



BEVOLKINGSONDERZOEK AANGEBOREN AANDOENINGEN – SPINALE MUSCULAIRE ATROFIE

www.aangeborenaandoeningen.be

6.07.2023

AGENTSCHAP
ZORG &
GEZONDHEID



Inleiding

Bevolkingsonderzoek Aangeboren aandoeningen

Alle ouders van pasgeboren baby's in Vlaanderen kunnen op een bloedstaal van hun pasgeboren baby een aantal aangeboren aandoeningen laten opsporen dankzij het Vlaams Bevolkingsonderzoek Aangeboren aandoeningen.

Dit bevolkingsonderzoek is ook bekend als de ‘neonatale screening’ of ‘hielprik’. Het is herkenbaar aan volgend logo:



Het bevolkingsonderzoek heeft tot doel een aantal ziekten op te sporen die al voor de geboorte aanwezig zijn, maar vlak na de geboorte nog niet klinisch zijn vast te stellen. Het onderzoek is niet verplicht voor de ouders, maar wordt sterk aanbevolen. De meeste ziekten die worden opgespoord zijn zeldzaam en hebben vaak heel ernstige gevolgen. Door deelname aan dit bevolkingsonderzoek is het mogelijk deze ziekten zodanig vroeg op te sporen dat er tijdig een behandeling kan worden gestart. Zo kunnen ernstige handicaps of letsels voorkomen worden of kan het progressief ziekteproces afgeremd worden.

De organisatie, procedures, afspraken voor opsporen van die aandoeningen zijn beschreven in het algemene draaiboek Bevolkingsonderzoek Aangeboren aandoeningen. Meer informatie is ook beschreven op www.aangeborenaandoeningen.be.

Sinds 1 december 2022 wordt ook spinale musculaire atrofie (SMA) in het bevolkingsonderzoek Aangeboren aandoeningen opgespoord.

Waarom spinale musculaire atrofie neonataal opsporen?

Spinale Musculaire Atrofie (SMA) is een erfelijke zeldzame ziekte en (indien onbehandeld) de meest voorkomende genetische oorzaak van sterfte op zuigelingenleeftijd. In de literatuur wordt de incidentie op 1/10.000 pasgeborenen geschat. Deze incidentie is sterk afhankelijk van de etnische achtergrond (cijfers tussen 7,5 en 17,8 per 100.000 pasgeborenen in Europa). SMA treft de motorneuronen in het ruggenmerg, resulterend in progressieve spieratrofie en spierzwakte t.h.v. de romp en de ledematen, inclusief toenemende slikstoornissen en ademhalingsproblemen.

Vroeger was er geen behandeling die het verloop van de ziekte ten gronde kon wijzigen, maar sinds enkele jaren zijn er verschillende behandelingen beschikbaar. Hoe sneller deze behandelingen gestart kunnen worden, hoe beter het optreden van spierzwakte en verlamming vermeden kan worden. Diagnose vóór de leeftijd van 5 weken is doorgaans mogelijk door alle levende pasgeborenen neonatale opsporing aan te bieden op het bloedstaal dat wordt afgenomen in het huidige screeningsprogramma, op voorwaarde dat bloedstalen ten laatste 5 dagen na staalafname ontvangen worden door de screeningscentra.

Om de behandeling bij baby's met SMA zo snel mogelijk te kunnen starten, wordt SMA dus voortaan vroegtijdig opgespoord via de neonatale screening in Vlaanderen.



Over dit draaiboek

Het draaiboek 'Spinale musculaire atrofie' is een werkinstrument voor alle betrokken actoren in het Bevolkingsonderzoek SMA (spinale musculaire atrofie) bij pasgeborenen.

Het draaiboek heeft tot doel te informeren en het bevolkingsonderzoek te standaardiseren. Daartoe worden in de volgende hoofdstukken procedures en afspraken, specifiek voor neonataal opsporen van SMA beschreven:

Hoofdstuk 1. De doelgroep en de betrokken actoren in het bevolkingsonderzoek

De doelgroep van, en de verschillende actoren in het bevolkingsonderzoek, worden kort voorgesteld, m.i.v. hun voornaamste taken.

Hoofdstuk 2. Neonataal opsporen van SMA

In dit hoofdstuk wordt eerst het ziektebeeld van spinale musculaire atrofie bondig beschreven en vervolgens de opsporingstest.

Hoofdstuk 3. De opvolging na een afwijkend screeningsresultaat

De opvolging na een afwijkend screeningsresultaat is strikt genomen geen onderdeel van het Bevolkingsonderzoek Spinale Musculaire Atrofie. De kwaliteit van die opvolging (diagnose en behandeling) na afwijkend screeningsresultaat valt onder de verantwoordelijkheid van de Neuromusculaire Referentiecentra. Toch kan een Vlaams bevolkingsonderzoek niet georganiseerd worden zonder zeker te zijn dat opvolging kan gegarandeerd worden en hierover feedback te ontvangen. In dit hoofdstuk wordt op dit aspect verder ingegaan en een overzicht gegeven van Neuromusculaire Referentiecentra.

