



BEVOLKINGSONDERZOEK AANGEBOREN AANDOENINGEN – SPINALE MUSCULAIRE ATROFIE

2.01.2026

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 neonatalescreening@vcns.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

Inleiding	2
Over dit draaiboek	3
Afkortingen	4
Inhoudsopgave	5
1 Neonataal opsporen van SMA	6
1.1 Korte beschrijving van SMA	6
1.2 Opsporingsmethode bevolkingsonderzoek SMA bij pasgeborenen	10
2 Opvolging na afwijkend screeningsresultaat	12
2.1 resultaatsmededeling: gerichte doorverwijzing naar neuromusculaire centra	12
2.2 diagnose: MLPA.....	12
2.3 Feedback over diagnose en behandeling aan screeningscentrum	13
2.4 Verdere opvolging en behandeling.....	13
3 Monitoring en Evaluatie	17
3.1 Argumenten voor nauwkeurige opvolging na start van neonatale screening	17
3.2 Neonataal opsporen van SMA: doelstellingen.....	17
4 Versiegeschiedenis	19
5 Bijlagen	20
5.1 Standaardbrief resultaatsmededeling na afwijkend resultaat voor SMA.....	20
5.2 Terugkoppelingsformulier naar screeningscentra na positieve screening SMA	22

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

1 Neonataal opsporen van SMA

1.1 KORTE BESCHRIJVING VAN SMA

Voorkomen in onze populatie

Spinale Musculaire Atrofie (SMA) is een zeldzame erfelijke ziekte (autosomaal recessief) en (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 (tussen 7,5 en 17,8 per 100.000 pasgeborenen in Europa).^[1]

Ervaring in de Franse Gemeenschap met neonatale screening voor SMA op basis van detectie naar homozygote deleties van *SMN1* toont een incidentie van 1/13.634 pasgeborenen.

Verloop van de ziekte

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. De oorzaak van deze ziekte berust op een tekort aan het Survival of Motor Neuron (SMN) eiwit ten gevolge van een mutatie in het *SMN1* gen. Het quasi identieke *SMN2* gen produceert een kleine hoeveelheid (ongeveer 10 % per *SMN2* kopie) bruikbaar SMN eiwit, wat deels het breed klinisch spectrum van deze aandoening verklaart: hoe meer kopieën van dit *SMN2* gen een patiënt met SMA draagt, hoe meer functioneel SMN eiwit er is en hoe milder het klinisch beeld. Deze correlatie is echter niet absoluut. [\[2\]](#)

Klassiek wordt deze aandoening onderverdeeld in verschillende types op basis van de leeftijd waarop de aandoening zich manifesteert en de hoogst verworven motorische vaardigheden.

- De ernstigste vorm, *SMA type 0*, vertoont reeds symptomen *in utero* en is lethaal in de eerste levensweken.
- *SMA type 1* is zonder interventie lethaal voor de leeftijd van 2 jaar.
- Patiënten met *SMA type 2* vertonen symptomen tussen 6 en 18 maanden, en hebben een betere levensverwachting, maar zijn motorisch erg aangetast en hebben belangrijke respiratoire en orthopedische complicaties die een impact hebben op levenskwaliteit en levensduur. Zonder behandeling zullen zij nooit in staat zijn zelfstandig te staan of te stappen en vaak hebben ze nood aan ademhalingsondersteuning. Verworven vaardigheden, zoals zelfstandig zitten, kunnen zij in het verder verloop van de aandoening opnieuw verliezen.
- Mildere vormen, *SMA type 3 en 4*, vervolledigen het spectrum van deze progressieve neuromusculaire ziekte; zij vertonen pas symptomen na de leeftijd van 18 maanden of in de adolescentie maar kunnen eveneens bij progressie van de aandoening de mogelijkheid tot zelfstandig stappen verliezen.

Genetica

SMA wordt bij 95% van de patiënten veroorzaakt door een homozygote deletie (van exon 7, of van de exonen 7 en 8) in het *SMN1* gen (5q12.2-q13.3). Bij de overige 5% van de gevallen gaat het om één deletie en één puntmutatie of (zeldzaam) om twee puntmutaties in het *SMN1* gen.

Het is een autosomaal recessieve aandoening waarbij beide ouders meestal drager zijn. Ongeveer 2% van de mutaties zijn de novo (nieuwe mutatie bij het kind).

