MEDISCH PROTOCOL – Onasemnogene abeparvovec (Zolgensma®) bij patiënten met spinale spieratrofie (SMA) type 1

ONDERWERP
Behandeling met onasemnogene abeparvovec (Zolgensma®) bij patiënten met Spinale Spieratrofie (SMA) type 1

BEVOEGDHEID

DOELGROEP
Divisie kinderen en Divisie hersenen

DOEL
Dit protocol beschrijft de zorg voor een patiënt die ter screening, behandeling en voor follow-up van behandeling met onasemnogene abeparvovec (Zolgensma®) komt. Het gehele traject vindt zowel klinisch als poliklinisch plaats. Het doel is om de zorg rondom de behandeling op een geprotocolleerde en veilige manier te laten verlopen.

OMSCHRIJVING

Spinale spieratrofie (SMA)
Hereditaire proximale spinale spieratrofie (SMA) is een spierziekte die wordt veroorzaakt door een deletie van het *SMN1* gen ('loss of function' door een homozygote *SMN1* deletie of een heterozygote deletie van het *SMN1* gen met een puntmutatie in het tweede allel) en wordt gekenmerkt door ernstige, progressieve spierzwakte. Wanneer in de onderstaande tekst wordt gesproken over 'SMA', wordt uitsluitend *SMN1*-gen-gerelateerde (5q) SMA bedoeld. Het menselijke genoom bevat een tweede *SMN* gen, *SMN2*, dat verantwoordelijk is voor de beperkte productie van het SMN eiwit bij patiënten met SMA. Het *SMN2* kopie aantal in het menselijke genoom varieert (0-6 kopieën). Bij mensen met SMA wordt een klein aantal kopieën (1-3) bij ernstiger varianten van de ziekte gezien en een groter aantal kopieën (3-5) bij mildere varianten.

Om de verschillen in ernst van SMA weer te geven wordt een classificatie in types SMA (type 0-4) gebruikt. Dit gebeurt op basis van de hoogst behaalde motorische mijlpalen en in mindere mate de leeftijd waarop de eerste klachten ontstaan. De hoogst behaalde motorische mijlpaal, zonder behandeling, bepaalt uiteindelijk altijd het SMA type. Ten tijde van de diagnose (en daarom relevant voor dit protocol) zal de leeftijd waarop ernstige symptomen van spierzwakte ontstaan echter bepalen of een kind SMA type 1 heeft.

SMA type 1 spectrum
SMA type 1 wordt gedefinieerd door een debuut van klachten voor de leeftijd van 6 maanden en het niet behalen van de motorische mijlpaal van zelfstandig zitten. Zonder behandeling is de levensverwachting van kinderen met SMA type 1 ernstig verkort (6-8 maanden na diagnose). De spierzwakte bij baby's met SMA type 1 is het meest uitgesproken in de bovenbenen, romp, ademhalingsspieren en bovenarmen. Kinderen met SMA type 1 hebben problemen met zelfstandig drinken en met slikken, waardoor het vrijwel altijd nodig is hen door middel van een sonde te voeden. Door zwakte van de ademhalingspieren ontstaan er problemen met sputumklaring, hoesten en later ook de ademhaling.

Vrijwel alle kinderen met SMA type 1 hebben 2 kopieën van het *SMN2* gen. Twee kopieën is vrijwel altijd een indicatie voor een zeer ernstig beloop van SMA. Een kleine groep patiënten met SMA type 1 (naar schatting 10%) heeft een iets milder beloop met een betere levensverwachting (type 1c). Kinderen met type 1c leren nooit zelfstandig zitten, maar vaak wel rollen of het hoofd optillen in buikligging. Ze hebben bovendien vaker 3 in plaats van 2 kopieën van het *SMN2* gen. Er zijn ook kinderen met 1 kopie van het *SMN2* gen. Deze kinderen hebben direct na de geboorte of in de dagen erna symptomen van ernstige spierzwakte, contracturen en zijn vaak al in de eerste levensdagen respiratoir insufficiënt. Zij worden geclassificeerd als SMA type 1a (of type 0).