Dit draaiboek wordt gepubliceerd op www.aangeborenaandoeningen.be. Ook andere draaiboeken, zoals het algemene draaiboek 'Bevolkingsonderzoek Aangeboren aandoeningen' of het draaiboek voor vroedvrouwen, zijn daar beschikbaar.

Omdat de organisatie van een bevolkingsonderzoek een dynamisch gegeven is, worden alle draaiboeken regelmatig aangepast en verder aangevuld.

Het draaiboek en de bijlagen zijn met zorg samengesteld. Toch kunnen fouten of onvolledigheden voorkomen. Opmerkingen en vragen vanwege de lezer worden zeer gewaardeerd en kunnen per mail bezorgd worden aan preventiegezondheidszorg@vlaanderen.be.

////////////////////////////////////

Afkortingen

SMA:	Spinale Musculaire Atrofie
NMRC:	Neuromusculair Referentie Centrum
CME:	Centrum Menselijke Erfelijkheid
LIMS:	Laboratory Information Management System
PCR:	Polymerase Chain Reaction
qPCR:	quantitative Polymerase Chain Reaction
MLPA:	Multiplex Ligation-Dependent Probe Amplification
SMN:	Survival Motor Neuron
BOZ:	beste ondersteunende zorg
ZMFT:	ziekte-modificerende farmacologische therapieën

Inhoudsopgave

1	Doelgroep en betrokken actoren.....	5
1.1	De doelgroep	5
1.2	Actoren in het bevolkingsonderzoek	5
2	Neonataal opsporen van SMA	8
2.1	Korte beschrijving van SMA	8
2.2	Opsporingsmethode bevolkingsonderzoek SMA bij pasgeborenen	13
3	Opvolging na afwijkend screeningsresultaat	16
3.1	Resultaatsmededeling: gerichte doorverwijzing naar neuromusculaire centra	16
3.2	Diagnose: MLPA	16
3.3	Verdere opvolging en behandeling.....	17
3.4	Feedback over diagnose en behandeling aan screeningscentrum	20
4	Monitoring en Evaluatie	21
4.1	Argumenten voor nauwkeurige opvolging na start van neonatale screening	21
4.2	Neonataal opsporen van SMA: doelstellingen.....	21
5	Bijlagen	23
5.1	Standaardbrief resultaatsmededeling na afwijkend resultaat voor SMA	23
5.2	Terugkoppelingsformulier naar screeningscentra na positieve screening SMA	25

////////////////////////////////////

1 Doelgroep en betrokken actoren

1.1 DE DOELGROEP

Omdat de opsporing gebeurt bij pasgeborenen (die zelf niet kunnen beslissen over deelname aan het bevolkingsonderzoek) wordt een onderscheid gemaakt tussen de doelgroep voor screening, de Vlaamse pasgeborenen, en de doelgroep voor informeren, namelijk de (toekomstige) ouders en betrokken actoren in het bevolkingsonderzoek.

De doelgroep voor screening bestaat uit alle Vlaamse pasgeborenen, zowel kinderen die geboren worden in een materniteit (al dan niet poliklinisch) als kinderen die thuis geboren worden:

- pasgeborenen die op het moment van de screening verblijven in een kraamafdeling of dienst neonatologie in het Vlaamse gewest of in een uni-communautair ziekenhuis in het tweetalig gebied Brussel-Hoofdstad (wat moet blijken uit de werking, de interne beheersstructuur en de taalkundige inrichting);
- pasgeborenen die op het moment van de screening niet verblijven in een kraamafdeling of dienst neonatologie, maar wel gevolgd worden door een individuele zorgaanbieder, werkzaam in het Vlaamse gewest of werkzaam in het tweetalig gebied Brussel-Hoofdstad, voor zover de individuele zorgaanbieder op vrijwillige basis is toegetreten tot een verband dat zelf georganiseerd is op een zodanige wijze dat blijk gegeven wordt van een band met de Vlaamse Gemeenschap. In geval van poliklinische bevalling is het belangrijk dat actoren elkaar goed op de hoogte houden. Wie in dat geval wat moet doen, is beschreven in de ‘procedure poliklinische bevallingen’ (zie punt 4.4.2 in het algemeen draaiboek of www.aangeborenaandoeningen.be).

Om in aanmerking te komen voor deelname aan het bevolkingsonderzoek is dus niet de woonplaats van belang, maar de locatie van de zorgverlenende instantie waarop op dat moment een beroep wordt gedaan.

De doelgroep voor informeren bestaat uit alle (toekomstige) ouders van de doelgroep voor screening, maar ook alle betrokken actoren moeten voldoende en juist geïnformeerd zijn. Het luik informeren is uitgebreid beschreven in het algemeen draaiboek 'Bevolkingsonderzoek Aangeboren aandoeningen'.

1.2 ACTOREN IN HET BEVOLKINGSONDERZOEK

Vlaamse overheid: de Vlaamse overheid coördineert het bevolkingsonderzoek, neemt de beleidsbeslissingen en bewaakt de kwaliteit.

