

## **BRIEFADVIES Nr. 12**

**Vraag om advies van 22 september 2021**

**van Minister Wouter Beke, Vlaams minister van Welzijn, Volksgezondheid, Gezin en Armoedebestrijding**

**aangaande de geïnformeerde toestemming door ouders bij uitbreiding van de neonatale screening met opsporen van spinale spieratrofie (SMA).**

**Goedgekeurd op de plenaire vergadering van 14 maart 2022.**

Wouter Beke  
Vlaams minister van Welzijn,  
Volksgezondheid, Gezin en  
Armoedebestrijding  
Koning Albert II-laan 35 bus 90  
1030 BRUSSEL  
T 02 552 64 00  
F 02 552 64 01  
[www.vlaanderen.be](http://www.vlaanderen.be)

Prof. Dr. Jan De Lepeleire  
Voorzitter Belgisch Raadgevend Comité voor Bio-  
ethiek  
[secr.bioeth@health.fgov.be](mailto:secr.bioeth@health.fgov.be)

uw bericht van	uw kenmerk	ons kenmerk	bijlagen
		21-10658	
vragen naar/e-mail		telefoonnummer	datum
Karen Colaert		02 553 35 95	22 SEP 2021
<a href="mailto:Karen.colaert@hotmail.com">Karen.colaert@hotmail.com</a>			

Betreft: Ethische vraag omtrent geïnformeerde toestemming door ouders bij uitbreiding van de neonatale screening met opsporen van spinale spieratrofie (SMA)

Geachte prof. De Lepeleire,

Het Agentschap Zorg en Gezondheid heeft voorgesteld om het 'bevolkingsonderzoek Aangeboren aandoeningen bij pasgeborenen via een bloedstaal' (ook gekend als neonatale screening of 'hielprik', <https://aangeboren.bevolkingsonderzoek.be/>) de komende jaren uit te breiden met een aantal zeldzame ziekten, o.a. met spinale spieratrofie (SMA). In dit stadium is hierover nog geen politieke beslissing genomen

Opsporen van SMA bij pasgeborenen omvat twee nieuwe aspecten tegenover de 12 ziekten die momenteel al neonataal worden opgespoord:

- In de neonatale screening worden tot nu toe uitsluitend bio-chemische screeningstests gebruikt. De screeningstest voor SMA is een gerichte genetische test (qPCR), zonder kans op nevenbevindingen. Zowel de biochemische als de genetische testen worden gebruikt om erfelijke ziekten op te sporen.
- Er zijn voor SMA nieuwe behandelingen beschikbaar. Lange-termijn-gegevens over de effectiviteit ontbreken.

Geïnformeerde mondelinge toestemming voor deelname aan de screening (= opsporen van 12 ziekten) is op 01/01/2019 ingevoerd: [Besluit van de Vlaamse Regering van 12 december 2008 betreffende bevolkingsonderzoek in het kader van ziektepreventie - Zorg en Gezondheid \(zorg-en-gezondheid.be\), artikel 5.](#)

Ouders krijgen een folder na de geboorte van hun kind met heel laagdrempelige informatie (WVG\_Aangeborenaandoeningen\_Folder\_ouders.indd). In de folder wordt voor meer achtergrond verwezen naar de website [aangeborenaandoeningen.be](http://aangeborenaandoeningen.be). Weigeren om deel te nemen is altijd mogelijk. Een weigering geldt voor deelname aan de screening en kan niet voor elke ziekte afzonderlijk. De deelname aan de screening schommelt al jaren rond 99%.

*De ethische vraag die zich stelt is of bij neonataal opsporen van SMA een afzonderlijk geïnformeerde toestemming van ouders nodig is*

- omdat het een genetische test betreft
- omdat lange-termijngegevens over effectiviteit van de behandeling ontbreken.