Zorgstandaard SMA type 1

De ondersteunende zorg voor kinderen met SMA type 1 is van groot belang om complicaties zo goed mogelijk te behandelen. Met de komst van nieuwe therapieën is het belang hiervan verder toegenomen. De zorg voor kinderen met SMA type 1 is per definitie multidisciplinair waarbij de kinderarts, kinderneuroloog, kinderrevalidatiearts, huisarts, logopedist, diëtist, kinderergotherapeut, kinderfysiotherapeut en het centrum voor thuisbeademing nauw samenwerken. Coördinatie van de zorg en een goede taakverdeling zijn hierbij uiterst belangrijk. De kinderarts voert meestal de regie maar heeft soms weinig ervaring met de behandeling van kinderen met deze zeldzame ziekte, en wordt dan ook waar nodig ondersteund vanuit het SMA Expertisecentrum.

Een internationale consensus zorgstandaard werd tien jaar geleden voor het eerst gepubliceerd en is in 2017 geactualiseerd.[1,2,3] In 2018 werd de Nederlandse richtlijn voor de behandeling en van kinderen met SMA type 1 gepubliceerd die alle aspecten ten aanzien zorg voor kinderen met SMA type 1 samenvat.[4] Vanwege de snelle ontwikkelingen op het gebied van behandelmogelijkheden bij SMA, kunnen snel nieuwe inzichten ontstaan.

Therapeutische behandeling SMA type 1

Op dit moment zijn er 2 behandelingen beschikbaar voor kinderen met SMA type 1: nusinersen (spinraza®) of onasemnogene abeparvovec (zolgensma®). De keuze tot behandeling wordt gemaakt op basis van medische gronden in het multidisciplinair SMA overleg. Behandeling met SMN gen-modulerende (zoals SMN2 antisense oligonucleotide) of -vervangende therapie (zoals onasemnogene abeparvovec) kan alleen plaats vinden bij kinderen met een voldoende goede klinische conditie, waarbij de overige zorg volgens Nederlandse zorgstandaarden wordt uitgevoerd.[1,4] Er zijn geen vergelijkende studies naar de effectiviteit van nusinersen en zolgensma. Het besluit om een positief behandeladvies over te gaan tot behandeling gebeurt uiteraard in overleg met ouders. De keuze tussen nusinersen en zolgensma in principe ook, maar hangt voor een belangrijk deel ook af van beschikbaarheid (in het bijzonder: vergoedingsregeling) en voortschrijdend inzicht over effectiviteit en het risico op (ernstige) bijwerkingen. Het SMA team volgt vooralsnog de Europese consensus om kinderen met SMA type 1 met 1 therapie te behandelen en niet met dubbeltherapie. [8]

INHOUD

Achtergrond onasemnogene abeparvovec (Zolgensma®)

Onasemnogene abeparvovec is een éénmalige, intraveneus toegediende gen-vervangende therapie waarbij via een adeno-associated virale (AAV) vector het humane *SMN1* gen geïntroduceerd wordt in de cellen van de behandelde patiënt.

Onasemnogene abeparvovec maakt gebruik van twee virale vectoren van het humaan *Adeno-associated Virus:* subtype 2 (AAV2) voor het virus met capside eiwitten van subtype 9 (AAV9). De AAV in onasemnogene abeparvovec is afhankelijk van een helpervirus voor zijn vermenigvuldiging. Bij onasemnogene abeparvovec is dat het cytomegalovirus (CMV) als enhancer/kippen β-actin -hybride protomor.

Infecties met adeno-geassocieerde virussen komen bij mensen veelvuldig voor en zijn niet ziekmakend. De meest waarschijnlijke infectieroutes van AAV verlopen via de luchtwegen en via de fecaal-orale route. De primaire route van overdracht is via contact met slijmvliezen. Ruim 90% van de volwassen mensen is seropositief voor AAV. Indien deze antistoffen (titer >1:50) aanwezig zijn, kan onasemnogene abeparvovec niet gegeven worden.
AAV is van zichzelf niet pathogeen, maar kan mede door de zeer hoge virale load die nodig is voor effectiviteit, ernstige leverenzymstoornissen veroorzaken. Onasemnogene abeparvovec wordt daarom altijd gelijktijdig met hoge doses corticosteroïden gegeven.