Vlaamse werkgroep Aangeboren aandoeningen: deze werkgroep volgt het bevolkingsonderzoek op en geeft advies over verschillende aspecten ervan. De leden signaleren problemen op het veld, en zoeken mee naar oplossingen.

////////////////////////////////////

Screeningscentrum: Sinds 1 januari 2012 zijn er twee screeningscentra erkend als organisaties met terreinwerking door de Vlaamse Gemeenschap voor de ondersteuning en uitvoering van het Bevolkingsonderzoek Aangeboren aandoeningen:

- het Centrum Antwerpen voor Bevolkingsonderzoek naar Aangeboren Aandoeningen (CBAA, UZA);
- het Vlaams Centrum Brussel voor opsporing van aangeboren Metabole Aandoeningen (VCBMA).

Zij hebben in de neonatale screening naar spinale musculaire atrofie meerdere opdrachten (zie ook draaiboek Bevolkingsonderzoek Aangeboren aandoeningen). Samengevat:

- verstrekken van informatie aan alle actoren binnen het bevolkingsonderzoek (vroedvrouwen, huisartsen, kinderartsen, verloskundigen, Kind en Gezin) en aan de (toekomstige) ouders;
- bewaken en bevorderen van de kwaliteit van staalafname;
- prepareren van de bloedstalen voor DNA analyse door de Centra voor Menselijke Erfelijkheid
- systematisch registreren van de screeningsresultaten;
- informeren van de (behandelend) arts over gepaste doorverwijzing en opvolging bij afwijkend screeningsresultaat. Afhankelijk van de expertise van de verantwoordelijke van het screeningscentrum kan deze taak uitgevoerd worden door een neuromusculaire arts met de nodige expertise binnen het eigen centrum die daarvoor wordt aangeduid door de verantwoordelijke van het screeningscentrum.

Samenwerking tussen beide screeningscentra onderling en met alle betrokken actoren is essentieel. De beide screeningscentra staan, samen met de Vlaamse werkgroep Aangeboren aandoeningen en het Agentschap Zorg en Gezondheid, ook in voor de coördinatie van het bevolkingsonderzoek.

De screeningcentra hebben een vast werkingsgebied. Afhankelijk van de vestigingsplaats van de materniteit (of het adres van de ouders bij thuisbevallingen), wordt het bloedkaartje naar één van de twee screeningscentra gestuurd voor de analyse.

De **contactgegevens** van de screeningscentra (organisaties met terreinwerking) zijn:

CBAA, UZA

Verantwoordelijke: Prof. Dr. François EYSKENS

~~Wilrijkstraat 10~~ **Drie Eikenstraat 655**

2650 Edegem

T secretariaat: 03 821 36 42

T Labo: 03 821 36 46 82

Gsm: 0473 48 41 68

F: 03 825 11 48

E: cbaa@uza.be of francois.eyskens@uza.be

VCBMA

Verantwoordelijke: Dr. Luc REGAL

Laarbeeklaan 101

1090 Brussel

T secretariaat: 02 474 92 80

T labo: 02 477 25 81

Gsm: 0478 46 29 77

F: 02 477 25 63

E: neonatalescreening@uzbrussel.be of luc.regal@uzbrussel.be

Centrum Menselijke erfelijkheid (CME) of genetisch centrum: Er zijn in totaal 4 door Vlaanderen erkende genetische centra. In het bevolkingsonderzoek naar spinale musculaire atrofie staan 2 centra
////////////////////////////////////

Diagnostiek

Momenteel wordt de diagnose van SMA meestal gesteld naar aanleiding van klinische symptomen zoals hypotonie, motorische ontwikkelingsvertraging of achteruitgang in motorische vaardigheden op basis van spierzwakte.

De diagnose wordt genetisch bevestigd. Soms wordt er voorafgaand een EMG (elektromyografie, waarbij de elektrische activiteit van spieren en zenuwen wordt onderzocht) uitgevoerd.

Behandeling en opvolging

De behandeling van SMA bestaat uit regelmatige en nauwkeurige opvolging door een gespecialiseerd multidisciplinair team in een NMRC waarbij de beste ondersteunende zorg (BOZ) wordt aangeboden op vlak van motorische en respiratoire functie, met tevens aandacht voor sociale, psychologische en nutritionele aspecten.

Daarnaast zijn er in België momenteel 3 ziekte-modificerende farmacologische therapieën (ZMFT) op de markt: nusinersen (Spinraza®), onasemnogene abeparvovec (Zolgensma®) en risdiplam (Evrysdi®) (zie ook punt 3.3).

Argumenten voor bevolkingsonderzoek

Neonataal opsporen van SMA: gezondheidswinst

De leeftijd bij diagnose op basis van klinische kenmerken is afhankelijk van het type SMA, en wordt pas gesteld op het moment dat al veel motorneuronen afgestorven zijn. In de literatuur^[3] rapporteert men een vertraging van klinische diagnose van

- 3,6 maanden voor SMA Type 1;
- 14.3 maanden voor SMA Type 2;
- 43.6 maanden voor SMA Type 3.

