakteristischen Erregern erwecken normalerweise den Verdacht auf eine immunologische Störung. In der weiteren Abklärung führen niedrige Werte in der Lymphozyten-Differenzierung und Stimulationstests heutzutage zur Diagnose SCID.⁴⁰ Derzeit wird jeder Patient mit gestellter Diagnose, bei Einverständnis der Erziehungsberechtigten, zeitnah einer Therapie zugeführt.

3.1.2.9 Die Erkennung von Erkrankten sollte einen kontinuierlichen Prozess darstellen.

Das TREC-Screening kann jedem Neugeborenen angeboten werden und somit über lange Zeiträume breite Bevölkerungsteile abdecken.

³⁸ Fischer (2000).

³⁹ Chiarini et al. (2013).

⁴⁰ Gennery (2001).

4 Ergebnisse der XLA-Studie

4.1 Betrachtung der Grundvoraussetzungen eines Screenings auf XLA nach Jungner und Wilson

4.1.1 Gesundheitsökonomische Analyse der Behandlungskosten

4.1.1.1 Zusammensetzung der Studiengruppe für XLA

Aufgrund der Seltenheit der Erkrankung konnten nur vier Patienten mit spät diagnostizierter XLA in die Studie aufgenommen werden, deren Krankengeschichte problemlos nachvollzogen werden konnte.

Die Vergleichsgruppe bestand aus zwei Geschwisterkindern.

4.1.1.2 Statistische Auswertung der Diagnosekriterien für XLA

Als alleiniges Diagnosekriterium wurde hier die absolute Anzahl der B-Lymphozyten pro Mikroliter angesehen.

Bei drei der vier Patienten ließen sich keine B-Lymphozyten nachweisen. Bei einem fanden sich $7/\mu\text{l}$ (Norm 600-3000/ μl).

Für die Vergleichsgruppe wurde in den ersten Lebensmonaten eine Analyse auf Mutation im BTK- Gen veranlasst, sodass für diese beiden Patienten keine Werte der B-Lymphozytenzahl dokumentiert waren.

4.1.1.3 Statistische Auswertung des Diagnosezeitpunktes und Kostenaufstellung

4.1.1.3.1 Für die spät diagnostizierte Patientengruppe

Für die vier spät diagnostizierten Patienten wurde die Diagnose im Durchschnitt nach 217 Tagen gestellt (Streuung 113-318d).

Zwei Patienten waren durch rezidivierende Infekte (Stomatitiden, Bronchitiden, Pneumonien) aufgefallen, welche jedoch nur einer ambulanten Behandlung bedurften. Für diese gingen demnach keine entstandenen Kosten durch stationäre Aufenthalte in die Berechnung ein.

Die zwei weiteren Patienten wurden durch den Nachweis von *Pneumocystis jirovecii* bei Pneumonien auffällig. Einer der beiden bedurfte einer intensivmedizinischen Behandlung mit Beatmung bei respiratorischem Versagen. Für diese Patienten ergaben sich Kosten in Höhe von 5 671 € und 16 606 €.

Für die vier Patienten konnten somit im Durchschnitt entstandene Kosten durch stationäre Aufenthalte von 5 569 € nachvollzogen werden.

4.1.1.3.2 Für die frühdiagnostizierte Patientengruppe

Die beiden Geschwisterkinder wurden nach 86 und 44 Tagen, also im Durchschnitt nach 65 Tagen mit XLA diagnostiziert. Bis dahin hatten sie keinerlei klinische Auffälligkeiten geboten. Stationäre Aufenthalte waren daher nicht indiziert und es gingen keine Kosten in die Berechnung ein.

4.1.1.4 Analyse der ökonomischen Folgen von XLA

Da bei der Agammaglobulinämie in erster Linie die B-Zellzahl und IgG-Produktion eingeschränkt sind, zeigten sich in unserer Patientengruppe meist mildere Verläufe als bei anderen schwereren Immundefekten, die auch erst manifest werden, wenn die maternal übertragenen Antikörper nach vier bis sechs Monaten komplett abgebaut wurden. Allerdings war auch in unserem kleinen Patientenkollektiv für einen der vier Patienten eine intensivmedizinische Behandlung mit Beatmung indiziert. Dies zeigt, dass auch bei dieser Erkrankung, gerade durch Infektionen mit opportunistischen Erregern, schwerwiegende Verläufe möglich sind.