Effectiviteit in trials
Onasemnogene abeparvovec is bewezen effectief gebleken in een klinische open label trial met 12 patiënten met SMA type 1 en 2 *SMN2* kopieën.[5] Studieresultaten zijn bekend tot maximaal 4,5 jaar follow up. Alle 12 kinderen waren toen in leven, 11 leerden zelfstandig zitten (>30 seconden) en 2 presymptomatisch behandelde kinderen leerden zelfstandig lopen. 6 kinderen hadden naast orale voeding ook sondevoeding, en 5 gebruikten NIV. Onasemnogene abeparvovec had dus een duidelijk positief effect op het natuurlijk beloop van de meerderheid van deze groep SMA type 1 kinderen, maar was niet curatief. Er zijn daarna meerdere fase 3 trials uitgevoerd, waarvan de resultaten eveneens positief waren, zij het in mindere mate dan de fase 1/2 studie. Geen van deze trials is nog gepubliceerd.

Veiligheid gedurende behandeltraject met onasemnogene abeparvovec
Onasemnogene abeparvovec is een vorm van gentherapie en moet daarom behandeld worden als Biosafety Level 1.[6]
Onasemnogene abeparvovec wordt uitgescheiden in speeksel, urine en feces. Concentraties in speeksel en urine zijn op de 2^{e} dag post-dosing verwaarloosbaar klein. De concentratie van onasemnogene abeparvovec in feces is sterk verlaagd na 30 dagen, en 60 dagen post-dosing niet meer detecteerbaar. Contact met onasemnogene abeparvovec is gezien de gebruikte AAVs niet ziekmakend, maar moet zekerheidshalve worden vermeden. Gedurende de behandeling zullen daarom de (materialen met) uitscheidingsproducten volgens strikte procedures moeten worden gehanteerd.
Aangezien het risico van AAVs op een foetus onbekend zijn, wordt zwangeren afgeraden in het behandelproces deel te nemen. De veiligheidsvoorschriften dienen door de zwangere moeder derhalve met extra zorg in acht te worden genomen.

Indicatie onasemnogene abeparvovec
Het geneesmiddel is op 18 mei 2020 door de EMA op de Europese markt toegelaten (www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/zolgensma). In Nederland bestaat ten tijde van het schrijven van dit protocol nog geen vergoedingsregeling. Het kan daarom vooralsnog alleen aan een patiënt worden verstrekt in het kader van een compassionate use programma (CUP) dat vanaf maart 2020 is geopend.

Voor deelname aan het CUP moet aan alle onderstaande voorwaarden voldaan worden:
- SMA met aangetoonde homozygote *SMN1* deletie

- Klinische symptomen van SMA type 1 of presymptomatische SMA (type 1) met 2 of 3 *SMN2* kopieën
- Zorg conform de 'standards of care'[4]
- Gewicht 2.6 tot 13.5 kg

Absolute contra-indicaties onasemnogene abeparvovec

- AAV9 antistoffen >1:50*
- Instabiele klinische conditie
- Infectie of koorts
- Respiratoire insufficiëntie
- Behandeling met andere immuunsuppressieve of immuunmodulerende therapie anders dan corticosteroïden
- Zorg die ***niet*** voldoet aan de 'standards of care'[2 3]

* Indien de titer verhoogd is, wordt geadviseerd de analyse te herhalen <30 dagen. Bij neonaten kan de titer initieel vals positief verhoogd zijn door circulerende antistoffen van moeder.

Relatieve contra-indicaties onasemnogene abeparvovec

- Leverenzymstoornissen (ALAT, ASTA, gGT, billirubine, creatinine)
- Trombocytopenie
- Overgevoeligheid voor corticosteroïden
- Prematuriteit (<35 weken)**

** De effectiviteit en veiligheid van onasemnogene abeparvovec is niet bekend bij prematuur geboren kinderen aangezien zij bij de trials werden geëxcludeerd.

