



Dato 05-12-2022

CKR

Sagsnr. 03-0502-20

+45 20526429

Meddelelse til landets obstetriske, pædiatriske og klinisk genetiske afdelinger samt Statens Serum Institut om implementering af national screening af nyfødte for SMA via hælblodprøven per 1. januar 2023

Et nationalt screeningsprogram af nyfødte for spinal muskelatrofi, SMA indføres i Danmark fra 1. januar 2023.

Screening for SMA vil indgå i det eksisterende neonatale biokemiske/molekylære screeningsprogram for medfødte sygdomme, som foretages på hælpøven i den nyfødtes anden til tredje levedøgn. Screeningen skal indgå i samme organisatoriske infrastruktur og metodologisk indgå i samme prøveflow som de øvrige sygdomme i det udvidede danske neonatale screeningsprogram. Der anvendes prøvemateriale fra samme filterpapirblodprøve (hælblodprøven), som allerede tages til screening for andre medfødte sygdomme.

SMA-screeningen baseres på den allerede eksisterende organisation for indsamling og håndtering af prøverne. Det samme gælder i vid udstrækning det videre forløb i forbindelse med opfølgning af screeningsresultater og den nødvendige regelmæssige validering og justering af programmet.

Ifølge Sundhedsstyrelsens specialevejledning for pædiatri skal SMA varetages jf. den højt specialiserede funktion (HSF) 70 (*Godkendte matrikler fremgår med kursiv*)

- Generelle atrofiske forstyrrelser, som primært påvirker centralnervesystemet, samt Ekstrapyramidale sygdomme og bevægestyrrelser, herunder: (1) Arvelig ataksi og paraplegi, (2) Spinal muskelatrofi, (3) Beslægtede syndromer, (4) Paralysis agitans, (5) Dystoni

Rigshospitalet, Blegdamsvej

Aarhus Universitetshospital, Skejby.

Det neonatale screeningsprogram for SMA hviler på et velfungerende samarbejde mellem fødeafdelingerne, hvor blodprøvetagningen finder sted, Statens Serum Institut (SSI), hvor de indsendte prøver analyseres, samt Afdeling for Genetik, Rigshospitalet og Klinisk Genetisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital der står for de konfirmerende prøver. Den videre udredning og behandling af screen-positive børn varetages af Klinik for Børn og Unge med Hjerne- og Nervesygdomme, Afdeling for Børn og Unge, Rigshospitalet og Neuropædiatrisk Afdeling, Børn og Unge, Aarhus Universitetshospital jf. HSF 70 i specialevejledningen for pædiatri.

I dag screenes alle nyfødte rutinemæssigt for 18 alvorlige medfødte sygdomme. Screening for SMA bliver således den 19. sygdom, som nyfødte screenes for ved analyse af hælblodprøven.

Dansk Center for Neonatal Screening på SSI, Center for Medfødte Stofskiftesygdomme på Rigshospitalet, Dansk Pædiatrisk Selskabs Udvalg for Screening og Genetik, Afdeling for Genetik, Rigshospitalet, Klinisk Genetisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital, Klinik for Børn og Unge med Hjerne- og Nervesygdomme, Afdeling for Børn og Unge, Rigshospitalet og Neuropædiatrisk Afdeling, Børn og Unge, Aarhus Universitetshospital har bidraget til den samlede implementeringsplan og tilkendegivet, at de er klar til at implementere screeningen per 1. januar 2023.

Effekten af screeningen for SMA

SMA er en arvelig sygdom med muskelsvækkelse og muskelsvind pga. tiltagende tab af de nerveceller i rygmærven, der forsyner musklerne i arme, ben og krop. SMA følger autosomal recessiv arvegang, hvilket betyder, at begge forældre bærer på anlæg for sygdommen (men ingen af dem er syge). Risikoen for at barnet får sygdommen, når begge forældre er bærere, er 25 %. Der fødes ca. 6 børn årligt med SMA, og sygdommen udgør den hyppigste arveligt betingede årsag til spædbarnsdød i Danmark.

Diagnosetidspunktet for SMA er afgørende for behandlingsmulighederne. Børn med SMA kan på nuværende tidspunkt ikke identificeres før symptomdebut, og der kan gå tid før, der foreligger en diagnose. Udover ved type 0 (meget sjælden) er sygdommen uden symptomer ved fødslen. Med screening af nyfødte for SMA kan diagnosen stilles helt tidligt, og børn med SMA kan identificeres inden de udvikler symptomer, så de kan behandles, inden irreversibel skade indtræder. Hvis sygdommen opdages før symptomer opstår vil det forbedre behandlingsmulighederne og dermed sikre bedre overlevelse, mindre sygelighed, færre senfølger og følgelig bedre livskvalitet blandt screenede børn. Medicinrådet har godkendt følgende behandlinger til SMA; Spinraza, Evrysdi og Zolgensma. Resultaterne er ganske lovende, men effekten er størst, når behandlingen gives tidligt og bedst, hvis den gives, før symptomer opstår.

