

**Vlaamse werkgroep Bevolkingsonderzoek
ADVIES nr. 21-09**

Betreft: advies aan de Vlaamse minister, bevoegd voor het gezondheidsbeleid, over neonataal opsporen van spinale spieratrofie (SMA of Spinale Musculaire Atrofie) op basis van de aanvraag voor toestemming bevolkingsonderzoek naar SMA.

Inleiding

Voor bevolkingsonderzoek op initiatief of voorstel van derden, zoals bepaald in het besluit van de Vlaamse Regering van 12 december 2008 betreffende bevolkingsonderzoek in het kader van ziektepreventie¹ (verder het besluit over bevolkingsonderzoek te noemen), is een toestemming van de Vlaamse minister bevoegd voor Volksgezondheid vereist. De minister baseert zich bij zijn beslissing over die toestemming op een advies van de Vlaamse werkgroep Bevolkingsonderzoek. Als de Vlaamse minister voor Volksgezondheid zelf een bevolkingsonderzoek organiseert of wijzigt namens de Vlaamse Regering, is voorafgaand een advies van de werkgroep Bevolkingsonderzoek vereist.

Procedure adviesverlening

De procedure om tot een geldig advies te komen is beschreven in het besluit over bevolkingsonderzoek en het huishoudelijk reglement van de werkgroep.

Situering

Het Bevolkingsonderzoek naar aangeboren aandoeningen bij pasgeborenen via een bloedstaal (ook gekend als neonatale screening of hielprik en in wat volgt Bevolkingsonderzoek Aangeboren aandoeningen genoemd) is een Bevolkingsonderzoek namens de Vlaamse Regering. In dit bevolkingsonderzoek worden in een gedroogd bloedstaal, afgenomen bij alle pasgeborenen, 12 (zeldzame) aangeboren aandoeningen opgespoord. Meer informatie is te vinden in het draaiboek over het bevolkingsonderzoek en op www.aangeborenaandoeningen.be.

Op basis van een procedure om prioriteiten te stellen bij uitbreiding van het Bevolkingsonderzoek Aangeboren aandoeningen ([advies 2021-04](#)) heeft de minister van Volksgezondheid aangekondigd het Bevolkingsonderzoek Aangeboren aandoeningen uit te breiden met 7 ziekten, gefaseerd in 2022-2023, in functie van organisatorische haalbaarheid:

- voorjaar 2022: tyrosinemie type 1, CPT1-deficiëntie, tyrosinemie type 2;
- zomer 2022: spinale spieratrofie (SMA)
- voorjaar 2023: SCID, homocystinurie, holocarboxylase synthetase deficiëntie.

¹ [Besluit van de Vlaamse Regering van 12 december 2008 betreffende bevolkingsonderzoek in het kader van ziektepreventie - Zorg en Gezondheid \(zorg-en-gezondheid.be\)](#)

Het concrete organisatiemodel voor elk van deze ziekten wordt voorafgaand aan de implementatie in Vlaanderen voor advies aan de werkgroep Bevolkingsonderzoek voorgelegd.

In het voorjaar 2021 stelde een technische werkgroep SMA een consensusnota op waarin een aanzet voor een organisatorisch kader is beschreven voor neonataal opsporen van SMA in Vlaanderen. De consensusnota werd besproken tijdens de vergadering van de werkgroep Bevolkingsonderzoek op 29/06/2021 ([advies 2021-05](#)).

In dit advies stelt de werkgroep dat het verantwoord en zinvol is om screenen naar SMA binnen het Vlaams Bevolkingsonderzoek Aangeboren aandoeningen in overweging te nemen, maar dat voorafgaand de integratie van SMA in het Vlaams bevolkingsonderzoek naar aangeboren aandoeningen een aantal essentiële ethische en organisatorische aspecten van de screening en de werkwijze bij een afwijkend screeningsresultaat nog verder moeten uitgewerkt worden.

Op 25/11/2021 werd een aanvraag voor toestemming bevolkingsonderzoek naar SMA ingediend bij de werkgroep Bevolkingsonderzoek. De feedback van de werkgroep Bevolkingsonderzoek in advies 2021-05 werd hierbij mee in rekening gebracht. Deze aanvraag werd besproken op de vergadering van de werkgroep Bevolkingsonderzoek op 30/11/2021. Een aangepaste aanvraag (dd. 10/12/2021) werd samen met dit advies voorgelegd aan de werkgroep Bevolkingsonderzoek.

Advies

De ziekte

Cijfers over de SMA incidentie in België werden opgevraagd via het BNMDR register (nationaal register), een opsplitsing tussen incidentie in Vlaanderen en Wallonië wordt hierbij niet gemaakt. Aangezien er geen verschil wordt verwacht tussen de incidentie op nationaal niveau en op Vlaams niveau, kan gewerkt worden met de nationale incidentiecijfers.