Aufgrund der niedrigen Patientenzahl (Prävalenz 1: 200 000 männliche Neugeborene⁴¹), deuten die erhobenen Zahlen darauf hin, dass die finanzielle Belastung für das Gesundheitssystem gering ist. Im Schnitt ist bei später Diagnosestellung von Kosten im vierstelligen Bereich pro Patient auszugehen. Unter der Annahme, dass im Jahr 2016 50 % der 792 000 Neugeborenen männlichen Geschlechts waren, wäre deutschlandweit mit circa zwei Fällen zu rechnen gewesen.

⁴¹ Medizinisch Genetisches Zentrum München (2018).

In unserer Patientengruppe zeigten sich keinerlei Unterschiede bezüglich der Letalität zwischen den beiden Patientengruppen.

4.1.2 Analyse der weiteren Grundvoraussetzungen für ein Screening auf XLA nach Jungner und Wilson

4.1.2.1 Es sollte sich um ein gesellschaftlich relevantes Gesundheitsproblem handeln.

Die Prävalenz der Brutonschen Agammaglobulinämie für männliche Neugeborene wird derzeit bei 3-6: 1 000 000 vermutet.^{42 43} Bundesweit ist mit ungefähr zwei Erkrankten pro Jahr zu rechnen. Sie würde daher zu den Krankheiten mit geringeren Prävalenzen, wie dem LCHD- Mangel mit 1: 238 309 (2014)⁴⁴, im Screening-Katalog gehören. Außerdem existieren auch autosomal-rezessiv vererbte Formen der Agammaglobulinämie, welche in der Prävalenz noch niedriger einzuordnen sind als die Brutonsche Agammaglobulinämie.

4.1.2.2 Es gibt eine allgemein anerkannte Therapie und eine frühere Behandlung verbessert die Prognose.

In der Substitution von Immunglobulinen (IgG, wöchentlich subkutan oder alle zwei bis vier Wochen intravenös) liegt eine über Jahrzehnte bewährte Behandlungsmöglichkeit vor.⁴⁵

Durch eine frühzeitige prophylaktische Gabe von Immunglobulinen und Antibiotika kann gravierenden klinischen Verläufen und Langzeitschäden vorgebeugt werden.

Zu den häufigsten zählen rezidivierende Otitiden, chronische Sinusitiden, chronische Lungenerkrankungen, entzündliche Darmerkrankungen und enterale Virusinfektionen. Um die 60 % der Patienten fallen erstmalig mit lebensbedrohlichen Infektionen wie Pneumonien, Meningitiden oder einer Sepsis auf.

⁴² Borte et al. (2012).

⁴³ Smith/Berglöf (2016).

⁴⁴ Nennstiel-Ratzel et al. (2014).

⁴⁵ Kaveri et al. (2011).

Häufig zeigen sich *Haemophilus influenzae* oder *Streptokokkus pneumoniae* als Erreger, da vorgenommene Impfungen ohne adäquate Antikörperproduktion bleiben.⁴⁶

Langfristig gesehen stellt die Entwicklung von Bronchiektasien das Hauptproblem dar.⁴⁷

4.1.2.3 Die strukturellen Möglichkeiten für Diagnose und Behandlung sollten gegeben sein.

Für das Screening bieten sich die bestehenden zwölf Screening-Zentren der Bundesrepublik an.

Die Substitution von Immunglobulinen und eine gegebenenfalls notwendige prophylaktische Gabe von Antibiotika kann von zahlreichen stationären Einrichtungen für Kinder und Jugendliche in Deutschland ermöglicht werden.

4.1.2.4 Die Krankheit soll in einem latenten Stadium durch Tests oder Untersuchungen erkennbar sein.

Laborchemisch fällt XLA auch im latenten Stadium durch erniedrigte Immunglobulinspiegel, fehlende Impfantikörperproduktion (v.a. Tetanus, *Haemophilus influenzae*, *Streptokokkus pneumoniae*) und eine erniedrigte Anzahl an B-Lymphozyten (< 1 %) auf.

IgG-Spiegel sind im ersten Lebenshalbjahr aufgrund ihrer Plazentagängigkeit nicht zur Diagnosestellung geeignet. Aufgrund der maternalen Antikörper werden die Betroffenen in diesem Zeitraum meist auch nicht klinisch auffällig.

