

Neonatale screening op spinale spieratrofie

Aan: de staatssecretaris van Volksgezondheid, Welzijn en Sport
Nr. 2019/15, Den Haag, 23 juli 2019

Gezondheidsraad



inhoud

Samenvatting	3	04 Screeningstesten voor SMA	16
01 Inleiding	5	4.1 Screeningstesten voor SMA	17
1.1 Achtergrond en aanleiding	6	05 Aanvullende mogelijkheden	20
1.2 Context	6	06 SMA in hielprikscreening met evaluatie	22
1.3 Werkwijze	6	6.1 Screening invoeren	23
1.4 Afbakening	7	6.2 Verdere validatie testen noodzakelijk	24
1.5 Leeswijzer	7	6.3 Vervolgtraject na screening	24
02 Ziekte last van SMA	8	6.4 Grondige evaluatie 5 en 10 jaar na invoering	25
2.1 Aard en ernst van de aandoening	9	6.5 Prioritering in de hielprikscreening: onderlinge vergelijking	26
2.2 Genetica	10	6.6 Preconceptionele screening	26
2.3 Prevalentie	11	Literatuur	28
03 Behandeling van SMA	12		
3.1 Behandeling met nusinersen	13		
3.2 Presymptomatische behandeling	14		
3.3 Belofte: gentherapie	14		



samenvatting

Dit advies gaat over de vraag of spinale spieratrofie (SMA) opgenomen zou moeten worden in de hielprikscreening. SMA treft vooral kinderen en kan leiden tot verlamming en overlijden. Sinds 2017 is er een nieuwe behandeling voor SMA op de Europese markt. Deze lijkt effectiever naarmate er eerder in het ziekteproces mee wordt begonnen. De Commissie Screening rond zwangerschap en geboorte heeft SMA getoetst aan de criteria voor neonatale screening.

SMA is ernstig

SMA is een ernstige ziekte, die jaarlijks bij ongeveer vijftien jonge kinderen in Nederland wordt vastgesteld. De oorzaak is een verandering in het *SMN1*-gen. Hierdoor is er veel minder SMN-eiwit en daardoor gaan motorneuronen (zenuwcellen die de beweging aansturen) verloren en volgt steeds meer verlies van spierkracht. Eenmaal opgelopen schade is onherstelbaar. Doordat *SMN1* niet functioneert zijn

patiënten voor de aanmaak van SMN-eiwitten afhankelijk van *SMN2*. Dit gen produceert veel minder functioneel SMN-eiwit. Hoe meer kopieën van *SMN2* een SMA-patiënt heeft, hoe milder de ziekte. SMA kent dan ook varianten (type 1 tot en met 4) die verschillen in ernst. De ernstigere varianten manifesteren zich al op jonge leeftijd. SMA type 1-patiënten leren nooit zitten en worden niet ouder dan twee jaar. Patiënten met type 4 krijgen de ziekte pas als zij volwassen zijn en hebben een normale levensverwachting. Van pasgeboren SMA-patiënten krijgt 60% SMA type 1, 25 tot 30% SMA type 2 en 10 tot 15% SMA type 3.

Er is een goede behandeling beschikbaar

Het middel nusinersen vermindert bij zeker de helft van de behandelde patiënten de symptomen van SMA. Hoe eerder met de behandeling wordt begonnen, hoe groter het effect ervan is. Omdat nusinersen pas kort op de markt is, is

het onderzoek naar presymptomatische behandeling (voordat verschijnselen optreden) nog niet afgerond. Voorlopige resultaten zijn echter veelbelovend. In de toekomst wordt genterapie mogelijk een betere therapie. Deze is echter nog niet toegelaten op de Europese markt.

Testen zijn van goede kwaliteit

Er zijn verschillende testen beschikbaar waarmee SMA kan worden aangetoond. Deze zijn van goede kwaliteit. Wel is verder onderzoek nodig om te zien hoe ze zich gedragen in de Nederlandse screeningspraktijk, hoeveel patiënten met een onzekere prognose opgespoord worden en hoeveel nevenbevindingen er zijn.

Screening van wensouders op dragerschap van SMA

Een aanvulling op de neonatale screening kan zijn om mensen met een kinderwens te screenen op dragerschap van SMA. Op die manier kunnen zij keuzes maken als beide ouders drager blijken te zijn, bijvoorbeeld geneti-



sche diagnostiek voor implantatie van een embryo, prenatale diagnostiek bij een zwangerschap of gebruik van donorgeslachtcellen.

Advies: neem SMA op in hielprikscreening met evaluatie

De commissie adviseert SMA op te nemen in de hielprikscreening. Belangrijkste voordeel is dat screening de mogelijkheid biedt om kinderen te behandelen voordat ze symptomen ontwikkelen. Dat levert gezondheidswinst op ten opzichte van de huidige situatie. Nu worden kinderen met SMA gediagnosticeerd en behandeld als ze symptomen hebben en er al onherstelbare schade aan het zenuwstelsel is opgetreden.

Er zijn ook nadelen aan screening op SMA. Het belangrijkste nadeel is dat er een (beperkte) groep kinderen wordt opgespoord bij wie niet duidelijk is of behandeling nodig is omdat zij weliswaar geen functioneel *SMN1* hebben, maar wel relatief veel kopieën *SMN2*. Een deel van deze kinderen zal tot op hoge leeftijd, of mogelijk helemaal, klachtenvrij blijven. Ook zijn er

mogelijke nevenbevindingen, zoals dragerschap. De gezondheidswinst die met de screening behaald kan worden weegt volgens de commissie zwaarder dan deze nadelen.

De commissie adviseert voorafgaand aan invoering de test te valideren en een protocol op te laten stellen voor verwijzing, counselling en behandeling. De commissie vindt het van groot belang de screening na vijf en tien jaar te evalueren, aangezien de gegevens over de testkwaliteiten, presymptomatische behandeling en de langetermijneffecten van behandeling nog beperkt zijn. Omdat SMA ook met behandeling een ernstige ziekte blijft, adviseert de commissie ook een aanbod van preconceptionele screening te overwegen, zodat (aanstaande) ouders reproductieve handelingsopties krijgen.



01 inleiding



1.1 Achtergrond en aanleiding

Spinale spieratrofie (SMA) is een zeer ernstige ziekte die zich meestal openbaart op de kinderleeftijd, waardoor patiënten verlamd raken en kunnen overlijden. Sinds 2017 is er een nieuwe behandeling voor SMA op de Europese markt. Het lijkt erop dat behandeling effectiever is naarmate er eerder mee begonnen wordt.

De staatssecretaris van Volksgezondheid, Welzijn en Sport heeft de Gezondheidsraad gevraagd te adviseren of SMA in aanmerking komt voor opname in de neonatale screening, gebruik makend van de criteria beschreven in het advies *Neonatale screening: nieuwe aanbevelingen*.¹

Verder vraagt hij of er een prioritering mogelijk is voor het inpassen van nieuwe aandoeningen in de lopende uitbreiding van de hielprikscreening en welke criteria de commissie daarvoor wil hanteren. Moet screening op SMA geprioriteerd worden naar aanleiding van deze criteria? De staatssecretaris vraagt de Gezondheidsraad om nauw af te stemmen met het RIVM om een eventuele spoedige implementatie mogelijk te maken.

De vaste Commissie Screening rond de zwangerschap en geboorte van de Gezondheidsraad heeft zich over deze vragen gebogen.

1.2 Context

De neonatale screening wordt aan alle pasgeborenen in Nederland aangeboden binnen enkele dagen na geboorte. Er wordt nu gescreend op 19 aangeboren aandoeningen waarbij tijdige behandeling gezondheidswinst kan opleveren. De aandoeningen in de hielprik zijn allemaal zeldzaam en kennen vaak een grote variëteit in verschijningsvormen. Het RIVM is bezig met een uitbreiding van de hielprik naar aanleiding van het Gezondheidsraadadvies uit 2015.¹ Als de uitbreiding compleet is, zal er op 31 aandoeningen gescreend worden.