Dosering

Onasemnogene abeparvovec (tabel 1)

- Eenmalig, intraveneus
- 1.1 x 10^{14} vector genomes (vg) per kg

Prednison

- Oraal, eenmaal daags
- 1e toediening 24u **voor** gift onasemnogene abeparvovec
- 1mg/kg 1dd gedurende tenminste 30 dagen
- Afbouwschema wordt ingezet na 30 dagen mits alle leverenzymwaardes <2x upper limit of normal (ULN)
    - Afbouwschema: week 5&6 0,5mg/kg/dag, week 7&8 0,25mg/kg/dag, Week 9 stop. Iedere verlaging gebeurt alleen mits leverenzymwaardes <2x ULN.

Tabel 1 Dosering *Onasemnogene abeparvovec*

Patient Weight Range (kg)	Dose Volume[a] (mL)
2.6 – 3.0	16.5
3.1 – 3.5	19.3
3.6 – 4.0	22.0
4.1 – 4.5	24.8
4.6 – 5.0	27.5
5.1 – 5.5	30.3
5.6 – 6.0	33.0
6.1 – 6.5	35.8
6.6 – 7.0	38.5
7.1 – 7.5	41.3
7.6 – 8.0	44.0
8.1 – 8.5	46.8
8.6 – 9.0	49.5
9.1 – 9.5	52.3
9.6 – 10.0	55.0
10.1 – 10.5	57.8
10.6 – 11.0	60.5
11.1 – 11.5	63.3
11.6 – 12.0	66.0
12.1 – 12.5	68.8
12.6 – 13.0	71.5
13.1 – 13.5[b]	74.3

Legenda Tabel 1. Onasemnogene abeparvovec wordt geleverd in vials van verschillende volumes en het benodigde vials wordt uitgerekend obv gewicht. Het berekende volume wordt bepaald aan de hand van de bovenste limiet van de gewichtsklasse. Definitieve dosering altijd in overleg met ziekenhuisapotheek.

a. *Het volume wordt berekend aan de hand van de bovenste range van de gewichtscategorie*
b. *Het volume voor kinderen van 13.6kg of zwaarder zullen een combinatie van kits moeten krijgen om het juiste volume te bereiken.*

Bijwerkingen en complicaties

Onasemnogene abeparvovec

- Allergische reactie op toediening
- Hepatotoxiciteit (verhoogde leverenzymen)
- Trombocytopenie
- Trombotische microangiopathie
- Verhoogde hartenzymen (CK-MB, I-troponine)
- Nierfunctiestoornissen
- Hemolytische anemie

Onasemnogene abeparvovec[1] is een nieuw medicament en is de eerste gentherapie toegediend bij kinderen. Het volledige spectrum aan bijwerkingen en complicaties is daardoor nog niet bekend.

Prednison

- Hyperglycemie (zie Protocol 'Corticosteroïd geïnduceerde hyperglycemie')[8]

- Ritmestoornissen
- Hypertensie
- Elektrolietstoornissen
- Bij langdurig gebruik van suprafysiologische doseringen: groeiremming en osteoporose, naast maagdarmulcera, verminderde afweer tegen infecties, gedragsveranderingen zoals dysfoor gedrag, hyperactiviteit en slapeloosheid, gewichtstoename, Cushing-achtige verschijnselen en
- Bij langdurig gebruik van suprafysiologische doseringen: onderdrukking van de hypothalamus-hypofyse bijnieras (zie Protocol 'Stress Schema Steroiden')[10]
- Psychologische effecten (oa agitatie, onrust, gedragsveranderingen, slaapproblemen)

De bijwerkingen van prednison of corticosteroïden in het algemeen zijn uitgebreider dan hierboven beschreven. Voor uitgebreide beschrijving zie Kinderformularium.[7]

Behandeltraject onasemnogene abeparvovec

Tabel 2 geeft schematisch het behandeltraject met onasemnogene abeparvovec weer. Verderop worden de stappen per dag volledig beschreven.