De børn der efter analyse på SSI udkommer med et positivt screeningsresultat (screen-positive) meddeles straks til Klinik for Børn og Unge med Hjerne- og Nervesygdomme, Afdeling for Børn og Unge, Rigshospitalet (screen-positive prøver fra Region Syddanmark, Region Sjælland og Region Hovedstaden) eller Neuropædiatrisk Afdeling, Børn og Unge, Aarhus Universitetshospital (Region Midtjylland og Region Nordjylland) på mail i datid på hverdage. Der sendes mail til de ansvarlige overlæger samt en fællespostkasse. De to afdelinger forpligter sig til tjekke mails hver dag, kvittere for modtagelsen af svaret og straks kontakte familien i tilfælde af en screen-positiv prøve.

De børn, der efter konfirmerende prøve, viser sig med sikkerhed at have SMA (sandt screen-positive), følges/behandles livslangt på de neuropædiatriske afdelinger tilknyttet Rigshospitalet og Aarhus Universitetshospital samt på Rehabiliteringscenter for Muskelsvind.

Organiseringen af screening af nyfødte for SMA

Overordnet organiseres screening af nyfødte for SMA som følger:

1. Screening for SMA foretages via hælblodprøven, der tages på den nyfødte på fødeafdelingen 48-72 timer efter fødslen.
2. Filterpapir-blodprøvekortet sendes til SSI, hvor analysen for SMA foregår. På DNA ekstraheret fra filterpapir-blodprøven foretages real-time PCR-analyse til bestemmelse af tilstedeværelse/fravær af exon 7 i *SMN1*-genet. 96% af SMA-tilfælde skyldes homozygot deletion af exon 7 i *SMN1*-genet. Analysen udføres som en multiplex RT-PCR-analyse med samme apparatur og parallelt med screeningen for SCID (severe combined immune deficiency), der startede i Danmark den 1. februar 2020.
3. SSI rapporterer straks de screen-positive fund ud til Klinik for Børn og Unge med Hjerne- og Nervesygdomme, Afdeling for Børn og Unge, Rigshospitalet (screen-positive prøver fra Region Syddanmark, Region Sjælland og Region Hovedstaden) eller Neuropædiatrisk Afdeling, Børn og Unge, Aarhus Universitetshospital (Region Midtjylland og Region Nordjylland) på mail i dagtid på hverdage. Der sendes mail til de ansvarlige overlæger samt en fællespostkasse. De to afdelinger forpligter sig til at tjekke mails hver dag og til straks at kontakte familien i tilfælde af en screen-positiv prøve.
4. Klinik for Børn og Unge med Hjerne- og Nervesygdomme, Afdeling for Børn og Unge, Rigshospitalet og Neuropædiatrisk Afdeling, Børn og Unge, Aarhus Universitetshospital indkalder de screen-positive nyfødte til konfirmerende prøver og videre udredning.
5. Diagnosen vil blive bekræftet ved MLPA-undersøgelse (multiplex ligation dependent probe amplification) for homozygot deletion i exon 7 af *SMN1*-genet samt bestemmelse af antallet af *SMN2* kopier. Dette er i lighed med den nuværende diagnostiske proces ved mistanke om SMA. Analysen foretages på Afdeling for Genetik, Rigshospitalet og Klinisk Genetisk Afdeling, Aarhus Universitetshospital og vil medføre diagnostisk afklaring efter max 4 dage.
6. Klinik for Børn og Unge med Hjerne- og Nervesygdomme, Afdeling for Børn og Unge, Rigshospitalet og Neuropædiatrisk Afdeling, Børn og Unge, Aarhus Universitetshospital informerer den lokale børneafdeling og barnets praktiserende læge om fundet.
7. De regionale kliniske genetiske afdelinger varetager den genetiske rådgivning af forældrene (og evt. andre familiemedlemmer) til de afficerede børn. De to neuropædiatriske afdelinger skriver henvisningen.

Obstetriske afdelingers ansvar for information, prøvetagning mv.

Indførelsen af screening for SMA i det eksisterende screeningsprogram for nyfødte medfører ikke organisatoriske ændringer på fødeafdelingerne.

Det er uændret fødestedets ansvar, at alle forældre får information om screeningen af nyfødte, herunder nu også screening for SMA, og tilbud om hælblodprøven. Det henstilles, at fødestederne opdaterer deres skriftlige og elektroniske information til forældre med oplysning om SMA-screening i det omfang, det er relevant. SSI opdaterer forældre pjecen ”Blodprøve fra nyfødte” med et afsnit om SMA. Pjecen vil kunne downloades fra 1. januar 2023 på

<http://www.nyfoedte.ssi.dk>

Sundhedsstyrelsen opdaterer egen hjemmeside med information vedrørende screening for SMA. Informationen kan også benyttes af fødestederne. <https://www.sst.dk/da/Viden/Foraeldreskab/Graviditet-og-foedse/Undersoegelser-af-gravide-og-nyfoedte/Screening-af-nyfoedte>