Diagnose vóór de leeftijd van 5 weken is mogelijk door alle levende pasgeborenen neonatale opsporing aan te bieden op het bloedstaal dat wordt afgenomen in het huidige screeningsprogramma, op voorwaarde dat bloedstalen ten laatste 5 dagen na staalafname ontvangen worden door de screeningscentra (zie ook stroomdiagram onder 2.2).

Vroeg behandelen van pasgeborenen met SMA beperkt het afsterven van motorneuronen **in sterke mate**. Afsterven van motorneuronen kan niet volledig voorkomen worden, aangezien dit proces soms ook vóór de geboorte start.

Neonataal opsporen van SMA: vroege diagnose en behandeling^[4]:

In punt 3.3. is een gedetailleerde beschrijving van behandelingen opgenomen.

Vroege behandeling met nusinersen (Spinraza®):

Gezondheidswinst bij presymptomatische behandeling (vóór de leeftijd van 6 weken) werd beschreven tot een maximale leeftijd van 58 maanden (mediaan ongeveer 3 jaar) en is erg gunstig:

- SMA met 2 kopieën *SMN2*: van prognose overlijden (of continu ventilator-afhankelijk) vóór 2 jaar naar ongeveer 50% normale ontwikkeling en 50% variabele problemen (trager bereiken van motorische mijlpalen, soms ook sondevoeding en soms gedeeltelijke afhankelijkheid van ventilatie) maar blijvende vooruitgang
- SMA met 3 kopieën *SMN2*: normale motorische ontwikkeling in plaats van progressieve handicap en jongvolwassen overlijden

Gegevens van de open-label extensiestudie SHINE (behandeling van symptomatische patiënten) tonen blijvend voordeel op 5 jaar.

////////////////////////////////////

////////////////////////////////////

Vroege behandeling met onasemnogene abeparvovec-xioi (Zolgensma®):

Gezondheidswinst bij presymptomatische behandeling (vóór de leeftijd van 6 weken) werd beschreven bij:

- SMA met 2 kopieën *SMN2* tot een maximale leeftijd van 18 maanden: ongeveer 50% normale motorische ontwikkeling. Bij andere helft trager bereiken motorische mijlpalen, maar zonder nood aan sondevoeding of respiratoire ondersteuning in tegenstelling tot overlijden of continu ventilatorafhankelijk met ernstige motorische handicap zonder behandeling.
- SMA met 3 kopieën *SMN2* tot een maximale leeftijd van 24 maanden: normale ontwikkeling zonder nood aan sondevoeding of respiratoire ondersteuning in plaats van progressieve handicap en jongvolwassen overlijden.

Vroege behandeling met risdiplam (Evrysdi®):

Presymptomatische klinische studie (Rainbowfish) is lopende. Preliminare data waren gunstig.

Momenteel worden in België volgende behandelingen volgens bepaalde terugbetalingscriteria terugbetaald:

- Spinraza® (nusinersen)
- Zolgensma® (onasemnogene abeparvovec)
- Evrysdi® (risdiplam)

Vroege diagnose van SMA met ≥ 4 kopieën SMN2:

Dit maakt (minstens) nauwkeurige monitoring mogelijk zodat vroege behandeling bij prille symptomen kan gestart worden (zie ook punt 3.3).

Vroege diagnose maakt ook genetische counseling voor volgende zwangerschappen en voor familieleden mogelijk.

////////////////////////////////////

Referenties

- [1] Ingrid E C Verhaart, Agata Robertson, Ian J Wilson, Annemieke Aartsma-Rus, Shona Cameron, Cynthia C Jones, Suzanne F Cook, Hanns Lochmüller. Prevalence, incidence and carrier frequency of 5q-linked spinal muscular atrophy - a literature review. *Orphanet J Rare Dis* . 2017 Jul 4;12(1):124.
- [2] Calucho M, Bernal S, Alías L, et al. . Correlation between SMA type and *SMN2* copy number revisited: an analysis of 625 unrelated Spanish patients and a compilation of 2834 reported cases. *Neuromuscul Disord* 2018;28:208–215.
- [3] [Delay in Diagnosis of Spinal Muscular Atrophy: A Systematic Literature Review](#). Lin CW, Kalb SJ, Yeh WS. *Lin CW, et al. Pediatr Neurol*. 2015 Oct;53(4):293-300. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2015.06.002. Epub 2015 Jun 10. *Pediatr Neurol*. 2015. PMID: 26260993).
- [4] Efficacy and safety of Nusinersen in infants with presymptomatic spinal muscular atrophy (SMA): interim results from the NURTURE study. Bertini E. et al. *Eur J Paediatr Neurol* 2017;21:e14
- Nusinersen Effect in Infants Who Initiate Treatment in a Presymptomatic Stage of SMA: NURTURE Results. Presented at Cure SMA Annual Conference, 2020. Swoboda KJ, et al.
- Single-dose gene-replacement therapy for spinal muscular atrophy. Mendell et al. *N Engl J Med* 2017;377:1713–22.
- Poster presentatie 2021 Muscular Dystrophy Association Virtual Clinical & Scientific Conference, March 15-18, 2021. Strauss et al. Onasemnogene Apeparvovec Gene Therapy in Presymptomatic Spinal Muscular Atrophy (SMA): SPR1NT Study Update in Children with Two Copies of *SMN2*
- Poster presentatie 2021 Muscular Dystrophy Association Virtual Clinical & Scientific Conference, March 15-18, 2021. Strauss et al. Onasemnogene Apeparvovec Gene Therapy in Presymptomatic Spinal Muscular Atrophy (SMA): SPR1NT Study Update in Children with Three Copies of *SMN2*
- *The Evidence-based Review Group. Evidence-Based Review of Newborn Screening for Spinal Muscular Atrophy (SMA): Final Report (v5.2). Prepared for: Maternal and Child Health Bureau. 2018. Available online: <https://www.hrsa.gov/sites/default/files/hrsa/advisory-committees/heritable-disorders/reports-recommendations/sma-final-report.pdf>*
- Boemer et al 2019: <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2019.02.003>