1.3 Werkwijze

De commissie heeft neonatale screening op SMA getoetst aan de hand van de criteria uit het advies *Neonatale screening: nieuwe aanbevelingen*.¹ Ten tijde van dat advies waren over veel aandoeningen voldoende data voorhanden uit landen waar screening al eerder was ingevoerd. Dat is nu niet het geval: er zijn nog geen andere landen die SMA in het neonatale screeningsprogramma hebben opgenomen. Wel zijn er enkele pilots gaande. Hiermee is rekening gehouden bij het beoordelen van SMA. In het algemeen geldt dat wanneer Nederland meer dan voorheen een voorloper is op het gebied van neonatale screening, dit consequenties heeft voor de hoeveelheid kennis en bewijs op basis waarvan besluiten moeten worden genomen over het programma.



Voorafgaand aan de eerste vergadering van de commissie heeft het Centrum voor Bevolkingsonderzoek (CvB) van het RIVM een expert-bijeenkomst gehouden waar een deel van de commissie aanwezig was. Het verslag van deze bijeenkomst is gebruikt als basisdocument.²

De vaste commissie is voor deze vraag aangevuld met leden die expert zijn op het gebied van neonatale screening en SMA. De commissie heeft daarnaast in een van haar vergaderingen een SMA-expert gehoord als geraadpleegd deskundige. De leden van de commissie en de geraadpleegde deskundige staan achterin dit advies.

Het advies is getoetst in een panel bestaand uit vijf leden van de Beraadsgroepen Gezondheidszorg en Volksgezondheid van de Gezondheidsraad. De voorzitter van de Gezondheidsraad heeft het aangeboden aan de staatssecretaris van VWS.

1.4 Afbakening

Dit advies gaat over neonatale screening op SMA. De discussie over de kosten van de behandeling (het weesgeneesmiddelen debat) valt buiten het bestek van dit advies. Van belang voor de overweging of er gescreend kan worden, is of de behandeling redelijkerwijs gegarandeerd kan worden.

1.5 Leeswijzer

De criteria voor opname in neonatale screening zijn leidend. In het kort gaat het er daarbij om dat de screening leidt tot aanmerkelijke gezondheidswinst, door vroegtijdige interventies bij ernstige aandoeningen waarvan het natuurlijk beloop bekend is. Ook moet er een test van goede kwaliteit beschikbaar zijn.

De commissie gaat in hoofdstuk 2 in op de ziektelast van SMA en in hoofdstuk 3 op de behandeling van SMA met nusinersen en de belofte van presymptomatische behandeling en gentherapie. In hoofdstuk 4 beschrijft zij wat er bekend is over de testen op SMA. Een aanvulling op neonatale screening op SMA komt aan de orde in hoofdstuk 5, waarna de commissie in hoofdstuk 6 haar advies formuleert.



02 ziektelast van SMA



Spinale spieratrofie (SMA) is een ernstige ziekte die in Nederland ieder jaar bij ongeveer vijftien jonge kinderen wordt vastgesteld. SMA wordt veroorzaakt door mutaties van het SMN1-gen. De ziekte kenmerkt zich door het verlies van motorneuronen en als gevolg daarvan progressief verlies van (het functioneren van) de spieren. In de ernstigste gevallen leidt SMA tot de dood, terwijl bij de minst erge varianten de schade zeer beperkt kan zijn.

2.1 Aard en ernst van de aandoening

De ernst van SMA is een continuüm, waarbij verschillende categorieën worden onderscheiden op basis van de ernst en de leeftijd van het kind op het moment dat de symptomen ontstaan. Hoe eerder symptomen tot uiting komen, des te ernstiger is het verloop van de ziekte.

SMA type 1 is de ernstigste postnatale variant, waarbij verschijnselen ontstaan in de eerste zes levensmaanden (gemiddeld bij 2,5 maand (standaarddeviatie 0,6)).³ Kinderen met nog ernstiger varianten worden meestal niet levend geboren; dit wordt ook wel aangeduid als SMA type 0. Bij een studie naar de motorische ontwikkeling van SMA type 1-patiënten blijkt dat een substantieel deel geen ontwikkeling laat zien in hoofdcontrole, schoppen en met de hand grijpen. De sterkere patiënten vertonen wel enige motorische ontwikkeling: wiebelige hoofdcontrole, schoppen op het horizontale vlak maar niet met de beentjes in lucht.⁴ Patiënten met SMA

type 1 leren nooit zitten.³ Er is een verband tussen vroeg optreden van symptomen en snellere achteruitgang en eerder overlijden.⁵

SMA type 2 is ook een ernstige ziekte. Kinderen met SMA type 2 halen wel de eerste grote motorische ontwikkelingsmijlpalen en leren bijvoorbeeld zitten, maar leren nooit staan of lopen. De eerste symptomen ontstaan voor de leeftijd van 18 maanden. Deze patiënten blijven langer leven, maar hebben geen normale levensverwachting (93% leeft nog bij 20 jaar, 52% bij 40 jaar).⁶

SMA type 3 wordt vaak onderverdeeld in 3A (symptomen ontstaan voor het kind 3 jaar is) en 3B (symptomen ontstaan als het kind 3 jaar is of ouder). SMA type 3-patiënten leren wel lopen, maar verliezen dit vermogen in een later stadium van de ziekte weer. Dat gebeurt bij patiënten met type 3A gemiddeld met 11,5 jaar. Patiënten met type 3B die symptomen ontwikkelen tussen 3-12 jaar verliezen het vermogen om te lopen gemiddeld met 32 jaar en gemiddeld met 59 jaar als zij na hun twaalfde symptomen krijgen.⁷ Patiënten met SMA type 3 hebben een vrijwel normale levensverwachting.

Er zijn ook patiënten die pas op volwassen leeftijd SMA-symptomen krijgen: deze mensen hebben SMA type 4. Het verloop is veel minder ernstig dan bij de andere typen en de levensverwachting is normaal.



2.2 Genetica

SMA wordt veroorzaakt door mutaties (verandering) van het *SMN1*-gen. Meestal betreft dit een deletie: het ontbreken (van een deel) van het gen, heel soms een puntmutatie (letterverandering) in het gen.⁸ *SMN1* produceert het SMN-eiwit, dat onder meer noodzakelijk is voor de overleving van motorneuronen (de zenuwcellen die beweging aansturen).

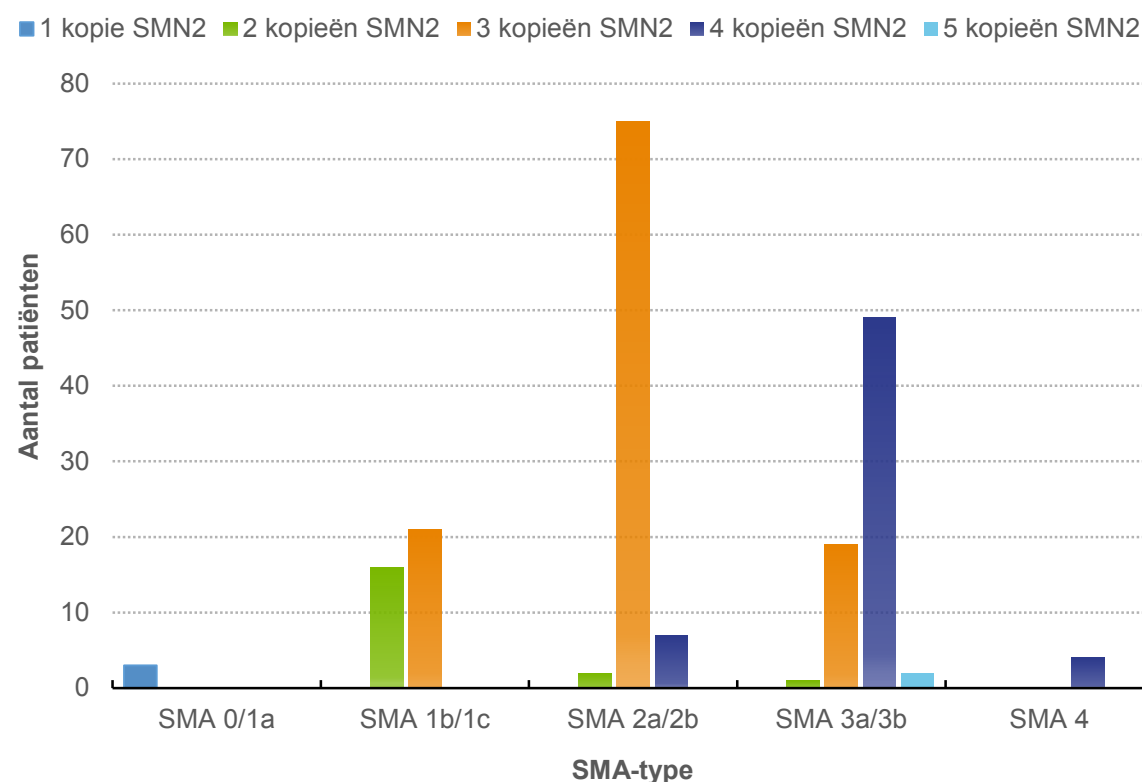
De ziekte is autosomaal recessief, wat betekent dat in vrijwel alle gevallen beide ouders van een kind met SMA een gemuteerde kopie van het *SMN1*-gen hebben, naast een normale kopie. Bij iedere zwangerschap is er dan een kans van 25% op een kind met SMA. Zo'n kind heeft in beide kopieën van *SMN-1* een mutatie. Omdat bij patiënten met SMA het *SMN1*-gen niet werkt, zijn zij voor de productie van SMN-eiwit afhankelijk van *SMN2*. Dat is een gen dat enkele basen verschilt met *SMN1*. Als gevolg hiervan is de hoeveelheid functioneel SMN-eiwit afkomstig van het *SMN2*-gen beperkt: ongeveer 10% van dat van het *SMN1*-gen. De overige 90% is instabiel, non-functioneel SMN-eiwit.⁹