Tabel 2 behandeltraject onasemnogene abeparvovec

Tijdspad	Actiepunten	Voorkeurslokatie	Aandachtspunten
Screeningsweek	• Bloedafname • Fysiotherapie • ECG/echo cor • CTB • Logopedie • Bestellen medicatie • Aanvraag opname • Formulier CUP	Spieren voor Spieren Kindercentrum	Cito inzetten
Dag -1	• Bloedonderzoek & urineanalyse • 2 infusen plaatsen (eventueel 1 van beide infusen pas op dag 0 op PICU laten plaatsen) • Start prednison	Opname afdeling Panda	Prednison
Dag 0	• Bloedonderzoek & urineanalyse • Toediening onasemnogene abeparvovec • ECG	PICU	Veiligheidsvoorschriften Prednison
Dag 1	• Bloedonderzoek & urineanalyse	Afdeling Panda	Veiligheidsvoorschriften Prednison
Dag 2	• Bloedonderzoek & urineanalyse	Afdeling Panda	Veiligheidsvoorschriften Prednison
Dag 3-7	• Bloedonderzoek & urineanalyse	Afdeling Panda, eventueel ontslag naar huis bij normaal lab	Veiligheidsvoorschriften Prednison
Dag 7	• Bloedonderzoek & urineanalyse	Poliklinisch, of op Panda als lab eerder afwijkend was	Veiligheidsvoorschriften Prednison
Dag 14	• Bloedonderzoek & urineanalyse	Poliklinisch	Veiligheidsvoorschriften Prednison
Dag 21	• Bloedonderzoek & urineanalyse • CTB • Logopedie	Poliklinisch	Veiligheidsvoorschriften Prednison
Dag 28	• Bloedonderzoek & urineanalyse • Fysiotherapie	Poliklinisch	Veiligheidsvoorschriften Prednison
Dag 42	• Bloedonderzoek & urineanalyse	Poliklinisch	Veiligheidsvoorschriften

Dag 56	• Bloedonderzoek & urineanalyse	Poliklinisch	Veiligheidsvoorschriften
Dag 70	• Bloedonderzoek & urineanalyse	Poliklinisch	Veiligheidsvoorschriften
Dag 84	• Bloedonderzoek & urineanalyse	Poliklinisch	Veiligheidsvoorschriften

Screening voorafgaand aan behandeling met onasemnogene abeparvovec

Screeningsconsult

De mogelijkheid tot behandeling wordt besproken in het screeningsconsult. Dit betreft een poliklinisch consult waar in ieder geval de volgende zaken aan de orde komen:

- Medische intake
- Reden voor en doel van behandeling met onasemnogene abeparvovec
- Mogelijke complicaties /bijwerkingen van behandeling
- Bespreken monitoring van veiligheid en effectiviteit
- Informed consent compassionate use program
- Lichamelijk en neurologisch onderzoek
- Gewicht en hoofdomtrek

De screening wordt bij voorkeur op dinsdag gepland.

Aanvullend onderzoek screening

- Genoomdiagnostiek *SMN1/2* (mits nog niet uitgevoerd) (cito)
- AAV bepaling middels screeningskit viroclinics (cito)
- Bloedonderzoek (cito)
    - Gamma GT, ASAT, ALAT, alkalisch fosfatase, totaal bilirubine, bilirubine direct, albumine, CK (CK-MB na bepalen bij verhoogd CK), Creat, Glucose, Natrium, kalium, calcium, Cystatine C, i-Troponine, Bloedbeeld- leuko differentiatie en thrombocyten, stollingslab indien mogelijk (tenminste APTT, PT, vWF ristocetine, vWF antigeen en bloedgroep)
- Echo cor
- ECG
- Fysiotherapeutische analyse inclusief CHOP-INTEND, HINE en WHO Milestones
- Logopedische analyse tav slikfunctie
- CTB beoordeling

Multidisciplinair overleg

De beoordeling van indicatie en uitsluiten van contra-indicaties gebeurt in het multidisciplinair SMA overleg waarbij meerdere specialismes vertegenwoordigd zijn.
Indien patiënt in aanmerking komt voor behandeling, wordt het proces voor CUP opgestart.

Behandeling met onasemnogene abeparvovec

In week voorafc aan opname

- Bestellen onasemnogene abeparvovec
    - Indienen formulier 'Aanvraag onasemnogene abeparvovec'
    - Formulier dient te worden ingevuld door behandelend arts en apotheker
        - nb: patientsgegevens tav AAV status/SMA type/SMN2 kopieaantal zijn optioneel en worden alleen ingevuld na additioneel informed consent van ouders of vertegenwoordigers van het kind
- Aanvraag Opname
    - Duur 1 week op Panda, inclusief dag 1 op PICU (24u)
        - nb: bij normaal bloedonderzoek en goede klinische conditie eventueel ontslag na dag 3.