Die Erhärtung der Diagnose erfolgt bei Verdacht anhand des Mutationsnachweises in einer genetischen Analyse.⁴⁸

⁴⁶ Smith/Berglöf (2016).

⁴⁷ Shillitoe/Gennery (2017).

⁴⁸ Smith/Berglöf (2016).

4.1.2.5 Ein geeigneter Test oder eine Untersuchung für ein Screening sollte vorhanden sein.

In der PCR auf κ -deleting recombination excision-circles (KREC) können circa 20 % der B-Zell-Defekte erkannt werden. Darunter XLA und non-XLA-Defekte aber auch andere kombinierte Immundefekte mit betroffener B-Zell-Linie. KREC sind Restprodukte aus der Differenzierung von B-Zellen und im gesunden Neugeborenen in ca. 50 % der B-Zellen enthalten.⁴⁹ Ein Mangel oder Fehlen ist daher ein valider Prädiktor für die Vorhersage einer B-Zell-Funktionsstörung, sowohl im latenten als auch im akuten Stadium.

0,31 % der Kinder, welche auf KREC getestet wurden, erhielten in einer Studie falsch positive Ergebnisse bei einem Cut-Off- Wert von 10 KREC/ μ l.⁵⁰

4.1.2.6 Der Test sollte der Bevölkerung zuzumuten sein.

Die Registerkarte mit Fersenblut des Neugeborenen lässt auch eine KREC-Testung zu.⁵¹ Der zusätzliche Aufwand einer Implementierung ins bestehende Screening-Verfahren wäre somit gering. Den Patienten würden keine zusätzlichen Unannehmlichkeiten entstehen.

4.1.2.7 Der natürliche Krankheitsverlauf, einschließlich des Wechsels vom latenten zum akuten Stadium, sollte weitestgehend verstanden sein.

Die Agammaglobulinämie ist eine hereditäre Erkrankung des Immunsystems, welche sich durch das Fehlen von B-Zellen im peripheren Blut (< 1 % der Lymphozyten) und einen weitgehenden oder vollständigen Mangel aller Immunglobulin-Isotypen auszeichnet.

Meist wird sie X-chromosomal-rezessiv als XLA vererbt und betrifft dadurch fast ausschließlich männliche Patienten. Die Mutation bei der Brutonschen Agammaglobulinämie liegt dann im BTK-Gen, welches für ein wichtiges Enzym der B-Zell- Differenzierung kodiert (Bruton-Tyrosinkinase). Derzeit sind mehr als 600

⁴⁹ Chiarini et al. (2013).

⁵⁰ Borte et al. (2012).

⁵¹ Chiarini et al. (2013).

pathogene Mutationen in diesem Gen beschrieben, von denen keine mehr als 3 % der Krankheitsfälle für sich beanspruchen kann.⁵² Seltene andere Formen werden autosomal-rezessiv vererbt.

Patienten werden innerhalb der ersten Lebensjahre durch rezidivierende Infektionen auffällig. Am häufigsten sind Otitis media, Konjunktivitis, Hautinfektionen oder sinopulmonale Infekte. Bei etwa 60 % der Patienten erfolgt die Diagnosestellung erstmals im Rahmen einer lebensbedrohlichen Infektionskrankheit (z.B. Pneumonie, Empyem, Meningitis, Sepsis).⁵³

4.1.2.8 Es sollte eine allgemein anerkannte Praxis bestehen, wer als Patient behandelt wird.

Kinder, welche durch rezidivierende Infektionen auffallen und in der Lymphozyten-Differenzierung geringe B-Zellzahlen aufweisen, werden einer Therapie zugeführt.

4.1.2.9 Die Erkennung von Erkrankten sollte einen kontinuierlichen Prozess darstellen.

Die Untersuchung kann jedem Neugeborenen angeboten werden und großen Bevölkerungsteilen über lange Zeiträume zugutekommen.

⁵² Smith/Berglöf (2016).

⁵³ Smith/Berglöf (2016).

5 Diskussion

5.1 Diskussion zur Einführung eines SCID-Screenings

Über die letzten Jahre sind zahlreiche Länder in die Überlegung eingestiegen, Immundefekte in ihre nationalen Screening- Programme aufzunehmen. Derzeit stecken sie in unterschiedlichen Stufen der Implementierung. Am weitesten ist das Programm in den USA fortgeschritten, wo die TREC-Analyse bei Neugeborenen zum Teil bereits seit einigen Jahren durchgeführt wird.