Het Agentschap Zorg en Gezondheid adviseerde mij om af te toetsen of de volgende overwegingen correct zijn, of dat het comité voor Bio-ethiek de voorkeur zou geven aan een alternatieve aanpak:

- 1) Het gebruik van een gerichte genetische test (zonder kans op nevenbevindingen) als screeningsinstrument is op zich geen reden om een bijkomende toestemming aan ouders te vragen, de toestemming kan geïntegreerd worden in de bestaande toestemming voor het opsporen van zeldzame ziekten via de hielprik.
- 2) Een afzonderlijke toestemming voor SMA (en in de toekomst mogelijk ook andere ziekten) legt veel verantwoordelijkheid bij ouders. Als de overheid, na grondige afweging, beslist dat het zinvol en haalbaar is om SMA op te nemen in de neonatale screening, volstaat een algemene toestemming voor deelname aan het bevolkingsonderzoek, op voorwaarde dat de overheid
  - o voorziet in tijdige en goede informatie over het hele bevolkingsonderzoek,
  - o voorziet in kwaliteitsbewaking voor alle aspecten van het bevolkingsonderzoek (inclusief diagnose en behandeling),
  - o voorziet in nauwgezette registratie en opvolging en bereidheid om het bevolkingsonderzoek stop te zetten als er problemen blijken.

De politieke beslissing over uitbreiding wordt op zeer korte termijn voorzien. Om die reden, en gezien en de zeer gerichte vraag, kijkt ik uit naar een spoedig antwoord.

Met vriendelijke groeten,

Wouter Beke  
Vlaams minister van Welzijn,  
Volksgezondheid, Gezin en Armoedebestrijding

21 maart 2022

De heer Wouter Beke  
Vlaams minister van Welzijn,  
Volksgezondheid, Gezin en  
Armoedebestrijding  
Koning Albert II-laan 35 bus 90  
1030 Brussel

**contactpersoon**  
Bertrand Sophie  
**ons kenmerk**

**telefoon**  
02/524 91 84

**e-mail**  
sophie.bertrand@health.fgov.be

**uw kenmerk**  
21-10658

**Uw vraag om advies van 22 september 2021 omtrent geïnformeerde toestemming door ouders bij uitbreiding van de neonatale screening met opsporen van spinale spieratrofie (SMA)**

Mijnheer de minister,

Bij brief van 22 september 2021 heeft u als Vlaams minister van Welzijn, Volksgezondheid, Gezin en Armoedebestrijding het advies van het Raadgevend Comité voor Bio-ethiek gevraagd in het kader van de uitbreiding van de neonatale screening met het opsporen van spinale spieratrofie (SMA). De vraag die zich stelt is of hiervoor een afzonderlijk geïnformeerde toestemming nodig is omdat het een genetische test betreft en omdat lange-termijn-gegevens over de effectiviteit van de behandeling ontbreken.

In dit advies bespreken we eerst de aandoening en de behandeling ervan, alsook de organisatie van neonatale screening op SMA op wereldniveau. De wijze waarop neonatale screening momenteel in België wordt georganiseerd, de huidige procedure voor geïnformeerde toestemming en de opvolging van een afwijkend resultaat komen eveneens ter sprake.

### *1) Spinale spieratrofie of spinale musculaire atrofie (SMA)*

Spinale spieratrofie is een zeldzame genetische aandoening die wordt gekenmerkt door een progressieve spierzwakte waarvan de ernst varieert en die kan leiden tot invaliditeit en respiratoir falen. Dit wordt veroorzaakt door degeneratie van zenuwcellen die essentieel zijn voor de overdracht van zenuwimpulsen nodig voor het samentrekken van de spieren. Deze cellen, de motorneuronen, bevinden zich in het voorste gedeelte van het ruggenmerg.