    - 1-persoonskamer ivm gentherapievoorschriften
    - Voorkeur start op maandag

[c] Meestal betekent dit dat de beschreven acties direct aansluitend aan screeningsbezoek worden ingezet

Opname dag -1 (bij voorkeur maandag)

Opname afdeling (Panda)
Controle urinesediment (via plaszakje of eenmalig katheteriseren)
Controle gewicht en lichamelijk onderzoek

- Controles (bloeddruk, pols, temperatuur, saturatie) 3x per dag
  Plaatsen 2 infusen (bij voorkeur in grote vaten). Aansluiten op waakstand.
  1e gift prednison 1mg/kg/dag

Opname dag 0

- Opname PICU
- Prednison 1mg/kg/dag continueren
- Voorbereiding (zie ook '**Veiligheidsvoorschriften'**)
    - Check 2 lopende infuuslijnen
    - Noodmedicatie voor allergische reactie op kamer [11]
    - De toediening van het infuus vindt plaats in de patiëntenkamer
    - De zak met de infuusoplossing onasemnogene abeparvovec wordt in de voorgeschreven container vervoerd van de CTF naar de patiëntenkamer
    - De toediening van de infuus oplossing gebeurt middels een gesloten systeem. Echter, er kunnen door ongeval kleine hoeveelheden cellen vrijkomen in de ruimte. Om verdere verspreiding van de cellen te voorkomen dienen de volgende maatregelen getroffen te worden:
        - Er dienen op het moment van de toediening van de cellen zo min mogelijk personen aanwezig te zijn in de kamer.
        - Het lichaam van de patiënt wordt rond het toedieningsgebied afgedekt met een absorberend matje.
        - De behandelend arts/ verpleegkundige draagt een beschermende, disposable jas over de eigen kleding en draagt handschoenen tijdens het toedienen.
- bloeddruk controle pre-gift
- Toediening onasemnogene abeparvovec
    - nb: veiligheidsvoorschriften rondom patiënt van start
    - Inloopsnelheid 60 minuten over 3- wegkraantje
    - Na afloop de omgeving van de infuusplaats afnemen met chloorhexidine
    - Continue ritme en saturatiemonitoring met bloeddruk iedere 15 minuten gedurende 4u, daarna a 1 uur (indien normale bloeddruk) tot 24u na gift

Opname dag 1

- Vooraf aan ontslag PICU: controle ECG
- Opname verpleegafdeling Panda (1 persoonskamer conform veiligheidsvoorschriften)
- Bloedonderzoek: Gamma GT, ASAT, ALAT, alkalisch fosfatase, totaal bilirubine, bilirubine direct, albumine, CK (CKMB na bepalen bij verhoogd CK), Creat, Glucose,

Natrium, kalium, calcium, Cystatine C, i-Troponine, Bloedbeeld- leuko dif/trombo. *Bij afwijkende waarden laagdrempelig aanvullend onderzoek inzetten.*
- Urineanalyse (sediment)
- Bloeddruk, pols, temperatuur, saturatie: allen 3dd

nb: prednison 1mg/kg/dag wordt gecontinueerd

Opname dag 2
- Bloedonderzoek Gamma GT, ASAT, ALAT, alkalisch fosfatase, totaal bilirubine, bilirubine direct, albumine, CK (CKMB na bepalen bij verhoogd CK), Creat, Glucose, Natrium, kalium, calcium, Cystatine C, i-Troponine, Bloedbeeld- leukocyten met differentiatie en thrombocyten. *Bij afwijkende waarden laagdrempelig aanvullend onderzoek inzetten.*
- RR, pols, temperatuur, saturatie 3dd