Unsere Berechnungen deuten darauf hin, dass gerade die Aufnahme von SCID in ein NGS auch einen ökonomischen Nutzen für das Gesundheitssystem bringen könnte. Einsparungen von circa 1,5 bis 2 Mio. € pro Jahr könnten nach unseren Ergebnissen durch eine frühzeitige Diagnose erzielt werden.

Der zusätzliche ökonomische Wert der überlebenden Patienten für die Gesellschaft kann und soll hier nicht weiter betrachtet werden.

Mit der flächendeckenden Einführung eines Screenings ist in Zukunft von sinkenden Preisen für die Laboruntersuchung auf TREC auszugehen. Ab einem Preis von 2- 3 € pro Untersuchung wäre in unserer Studie von einer Kostendeckung auszugehen.

Allerdings ist durch Einführung eines flächendeckenden Screenings auch von neuentstehenden zusätzlichen Kostenpunkten auszugehen. So ist bis dato die tatsächliche Prävalenz von SCID noch nicht vorherzusehen. Es ist jedoch von einer derzeitigen Dunkelziffer undiagnostizierter Erkrankter und Verstorbener auszugehen.⁵⁴ Die derzeitige Dunkelziffer und die zu erwartende Abnahme der frühzeitigen Letalität an SCID werden voraussichtlich zu einem Anstieg der Patientenzahlen in Transplantationszentren führen und somit neue Kosten verursachen. Zusätzlich ist anzunehmen, dass durch die Kontrolltestungen falsch positiver Untersuchungen zusätzliche Kosten entstehen werden.

Die ökonomischen Auswirkungen dieser absehbaren Entwicklungen werden zukünftig noch genauerer Untersuchungen bedürfen.

⁵⁴ Kwan et al. (2014).

In der Zusammenschau der Ergebnisse und unter Berücksichtigung zukünftiger Entwicklungen ist derzeit davon auszugehen, dass durch die flächendeckende Einführung eines Screenings auf SCID zusätzliche finanzielle Belastungen für das Gesundheitssystem entstehen würden. Als wichtiger Einflussfaktoren auf die Gesamtrechnung werden die Preisentwicklung der TREC-Testung und vermehrt anfallende Therapiekosten zu beobachten sein.

Die Antwort auf die Frage von Jungner und Wilson, ob die Kosten und der für die Gesellschaft entstehende gesundheitliche Mehrwert durch ein Screening auf SCID in einer vernünftigen Relation stehen, kann in unserer Studie nicht abschließend gegeben werden.

Dennoch kann davon ausgegangen werden, dass für die Gesellschaft zusätzliche Kosten entstünden, jedoch Todesfälle verhindert werden könnten. Der gesellschaftliche Mehrwert eines Menschenlebens blieb in dieser Studie außen vor. In Bezug auf die gesamten Gesundheitsausgaben von 365,5 Mrd. € in Deutschland im Jahr 2016⁵⁵ erscheinen die zusätzlich benötigten Summen sehr gering. Eine abschließende Entscheidung bleibt der Gesellschaft und den politischen Gremien überlassen.

Alle weiteren Kriterien für ein Screening können bezüglich SCID als erfüllt angesehen werden.

5.2 Diskussion zur Einführung eines XLA-Screenings

Von einem Screening auf XLA ist aus ökonomischer und gesellschaftlicher Sicht derzeit eher Abstand zu nehmen. Patientenzahl, Behandlungskosten und Letalität dieses Krankheitsbildes sind als so gering einzuschätzen, dass die gesellschaftliche Relevanz vernachlässigbar erscheint. Nichtsdestotrotz sind auch bei XLA schwerwiegende Verläufe möglich.

⁵⁵ Statistisches Bundesamt (2018).