Spinale atrofie wordt veroorzaakt door een mutatie in het *SMN1*-gen (SMN staat voor Survival of Motor Neuron); dit gen ligt op chromosoom 5 en is verantwoordelijk voor het aanmaken van het eiwit (d.i. proteïnesynthese) nodig voor het behoud van de integriteit en de normale

werking van de motorneuronen. Het defect in het SMN-eiwit kan deels gecompenseerd worden door het *SMN2*-gen, maar de graad van compensatie varieert van individu tot individu. De ziekte presenteert zich als progressieve verlamming, ook van de ademhalingsspieren. Naargelang de leeftijd waarop de eerste symptomen verschijnen en de ernst ervan, en gerelateerd aan het aantal exemplaren van *SMN2*, kunnen meerdere types van SMA onderscheiden worden. SMA type I is de vroegste en ernstigste vorm van SMA die tijdens de eerste zes levensmaanden tot uiting komt. Het kind is nooit in staat een zittende houding aan te nemen en zonder ademhalingsondersteuning overlijdt het gewoonlijk binnen de eerste twee jaar. SMA type II presenteert zich tussen de leeftijd van zes en achttien maanden. Zonder behandeling kan het kind niet leren lopen en heeft het een kortere levensverwachting dan de algemene bevolking. De eerste symptomen van SMA type III verschijnen na achttien maanden maar voor de leeftijd van 6 jaar; het kind kan leren lopen. SMA type IV begint op volwassen leeftijd.<sup>1</sup>

Tot voor kort was de zorg hoofdzakelijk gericht op het compenseren van de gebreken veroorzaakt door de ziekte. De laatste jaren zijn er behandelingen door de verschillende Geneesmiddelenagentschappen goedgekeurd<sup>2</sup> en sommige hiervan ook al terugbetaald in België. Deze behandelingen zijn erop gericht de expressie van het *SMN2*-gen te verhogen of de activiteit van SMN1 te herstellen. Een vroegtijdige start van deze behandelingen lijkt een reëel voordeel op te leveren. Voor de vroegste vormen van de ziekte en mits de behandeling plaatsvindt vóór de eerste symptomen optreden, betekent dit dat het optreden van de eerste symptomen langer wordt uitgesteld en dat de symptomen worden afgezwakt.<sup>3</sup> Uit de huidige gegevens blijkt dat wanneer met de behandeling wordt begonnen vóór het begin van de symptomen, het kind zelfs een (bijna) normale ontwikkeling doormaakt. Bij gebrek aan kennis zijn de gevolgen op langere termijn niet bekend.

## 2) *Stand van zaken van de screening op SMA*

Toen er voor SMA nog geen behandeling mogelijk was, leek het onethisch om daarvoor een screening bij pasgeborenen aan te bieden. Patiënten met SMA werden gediagnosticeerd op basis van een familiegeschiedenis of het optreden van suggestieve symptomen. Sinds de opkomst van innovatieve therapieën is dit standpunt internationaal herzien.

Om hier zicht op te krijgen heeft het team van de *Université de Liège* een wereldwijde vragenlijst over dit onderwerp gelanceerd.<sup>4</sup> De evolutie van de implementatie van neonatale screening op SMA kan ook gevolgd worden op de website van de *European Alliance for Newborn Screening in Spinal Muscular Atrophy*.<sup>5</sup>

Het neonataal opsporen van SMA is reeds geïmplementeerd:

- op landelijk niveau: Oostenrijk (06/2021), Duitsland (10/2021), Noorwegen (09/2021), Taiwan (2016);
- op lokaal niveau, nationale invoering in afwachting van goedkeuring: Australië (2 regio's), Canada (2 staten), Italië (3 regio's), VS (38/50 staten) en België (*Fédération Wallonie-Bruxelles*);

- in proefproject: Moskou (2019), Sint-Petersburg (2021), Litouwen (2021), Japan (2021)<sup>6</sup>, Spanje (2021), Verenigd Koninkrijk (2021).