Fødestedet har ligeledes fortsat ansvar for rettidig prøvetagning samt rettidig prøvemandelse til SSI. Filterpapir-blodprøver er at opfatte som akutte prøver og skal fremsendes snarest, således at de modtages på Dansk Center for Neonatal Screening, SSI efter max 1-2 dage. Fødestedet skal ligeledes dokumentere afslag på prøvetagning fra forældre ved at filterpapirblodprøvekortet returneres med barnets data til SSI med henblik på registrering. Ansvar for ovenstående påhviler fødestedet, også selvom fødslen er foregået ambulat eller barnet er udskrevet på prøvetagningstidspunktet. Hælblodprøver fra nyfødte indsendes som hidtil fra fødeafdelingen til Dansk Center for Neonatal Screening, SSI, med henblik på at analysere blodprøven for nu 19 medfødte sygdomme, herunder SMA.

Statens Serum Instituts ansvar for screeningsanalysen, svarafgivelse mv.

Dansk Center for Neonatal Screening på SSI varetager real-time PCR-analyse til bestemmelse af tilstedeværelse/fravær af exon 7 i *SMNI*-genet i filterpapir-blodprøven.

Svarafgivelsen for SMA-screeningen følger de etablerede principper for de 18 sygdomme, der allerede screenes for.

Screen-negativt fund

Såfremt prøven er screen-negativ, meddeles dette skriftligt/digitalt til fødestedet 2-4 hverdage efter modtagelsen af blodprøven.

Screen-positivt fund

Såfremt prøven er screen-positiv kontakter SSI straks Klinik for Børn og Unge med Hjerne- og Nervesygdomme, Afdeling for Børn og Unge, Rigshospitalet (screen-positive prøver fra Region Syddanmark, Region Sjælland og Region Hovedstaden) eller Neuropædiatrisk Afdeling, Børn og Unge, Aarhus Universitetshospital (Region Midtjylland og Region Nordjylland) via mail. Kun homozygote med fravær af exon 7 i *SMNI*-genet meldes ud.

Neuropædiatriske afdelinger på Rigshospitalet og Aarhus Universitetshospitals ansvar for klinisk udredning, behandling og opfølgning af børn med SMA

Klinik for Børn og Unge med Hjerne- og Nervesygdomme, Afdeling for Børn og Unge, Rigshospitalet og Neuropædiatrisk Afdeling, Børn og Unge, Aarhus Universitetshospital er tovholdere og har den koordinerende funktion under udredningsforløbet.

De to neuropædiatriske afdelinger får straks besked om alle screen-positive fund fra SSI. De to afdelinger forpligter sig til at tjekke mails hver dag og til at indkalde barn og forældre med henblik på konfirmerende diagnostik. Afdelingerne koordinerer og forestår den videre udredning og behandling.

De børn, der diagnosticeres med SMA som følge af den systematiske screening, vil blive udredt, behandlet og fulgt på de neuropædiatriske afdelinger på Rigshospitalet og Aarhus Universitetshospital i henhold til afdelingernes retningslinjer.

Se desuden guideline fra Dansk Pædiatrisk Selskab om neonatal screening for SMA (tilgængelig på <http://www.paediatri.dk> fra januar 2023).

Afdelingerne informerer barnets lokale børneafdeling og praktiserende læge om SMA-fundet. Desuden henviser afdelingerne familien til den lokale klinisk genetiske afdeling med henblik på genetisk rådgivning og evt. testning.

Regionale klinisk genetiske afdelingers ansvar for genetisk rådgivning og eventuel testning af forældre til nyfødte med SMA

De regionale klinisk genetiske afdelinger forestår den genetiske rådgivning og testning af forældre (og evt. andre familiemedlemmer) til en nyfødt med SMA.

Forældre til børn med SMA tilbydes genetisk rådgivning på den klinisk genetiske afdeling, som ligger i forældrenes bopælsregion. Det er de neuropædiatriske afdelinger på henholdsvis Rigshospitalet og Aarhus Universitetshospitals opgave at udfærdige henvisningen dertil.

Søskende tilbydes genetisk testning for at udelukke en ikke-diagnosticeret SMA, da symptomerne kan variere.

Monitorering

Monitorering af SMA-screeningsprogrammet varetages af Dansk Pædiatrisk Selskabs Udvalg for Screening og Genetik, Center for Neonatal Screening, SSI, Klinik for Børn og Unge med Hjerne- og Nervesygdomme, Afdeling for Børn og Unge, Rigshospitalet og Neuropædiatrisk Afdeling, Børn og Unge, Aarhus Universitetshospital. Der afholdes halvårlige møder med henblik på monitorering af falsk og sandt screen-positive prøver, positiv prædiktiv værdi, de kliniske forløb med mere. Sundhedsstyrelsen deltager som observatør på disse møder.

Overlæge Camilla Krogh
Sundhedsstyrelsen