Het aantal *SMN2*-genkopieën varieert tussen patiënten; meestal heeft iemand tussen de twee en vier kopieën. In uitzonderlijke gevallen zijn dit er meer of minder (0-8). Hoe meer *SMN2*-genkopieën een patiënt heeft, hoe meer functioneel SMN-eiwit er nog geproduceerd wordt, en hoe milder de verschijnselen van SMA zijn.⁹ Het aantal *SMN2*-kopieën is

daarmee op dit moment de beste voorspeller van de prognose van een pasgeborene met SMA die presymptomatisch is.

Wadman e.a. (2017) beschrijven 200 Nederlandse SMA-patiënten (type 0-4) en het aantal *SMN2*-kopieën dat zij hebben (figuur 1).¹⁰ Zij laten een duidelijke relatie zien tussen het aantal *SMN2*-kopieën en het type SMA dat de patiënt ontwikkelde. Dit komt overeen met de data van Feldkötter e.a. (2002) van 375 Duitse patiënten met SMA type 1-3.¹¹

Er is een duidelijke relatie tussen het aantal *SMN2*-kopieën en het SMA-type dat een patiënt ontwikkelt



Figuur 1. Gegevens over de verdeling van het aantal *SMN2*-kopieën over SMA type 0-4 bij 200 Nederlandse patiënten¹⁰



Recent is op een selectie Nederlandse hielprikkaartjes (47 patiënten en 375 gezonde kinderen) een analyse gedaan van het aantal *SMN2*-kopieën. Bij de patiënten had 2% één kopie *SMN2*, 26% twee kopieën, 57% drie kopieën en 13% vier kopieën. Bij de gezonde deelnemers lag de verhouding anders: 8% had geen *SMN2*, 41% had één kopie *SMN2*, 48% had twee kopieën, 3% had drie kopieën, 0,2% had vier kopieën.¹²

Patiënten met geen of slechts één kopie van *SMN2* zijn al ernstig ziek bij de geboorte.⁵ Patiënten met twee kopieën van het *SMN2*-gen hebben vrijwel altijd een SMA type 1-ziektebeeld. Onzekerheden doen zich met name voor bij patiënten met drie of vier *SMN2*-kopieën. De patiënten met drie kopieën zullen waarschijnlijk SMA type 2 of SMA type 1 ontwikkelen en soms SMA type 3. Van de patiënten met vier kopieën ontwikkelt slechts een kleine minderheid SMA type 2; de rest ontwikkelt SMA type 3 of SMA type 4 of krijgt mogelijk geen symptomen.¹⁰

Deze variatie laat zien dat het aan de hand van alleen het aantal *SMN2*-kopieën niet helemaal te voorspellen is hoe het beloop van de ziekte zal zijn.¹⁰ Het is daarom zeer waarschijnlijk dat er naast het aantal *SMN2*-kopieën ook andere genetische factoren zijn die het ziektebeeld beïnvloeden. Welke genetische factoren dit zijn, is nog niet bekend. Feldkötter e.a. suggereren dat dit bijvoorbeeld andere genen kunnen zijn, mutaties in de *SMN2*-kopieën of incomplete kopieën van *SMN2*.¹¹

2.3 Prevalentie

SMA is een zeldzame ziekte en daarom is moeilijk te onderzoeken hoe vaak SMA voorkomt (prevalentie). De prevalentiestudies dateren veelal van voor de identificatie van het *SMN1*-gen.¹³ De geboorteprevalentie van SMA is in Nederland ongeveer 1:10.000 levendgeborenen, ofwel 15 tot 20 gevallen per jaar. Hiervan heeft ongeveer 60% SMA 1 (de ernstige variant), 25-30% SMA 2 en 10-15% SMA 3.¹³ De populatieprevalentie van SMA-typen is anders verdeeld omdat SMA type 1-patiënten tot voor kort overleden voor hun tweede verjaardag. De huidige 450 tot 700 patiënten hebben vrijwel nooit SMA type 1, 65% heeft SMA type 2 en 35% SMA type 3.



03 behandeling van SMA



Sinds 2017 is er een middel tegen SMA toegelaten op de Europese markt: nusinersen (Spinraza®). Dit middel vermindert of voorkomt bij zeker de helft van de behandelde patiënten de symptomen van SMA. Of er effect is en hoe groot dat effect is, hangt af van wanneer er begonnen wordt met behandelen. In de toekomst wordt behandeling met gentherapie waarschijnlijk ook een goede optie.

3.1 Behandeling met nusinersen

Nusinersen zorgt ervoor dat er meer functioneel SMN-eiwit per SMN2-kopie gemaakt kan worden.⁹ Nusinersen wordt intrathecaal ingebracht, dat wil zeggen door middel van een ruggenprik.

Er zijn twee fase III-studies (namelijk ENDEAR voor SMA type 1¹⁴ en CHERISH voor SMA type 2-3¹⁵) uitgevoerd met in totaal 165 deelnemers. Bij ongeveer de helft van de patiënten sloeg de behandeling aan. Bij de patiënten die het middel kregen, waren er significante effecten in de motorische ontwikkeling en/of duurde het significant langer voor zij permanente mechanische ademhalingsondersteuning nodig hadden. In de ENDEAR-trial kreeg na tenminste zes maanden behandeling 22% van de kinderen (n=110) volledige hoofdcontrole en leerde 8% zitten. De kans op overlijden of permanente mechanische beademing was in de behandelde groep 47% lager dan in de controlegroep.¹⁴ In de CHERISH-studie werd na negen maanden behandeling en zes maanden follow-up bij de interimanalyse een verschil gezien op de *HFMSE*-score van 5,9 tussen de

behandelde patiënten en de controlegroep. De *HFMSE* is een fysiotherapeutische schaal om motorische ontwikkeling te meten; de schaal loopt van 0-66, waarbij een verschil van 3 een klinisch significante verbetering is.¹⁵ Het verschil tussen behandelde en niet behandelde kinderen was zo groot dat de studies bij de interimanalyse beëindigd zijn, waarna de kinderen in de controlegroep het middel ook toegediend kregen. Bij vervolgtudies wordt geen controlegroep gebruikt, maar wordt de behandelde groep vergeleken met wat bekend is over het natuurlijk beloop.