5.3 Kombination von TREC- und KREC- Screening

Eine Kombination aus beiden Screening-Verfahren konnte in Studien zuverlässig Hinweise auf den zugrundeliegenden Immunphänotyp von SCID liefern. Dies diente der Eingrenzung möglicher mutierter Genloki. So hatten Patienten mit RAG1 Mutation (T- B- NK+) konstant unter 10 KREC/ μ l. Patienten mit Mutationen in IL2RG (T- B+ NK+) zeigten sich mit den KREC stets im Normbereich. Die Kombination der molekularen Diagnostiken kann somit die genaue Differenzierung verschiedener Typen von SCID erleichtern.⁵⁶

Eine schwedische Studie ermittelte zusätzliche Kosten durch die Aufnahme eines KREC-Screenings in ein bestehendes TREC-Screening von weniger als 0,10 Euro pro Kind.⁵⁷

5.4 Ausblick

Während der Arbeit an dieser Studie wurde im August 2019 das Screening auf SCID deutschlandweit ins NGS aufgenommen.⁵⁸ Die ökonomischen Auswirkungen wird man in einigen Jahren genauer beurteilen können.

Gegenstand weiterer Studien wird bleiben, welche anderen Immundefekte zusätzlich von einer TREC- und KREC-Testung erkannt werden können. Der Kreis der profitierenden Patienten wird vermutlich über den der SCID- und Bruton- Patienten hinausgehen. So zeigen Auswertungen der Screening Ergebnisse aus Kalifornien, dass im Rahmen des TREC-Screenings außerdem Patienten mit DiGeorge-Syndrom, Ataxia telangiectasia und einigen anderen seltenen Erkrankungen frühzeitig erkannt werden konnten.⁵⁹

⁵⁶ Borte et al. (2012).

⁵⁷ Barbaro et al. (2017).

⁵⁸ Ärztezeitung .

⁵⁹ Dorsey/Puck (2017).

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: CD3+ Zellzahl/ μ l der Patientengruppe (Norm 1400-8000/ μ l).....	15
Abbildung 2: CD4+ Zellzahl/ μ l der Patientengruppe bei Diagnosestellung (Norm 900-5500/ μ l)	15
Abbildung 3: CD8+ Zellzahl/ μ l der Patientengruppe bei Diagnosestellung (Norm 400-2300/ μ l)	16
Abbildung 4: CD19+ B-Zellen/ μ l der Patientengruppe bei Diagnosestellung (Norm 600-3100/ μ l)	16
Abbildung 5: Natürliche Killerzellen/ μ l der Patientengruppe bei Diagnosestellung (Norm 100- 1400/ μ l)	17
Abbildung 6: Ergebnisse der Lymphozyten-Stimulation, PHA Patient/ Tageskontrolle in %	17
Abbildung 7: Verteilung der nachgewiesenen SCID assoziierten Mutationen in der untersuchten Patientengruppe.....	18
Abbildung 8: Verteilung der SCID Genotypen aus dem NGS der USA.....	19
Abbildung 9:Anzahl stationärer Aufenthalte vor Therapiebeginn	21
Abbildung 10: Kosten durch stationäre Aufenthalte vor Therapiebeginn. (Die Kosten der Patienten aus den arabischen Emiraten gingen in die Durchschnittsberechnung nicht ein).....	22
Abbildung 11: Gegenüberstellung der stationären Kosten und der Zeit bis zur Diagnosestellung ohne Berücksichtigung der arabischen Patienten	23
Abbildung 12: Gegenüberstellung der Zeit in stationärer Behandlung vor Therapiebeginn und der Zeit bis zur Diagnosestellung (ohne Berücksichtigung der arabischen Patienten).....	23
Abbildung 13: Kosten des stationären Aufenthalts zur KMT unserer Patientengruppe	24

Eidesstaatliche Erklärung

Hiermit erkläre ich, Sven Heusmann-Acevedo, an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Freising, den 24.03.2023