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

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 2.3).

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 1.2).

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 2.3. 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 2.3).

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

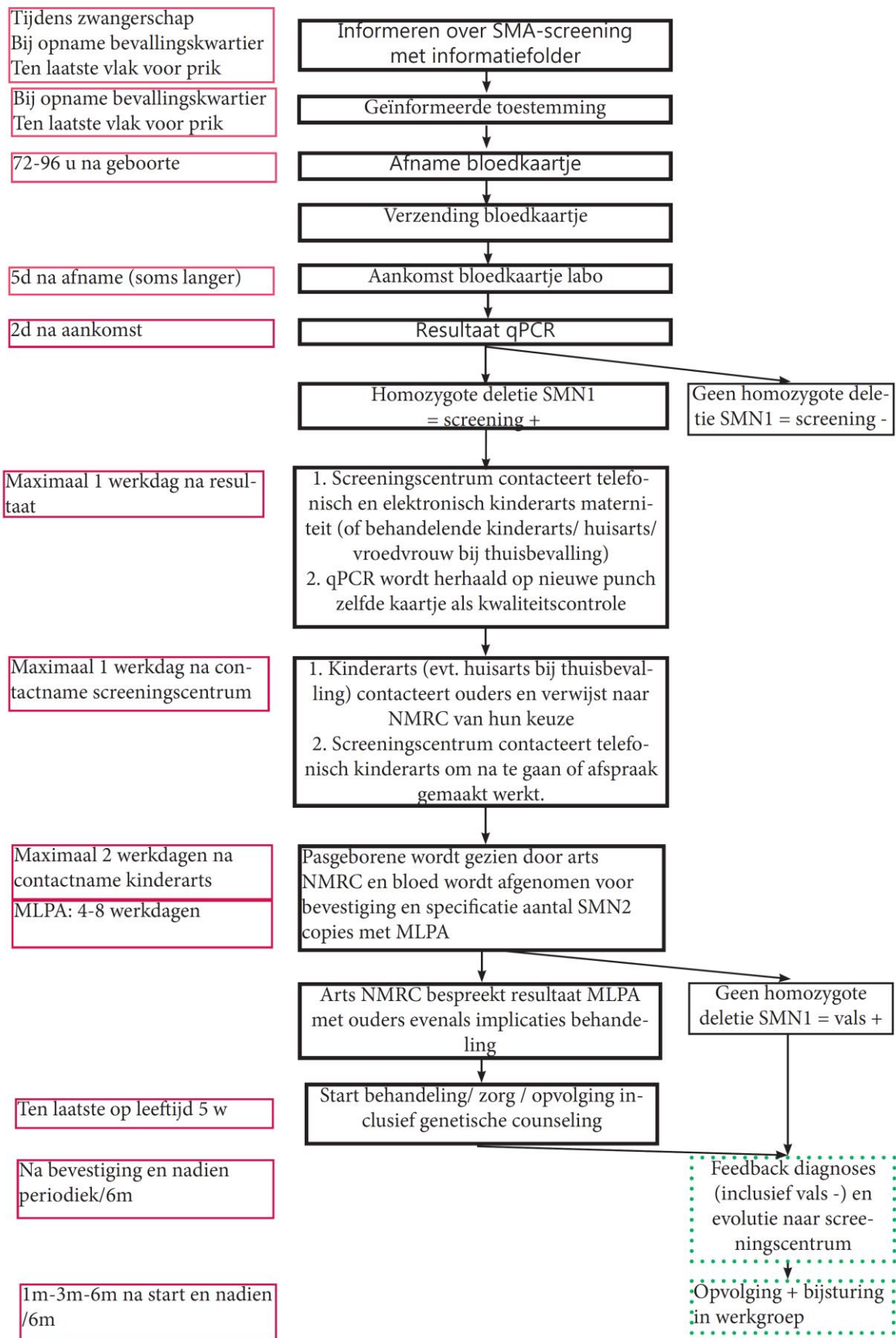
Referenties

- [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:*

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

- Boemer et al 2019: <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2019.02.003>)

Flowchart bevolkingsonderzoek SMA



2.3 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).