Omdat nusinersen nog niet lang beschikbaar is, zijn er weinig gegevens over de werkzaamheid op langere termijn. De eerste studies met een langere looptijd worden nu gepubliceerd. Bij behandeling van kinderen met SMA type 1, werd in een jaar tijd in een cohort van 85 patiënten een verbetering gezien in motorische vaardigheden op twee fysiotherapeutische schalen. Dat verschil was significant voor de groepen met 1 of 2 kopieën *SMN2*, en voor de groep die bij aanvang van de therapie jonger was dan twee jaar (dit gold ook voor kinderen die bij aanvang jonger waren dan vijf jaar op één van de gebruikte schalen).¹⁶ Een kleine studie (28 deelnemers, waarvan er 11 SMA type 2 hadden en 17 SMA type 3) zag een verbetering in motorische vaardigheden; ook leek de ziekte stabiel te blijven gedurende de behandelperiode (drie jaar).¹⁷

De verbetering in motorische ontwikkeling is groter wanneer er eerder begonnen wordt met de behandeling zowel qua leeftijd als moment in het



ziekteproces (voor of na aanvang van symptomen).¹⁵ Er is bovendien een relatie met het aantal *SMN2*-kopieën: hoe meer kopieën een patiënt heeft, des te beter de behandeling werkt.¹⁶

3.2 Presymptomatische behandeling

Vroeg behandelen slaat vaker aan en heeft een groter effect. Dit hangt samen met het feit dat opgelopen schade onherstelbaar is: eenmaal verloren motorneuronen komen niet meer terug. Daarom zijn diverse studies gestart naar presymptomatische behandeling. Deze studies zijn nog niet afgerond. Van de NURTURE (fase II)-studie, waarbij kinderen presymptomatisch worden behandeld zijn alleen interimgegevens gepresenteerd. Bertini e.a. (2017) rapporteren over de eerste interimanalyse van de trial waarin op dat moment 22 kinderen geïnccludeerd waren, waarvan er 17 behandeld werden met nusinersen. Geen van de kinderen was overleden of had permanente beademing nodig in de eerste 13 maanden van de trial; zij lieten verbeteringen zien op de twee gebruikte schalen voor motorische ontwikkeling.¹⁸ De Vivo e.a. (2018) beschrijven een tweede analyse van dezelfde studie waaraan op dat moment 25 kinderen deelnamen van verschillende leeftijden. Alle kinderen waren in leven en konden zonder permanente mechanische beademing. Bij de beschrijving van motorische mijlpalen wordt over kleinere groepen gerapporteerd, omdat sommige deelnemers deze mijlpalen vanwege hun leeftijd nog niet bereikt hebben. Van de 24 kinderen die de leeftijd hadden om te kunnen zitten konden er 22 zitten; van de 16 kinderen die de leeftijd

hadden om te lopen konden er 8 zelf lopen.¹⁹ Er lijkt een relatie te zijn tussen het aantal *SMN2*-kopieën en de behaalde mijlpalen. Bij drie kopieën en presymptomatische behandeling worden (in deze kleine groep) de mijlpalen op tijd gehaald.

In een pilot met neonatale screening in New York werd één SMA-patiënt geïdentificeerd, die goed reageerde op behandeling met nusinersen en de motormijlpalen op tijd haalde (analyse tot 15 maanden).²⁰

3.3 Belofte: gentherapie

Een veelbelovende behandeling voor SMA is gentherapie, waarbij een functioneel gen wordt ingebracht bij de patiënt. Deze behandeling bevindt zich in een vroeger onderzoeksstadium, maar de eerste resultaten zijn zeer veelbelovend. Vijftien deelnemers kregen eenmalig intraveneus een virus dat functioneel *SMN1* draagt (AAV-serotype 9 met DNA complementair aan het *SMN1*-gen). Het ging om een fase II-studie: de primaire uitkomstmaat was veiligheid en de secundaire de tijd tot overlijden of permanente beademing (16 uur per dag gedurende tenminste 14 dagen). Exploratief is ook gekeken naar motorische ontwikkeling. De deelnemers werden vergeleken met historisch natuurlijk beloop. Alle deelnemers waren na 20 maanden in leven zonder permanente beademing, terwijl van de natuurlijk beloopgroep slechts 8% overleefde zonder permanente beademing. Er was ook een grote vooruitgang in motorische ontwikkeling. De vooruitgang was groter in de groep die een hogere dosis van het retro-



virus had ontvangen (12 deelnemers). Van deze groep konden er 11 vijf seconden zitten (10 deelnemers hielden dit tien seconden vol en 9 deelnemers dertig seconden), 11 konden er praten, 9 rollen en 2 konden kruipen, optrekken, staan en lopen.

Bij 4 (van de in totaal 15) patiënten werden aanwijzingen voor lever schade gevonden (stijging van levertransaminase in het bloed), zonder leverfunctiestoornissen of klinische afwijkingen. Voor de onderzoekers was dit aanleiding om alle deelnemende patiënten gedurende een maand te behandelen met prednisolon. Onderzoek met een langere follow-up zal helderheid moeten verschaffen over de effecten op de motorische ontwikkeling op lange termijn en eventueel later optredende bijwerkingen.²¹ De Amerikaanse Food and Drug Administration (FDA) heeft gentherapie voor SMA type 1 op 24 mei 2019 goedgekeurd (FDA 2019).²² Registratie is ook aangevraagd bij het Europese geneesmiddelenagentschap EMA. Omdat gentherapie het afwezige of gemuteerde *SMN1*-gen vervangt, is het mogelijk een betere therapie. De verwachting is dat dat in elk geval geldt voor de ernstigste vormen van SMA met weinig kopieën *SMN2*.



04 screeningstesten voor SMA



Een voorwaarde voor opname in de neonatale hielprikscreening is dat er een goede test is waaruit blijkt of een pasgeborene SMA heeft of niet. Hierbij zijn sensitiviteit, specificiteit en eventuele nevenbevindingen van groot belang. Voor SMA zijn enkele screeningstesten beschikbaar die van hoge kwaliteit zijn.

4.1 Screeningstesten voor SMA

Op dit moment is er een beperkt aantal studies over de kwaliteit van de testen. Er zijn twee studies met voldoende deelnemers uitgevoerd op basis waarvan een gedegen uitspraak kan worden gedaan over de test-eigenschappen, daarnaast zijn er validatiestudies uit Nederland en België.^{12,23-25}

Box 1 Kwaliteit van de test: belangrijke begrippen

Bij het beoordelen van de kwaliteit van de test zijn enkele testkenmerken van belang. Een test kan aangeven dat de patiënt een aandoening heeft en dat is ook in werkelijkheid zo; in dat geval is de uitslag terechtpositief. Als de test aangeeft dat de patiënt de aandoening niet heeft en dat klopt met de werkelijkheid, is de uitslag terechtnegatief. Een test kan echter ook aangeven dat een patiënt een aandoening heeft, terwijl dat niet zo is: in dat geval is de uitslag foutpositief. Tot slot kan een test aangeven dat patiënt de aandoening niet heeft, terwijl dat wel zo is: in dat geval is de uitslag foutnegatief. De sensitiviteit drukt uit hoe goed de test zieken herkent; de specificiteit drukt uit hoe goed de test niet-zieken herkent. De beste test heeft een zeer hoge sensitiviteit en specificiteit, en zo min mogelijk nevenbevindingen.

Liu e.a. beschrijven een screeningstest voor SMA. Deze test is gevalideerd met 141 kinderen die ziek waren en 100 gezonde controles en getest in een pilot op 2.000 willekeurige hielprikbloedspletjes. Uit de pilot kwam naar voren dat deze test van onvoldoende kwaliteit was. De sensitiviteit was laag: in de pilot was er 1 terechtpositief en waren er 22 foutpositieven. De specificiteit van de test was hoog: de negatieve geteste deelnemers bleken ook geen SMA te hebben.²⁴ Deze test alleen is dus niet accuraat genoeg, een tweede test zou nodig zijn.