Daarnaast zal de neonatale screening van SMA geïmplementeerd worden:

- op landelijk niveau (2022): Kroatië<sup>7</sup>, Tsjechië (invoering is van start gegaan), Polen (invoering voor 85% voltooid), Portugal, Slovenië<sup>7</sup> en België (uitbreiding met Vlaamse Gemeenschap);
- op landelijk niveau (datum is nog onzeker): Denemarken, Nederland, Zweden;
- in proefproject: Frankrijk (2022), Noord-Macedonië.

In het kader van een proefproject in de Franstalige Gemeenschap (*Fédération Wallonie-Bruxelles*), gecoördineerd door de *Université de Liège*, konden vanaf 2018 de eerste Belgische baby's neonataal op SMA gescreend worden via een genetische test (qPCR of kwantitatieve polymerase ketting reactie). Sinds maart 2021 is deze screening opgenomen in het officiële programma voor neonatale screening op aangeboren aandoeningen (bevolkingsonderzoek) van de *Fédération Wallonie-Bruxelles*.

Hoewel de techniek (qPCR) een analyse van een klein deel van het DNA van de patiënt inhoudt, bestaat ze uit een specifieke en doelgerichte vermenigvuldiging van het *SMN1*-gen, wat de mogelijkheid van incidentele bevindingen uitsluit.

Net als bij de screening van pasgeborenen op andere ziekten (zoals mucoviscidose of taaislijmziekte) moet bij een positieve test zowel de test herhaald worden als het testresultaat met een andere testtechniek bevestigd worden. Het meedelen van het testresultaat (na herhaling van de test) en de afname voor de bevestigingstest vinden plaats tijdens een raadpleging bij een specialist.

Over een periode van 3 jaar heeft het proefproject geleid tot de uitvoering van 136.339 testen en de diagnose van SMA bij 9 patiënten. Deze 9 patiënten hebben toegang gekregen tot een behandeling, waarvan de meesten in pre-symptomatisch stadium.<sup>8</sup>

### 3) Huidige geïnformeerde toestemmingsprocedure voor neonatale screening

De hiepriek (Guthrie test) wordt in België gratis en routinematig aangeboden, maar is niet verplicht. Overeenkomstig art. 8 van de wet op de rechten van de patiënt, hebben ouders het recht op geïnformeerde toestemming en kunnen ze ook de hiepriek weigeren. In de Vlaamse Gemeenschap volstaat mondelinge toestemming (opting-in principe) voor het uitvoeren van de hiepriek (art. 5 van het besluit van de Vlaamse Regering van 12 december 2008 betreffende bevolkingsonderzoek in het kader van ziektepreventie); in de *Fédération Wallonie-Bruxelles* is uitblijven van mondelinge weigering (opting-out principe) voldoende (art. 11 *de l'Arrêté du 9 janvier 2020 Gouvernement de la Communauté française en matière de dépistage d'anomalies congénitales en Communauté française*).

Ouders worden door een vroedkundige of arts gevraagd of ze akkoord gaan met de hiepriek bij hun pasgeboren kind. Over het algemeen is het realistisch noch wenselijk om op dat ogenblik gedetailleerde informatie te geven over elke opgespoorde ziekte en de behandeling ervan, maar wordt er wel toegelicht dat de afname van de test plaatsvindt in het kader van het opsporen van zeldzame ziekten die kunnen worden behandeld alvorens er ernstige en/of

onomkeerbare (niet te herstellen) symptomen optreden. Om ouders verder te informeren, voorziet de Overheid affiches, folders, een kort filmpje en een webpagina (<https://www.aangeborenaandoeningen.be/wij-doen-het-en-wat-doe-jij>; [https://www.depistageneonatal.be/familles\\_anomalies\\_congenita-les/index.htm](https://www.depistageneonatal.be/familles_anomalies_congenita-les/index.htm)). Bij deze informatie wordt ook vermeld dat ouders aan de dokter of vroedvrouw gerust meer uitleg over de opgespoorde ziekten en over de voor- en nadelen van de screening mogen vragen.