////////////////////////////////////

Rapportering

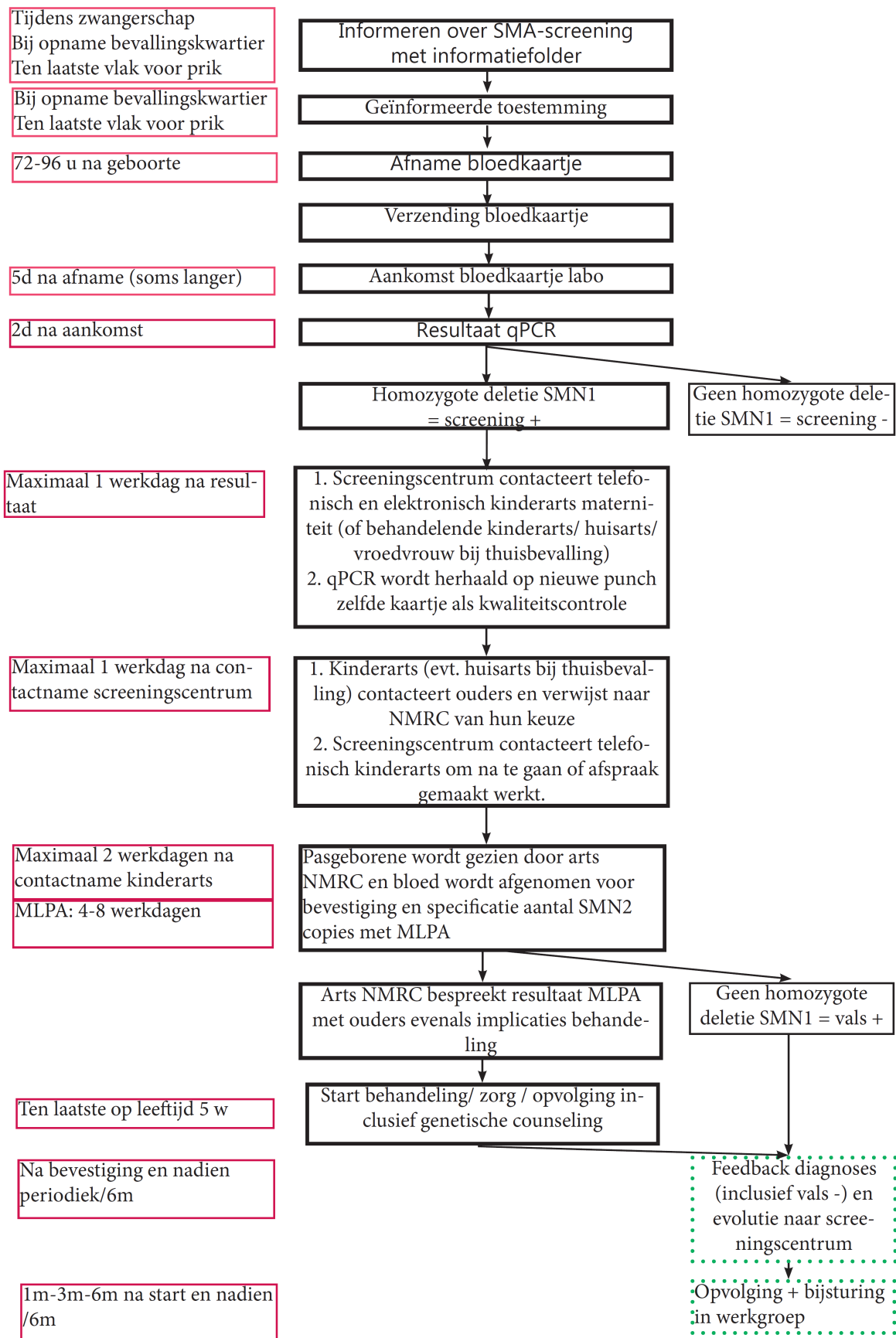
Er wordt gerapporteerd over de aan-/afwezigheid van een homozygote deletie van exon 7 in *SMN1*. De rapporteringsprocedure is vastgelegd in de overeenkomst tussen het neonataal screeningslaboratorium en het genetisch centrum. Het resultaat is gericht aan het betrokken screeningscentrum (niet aan de behandelend arts), voorzien van de 2 identificaties (het labonummer en de geboortedatum van het kind). De resultaten worden na medische validatie en binnen de 4 werkdagen bezorgd aan het betrokken screeningscentrum, het Centrum Antwerpen voor Bevolkingsonderzoek naar Aangeboren Aandoeningen (CBAA) en het Vlaams Centrum Brussel voor opsporing van aangeboren Metabole Aandoeningen (VCBMA).