Een testaanpak met twee stappen werd beschreven in Chien e.a. 2017.²³ Hierbij werden 120.267 bloedspletjes (van de hielprikkartjes) van deelnemers getest met een PCR-techniek en een vervolgstap met MLPA (*Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification*: een DNA-test voor een specifieke genvariant). Hiermee werden 7 patiënten met SMA correct geïdentificeerd na de tweede stap. Zes van de geïdentificeerde patiënten hadden nog geen symptomen bij diagnose.²³ Op basis van alleen de PCR-stap waren er ook 8 foutpositieven; na de tweede stap waren er geen foutpositieve uitslagen. Het aantal foutnegatieven was onbekend; er werd aangenomen dat die er niet waren. Een screeningstest met twee stappen is noodzakelijk om aan de eisen van sensitiviteit en specificiteit voor de neonatale screening te voldoen.

Een techniek gebaseerd op Chien e.a.²³ wordt ook gebruikt in de Belgische pilot neonatale screening die in 2018 van start is gegaan. De scree-



ningstest is doorontwikkeld en in de validatie van de test (53 SMA-patiënten, 1.093 gezonde kinderen waaronder 93 dragers) worden zieke kinderen goed van gezonde kinderen onderscheiden. De sensitiviteit en specificiteit lijken hoog genoeg, maar moeten bevestigd worden op een grotere groep willekeurig geselecteerde hielprikkaartjes. Bij deze testmethode wordt na de eerste, geoptimaliseerde stap, de uitslag bekendgemaakt aan de ouders en de tweede bevestigingstap (via MLPA) vindt na verwijzing plaats.²⁵ Dit is verdedigbaar als er (vrijwel) geen foutpositieven gevonden worden. Als er wel foutpositieve uitslagen zijn na de eerste stap, heeft bevestiging op het hielprikkaartje vóór de uitslag de voorkeur.

In Nederland zijn validatiestudies met verschillende tests gedaan.² Over één van de methodes is gepubliceerd en daaruit blijkt dat 47 bloedspotjes van SMA-patiënten goed te onderscheiden zijn van 375 geanonimiseerde bloedspotjes van kinderen zonder SMA. De analytische sensitiviteit en specificiteit waren 100%. De screeningstest heeft twee stappen allebei uitgevoerd op het hielprikkaartje: eerst een smeltcurve test (SALSA), en na een positieve uitslag (waarschijnlijk een kind met SMA) een MLPA.²⁶ Tijdens de tweede stap wordt ook het aantal *SMN2*-kopieën vastgesteld. Validatie met een groter aantal bloedspotjes is nodig om precies te weten hoe deze testen zich in de Nederlandse populatie gedragen, zodat duidelijk wordt of de sensitiviteit en specificiteit ook in de screeningssetting optimaal blijven.

Zowel de Nederlandse validatiestudies als de methode in de Belgische pilot sporen SMA-patiënten op met een deletie van exon 7 van het *SMN1*-gen. Ongeveer 95% van de patiënten in België heeft deze deletie (de rest heeft een deletie in één kopie van het *SMN1*-gen en een puntmutatie in de andere kopie).^{25,26} In Nederland ligt de verhouding net anders en heeft meer dan 99% van de SMA-patiënten twee deleties in het *SMN1*-gen. Dit wordt opgespoord door de mogelijke screeningstesten.²

Nevenbevindingen

Bij de testen die een eerste validatie hebben gehad in de Nederlandse populatie, worden enkele nevenbevindingen verwacht. Als de eerste test (met smeltcurve of PCR) gedaan wordt op een jaarcohort hielprikkaartjes is de verwachting dat er 100-200 kaarten de tweede stap van de test ingaan, waaronder ongeveer 15-20 SMA-patiënten gevonden zullen worden. Tussen de overige hielprikkaartjes (80-120) zitten, afgaand op de dragerschapsfrequentie in de populatie enkele dragers.²

Tijdens de implementatietoets is het nuttig om na te gaan welke test de beste sensitiviteit en specificiteit heeft in de screeningssetting: één van de gevalideerde Nederlandse testen of de Belgische test.^{12,25} De test met de hoogste sensitiviteit en specificiteit heeft de voorkeur, omdat er dan minder of geen dragers opgespoord worden, en ook minder andere nevenbevindingen te verwachten zijn.



Gezien de mogelijkheid dat er dragers opgespoord worden heeft de commissie van gedachten gewisseld over de wenselijkheid om dit te rapporteren als nevenbevinding van de neonatale screening op SMA. De commissie ziet een mogelijk voordeel voor de ouders om te weten dat het kind drager is. Dan is namelijk in elk geval één van de ouders ook drager. Ouders die nog een kinderwens hebben, kunnen zo achterhalen of slechts één van hen drager is, of dat ze dat beiden zijn. De kans dat beide ouders drager blijken te zijn, is hoog genoeg om te veronderstellen dat dit voor ouders met een volgende kinderwens belangrijke informatie kan zijn (uitgaand van een dragerschapfrequentie van ongeveer 1:50).²⁷ Als beide ouders drager zijn, kunnen zij reproductieve keuzes maken voor een volgende zwangerschap. Dit zou een reden kunnen zijn om informatie over bij het kind gevonden dragerschap van SMA te verschaffen aan ouders. Voorwaarde is dat de ouders aangeven deze informatie te willen ontvangen. Dat zou vereisen dat alle ouders voorafgaand aan de screening voorlichting krijgen, op basis waarvan ze kunnen besluiten of zij al dan niet geïnformeerd willen worden over dragerschap van SMA bij hun kind. Informatie geven over klinisch relevante bevindingen, met de optie dat niet te willen weten, is in lijn met eerdere advisering van de Gezondheidsraad over omgaan met nevenbevindingen in de zorg.²⁸

De commissie ziet echter ook een nadeel voor het programma als geheel. De uitgebreide informatieverstrekking vooraf betekent onvermijdelijk een aanzienlijke complicering van de neonatale screening. Behalve dat dit een

belasting voor het programma oplevert, is de zorg reëel dat de helderheid van het doel van programma erdoor wordt ondermijnd. Gelet op het zeer kleine aantal verwachte dragers, vindt de commissie dat het voordeel voor slechts enkele ouders onvoldoende opweegt tegen de nadelen voor het programma als geheel. De commissie adviseert daarom dragerschap van SMA niet te rapporteren als nevenbevinding van de neonatale screening. Dit is in lijn met het eerdere advies over dragerschap rapportage bij de neonatale screening.¹



05 aanvullende mogelijkheden



Bij de afweging van opname in de neonatale hielprikscreening worden ook alternatieve of aanvullende maatregelen overwogen. Voor SMA geldt dat er nu een behandeling is waar veel patiënten baat bij hebben, maar waarvan het langetermijneffect nog onzeker is. Ook blijven veel patiënten ondanks de behandeling toch ernstig aangedaan. De belangrijkste andere aanpak op dit moment is preconceptionele dragerschapsscreening in de algemene populatie. Ouders van bekende SMA-patiënten krijgen nu al genetische counseling aangeboden, waarbij de herhalingskans van SMA bij toekomstige kinderen wordt besproken en de mogelijkheid reproductieve keuzes te maken.

Preconceptionele dragerschapsscreening

Ook met presymptomatische behandeling met nusinersen kan niet bij alle kinderen met SMA voorkomen worden dat (ernstige) verlammingverschijnselen ontstaan met lijden voor het kind als gevolg.

Een aanvullend aanbod op de neonatale screening is om mensen met een kinderwens de mogelijkheid te geven reproductieve keuzes te maken. Dit kan door middel van preconceptionele dragerschapsscreening. In Nederland is deze screening op dit moment mogelijk op een aantal ernstige aandoeningen op verzoek van de wensouders (en tegen betaling). Er wordt in binnen- en buitenland soms ook op SMA gescreend bij individuele preconceptionele dragerschapsscreening.²⁹⁻³¹

SMA-patiënten en hun familie zijn in ruime meerderheid (75%) voor het aanbieden van preconceptiescreening voor SMA. Zij hopen zo het aantal SMA-gerelateerde zwangerschapsafbrekingen te beperken en meer bekendheid te geven aan de aandoening.³² De Nederlandse patiëntenvereniging (Spierziekten Nederland) pleit ook voor preconceptionele screening. Veel ouders kiezen ervoor om een tweede kind met SMA te voorkomen via prenatale diagnostiek.²

Het doel van dragerschapsscreening is het vergroten van reproductieve keuzes.³³ Als beide wensouders drager zijn, zijn er verschillende handelingsopties: pre-implantatische genetische diagnostiek, prenatale diagnostiek bij een zwangerschap of conceptie met donorgeslachtscellen.