De doelgroep

De doelgroep voor screening betreft alle zogenaamd Vlaamse pasgeborenen, ongeacht of ze in de materniteit (al dan niet poliklinisch) dan wel thuis geboren worden. De ouders kiezen voor deelname aan de screening of niet. Om in aanmerking te komen voor deelname aan het Vlaams bevolkingsonderzoek is niet de woonplaats van belang, maar de locatie van de zorg verlenende instantie waar op het moment van de geboorte een beroep op wordt gedaan.

De selectie van deze doelgroep is conform aan voorgaand [advies 2021-05](#), waarin wordt voorgesteld om meteen alle pasgeborenen te includeren.

De werkgroep benadrukt tevens het belang van een goede gegevensdeling tussen de regio's, zodat wordt vermeden dat bepaalde pasgeborenen worden gemist tijdens de screening.

Het screeningsinstrument

Het neonataal opsporen van SMA gebeurt door een genetische test (een kwantitatieve qPCR op een punch uit het gedroogd bloedstaal voor detectie van aan-/afwezigheid van een homozygote SMN1 deletie), in het genetisch centrum waar een van de twee organisaties met terreinwerking die het bevolkingsonderzoek Aangeboren aandoeningen organiseren, een samenwerkingsovereenkomst mee sloot. Tot nu toe wordt in het bevolkingsonderzoek Aangeboren aandoeningen uitsluitend DNA-analyse toegepast als 2e stap bij het opsporen van mucoviscidose. Het betreft een gerichte test, en in die zin is gebruik van genetica op zich geen reden om andere organisatorische en ethische voorwaarden te stellen dan voor andere ziekten die nu al worden opgespoord in het bevolkingsonderzoek. De werkgroep formuleert enkele opmerkingen bij het gebruik van qPCR:

- De werkgroep merkt op dat bij prematuren, dysmaturen of zieke pasgeborenen een afzonderlijke procedure wordt gevolgd voor de staalafname in het kader van het bevolkingsonderzoek Aangeboren aandoeningen. Er wordt dan op drie afnamemomenten een bloedstaal afgenomen. Om zo snel mogelijk een resultaat te verkrijgen beveelt de werkgroep aan om de test uit te voeren op het eerst afgenomen staal. Dit dient opgenomen te worden in de screeningsstrategie.
- De werkgroep wijst er op dat er een goed gedocumenteerde registratie moet zijn van welke bloedkaartjes werden verstuurd naar de genetische centra. Dit dient opgenomen te worden in de screeningsstrategie.

- Om de kwaliteit van de screening te bewaren zijn de genetische centra die de analyses i.k.v. het Bevolkingsonderzoek Aangeboren Aandoeningen uitvoeren BELAC geaccrediteerd. Deze accreditatie werd tevens verkregen voor SMA screening d.m.v. een kwantitatieve qPCR. De werkgroep raadt aan op dit voor de goede orde ook op te nemen in de aanvraag.
- De aanvraag vermeldt dat de genetische centra (VUB, UA) gebruik zullen maken van dezelfde screeningsapparatuur, dezelfde testkit en dezelfde methode. De werkgroep wijst erop dat er geen kwaliteitsreden is om deze eis (gebruik van dezelfde testkit) op te leggen. De methode moet wel uniform zijn (moet qPCR zijn, mag geen MLPA zijn). De werkgroep raadt dus aan om in de aanvraag te vermelden dat de gebruikte testkits equivalent aan elkaar moeten zijn qua methode, en dat er naar gestreefd wordt om dezelfde testkit te gebruiken om economische redenen. Maar de (gezamenlijke) aankoop van eenzelfde soort testkit moet niet opgelegd worden.
- De keuze van de test (qPCR) is onderbouwd, en toepassen ervan is haalbaar. Met een sensitiviteit van (minstens) 95% zou er om de 2 à 3 jaar in Vlaanderen een pasgeborene met SMA niet opgespoord worden. In navolging van advies 2021-05, herhaalt de werkgroep de noodzaak om hierover duidelijk te communiceren, zowel naar (toekomstige) ouders als naar de betrokken zorgaanbieders.

De diagnose, de behandeling

De diagnose gebeurt in de gespecialiseerde centra, op basis van een MLPA (multiplex ligation-dependent probe amplification). De MLPA test (waarvan meerdere soorten beschikbaar zijn) is de gouden standaard en gebeurt in één van de 4 Vlaamse erkende genetische centra na consultatie in een erkend neuromusculair referentiecentrum (NMRC). Er zijn in Vlaanderen 4 NMRC.