Het genetisch laboratorium registreert de activiteiten en wisselt informatie uit met de betrokken organisaties met het oog op de operationalisering en evaluatie van het screeningsprogramma. Het screeningscentrum wordt onmiddellijk verwittigd per telefoon en/of e-mail als de doorlooptijd niet gehaald wordt voor een staal. Het screeningscentrum houdt de gegevens m.b.t. prestatie bij in het kader van de kwaliteitsopvolging van het bevolkingsonderzoek.

De rapportering aan de behandelend arts gebeurt door het screeningslabo met als bijlage een lijst van de NMRC's waarnaar verwezen wordt voor verdere diagnostiek en behandeling.

////////////////////////////////////

Flowchart bevolkingsonderzoek SMA



Aandachtspunt: Puntmutaties zullen niet worden opgepikt met de screening; kinderartsen moeten hierover goed geïnformeerd worden.

3 Opvolging na afwijkend screeningsresultaat

3.1 RESULTAATSMEDEDELING: GERICHTE DOORVERWIJZING NAAR NEUROMUSCULAIRE CENTRA

Bij een afwijkend screeningsresultaat wordt de behandelend arts van het kind op de hoogte gebracht via telefoon en een standaardbrief (e-mail), waarbij duidelijk de nadruk wordt gelegd op de urgentie. Deze arts contacteert onmiddellijk een NMRC voor een afspraak binnen 1-2 werkdagen (maximaal streven naar een afspraak op de dag na het bekend maken van het screeningsresultaat) bij een kinderneuroloog met expertise in SMA. Tijdens die consultatie gebeurt de bloedafname voor een bevestigend MLPA onderzoek (kind + beide ouders). Daags nadat het afwijkend screeningsresultaat werd meegedeeld aan de behandelend arts, contacteert het screeningscentrum opnieuw de behandelend arts om na te vragen of een afspraak in het NMRC werd vastgelegd.

3.2 DIAGNOSE: MLPA

Na een afwijkend screeningsresultaat gebeurt de uiteindelijke diagnose door **MLPA** (multiplex ligation-dependent probe amplification). Aan de hand van deze genetische test wordt het aantal kopieën *SMN1* en *SMN2* bepaald.

Deze test is de gouden standaard en gebeurt in één van de 4 Vlaamse erkende genetisch centra na consultatie in een erkend neuromusculair referentiecentrum (NMRC). Er zijn in Vlaanderen 4 NMRC's.

Er zijn verschillende soorten SMA MLPA kits. In het kader van de kwaliteitscontrole moeten er duidelijke afspraken gemaakt worden over de meest geschikte MLPA na afwijkend screeningsresultaat. De aangewezen MLPA kit om diagnostisch het aantal *SMN1* en *SMN2* kopieën te bepalen op een bloedstaal is de SALSA MLPA Probemix P021(-B1) SMA (MRC Holland).

Doorlooptijd voor uitvoeren MLPA bedraagt minimaal 4 en maximaal 8 werkdagen (zie stroomdiagram). Duidelijk markeren van prioritaire analyse op de aanvraag is noodzakelijk.

- dag 1: DNA-extractie
- dag 2 en dag 3: MLPA (2 aaneensluitende werkdagen)
- dag 4: resultaat beschikbaar
- marge van 4 werkdagen extra is nodig in geval van twijfel over het aantal *SMN2* kopieën of falen van ingeval bloedstaal toekomt op vrijdag

In het kader van kwaliteitsopvolging van het bevolkingsonderzoek moeten afspraken gemaakt worden over wie het post-analytische traject controleert. Gegevens over performante diagnose en opvolging moeten ter beschikking staan van de organisaties met terreinwerking die instaan voor kwaliteitsbewaking in het Bevolkingsonderzoek Aangeboren aandoeningen.

De NMRC's moeten garant kunnen staan voor snelle opvolging na een afwijkend screeningsresultaat: een consultatie moet binnen 1-2 werkdagen (maximaal streven naar afspraak op de dag na het bekend raken van het screeningsresultaat) kunnen plaatsvinden.