06 SMA in hielprikscreening met evaluatie



De commissie adviseert SMA op te nemen in de neonatale hielprikscreening. De commissie verwacht dat door screening in te voeren, het effect van de behandeling van SMA zal verbeteren. Hiervoor is het noodzakelijk dat de behandeling presymptomatisch beschikbaar is en blijft. Omdat de gegevens over de testkwaliteiten en presymptomatische behandeling nog beperkt zijn, is het van groot belang de screening te evalueren. Omdat SMA ook met behandeling een ernstige ziekte blijft, adviseert de commissie ook te overwegen preconceptionele screening aan te bieden, zodat (aanstaande) ouders reproductieve handelingsopties krijgen.

6.1 Screening invoeren

De commissie adviseert SMA op te nemen in de hielprikscreening, omdat de voordelen duidelijk opwegen tegen de nadelen. Het belangrijkste voordeel is dat screening de mogelijkheid biedt om kinderen te behandelen voordat ze symptomen ontwikkelen. Op dit moment wordt aan kinderen die symptomen krijgen voordat zij 20 maanden zijn behandeling aangeboden (dat wil zeggen kinderen met SMA type 1, type 2 en de ernstigste vormen van SMA type 3). Tenzij de kinderen al zeer ernstig symptomatisch zijn, worden zij meestal ook behandeld. Als het mogelijk wordt deze kinderen te identificeren voordat symptomen optreden, levert dat voor deze kinderen de beste kans op om te profiteren van de behandeling. Als de behandeling pas gestart wordt als ze al symptomen hebben, slaat de behandeling minder vaak aan en is deze minder effectief: eenmaal afgestorven motorneuronen komen niet terug.

De voordelen van screening en behandeling met nusinersen zijn het meest evident voor de kinderen met SMA type 2 en type 3. Zij zullen sowieso tot volwassenheid overleven, en alle gezondheidswinst zal direct effect hebben op hun kwaliteit van leven. Ook de kinderen met de ernstigste vormen van SMA kunnen baat hebben bij presymptomatische behandeling.

Zoals bij elke nieuwe therapie zijn de langetermijneffecten nog onbekend, maar de eerste resultaten geven geen reden tot zorg over de veiligheid.

Een nadeel van de screening is dat er kinderen gevonden zullen worden voor wie niet duidelijk is wat het beste vervolgtraject is (met vier of meer kopieën *SMN2*).³⁴ Toch is deze opzet van de screening volgens de commissie gerechtvaardigd. De verwachting is namelijk dat er veel meer kinderen met een *SMN1*-deletie en twee of drie kopieën *SMN2*-geïdentificeerd zullen worden dan met 4 of meer kopieën.^{2,23,26} De waarschijnlijke gezondheidswinst die voor de meerderheid van de kinderen behaald kan worden, weegt volgens de commissie op tegen de onzekerheid bij de minderheid, die mogelijk ook later gezondheidswinst zal boeken.

Een tweede nadeel van de screening is dat er mogelijk nevenbevindingen worden gedaan. De commissie geeft de voorkeur aan een methode die de minste nevenbevindingen oplevert. Als er gekozen moet worden voor een testmethode waarbij enkele dragers van SMA opgespoord worden, adviseert de commissie alles overwegend niet te rapporteren over dit drager-



schap. Daarmee sluit zij aan bij eerdere advisering van de Gezondheidsraad over dragerschaprapportage bij neonatale screening op hemoglobinoopathieën.¹

6.2 Verdere validatie testen noodzakelijk

De commissie adviseert een uitgebreidere validatie uit te voeren van de screeningstest, zodat een betere inschatting gemaakt kan worden van het aantal foutpositieven, foutnegatieven en de nevenbevindingen bij gebruik voor de hielprik in de populatie van pasgeborenen.

De commissie adviseert bij de testvalidatie ook in kaart te brengen hoeveel patiënten met een homozygote *SMN1*-deletie en vier (of meer) kopieën *SMN2* er opgespoord worden. Als dit aantal groter is dan het verwachte aantal patiënten met vier kopieën, dan zijn er kennelijk mensen met SMA bij wie het ziektebeeld zo mild is dat zij het zelf niet merken of dat het klinisch niet herkend wordt. Als deze groep substantieel is, is dit een nadeel van de screening. Op basis van de eerste validatieresultaten is de verwachting echter dat het aantal mensen met veel kopieën *SMN2* beperkt is.²⁶

Als de gegevens over de kwaliteit van de test bekend zijn, adviseert de commissie voor zover mogelijk een kosteneffectiviteitsanalyse aan invoering vooraf te laten gaan. Ze beseft dat dit voor SMA uitdagend is, omdat de baten van vroegere behandeling nog niet voldoende kwantificeerbaar zijn.

6.3 Vervolgtraject na screening

Naast het valideren van de test moet ook het vervolgtraject opgezet worden voordat met screening wordt gestart. Daarvoor is het noodzakelijk een protocol op te stellen met daarin de vervolgstappen voor de geïdentificeerde patiënten, inclusief goede counseling.

De commissie adviseert de ouders van kinderen met twee *SMN1*-deleties en vier of minder *SMN2*-kopieën te informeren en te counsellen. Voor patiënten met één of minder kopieën *SMN2* zal deze informatie waarschijnlijk te laat komen, deze patiënten worden vaak met ernstige spierzwakte geboren en de effecten van nusinersen zijn voor deze groep zeer beperkt. De uitslag van de hielprik kan een diagnose bieden, als die niet eerder gesteld is.

Kinderen met twee kopieën *SMN2* zullen in veel gevallen nog geen symptomen hebben ontwikkeld. De ouders van deze kinderen moeten gecounseld worden over de resultaten van nusinersen behandeling voor deze kinderen: er is zeker effect maar de kans is groot dat het kind desondanks een ernstige verlamingsziekte zal ontwikkelen. Ouders kunnen dan een weloverwogen keuze maken over het inzetten van de behandeling. Als de ouders besluiten om te behandelen moet daar zo snel mogelijk mee begonnen worden.



Kinderen met een *SMN1*-deletie en drie *SMN2*-kopieën zullen ontegenzeggelijk voordeel hebben van screening en direct daaropvolgende behandeling. Zij zullen ook zonder behandeling waarschijnlijk overleven tot de volwassenheid. Een presymptomatisch ingezette behandeling kan zorgen voor grotere gezondheidswinst voor deze kinderen. Daarom adviseert de commissie bij deze kinderen zo snel mogelijk te beginnen met behandeling.

De commissie adviseert ook de ouders van kinderen een *SMN1*-deletie en met vier *SMN2*-kopieën te informeren. Het is nu nog onduidelijk of en wanneer voor deze kinderen behandeling nodig is, maar een substantieel deel van hen zal naar verwachting in de kindertijd spierzwakte ontwikkelen (SMA type 3). Deze kinderen zouden zorgvuldig gevolgd moeten worden in hun motorische ontwikkeling, waarbij behandeling start zodra de motorische ontwikkeling achterblijft of achteruit gaat. Kinderen die zonder symptomen de volwassenheid bereiken zullen mogelijke later symptomen ontwikkelen (SMA type 4), en dit kan aangetekend worden in hun medisch dossier, zodat klachten herkend kunnen worden.

6.4 Grondige evaluatie 5 en 10 jaar na invoering

De commissie adviseert om alle aandoeningen die in de neonatale screening zijn opgenomen periodiek te evalueren (ongeveer eens in de vijf tot tien jaar). Wat levert de screening op tegen welke nadelen en kosten? Evaluatie is nodig voor een toekomstbestendig programma. Het is niet

altijd vooraf te voorspellen hoe groot de voor- en nadelen van screening zijn. Zo blijkt bij een recente evaluatie van tien jaar screening op de stofwisselingsziekte VLCAD dat de gezondheidswinst beperkter is dan gehoopt.³⁵ Het is van belang dat de voordelen duidelijk opwegen tegen de nadelen. Een consequentie van evaluatie kan zijn om te stoppen met screening op een aandoening, hoewel het in de praktijk vaker om het bijstellen van het programma zal gaan. Een dergelijke beslissing kan alleen genomen worden met voldoende wetenschappelijke informatie.