2.4 VERDERE OPVOLGING EN BEHANDELING

Er is internationale consensus over de behandeling van SMA, ook in het presymptomatische stadium, met uitzondering van presymptomatisch toedienen van ziekte-modificerende farmacologische therapieën bij kinderen met ≥ 4 kopieën *SMN2*.

Overzicht van de huidige ziekte-modificerende therapieën:

Nusinersen (Spinraza®)

Nusinersen (Spinraza®) is een antisense oligonucleotide dat *SMN2* pre-mRNA splicing beïnvloedt waardoor méér functioneel SMN-proteïne wordt geproduceerd dan normaal (normaal ongeveer 10% SMN functioneel eiwit per *SMN2* kopie). Nusinersen verhoogt dus via *SMN2* de hoeveelheid SMN-proteïne.

Nusinersen wordt via een lumbaalpunctie (ruggenprik) toegediend en bereikt dus enkel het centraal zenuwstelsel, hoofdzakelijk het ruggenmerg. Tijdens de oplaadfase worden er 4 injecties verspreid over 2 maanden toegediend (dag 0, dag 14, dag 28, dag 63), gevolgd door een onderhoudsbehandeling met 3 injecties per jaar (om de 4 maanden). Het repetitief intrathecaal moeten toedienen van deze therapie is niet vanzelfsprekend, zeker indien de patiënt een scoliose ontwikkelt en eventueel een operatieve scoliosesfusie moet ondergaan. Dit is momenteel vooral een probleem bij personen met SMA die reeds symptomatisch zijn bij de start van de behandeling.

Nusinersen heeft een goed veiligheidsprofiel en wordt over het algemeen zeer goed verdragen door de patiënten. Eventuele nevenwerkingen (hoofdpijn, misselijkheid of braken) zijn toe te schrijven aan de procedure van de lumbaalpunctie.

Op dit moment is effectiviteit van presymptomatisch toedienen van Spinraza® aangetoond bij kinderen met 5q-SMA en 2 of 3 kopieën *SMN2*, bij wie de behandeling gestart werd voor de leeftijd van 6 weken en met een maximale opvolging tot een leeftijd van 58 maanden (Nurture studie, NCT02386553, Biogen).

Onasemnogene abeparvovec-xioi (Zolgensma®)

Onasemnogene abeparvovec (Zolgensma®) is een vorm van gentherapie. Aan de hand van een virale vector (adeno-associated viral vector type 9; AAV9) wordt het *SMN1* gen ingebracht in de cellen van de gastheer. Dit stukje genetisch materiaal wordt niet geïntegreerd in het DNA van de gastheercel, maar blijft in de celkern aanwezig als een ‘episoom’ dat continu codeert voor het functioneel SMN eiwit. De verhoging van SMN eiwit is dus onafhankelijk van het aantal *SMN2* kopieën. Aangezien motorneuronen geen delende cellen zijn, is een éénmalige intraveneuze injectie/behandeling in theorie voldoende.

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

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 Monitoring en Evaluatie

3.1 ARGUMENTEN VOOR NAUWKEURIGE OPVOLGING NA START VAN NEONATALE SCREENING

Het effect en evolutie bij behandeling langer dan 5 jaar zijn niet gekend: gezondheidswinst is slechts zeker tot die leeftijd (anders dan bij andere aandoeningen in de neonatale screening; ouders moeten zich hier voorafgaand aan de screening van bewust zijn).

Vroeg opsporen van kinderen met 4 *SMN2* kopieën veroorzaakt mogelijk langdurige onzekerheid bij ouders en kind: bij 4 *SMN2* kopieën is er erg veel variabiliteit in leeftijd van begin van klachten en verloop van de ziekte en kan het verloop niet goed voorspeld worden. Dit kan gepaard gaan met de nodige onzekerheid bij ouders en kind (of jongvolwassene). Er zijn geen studies die cijfers geven over vergelijking van nauwkeurige monitoring enerzijds en behandeling bij eerste symptomen met presymptomatische behandeling anderzijds. Bovendien is er, gebaseerd op pilootstudies in andere landen, de indruk dat bij de screeningsprogramma's relatief meer kinderen met 4 *SMN2* kopieën worden opgespoord dan met klinische diagnose, wat kan wijzen op gemiste klinische diagnoses maar ook op blijvend asymptomatische personen (*natural history* onvolledig gekend voor deze groep). De personen die neonataal opgespoord worden en pas na 30 jaar symptomen zouden ontwikkelen, hebben niet per definitie voordeel bij de neonatale opsporing (op 30 jaar kunnen zowel diagnostiek als behandeling veel veranderen). De kinderen met 4 kopieën *SMN2* niet opsporen (zoals in Australië) is niet wenselijk, aangezien bij sommigen wel op kinderleeftijd symptomen optreden.