////////////////////////////////////

Asymptomatische broers en zussen van een kind met diagnose van SMA worden, conform de Europese Aanbeveling van de European Society of Human Genetics (ESHG), niet getest op dragerschap voor de leeftijd van 18 jaar. (Genetic testing in asymptomatic minors: recommendations of the European Society of Human genetics. *European Journal of Human Genetics* (2009) 17, 720–721; doi:10.1038/ejhg.2009.26; published online 11 March 2009).

Referenties

- Treatment Algorithm for Infants Diagnosed with Spinal Muscular Atrophy through Newborn Screening. Glascock J. et al. *Journal of Neuromuscular Disorders*. 2018;5(2):145-158.
- Revised Recommendations for the Treatment of Infants Diagnosed with Spinal Muscular Atrophy Via Newborn Screening Who Have 4 Copies of *SMN2*. Glascock J. et al. *Journal of Neuromuscular Disorders*. 2020;7(2):97–100.
- Muscle strength and motor function throughout life in a cross-sectional cohort of 180 patients with spinal muscular atrophy types 1c-4. *European Journal of Neurology*. 2018;25:512–8.
- Correlation between SMA type and *SMN2* copy number revisited: An analysis of 625 unrelated Spanish patients and a compilation of 2834 reported cases. Calucho M. et al. *Neuromuscular disorders*. 2018;28:208–15.
- Practical guidelines to manage discordant situations of *SMN2* copy number in patients with spinal muscular atrophy. Cusco I. et al. *Neurol Genet* 2020;6(6)e530.
- Infants diagnosed with spinal muscular atrophy and 4 *SMN2* copies through newborn screening: opportunity or burden? Müller-Felber W. et al. *Journal of Neuromuscular Disorders*. 2020;7:109–117
- Spinal muscular atrophy: in the challenge lies a solution. Wirth B. et al. *Trends in Neurosciences*. 2020
- Very severe spinal muscular atrophy (SMA type 0): an expanding clinical phenotype. Dubowitz. *Eur J Paediatr Neurol*. 1999;3(2):49-51
- Time is motor neuron: therapeutic window and its correlation with pathogenetic mechanisms in spinal muscular atrophy. Govoni A. et al. *Mol Neurobiol* 2018:1–12.
- European consensus statement on gene replacement therapy for spinal muscular atrophy. Kirschner et al. *Eur J Paediatr Neurol*. 2020 Sep;28:38-43.
- One year of newborn screening for SMA results of a German pilot project. Vill et al. *J Neuromusc Dis* 2019;6:503-515.
- The implementation for newborn screening for spinal muscular atrophy: the Australian experience. Kariyawasam et al. *Genet Med*. 2020 Mar;22(3):557-565

3.4 FEEDBACK OVER DIAGNOSE EN BEHANDELING AAN SCREENINGSCENTRUM

Er zal steeds een SMA screeningsformulier met een aantal gegevens ingevuld worden voor terugkoppeling naar de screeningscentra bij bevestiging of niet-bevestiging van de diagnose van SMA door MLPA en de verdere opvolging, en behandeling, binnen een NMRC van keuze (zie bijlage 5.2)

Wanneer een diagnose van SMA wordt gesteld bij een kind geboren in Vlaanderen bij wie geen afwijkend resultaat was vastgesteld bij de screening - vals negatief resultaat, dan wordt er een SMA-screeningsformulier ingevuld met de expliciete vermelding “gemist bij de neonatale screening” doorgestuurd naar het betrokken screeningscentrum waarbij dit als een klacht wordt opgenomen in het kwaliteitssysteem: onderzoek wordt ingezet wat er bij de screening is misgelopen en corrigerende maatregelen worden genomen om herhaling te voorkomen. Dit wordt gemeld aan het Agentschap Z&G en de Technische werkgroep SMA (zie eveneens onder punt 4. Monitoring en Evaluatie).

////////////////////////////////////

4.1 ARGUMENTEN VOOR NAUWKEURIGE OPVOLGING NA START VAN NEONATALE SCREENING

Wanneer een patiënt bij de screening gemist wordt, omwille van een vals negatief resultaat, zal de diagnose later op klinische basis moeten gesteld worden. Het is belangrijk dat alle zorgverstrekkers er zich van bewust zijn dat patiënten in een screeningsprogramma kunnen worden gemist. Alertheid voor deze ziekte op basis van klinische diagnose blijft noodzakelijk.