Indien een positief resultaat op de Guthrie test ook na herhaling afwijkend is, volgt er een tweede bloedafname ter bevestiging, waarbij ouders gericht geïnformeerd worden door een specialist.

De geïnformeerde toestemming voor deelname aan de neonatale screening is een globale toestemming voor het screenen naar alle ziekten in het programma. Er is geen mogelijkheid om te kiezen om op sommige ziekten te screenen en op andere niet. Het is praktisch niet haalbaar om de analysetesten op te splitsen en dus te “kiezen” welke analysetesten men wenst te laten uitvoeren voor welke bloedstaalkaarten. Daarnaast zou het ethisch niet wenselijk zijn dat ouders kunnen kiezen over welke resultaten ze geïnformeerd wensen te worden en welke niet, omdat de resultaten van de neonatale screening steeds relevant zijn voor de gezondheid van het kind. Bijgevolg is geïnformeerde toestemming een aanvaarding van het totaalpakket.

#### 4) *Geïnformeerde toestemming bij inclusie SMA in de neonatale screening*

Neonatale screening voor SMA verschilt van de meeste testen in het huidige panel omdat het niet om een biochemische test gaat maar het een doelgerichte genetische opsporingstest nodig heeft. SMA wordt wel via hetzelfde bloedstaal als de andere ziekten in de screening opgespoord. Deze procedure is vergelijkbaar met de neonatale screening op mucoviscidose, wat eveneens een gericht genetisch onderzoek omvat.

De implicaties van het verschil in testmethode zijn echter beperkt. Vooreerst gaat het altijd over erfelijke ziekten, waarvan de vroege diagnose en behandeling relevant zijn voor de gezondheid van de pasgeborene. Ten tweede is de gebruikte genetische test doelgericht en sluit deze nevenbevindingen (*incidental findings*) uit.

Hierdoor is er weinig basis om de procedure voor geïnformeerde toestemming aan te passen naar aanleiding van de inclusie van SMA in de neonatale screening. SMA kan worden opgenomen in het screeningspanel, waarbij toestemming voor screening toestemming voor het hele panel is, inclusief SMA. Hierbij moet ook erkend worden dat weigering om op SMA te screenen een weigering van alle analysetesten in het kader van de hielprik inhoudt. Omgekeerd is het vragen van een specifieke schriftelijke geïnformeerde toestemming voor screening op SMA niet zonder risico. Zo kan een andere benadering van SMA dan van de andere ziekten tot wantrouwen leiden, die niet altijd makkelijk te ondervangen is door zorgverleners (verloskundigen, vroedvrouwen, ...).

Daarom kan besloten worden dat de huidige informatie over de Guthrie test, het feit dat er zeldzame ziekten worden opgespoord waarvoor een doeltreffende behandeling bestaat en een vroegtijdige opsporing belangrijk is (alsmede de mogelijkheid om de Guthrie test of de verdere verwerking van de gegevens te weigeren), ook volstaat wanneer SMA in het screeningspaneel geïnccludeerd wordt.

#### *5) Aanbevelingen van het Raadgevend Comité voor Bio-ethiek*

Net zoals voor de andere ziekten, is het neonataal opsporen van SMA relevant gezien het zeldzame en ernstige kenmerk van de aandoening en de mogelijkheid van een vroege behandeling waarvan de eerste uitkomsten gunstig blijken te zijn.

Hoewel de analysetest voor SMA genetisch van aard is en niet biochemisch zoals voor de meeste andere ziekten die via de hielprik worden opgespoord, betreft het een doelgerichte opsporingstest (qPCR) die de mogelijkheid van incidentele bevindingen uitsluit waardoor deze zonder een specifieke geïnformeerde toestemming in het huidige programma voor neonatale screening kan worden opgenomen, zoals ook wordt gedaan voor screening op mucoviscidose. Het Comité beveelt aan aandacht te besteden aan goede informatie (zoals beschreven in punt 3) maar rekening te houden met de soms beperkte digitale geletterdheid van ouders. In geval van een herhaald positief testresultaat dient aan de ouders een raadpleging bij een neuromusculaire en/of genetische specialist te worden aangeboden die tijdens het consult om hun afzonderlijke geïnformeerde toestemming voor het uitvoeren van de bevestigingstest vraagt.