Indien bloedonderzoek normaal en geen andere contra-indicaties, mag patiënt naar huis worden ontslagen en verder poliklinisch worden gevolgd (zie 'Ontslag'). 1e controlemoment is dan op dag 7 inclusief bloedonderzoek.
Indien verlengde opname geïndiceerd, dan wordt de opname standaard tot minimaal 1 week verlengd. *Ontslag vindt nooit op vrijdag en nooit in het weekend plaats.*
nb: prednison 1mg/kg/dag wordt gecontinueerd

Opname dag 3 t/m 7
- Bloedonderzoek Gamma GT, ASAT, ALAT, alkalisch fosfatase, totaal bilirubine, bilirubine direct, albumine, CK (CKMB na bepalen bij verhoogd CK), Creat, Glucose, Natrium, kalium, calcium, Cystatine C, i-Troponine, Bloedbeeld- leukocyten met differentiatie en thrombocyten. *Bij afwijkende waarden laagdrempelig aanvullend onderzoek inzetten.*
- RR, pols, temperatuur, saturatie 3dd
- Controle urine op indicatie

nb: prednison 1mg/kg/dag wordt gecontinueerd

Ontslag
- *Ontslag vindt nooit op vrijdag en nooit in het weekend plaats.*
- Alle afspraken voor maand 1 worden meegegeven
- Fysiotherapeutische analyse op dag 28 wordt reeds ingepland en bevestigd
- Kaartje met noodnummers wordt meegegeven aan ouders
- Ontslagbrief inclusief standaardtekst tav 'Gentherapie Zolgensma' wordt meegegeven aan ouders, inclusief kopie voor de huisarts
- Huisarts en vaste kinderarts worden telefonisch op de hoogte gebracht van beloop opname, ontslagdatum en contactgegevens bij vragen

Poliklinische follow-up
Maand 1
Wekelijks controle Spieren voor Spieren Kindercentrum (dag 7, 14, 21, 28)
- Bij voorkeur op dinsdag
- Bloedonderzoek: Gamma GT, ASAT, ALAT, alkalisch fosfatase, totaal bilirubine, bilirubine direct, albumine, CK (CKMB na bepalen bij verhoogd CK), Creat, Glucose, Natrium, kalium, calcium, Cystatine C, i-Troponine, Bloedbeeld-leukocyten met

differentiatie en thrombocyten. *Bij afwijkende waarden laagdrempelig aanvullend onderzoek inzetten.*

- Urine analyse
- Controle dag 21
    - Inclusief CTB en logopedie
- Controle dag 28:
    - Fysiotherapeutische analyse
    - Overweeg start afbouw prednison adhv bloedonderzoek
        - Indien alle leverenzymwaardes <2x ULN)
            - Afbouwschema: week 5&6 0,5mg/kg/dag, week 7&8 0,25mg/kg/dag, Week 9 stop. Iedere verlaging gebeurt alleen mits leverenzymwaardes <2x ULN.
            - nb: Denk aan corticosteroïd stress schema na langdurig corticosteroïdgebruik (zie Protocol 'Stress Schema Steroïden')[10]

Maand 2 en 3

Per 2 weken controle Spieren voor Spieren Kindercentrum

- Bij voorkeur op dinsdag
- Bloedonderzoek: Gamma GT, ASAT, ALAT, alkalisch fosfatase, totaal bilirubine, bilirubine direct, albumine, CK (CKMB na bepalen bij verhoogd CK), Creat, Glucose, Natrium, kalium, calcium, Cystatine C, i-Troponine, Bloedbeeld- leukocyten met differentiatie en thrombocyten. *Bij afwijkende waarden laagdrempelig aanvullend onderzoek inzetten. Bij stijging leverenzymwaardes aanpassen prednisondosering*
- Urine analyse (indien nog steeds prednison)
- Maandelijks controle CTB en logopedie

nb: Denk aan corticosteroïd stress schema na langdurig corticosteroïdgebruik zie Protocol 'Stress Schema Steroïden')[10]

Veiligheidsvoorschriften

De behandeling met onasemnogene abeparvovec wordt beschouwd als Biosafety Level 1. De algemene veiligheidsvoorschriften dienen ten minste tot 30 dagen post-dosing gehandhaafd te worden.