- sensitiviteit >95%: SMA wordt in 95-98% van de gevallen veroorzaakt door een homozygote deletie van het *SMN1* gen. In de andere gevallen is de patiënt samengesteld heterozygoot voor een *SMN1* deletie en een puntmutatie, of heel zeldzaam voor 2 puntmutaties. Het aandeel vals-negatieven is afhankelijk van de populatie en varieert tussen 5 % (Wallonië) en 1% (pilootstudie in Nederland); 5% is de hoogste schatting voor Vlaanderen.
- positief predictieve waarde: het aantonen van de afwezigheid van beide *SMN1* kopieën wordt beschouwd als een betrouwbare test voor de moleculaire diagnose van SMA (klinische sensitiviteit ~95-98 %), niettegenstaande ongeveer 2-5 % van de patiënten met SMA andere types *SMN1* mutaties vertonen en niet gedetecteerd zullen worden met de ‘homozygote deletie testing’. De positief-predictieve waarde van geïmplementeerde SMA screeningsmethodes is zeer hoog (> 99%)^[3]. Zeer zeldzaam (3-tal maal beschreven wereldwijd) kan er een onschadelijk polymorfisme voorkomen bij dragers waardoor het qPCR resultaat foutief wijst op een homozygote deletie. Bij MLPA blijkt dan dat het niet om een patiënt gaat, maar om een drager (Katrien Storms, validatiestudie SMA Vlaanderen).

////////////////////////////////////

5 Bijlagen

5.1 STANDAARDBRIEF RESULTAATSMEDEDELING NA AFWIJKEND RESULTAAT VOOR SMA

Informatie in standaardbrief positieve screening SMA

Datum Naam pasgeborene Nummer screeningskaartje

“Geachte collega,

De neonatale screening voor SMA (spinale spieratrofie) bij uw patiënt (*naam patiënt*), geboren op (*geboortedatum*), was afwijkend. De screening toonde een deletie aan in beide kopieën van het *SMN1* gen.

SMA is een neuromusculaire ziekte die de motorneuronen in het ruggenmerg aantast. Dit resulteert zonder behandeling in progressieve spieratrofie en spierzwakte t.h.v. de romp en de ledematen, inclusief toenemende slikstoornissen en ademhalingsproblemen. Er bestaan verschillende types naargelang de beginleeftijd en de snelheid van evolutie van de symptomen. Om te bepalen over welk type het gaat is bijkomend onderzoek nodig. Er zijn in België verschillende efficiënte behandelingen beschikbaar voor SMA. **Voor al deze behandelingen is het zeer cruciaal dat ze in de eerste levensweken opgestart kunnen worden.**

Daarom is het belangrijk dat u na deze afwijkende neonatale screening voor SMA de ouders met hun kindje **onmiddellijk** verwijst naar een erkend neuromusculair referentiecentrum (zie onderstaande lijst met contactgegevens) voor het urgent uitvoeren van een bevestigend genetisch onderzoek en instellen van de behandeling. Gelieve deze brief te bezorgen aan het neuromusculair referentiecentrum waar de ouders zich met hun kindje zullen aanmelden.

Lijst van erkende neuromusculaire referentiecentra in Vlaanderen

Vlaamse Centra (telkens telefoon secretariaat/contact, coördinerende arts, website)

- UZA

Secretariaat NMRC kinderen: 03/821 4511 of 03/821 3420

E-mail: kinderneurologie@UZA.be

Coördinerend arts: Dr. Diane Beysen

- UZ Brussel

Secretariaat NMRC kinderen: 02/477.56.95

Email: NMRCKids@uzbrussel.be

////////////////////////////////////

5.2 TERUGKOPPELINGSFORMULIER NAAR SCREENINGSCENTRA NA POSITIEVE SCREENING SMA

Opsporing van spinomusculaire atrofie (SMA) bij pasgeborenen

Terugkoppelingsdocument naar screeningcentra na positieve screening voor SMA

Gegevens pasgeborene	
Naam	
Voornaam	
Geboortedatum	
Geboorteplaats	
Kraamafdeling	

Gegevens in te brengen door het neonatale screeningscentrum

Identificatie screeningscentrum	Kies		
Datum staalname bloedkaart		Leeftijd pasgeborene	n.v.t.
Datum ontvangen in labo		Leeftijd pasgeborene	n.v.t.
Datum resultaat qPCR		Leeftijd pasgeborene	n.v.t.
Datum melding aan kinderarts		Leeftijd pasgeborene	n.v.t.

Gegevens in te brengen door Neuromusculair referentiecentrum (NMRC)

Identificatie NMRC		Kies	
Datum aanmelding bij NMRC		Leeftijd pasgeborene	n.v.t.
Datum 1e consultatie NMRC		Leeftijd pasgeborene	n.v.t.
Klinische bevindingen bij eerste consultatie NMRC			
☐ normale bevindingen	☐ Hypotoon	☐ Areflexie	☐ Ademhalingsproblemen
Genetische bevestiging diagnose			
MLPA aangevraagd	☐ Ja		☐ Neen
Datum resultaat MLPA		Leeftijd pasgeborene	n.v.t.
Resultaat MLPA	Kies		
Behandeling	Kies		
Indien geen behandeling: reden	☐ ≥4 kopieën SMN2		☐ al ernstige sympt.
	☐ geen terugbetaling	☐ loss of FU	☐ andere:
Datum start behandeling		Leeftijd pasgeborene	n.v.t.
Klinische bevindingen bij start behandeling			
☐ normale bevindingen	☐ Hypotoon	☐ Areflexie	☐ Ademhalingsproblemen

Print

Opslaan

Reset

////////////////////////////////////