Sven Heusmann-Acevedo

Literaturverzeichnis

- Albert, Michael; Borte, Stefan; Wahn, Volker (2013): „Konzept für ein bundesweites Modellprojekt zum Neugeborenen-Screening auf angeborene Immundefekte“, *KinderImmunologische Mitteilungen*, Jg. 2.
- Andermann, Anne; Blancquaert, Ingeborg; Beauchamp, Sylvie; Déry, Veronique (2008): „Revising Wilson and Jungner in the genomic age. A review of screening criteria over the past 40 years“, *Bulletin of the World Health Organization*, Jg. 86, S. 317–319.
- Arbeitsgemeinschaft pädiatrische Immunologie (2018): API - Spezialisten & Kliniken. Download unter: <http://www.api-ev.eu/Spezialisten-Kliniken> (Zugriff am 5. November 2019).
- Ärztezeitung: Neugeborenen-Screening: Neuer Bluttest für angeborene Immundefekte. Download unter: <https://www.aerztezeitung.de/medizin/krankheiten/kindergesundheit/article/982717/neugeborenen-screening-neuer-bluttest-angeborene-immundefekte.html> (Zugriff am 27. September 2019).
- Barb Ballard (2017): About SCID. Missing Body Defense Systems. Download unter: <https://www.scid.net/the-scid-homepage/about-scid/>.
- Barbaro, Michela; Ohlsson, Annika; Borte, Stephan; Jonsson, Susanne; Zetterström, Rolf H.; King, Jovanka; Winiarski, Jacek; Döbeln, Ulrika von; Hammarström, Lennart (2017): „Newborn Screening for Severe Primary Immunodeficiency Diseases in Sweden—a 2-Year Pilot TREC and KREC Screening Study“, *Journal of clinical immunology*, Jg. 37, S. 51–60.
- Blom, Maartje; Pico-Knijnenburg, Ingrid; Veen, Marja Sijne-van; Boelen, Anita; Bredius, Robbert; van der Burg, Mirjam; Schielen, Peter (2017): „An evaluation of the TREC assay with regard to the integration of SCID screening into the Dutch newborn screening program“, *Clinical immunology (Orlando, Fla.)*.
- Borte, Stephan; Döbeln, Ulrika von; Fath, Anders; Wang, Ning; Janzi, Magdalena; Winiarski, Jacek; Sack, Ulrich; Pan-Hammarstrom, Qiang; Borte, Michael; Hammarstrom, Lennart (2012): „Neonatal screening for severe primary immunodeficiency diseases using high-throughput triplex real-time PCR“, *Blood*, Jg. 119, S. 2552–2555.

- Brown, Lucinda; Xu-Bayford, Jinhua; Allwood, Zoe; Slatter, Mary; Cant, Andrew; Davies, E. Graham; Veys, Paul; Gennery, Andrew R.; Gaspar, H. Bobby (2011): „Neonatal diagnosis of severe combined immunodeficiency leads to significantly improved survival outcome: the case for newborn screening“, *Blood*, Jg. 117, S. 3243–3246.
- Buckley, Rebecca H. (2012): „The long quest for neonatal screening for severe combined immunodeficiency“, *The Journal of allergy and clinical immunology*, Jg. 129, 597-604; quiz 605-6.
- Cagdas, Deniz; Gur Cetinkaya, Pinar; Karaatmaca, Betül; Esenboga, Saliha; Tan, Cagman; Yılmaz, Togay; Gümüş, Ersin; Barış, Safa; Kuşkonmaz, Barış; Ozgur, Tuba Turul; Bali, Pawan; Santisteban, Ines; Orhan, Diclehan; Yüce, Aysel; Cetinkaya, Duygu; Boztug, Kaan; Hershfield, Michael; Sanal, Ozden; Tezcan, İlhan (2018): „ADA Deficiency: Evaluation of the Clinical and Laboratory Features and the Outcome“, *Journal of clinical immunology*, Jg. 38, S. 484–493.
- Chiarini, Marco; Zanotti, Cinzia; Serana, Federico; Sottini, Alessandra; Bertoli, Diego; Caimi, Luigi; Imberti, Luisa (2013): „T-cell Receptor and K-deleting Recombination Excision Circles in Newborn Screening of T- and B-cell Defects: Review of the Literature and Future Challenges“, *Journal of public health research*, Jg. 2, S. 9–16.
- Cossu, Fausto (2010): „Genetics of SCID“, *Italian journal of pediatrics*, Jg. 36, S. 76.
- Cowan, Morton J.; Neven, Benedicte; Cavazanna-Calvo, M.; Fischer, A.; Puck, Jennifer (2008): „Hematopoietic stem cell transplantation for severe combined immunodeficiency diseases“, *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*, Jg. 14, S. 73–75.
- Ding, Yao; Thompson, John D.; Kobrynski, Lisa; Ojodu, Jelili; Zarbalian, Guisou; Grosse, Scott D. (2016): „Cost-Effectiveness/Cost-Benefit Analysis of Newborn Screening for Severe Combined Immune Deficiency in Washington State“, *The Journal of pediatrics*, Jg. 172, S. 127–135.
- Dorsey, Morna; Puck, Jennifer (2017): „Newborn Screening for Severe Combined Immunodeficiency in the US: Current Status and Approach to Management“, *International Journal of Neonatal Screening*, Jg. 3, S. 15.