Data uit andere landen waar screening is gestart, lijken aan te geven dat er meer kinderen met 4 SMN2 kopieën opgespoord worden dan men klinisch zou verwachten. Dit wijst er mogelijk op dat een deel van hen wél zonder symptomen blijft gedurende hun levensloop, en zonder screening dus nooit gedetecteerd zouden worden. Enerzijds betekent dit dat sommige gescreende pasgeborenen en hun ouders, onnodig blootgesteld worden aan de effecten van het meedelen van een ernstige diagnose, waaronder ongerustheid en opvolgingsonderzoeken. Anderzijds betekent dit potentieel een zwaardere belasting voor de NMRC door opsporing van extra SMA patiënten.

De NMRC bevestigen dat een eventueel hoger aantal patiënten met 4 SMN2 kopieën tot meer consultaties zal leiden, evenals een hogere kost voor de samenleving door eventuele behandelingen die vroeger worden opgestart. De extra werkbelasting is volgens de NMRC op te vangen. De hogere kost moet besproken worden met de federale overheid. Daartoe vraagt de werkgroep om een flowchart uit te werken dat het screeningsalgoritme helder weergeeft en dat aangeeft hoeveel gevallen van SMA (i.f.v aantal kopieën SMN2) er verwacht worden in Vlaanderen bij neonatale screening. Daarenboven is het belangrijk dat het voorkomen van het aantal pasgeborenen met 4 of meer SMN2 kopieën en hoe hun gezondheidstoestand evolueert, nauwkeurig wordt gedocumenteerd en opgevolgd.

De mogelijke overdiagnose baart de werkgroep zorgen. Bij baby's met afwijkend screeningsresultaat (SMN1 deletie) is er voor 90% van de pasgeborenen een meerwaarde bij neonatale diagnose en opstarten van behandeling voordat symptomen zichtbaar zijn. Voor 10% van de personen met een afwijkend screeningsresultaat (de fenotypes SMA type 3b of SMA type 4) is de meerwaarde van vroeg opstarten van een behandeling niet aangetoond. De variatie in ontstaan van eerste symptomen in die groep is groot en het ziekteverloop is niet te voorspellen. Opvolgen van deze kinderen is daarom noodzakelijk. 2-3% van de baby's met afwijkend screeningsresultaat krijgen mogelijk nooit symptomen.

De werkgroep Bevolkingsonderzoek wijst op het belang van richtlijnen rond diagnostiek en behandeling, en vraagt aan de NMRC om deze concreet uit te werken voordat het bevolkingsonderzoek opstart. Meer bepaald vraagt de werkgroep Bevolkingsonderzoek om concrete richtlijnen uit te werken rond:

- Opvolging na afwijkend screeningsresultaat, verduidelijkt in functie van het aantal kopieën SMN2 dat na afwijkend screeningsresultaat bij de baby wordt vastgesteld.
- In het bijzonder moet het beleid bij diagnose SMA met 4 (of meer) kopieën SMN2 uitgewerkt worden, het ziekteverloop bij dit fenotype kan immers niet voorspeld worden. Sommige patiënten kunnen symptomen ontwikkelen onder de leeftijd van twee jaar, bij anderen verloopt het proces trager en komt de ziekte pas tot uiting op volwassen leeftijd. Er is bezorgdheid over potentiële overdiagnose, overmedicalisering en psychologische impact op kind en de ouders bij vernemen van een ziekte die potentieel pas op volwassen leeftijd of nooit problemen geeft. Het is belangrijk de variatie in het

ziekteverloop in informatie aan ouders te erkennen en voldoende (psychologische) omkadering en beslissingsondersteuning te voorzien. Vooraleer ouders instemmen met de MLPA-test moeten zij in begrijpelijke taal geïnformeerd worden over de consequenties van de mogelijke resultaten van de test. De behandelende arts bij het NMRC vraagt slechts een diagnostisch DNA onderzoek aan met toestemming van de ouders.

- Wie het post-analytisch traject controleert, opvolgt en er over rapporteert en hoe dit gebeurt.

Vanuit de NMRC werd een werkgroep opgericht om consensusrichtlijnen op te stellen over bovengenoemde onderwerpen. Deze werkgroep zal hier op korte termijn over samenzitten en de noodzakelijke richtlijnen opstellen. De werkgroep Bevolkingsonderzoek vraagt om tijdig op de hoogte gebracht te worden eens deze richtlijnen zijn vastgelegd.

De werkgroep vraagt continue monitoring van het screeningsprogramma, en een evaluatierapport na verloop van 2 jaar screenen naar SMA (beschrijving van meerwaarde en knelpunten, evaluatie van (sub)doelen zoals beschreven in de aanvraag.