6.4.1 Evaluatie screening van SMA in de hielprik

De commissie adviseert evaluatie als voorwaarde te stellen aan toevoeging van SMA aan de hielprikscreening. Er zijn een aantal onzekerheden die binnen vijf tot tien jaar opheldering vragen. De commissie beveelt aan een eerste (deel)evaluatie te doen na vijf jaar, om zo nodig het programma bij te stellen of te stoppen met de screening als deze heel weinig gezondheidswinst oplevert. Na tien jaar verwacht de commissie dat er voldoende gegevens zijn voor een complete evaluatie.

De belangrijkste uitkomst die geëvalueerd moet worden is de gezondheidswinst. Wat zijn de uitkomsten voor SMA-patiënten die met de hielprik worden opgespoord, uitgesplitst in SMA met twee, drie of vier kopieën *SMN2*? Een andere belangrijke vraag is hoeveel patiënten er geïdentificeerd worden bij wie niet duidelijk is wat het beste behandelprotocol is (vanaf vier *SMN2*-kopieën).



Op dit moment is nog niet duidelijk wat de langetermijneffecten zijn van behandeling van SMA met nusinersen. Zijn de verbeteringen in motorische ontwikkeling blijvend? Zijn er nu nog onbekende negatieve effecten van de behandeling? Is er blijvend en voldoende effect van de behandeling op alle aangedane spieren (motorische mijlpalen, ademhalingsspieren)? Wat is de kwaliteit van leven van de (vroeg) behandelde patiënten? Zijn er (na vijf tot tien jaar) betere behandelmogelijkheden?

Om deze vragen te beantwoorden is het enerzijds noodzakelijk de wetenschappelijke literatuur bij te houden. Anderzijds is het van belang de behandelde patiënten in Nederland te volgen, omdat lokale verschillen in behandeling en behandelbeslissingen wellicht ook een verschil maken in uitkomsten. Patiënten met SMA type 1 worden bijvoorbeeld in Nederland vaak niet behandeld (als ze al symptomatisch zijn), internationaal worden deze patiënten vaak wel behandeld en leven ze langer met een lagere kwaliteit van leven.

Als de uitkomsten en gezondheidswinst na tien jaar voldoende duidelijk zijn, is ook een kosteneffectiviteitsanalyse een belangrijk onderdeel van de evaluatie. Dit wordt mogelijk een analyse met meerdere cohorten, aangezien het waarschijnlijk is dat gentherapie binnen de evaluatieperiode wordt toegelaten op de Europese markt.

6.5 Prioritering in de hielprikscreening: onderlinge vergelijking

De laatste vraag van de minister is of er redenen zijn om aandoeningen te prioriteren voor opname in de neonatale hielprikscreening. Moet SMA met spoed opgenomen worden in vergelijking met andere aandoeningen die nu al geïmplementeerd worden in de hielprikscreening?

Alle aandoeningen die in aanmerking komen voor opname in de neonatale screening zijn ernstig. De commissie kan geen uitspraak doen over de vergelijkende ernst van de aandoeningen die nu geïmplementeerd worden en SMA. Om een afweging te maken op basis van de gezondheidswinst of kosteneffectiviteit zijn er voor SMA te weinig wetenschappelijke gegevens.

Eerder heeft de Gezondheidsraad geadviseerd te prioriteren op basis van complexiteit van de implementatie.¹ Toevoeging van SMA aan het neonatale screeningsprogramma lijkt op basis van de mogelijke testen relatief complex. De vraag hoe complex implementatie is, kan het RIVM beantwoorden in een implementatietoets.

6.6 Preconceptionele screening

De commissie adviseert naast neonatale screening op SMA ook preconceptionele dragerschapsscreening te overwegen. Aangezien niet alleen SMA daarvoor in aanmerking zou komen, is een nader advies over de kaders, het doel en de technische mogelijkheden van zo'n programma



geëigend. In het preconceptiezorg advies van de Gezondheidsraad uit 2007 werd reeds gepleit voor preconceptie dragerschapsscreening voor CF en hemoglobinopathieën.³⁶



literatuur



- ¹ Gezondheidsraad. *Neonatale screening: nieuwe aanbevelingen*. Den Haag: Gezondheidsraad, 2015; publicatienr. 20515/08.
- ² RIVM. *Verslag CvB-expertbijeenkomst SMA 20190118* Bilthoven: RIVM, 2019.
- ³ Lin CW, Kalb SJ, Yeh WS. *Delay in Diagnosis of Spinal Muscular Atrophy: A Systematic Literature Review*. *Pediatr Neurol* 2015; 53(4): 293-300.
- ⁴ De Sanctis R, Coratti G, Pasternak A, Montes J, Pane M, Mazzone ES, e.a. *Developmental milestones in type I spinal muscular atrophy*. *Neuromuscul Disord* 2016; 26(11): 754-9.
- ⁵ De Sanctis R, Pane M, Coratti G, Palermo C, Leone D, Pera MC, e.a. *Clinical phenotypes and trajectories of disease progression in type 1 spinal muscular atrophy*. *Neuromuscul Disord* 2018; 28(1): 24-8.
- ⁶ Farrar MA, Vucic S, Johnston HM, du Sart D, Kiernan MC. *Pathophysiological insights derived by natural history and motor function of spinal muscular atrophy*. *J Pediatr* 2013; 162(1): 155-9.
- ⁷ Wadman RI. *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.
- ⁸ Lefebvre S, Burglen L, Reboullet S, Clermont O, Burlet P, Viollet L, e.a. *Identification and characterization of a spinal muscular atrophy-determining gene*. *Cell* 1995; 80(1): 155-65.
- ⁹ Goodkey K, Aslesh T, Maruyama R, Yokota T. *Nusinersen in the Treatment of Spinal Muscular Atrophy*. *Methods Mol Biol* 2018; 1828: 69-76.
- ¹⁰ Wadman RI, Stam M, Gijzen M, Lemmink HH, Snoeck IN, Wijngaarde CA, e.a. *Association of motor milestones, SMN2 copy and outcome in spinal muscular atrophy types 0-4*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2017; 88(4): 365-7.
- ¹¹ Feldkotter M, Schwarzer V, Wirth R, Wienker TF, Wirth B. *Quantitative analyses of SMN1 and SMN2 based on real-time lightCycler PCR: fast and highly reliable carrier testing and prediction of severity of spinal muscular atrophy*. *Am J Hum Genet* 2002; 70(2): 358-68.
- ¹² Strunk A, Abbes A, Stuitje AR, Hettinga C, Sepers EM, Snetselaar R, e.a. *Validation of a Fast, Robust, Inexpensive, Two-Tiered Neonatal Screening Test algorithm on Dried Blood Spots for Spinal Muscular Atrophy*. *Int J Neonatal Screen* 2019; 5,21: 1-9.
- ¹³ Verhaart IEC, Robertson A, Wilson IJ, Aartsma-Rus A, Cameron S, Jones CC, e.a. *Prevalence, incidence and carrier frequency of 5q-linked spinal muscular atrophy - a literature review*. *Orphanet J Rare Dis* 2017; 12(1): 124.
- ¹⁴ Finkel RS, Mercuri E, Darras BT, Connolly AM, Kuntz NL, Kirschner J, e.a. *Nusinersen versus Sham Control in Infantile-Onset Spinal Muscular Atrophy*. *N Engl J Med* 2017; 377(18): 1723-32.