Dr. med. Ralf Herold / Ingrid Grüneberg: Innerhalb der GPOH kooperierende Kliniken, Abteilungen und Behandlungseinrichtungen. Download unter:

https://www.kinderkrebsinfo.de/e67296/e4863/index_ger.html?preview=preview
(Zugriff am 24. März 2018).

DRG Research Group Universität Münster: Grouper DRG Research Group, Universität Münster. Download unter: http://drg.uni-muenster.de/index.php?option=com_webgrouper&view=webgrouper&Itemid=112 (Zugriff am 29. Juli 2018).

Fischer, A. (2000): „Severe combined immunodeficiencies (SCID)“, *Clinical and experimental immunology*, Jg. 122, S. 143–149.

Gatti, Richard A.; Meuwissen, Hilaire J.; Allen, Hugh D.; Hong, Richard; Good, Robert A. (1968): „IMMUNOLOGICAL RECONSTITUTION OF SEX-LINKED LYMPHOPENIC IMMUNOLOGICAL DEFICIENCY“, *The Lancet*, Jg. 292, S. 1366–1369.

Gennery, A. R. (2001): Diagnosis of severe combined immunodeficiency 3.

Gennery, Andrew R.; Slatter, Mary A.; Grandin, Laure; Taupin, Pierre; Cant, Andrew J.; Veys, Paul; Amrolia, Persis J.; Gaspar, H. Bobby; Davies, E. Graham; Friedrich, Wilhelm; Hoenig, Manfred; Notarangelo, Luigi D.; Mazzolari, Evelina; Porta, Fulvio; Bredius, Robbert G. M.; Lankester, Arjen C.; Wulffraat, Nico M.; Seger, Reinhard; Gungor, Tayfun; Fasth, Anders; Sedlacek, Petr; Neven, Benedicte; Blanche, Stephane; Fischer, Alain; Cavazzana-Calvo, Marina; Landais, Paul (2010): „Transplantation of hematopoietic stem cells and long-term survival for primary immunodeficiencies in Europe. Entering a new century, do we do better?“, *The Journal of allergy and clinical immunology*, Jg. 126, 602-10.e1-11.

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (11.01.2017):

www.iqwig.de - Neugeborenen-Screening auf schwere Immundefekte: Vorteile bei früher Diagnose und Infektionsprophylaxe. Download unter: <https://www.iqwig.de/de/presse/pressemitteilungen/2017/neugeborenen-screening-auf-schwere-immundefekte-vorteile-bei-frueher-diagnose-und-infektionsprophylaxe.7743.html> (Zugriff am 25. März 2018).

Kane, L.; Gennery, A.; Crooks, B.; Flood, T.; Abinun, M.; Cant, A. (2001): Neonatal bone marrow transplantation for severe combined immunodeficiency: *BMJ*

Publishing Group. Download unter:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1721317/> (Zugriff am 11. Mai 2017).

Kaveri, S. V.; Maddur, M. S.; Hegde, P.; Lacroix-Desmazes, S.; Bayry, J. (2011): „Intravenous immunoglobulins in immunodeficiencies: more than mere replacement therapy“, *Clinical and experimental immunology*, 164 Suppl 2, S. 2–5.