De diagnoses na afwijkend screeningsresultaat moeten transparant in kaart gebracht worden, en feedback naar de screeningscentra over diagnose en opvolging (ook op lange termijn) wordt best gestructureerd doorgestuurd naar de screeningscentra en geregistreerd. Dit is nodig om de meerwaarde en de kwaliteit van het bevolkingsonderzoek te kunnen onderbouwen. De werkgroep beveelt aan om, van bij de start van de screening, een kwalitatief onderzoek op te zetten naar de psychologische impact bij ouders na diagnose SMA - vooral bij diagnose SMA met 4 of meer kopieën SMN2.

Het bevolkingsonderzoek in het algemeen

De aanvraag voor een bevolkingsonderzoek naar SMA omschrijft het verloop van het hele bevolkingsonderzoek, maar is onvolledig in het concretiseren van sommige rollen, verantwoordelijkheden en kwaliteitsvoorwaarden. Taak- en rolverdeling in het bevolkingsonderzoek Aangeboren aandoeningen zijn wel vastgelegd in de draaiboeken, beschikbaar op de website. Het is belangrijk dit aan te vullen, specifiek voor SMA, aangezien er nieuwe actoren betrokken zullen zijn.

De werkgroep wijst op de nood aan tijdig en voldoende informeren van (toekomstige) ouders. De wijze van informeren over screenen naar SMA moet een geïnformeerde keuze mogelijk maken en op een toegankelijke manier alle aspecten van het bevolkingsonderzoek omvatten (dus ook diagnose en behandeling). De werkgroep Bevolkingsonderzoek vraagt om de actoren te betrekken die doorgaans in contact komen met vrouwen en hun partner in de loop van de zwangerschap (zoals gynaecologen, mutualiteiten, verpleegkundigen Kind en Gezin,...), en om tijdig op de hoogte gebracht te worden van de communicatie en informatie die wordt uitgewerkt.

Met betrekking tot de informed consent werden een aantal vragen voorgelegd aan het Belgisch comité voor bio-ethiek. Het lijkt zinvol om het antwoord van dit comité af te wachten, en de procedures rond informatie en toestemming voor dit bevolkingsonderzoek hier verder op af te stemmen. Hierbij mag men echter niet uit het oog verliezen dat een hoge participatie een kwaliteitsvereiste is voor het bevolkingsonderzoek bij pasgeborenen.

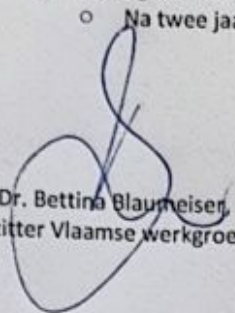
Conclusie

De aanvraag voor toestemming van een bevolkingsonderzoek naar SMA binnen het Vlaams Bevolkingsonderzoek aangeboren aandoeningen is wetenschappelijk gemotiveerd, ook qua prioritering en omvat een goed organisatorisch model voor het neonataal opsporen van SMA.

Op basis van de voorliggende aanvraag, met name de op 10/12/2021 aangepaste versie, geeft de Vlaamse werkgroep Bevolkingsonderzoek gunstig advies om te screenen naar SMA binnen het Vlaams Bevolkingsonderzoek Aangeboren aandoeningen, mits volgende voorwaarden:

- Het huidige kader voor informatie geven aan ouders moet geoptimaliseerd worden door eerder te informeren (voor de geboorte) en via andere kanalen.
- De toestemmingsprocedure moet, waar nodig, kritisch afgestemd te worden op het te verwachten antwoord van het Belgisch comité voor bio-ethiek. Het einddoel moet hierbij een optimalisatie van deze populatiescreening zijn waarbij er wordt gestreefd naar een zo hoog mogelijke participatie evenals de geïnformeerde toestemming van de betrokken ouders.

- Er moeten, samen met de andere gemeenschappen, inspanningen geleverd worden om een aanbod te garanderen voor kinderen die verblijven in Vlaanderen maar geboren worden buiten het werkgebied van het Vlaamse bevolkingsonderzoek en omgekeerd.
- Er dienen concrete richtlijnen uitgewerkt te worden rond diagnostiek en behandeling van SMA. Meer bepaald over:
 - Wie het post-analytisch traject controleert, opvolgt en erover rapporteert en hoe dit gebeurt
 - Hoe het beleid en de follow-up van SMA met 4 kopieën SMN2 (of meer) verloopt (zie hierboven)
- De werking van het bevolkingsonderzoek moet periodiek geëvalueerd worden.
 - Na twee jaar implementatie wordt een evaluatierapport voorgelegd aan de WG BVO.



Prof. Dr. Bettino Blaumeiser
Voorzitter Vlaamse werkgroep Bevolkingsonderzoek