- ¹⁵ Mercuri E, Darras BT, Chiriboga CA, Day JW, Campbell C, Connolly AM, e.a. *Nusinersen versus Sham Control in Later-Onset Spinal Muscular Atrophy*. *N Engl J Med* 2018; 378(7): 625-35.
- ¹⁶ Pane M, Coratti G, Sansone VA, Messina S, Bruno C, Catteruccia M, e.a. *Nusinersen in type 1 Spinal Muscular Atrophy: 12-month real world data*. *Ann Neurol* 2019: in press.
- ¹⁷ Darras BT, Chiriboga CA, Iannaccone ST, Swoboda KJ, Montes J, Mignon L, e.a. *Nusinersen in later-onset spinal muscular atrophy: Long-term results from the phase 1/2 studies*. *Neurology* 2019; 92(21): e2492-e506.
- ¹⁸ Bertini E. *Efficacy and safety of nusinersen in infants with presymptomatic spinal muscular atrophy (SMA): Interim results from the NURTURE study*. *European Journal of Neurology* 2017; 21: E13-5.
- ¹⁹ De Vivo DC. *Nusinersen in infants who initiate treatment in a presymptomatic stage of spinal muscular atrophy (SMA): interim results from the Phase 2 NURTURE study*. *The Canadian Journal of Neurological Sciences* 2018; (Suppl 2): S12.
- ²⁰ Kraszewski JN, Kay DM, Stevens CF, Koval C, Haser B, Ortiz V, e.a. *Pilot study of population-based newborn screening for spinal muscular atrophy in New York state*. *Genet Med* 2018; 20(6): 608-13.
- ²¹ Mendell JR, Al-Zaidy S, Shell R, Arnold WD, Rodino-Klapac LR, Prior TW, e.a. *Single-Dose Gene-Replacement Therapy for Spinal Muscular Atrophy*. *N Engl J Med* 2017; 377(18): 1713-22.
- ²² FDA. *FDA approves innovative gene therapy to treat pediatric patients with spinal muscular atrophy, a rare disease and leading genetic cause of infant mortality* <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-innovative-gene-therapy-treat-pediatric-patients-spinal-muscular-atrophy-rare-disease>. Geraadpleegd: 24 mei 2019.
- ²³ Chien YH, Chiang SC, Weng WC, Lee NC, Lin CJ, Hsieh WS, e.a. *Presymptomatic Diagnosis of Spinal Muscular Atrophy Through Newborn Screening*. *J Pediatr* 2017; 190: 124-9 e1.
- ²⁴ Liu Z, Zhang P, He X, Liu S, Tang S, Zhang R, e.a. *New multiplex real-time PCR approach to detect gene mutations for spinal muscular atrophy*. *BMC Neurol* 2016; 16(1): 141.
- ²⁵ Boemer F, Caberg JH, Dideberg V, Dardenne D, Bours V, Hiligsmann M, e.a. *Newborn screening for SMA in Southern Belgium*. *Neuromuscul Disord* 2019; 29(5): 343-9.
- ²⁶ Strunk A, Abbes A, Stuitje AR, Hettinga C, Sepers EM, Snetselaar R, e.a. *Validation of a Fast, Robust, Inexpensive, Two-Tiered Neonatal Screening Test algorithm on Dried Blood Spots for Spinal Muscular Atrophy*. *International Journal of Neonatal Screening* 2019; 5(2): 21.
- ²⁷ Lazarin GA, Haque IS, Nazareth S, Iori K, Patterson AS, Jacobson JL, e.a. *An empirical estimate of carrier frequencies for 400+ causal Mendelian variants: results from an ethnically diverse clinical sample of 23,453 individuals*. *Genet Med* 2013; 15(3): 178-86.



- ²⁸ Gezondheidsraad. *Nevenbevindingen bij diagnostiek in de patiëntenzorg*. Den Haag: Gezondheidsraad, 2014; publicatienr. 2014/13.
- ²⁹ Delatycki MB. *Preconception and antenatal carrier screening for genetic conditions. The critical role of general practitioners*. AJGP 2019; 48(3): 106-11.
- ³⁰ AMC VUmc. *Informatie over de preconceptie dragerschapstest*. https://www.dragerschapstest.nl/wp-content/uploads/2016/04/Brochure_preconceptie_dragerschapstest.pdf. Geraadpleegd: 13 juni 2019.
- ³¹ Prior TW, Professional P, Guidelines C. *Carrier screening for spinal muscular atrophy*. Genet Med 2008; 10(11): 840-2.
- ³² Boardman FK, Young PJ, Griffiths FE. *Newborn screening for spinal muscular atrophy: The views of affected families and adults*. Am J Med Genet A 2017; 173(6): 1546-61.
- ³³ Hout S van der, Dondorp W, de Wert G. *The aims of expanded universal carrier screening: Autonomy, prevention, and responsible parenthood*. Bioethics 2019:
- ³⁴ Glascock J, Sampson J, Haidet-Phillips A, Connolly A, Darras B, Day J, e.a. *Treatment Algorithm for Infants Diagnosed with Spinal Muscular Atrophy through Newborn Screening*. J Neuromuscul Dis 2018; 5(2): 145-58.
- ³⁵ Bleeker JC, Kok IL, Ferdinandusse S, van der Pol WL, Cuppen I, Bosch AM, e.a. *Impact of newborn screening for very-long-chain acyl-CoA dehydrogenase deficiency on genetic, enzymatic, and clinical outcomes*. J Inherit Metab Dis 2019: 1-10.
- ³⁶ Gezondheidsraad. *Preconceptiezorg: voor een goed begin*. Den Haag: Gezondheidsraad, 2007; publicatienr. 2007/19.



Commissie en geraadpleegd deskundige

Samenstelling Commissie Screening rond de zwangerschap en geboorte, advies *Neonatale screening op spinale spieratrofie*:

- prof. dr. I.D. de Beaufort, hoogleraar medische ethiek, ErasmusMC, Rotterdam, *voorzitter*
- dr. I. Cuppen, kinderarts en kinderneuroloog, Wilhelmina Kinderziekenhuis, UMC Utrecht
- dr. W.J. Dondorp, universitair hoofddocent biomedische ethiek, Maastricht University
- dr. L. van de Koppel-Baken, huisarts in opleiding, UMC Utrecht
- dr. M.M.G. Leeflang, universitair hoofddocent klinische epidemiologie, Amsterdam UMC
- dr. K.D. Lichtenbelt, universitair docent klinische genetica, UMC Utrecht
- dr. C.R. Lincke, kinderarts en opleider erfelijke en aangeboren aandoeningen, ErasmusMC, Rotterdam
- prof. dr. R.A. Wevers, emeritus hoogleraar klinische chemie, Radboudumc, Nijmegen
- prof. dr. F.A. Wijburg, hoogleraar klinische metabole ziekten, Amsterdam UMC
- dr. P.C.J.I. Schielen, hoofdreferentielaboratorium pre- en neonatale screening, RIVM, Bilthoven, *structureel geraadpleegd deskundige*

Waarnemers:

- drs. E. Dekkers, RIVM, Bilthoven
- drs. R. van Tol, VWS, Den Haag

Secretarissen:

- dr. E.C.A. Asscher, Gezondheidsraad, Den Haag
- dr. G.A.J. Soete, Gezondheidsraad, Den Haag

Incidenteel geraadpleegd deskundige:

- prof. dr. W.L. van der Pol, neuroloog, UMC Utrecht



De Gezondheidsraad, ingesteld in 1902, is een adviesorgaan met als taak de regering en het parlement 'voor te lichten over de stand der wetenschap ten aanzien van vraagstukken op het gebied van de volksgezondheid en het gezondheids(zorg)onderzoek' (art. 22 Gezondheidswet).

De Gezondheidsraad ontvangt de meeste adviesvragen van de bewindslieden van Volksgezondheid, Welzijn en Sport; Infrastructuur en Waterstaat; Sociale Zaken en Werkgelegenheid en Landbouw, Natuur en Voedselkwaliteit. De raad kan ook op eigen initiatief adviezen uitbrengen, en ontwikkelingen of trends signaleren die van belang zijn voor het overheidsbeleid.

De adviezen van de Gezondheidsraad zijn openbaar en worden als regel opgesteld door multidisciplinaire commissies van – op persoonlijke titel benoemde – Nederlandse en soms buitenlandse deskundigen.

U kunt dit document downloaden van www.gezondheidsraad.nl.

Deze publicatie kan als volgt worden aangehaald:

Gezondheidsraad. Neonatale screening op spinale spieratrofie.

Den Haag: Gezondheidsraad, 2019; publicatienr. 2019/15.

Auteursrecht voorbehouden