Kwan, Antonia; Abraham, Roshini S.; Currier, Robert; Brower, Amy; Andruszewski, Karen; Abbott, Jordan K.; Baker, Mei; Ballow, Mark; Bartoshesky, Louis E.; Bonilla, Francisco A.; Brokopp, Charles; Brooks, Edward; Caggana, Michele; Celestin, Jocelyn; Church, Joseph A.; Comeau, Anne Marie; Connelly, James A.; Cowan, Morton J.; Cunningham-Rundles, Charlotte; Dasu, Trivikram; Dave, Nina; La Morena, Maria T. de; Duffner, Ulrich; Fong, Chin-To; Forbes, Lisa; Freedenberg, Debra; Gelfand, Erwin W.; Hale, Jaime E.; Hanson, I. Celine; Hay, Beverly N.; Hu, Diana; Infante, Anthony; Johnson, Daisy; Kapoor, Neena; Kay, Denise M.; Kohn, Donald B.; Lee, Rachel; Lehman, Heather; Lin, Zhili; Lorey, Fred; Abdel-Mageed, Aly; Manning, Adrienne; McGhee, Sean; Moore, Theodore B.; Naides, Stanley J.; Notarangelo, Luigi D.; Orange, Jordan S.; Pai, Sung-Yun; Porteus, Matthew; Rodriguez, Ray; Romberg, Neil; Routes, John; Ruehle, Mary; Rubenstein, Arye; Saavedra-Matiz, Carlos A.; Scott, Ginger; Scott, Patricia M.; Secord, Elizabeth; Seroogy, Christine; Shearer, William T.; Siegel, Subhadra; Silvers, Stacy K.; Stiehm, E. Richard; Sugerman, Robert W.; Sullivan, John L.; Tanksley, Susan; Tierce, Millard L., 4th.; Verbsky, James; Vogel, Beth; Walker, Rosalyn; Walkovich, Kelly; Walter, Jolan E.; Wasserman, Richard L.; Watson, Michael S.; Weinberg, Geoffrey A.; Weiner, Leonard B.; Wood, Heather; Yates, Anne B.; Puck, Jennifer M.; Bonagura, Vincent R. (2014): „Newborn screening for severe combined immunodeficiency in 11 screening programs in the United States“, *JAMA*, Jg. 312, S. 729–738.

Labor Eveld Essen: Lymphozyten Differenzierung Quelle. Download unter:

<http://www.laborlexikon.de/Lexikon/Infoframe/1/Lymphozyten-Differenzierung.htm>.

Medizinisch Genetisches Zentrum München (2018): X-chromosomale

Agammaglobulinämie (XLA) - MGZ. Download unter: <https://www.mgz->

muenchen.de/erkrankungen/diagnose/x-chromosomale-agammaglobulinaemie-xla.html (Zugriff am 2. April 2018).

Myers, L. A.; Patel D.D.; Puck J. M.; Buckley R. H. (2002): „Hematopoietic stem cell transplantation for severe combined immunodeficiency in the neonatal period leads to superior thymic output and improved survival“, *Blood*, Jg. 99, S. 872–878.

Nennstiel-Ratzel, Uta; Lüders, Anja; Blankenstein, Oliver; Ceglarek, Uta; Ensenaer, Regina; Gramer Gwendolyn et al. (2014): „Nationaler Screeningreport Deutschland 2014“.

Saalmüller, Armin (2006): „New understanding of immunological mechanisms“, *Veterinary microbiology*, Jg. 117, S. 32–38.

Shillitoe, Ben; Gennery, Andrew (2017): „X-Linked Agammaglobulinaemia: Outcomes in the modern era“, *Clinical Immunology*, Jg. 183, S. 54–62.

Smith, C. Edvard; Berglöf, Anna (2016): X-Linked Agammaglobulinemia: University of Washington, Seattle. Download unter: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1453/> (Zugriff am 17. Mai 2017).

Statistisches Bundesamt: Pressemitteilungen Nr. 408 vom 15.11.2017 - Mehr Geburten und weniger Sterbefälle im Jahr 2016 - Statistisches Bundesamt (Destatis). Download unter: https://www.destatis.de/DE/PresseService/Presse/Pressemitteilungen/2017/11/PD17_408_126.html (Zugriff am 25. März 2018).

Statistisches Bundesamt (2018): Staat & Gesellschaft - Gesundheitsausgaben - Statistisches Bundesamt (Destatis). Download unter: <https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/Gesundheitsausgaben/Gesundheitsausgaben.html> (Zugriff am 24. Oktober 2018).

Touzot, Fabien; Moshous, Despina; Creidy, Rita; Neven, Benedicte; Frange, Pierre; Cros, Guilhem; Caccavelli, Laure; Blondeau, Johanna; Magnani, Alessandra; Luby, Jean-Marc; Ternaux, Brigitte; Picard, Capucine; Blanche, Stephane; Fischer, Alain; Hacein-Bey-Abina, Salima; Cavazzana, Marina (2015): „Faster T-cell development following gene therapy compared with haploidentical HSCT in the treatment of SCID-X1“, *Blood*, Jg. 125, S. 3563–3569.

van der Spek, Jet; Groenwold, Rolf H. H.; van der Burg, Mirjam; van Montfrans, Joris M. (2015): „TREC Based Newborn Screening for Severe Combined

Immunodeficiency Disease: A Systematic Review“, *Journal of clinical immunology*, Jg. 35, S. 416–430.