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.

3.2 NEONATAAL OPSPOREN VAN SMA: DOELSTELLINGEN

Hoofddoel van neonataal opsporen van SMA is vroeg opsporen van kinderen met SMA om de leeftijd van diagnose te vervroegen tot maximaal 5 weken na de geboorte en zo de prognose significant te verbeteren.

De volgende **subdoelstellingen** omschrijven de minimale indicatoren voor evaluatie van het screeningsprogramma:

- 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% (pilotstudie 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).

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

- dragerschap wordt niet opgespoord bij de pasgeborene;
- diagnose SMA stellen en opstarten behandeling bij patiënten met 2 en 3 *SMN2* kopieën ten laatste op 5 weken na de geboorte in een erkend referentiecentrum voor neuromusculaire aandoeningen
- diagnose SMA stellen ten laatste op 5 weken na geboorte en strikt opvolgen van patiënten met 4 of meer *SMN2* kopieën (behandeling wordt opgestart in functie van de noden van de patiënt, de behandelmogelijkheden en op basis van counseling in een erkend referentiecentrum voor neuromusculaire aandoeningen);
- huidige participatie in Bevolkingsonderzoek Aangeboren aandoeningen behouden: > 99%;
- eenzelfde kwaliteit garanderen in alle stappen van het bevolkingsonderzoek (zie bijlage 1) voor alle pasgeborenen;
- Kwaliteit van de screening opvolgen door kwartaalrapportering en bespreking binnen de technische werkgroep in het eerste werkingsjaar. Voorstel om bij elke run een bekend afwijkend staal mee te nemen. Afwijkende screeningsresultaat via qPCR bekomen wordt bevestigd door andere methode op een nieuw bloedstaal afgenomen in het NMRC: het resultaat wordt steeds teruggekoppeld aan het screeningslabo dat hiervoor een register aanlegt.
- kwaliteit opvolgen van diagnose en behandeling (lange termijn effecten van de nieuwe behandelingen);
- Monitoring van het tijdsverloop tussen afprikken van het bloedkaartje en uiteindelijke diagnose en opstarten van behandeling;
- Hoeveel patiënten worden opgespoord bij wie niet duidelijk is wat het beste behandelingsprotocol is;
- Compliance van patiënten en ouders voor ingestelde behandeling(en), inclusief weigering om een behandeling op te starten;
- Gezondheidswinst bij patiënten met SMA opgespoord via de neonatale screening onder specifieke behandeling gedocumenteerd door de NMRC (motorische mijlpalen (gestratificeerd voor verschillende *SMN2*-kopienummers); efficiëntie op respiratoire en bulbaire functies; eventueel negatieve effecten van de therapie; eventueel optreden van nieuwe klinische verschijnselen die niet beschreven zijn in het natuurlijke verloop van SMA);
- Jaarrapporten en voorzien van een eidevaluatierapport twee jaar na opstarten van de screening voor SMA in het Vlaamse screeningsprogramma;
- Opvolgen van nieuwe behandelingsmogelijkheden in de tijd.

4 Versiegeschiedenis

Versie nummer	Beschrijving van wijzigingen
V 1.0	Document beheerd door Vlaams Centrum voor opsporing van aangeboren aandoeningen bij pasgeborenen (VCO-AAP); Dr. Luc Régal en Dr. Apr. Biol. Matthias Cuyckx.
V 2.0	Aanpassingen aan document door Vlaams Centrum voor Aangeboren Aandoeningen (VCNS): • Algemene aanpassingen i.k.v. overnemen van de activiteit, eerder uitgevoerd door CBAA en VCBMA, door het Vlaams Centrum voor Neonatale screening

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

5.1 STANDAARDBRIEF RESULTAATSMEDEDELING NA AFWIJKEND RESULTAAT VOOR SMA

Datum Naam pasgeborene Nummer screeningskaartje

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

Terugkoppeldingsdocument 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. ☐ ouders weigeren		
	☐ 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

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