Het Comité beveelt ook aan dat de gezondheidsautoriteiten een opvolging (follow-up) organiseren van de resultaten van dit screeningsprogramma.

Gezien de vooruitgang van de geneeskunde en de waarschijnlijke opkomst van nieuwe screeningstesten in de komende jaren en nieuwe doelgerichte behandelingen voor bepaalde zeldzame ziekten, overweegt het Raadgevend Comité voor Bio-ethiek dit debat uit te breiden tot de modaliteiten van de neonatale screening in een ruimere context en niet beperkt tot een welbepaalde ziekte of aandoening.

Met de meeste hoogachting,



Jan De Lepeleire, Voorzitter



Bibliografie :

1. Stefan Nicolau S, Waldrop MA, Connolly AM, Mendell JR, *Spinal Muscular Atrophy, Seminars in Pediatric Neurology* 2021;37
2. European Medicines Agency EMA/736370/2017; EMA/ 173982/2020; EMA/148800/2021
3. De Vivo DC, Bertini E, Swoboda KJ, Hwu WL, Crawford TO, Finkel RS, Kirschner J, Kuntz NL, Parsons JA, Ryan MM, Butterfield RJ, Topaloglu H, Ben-Omran T, Sansone VA, Jong YJ, Shu F, Staropoli JF, Kerr D, Sandrock AW, Stebbins C, Petrillo M, Braley G, Johnson K, Foster R, Gheuens S, Bhan I, Reyna SP, Fradette S, Farwell W; NURTURE Study Group. Nusinersen initiated in infants during the presymptomatic stage of spinal muscular atrophy: Interim efficacy and safety results from the Phase 2 NURTURE study. *Neuromuscul Disord.* 2019;29(11):842-856.
4. Dangouloff T, Vrščaj E, Servais L, Osredkar D, SMA NBS World Study Group. Newborn screening programs for spinal muscular atrophy worldwide: Where we stand and where to go? *Neuromuscul Disord.* 2021;31(6):574-582.
5. <https://www.sma-screening-alliance.org/map/>
6. Kimizu T, Ida S, Okamoto K, Awano H, Niba ETE, Wijaya YOS, Okazaki S, Shimomura H, Lee T, Tominaga K, Nabatame S, Saito T, Hamazaki T, Sakai N, Saito K, Shintaku H, Nozu K, Takeshima Y, Iijima K, Nishio H, Shinohara M. Spinal Muscular Atrophy: Diagnosis, Incidence, and Newborn Screening in Japan. *Int J Neonatal Screen.* 2021;7(3):45.
7. Koracin V, Mlinaric M, Baric I, Brincat I, Djordjevic M, Torkar AD, Fumic K, Kocova M, Milenkovic T, Moldovanu F, Kotori VM, Nanu MI, Remec ZI, Lampret BR, Platis D, Savov A, Samardzic M, Suzic B, Szatmari I, Toromanovic A, Tansek MZ, Battelino T, Groselj U. Current Status of Newborn Screening in Southeastern Europe. *Front Pediatr.* 2021;9:648939.
8. Boemer et al, Three years pilot of spinal muscular atrophy newborn screening turned into official program in Southern Belgium, *Nature Scientific Reports*, 2021;11:19922.

Dit briefadvies werd voorbereid door de beperkte commissie “neonatale screening” bestaande uit: Veerle Labarque (co-voorzitster), Laurent Houtekie (co-voorzitter), Nathalie Bernheim, Patrick Cras, Jan De Lepeleire (vertegenwoordiger van het Bureau), Vera De Vleeschauwer, Charlotte Lambert, Ingrid Morales, Wim Pinxten.