Algemeen

- Ouders, betrokken familieleden en alle betrokken medewerkers tijdens opname en follow-up dienen op de hoogte te zijn van de aard van het micro-organisme en de daaraan verbonden risico's.
- Gezien onbekend risico van contact met onasemnogene abeparvovec voor zwangeren of mensen met open huidwonden wordt geadviseerd hen **niet** te betrekken in de behandeling met onasemnogene abeparvovec of verzorging van recent met onasemnogene abeparvovec behandelde patiënten.

Ouders of verzorgenden

- Bij het verschonen van patiënt of potentieel contact met faeces of materiaal waarop faeces zit, altijd gebruik maken van handschoenen en nadien handhygiëne met water en zeep. Deze voorschriften gelden tot tenminste 60 dagen na behandeling met onasemnogene abeparvovec.

Personeel

- Bij direct contact met de patiënt dient een beschermende jas en handschoenen gedragen te worden
- Na uitdoen van handschoenen in de kamer en deponeren in de septobox of SZA vat. Vervolgens handhygiëne met water en zeep.
- Na ieder contact met potentieel besmet gebied, handschoenen uit doen in de kamer en deponeren in de septobox of SZA vat. Vervolgens handen ontsmetten.

Patiëntkamer

- De patiëntenkamer bestaat uit een eenpersoonskamer met een sanitaire ruimte.
- Naast de toegangsdeur is een document opgehangen met de bepaling dat uitsluitend met toestemming van de behandelend arts de ruimte betreden mag worden.
- Alle benodigdheden voor de verpleging moeten in de kamer aanwezig zijn.
- Voor schoonmaak en desinfectie dienen de volgende middelen aanwezig te zijn: dagverse oplossing stafilex (1 tablet per liter demi water), ethanol 70%, handalcohol, chloorhexidine o.i.d., grote en kleine absorberende tissues, sputumpotten voor afvoer sputum/braaksel.
- Voor afvoer van besmet, disposable materiaal dient een SZA afval vat of septobox aanwezig zijn. Deze moet zijn voorzien van een GGO-sticker.

Veiligheidsincidenten

Wanneer er toch contact is met onasemnogene abeparvovec of uitscheidingsmateriaal (urine, speeksel, feces) in de risicovolle periode:

- Huid: direct $\geq$ 15 minuten wassen met water en zeep
- Ogen: direct $\geq$ 15 minuten spoelen met water

Neem contact op met de infectiepreventie voor overleg na de voorgeschreven was/spoelhandeling.

Prikaccident

- Ontsmet zorgvuldig de aangeprikte plek met de Stafilex oplossing en daarna met 70% ethanol.
- Verder beleid in overleg met de bedrijfsarts.

Morsen van onasemnogene abeparvovec

- In geval infuusoplossing wordt gemorst op de huid dan wel op de vloer of het bed.
- Handschoenen aandoen.
- Neem met Stafilex doordrenkte tissues het gemorste materiaal op.
- Verzamel de tissues in de septobox of SZA vat.
- Naspoelen met ethanol 70%.
- Huid schoonmaken met ethanol 70%.
- Handschoenen in het afval vat.
- Handen ontsmetten met handalcohol en na voldoende contacttijd zorgvuldig met water en zeep wassen.
- Besmet linnengoed verzamelen in een SZA vat en afvoeren.

Afvoer van besmet materiaal

- De container waarin de infuuszak is vervoerd wordt ontsmet met ethanol 70%.

- Alle materiaal dat in contact is geweest met de infuusoplossing wordt afgevoerd in de septobox of SZA vat.
- Septobox en SZA vat aan de buitenzijde afspuiten met ethanol 70% voordat deze buiten de kamer worden gebracht. Afvoer naar afvalstation.

Bijlagen
Niet van toepassing

Bronvermelding

1. Ching H. Wang et al., Consensus statement for standard of care in spinal muscular atrophy, Journal of Child Neurology (2007)
2. Eugenio Mercuri, et al., Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 1: Recommendations for diagnosis, rehabilitation, orthopedic and nutritional care, Neuromuscular Disorders (2017), doi: 10.1016/j.nmd.2017.11.005
3. Richard S. Finkel, et al., Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 2: Pulmonary and acute care; medications, supplements and immunizations; other organ systems; and ethics, Neuromuscular Disorders (2017), doi: 10.1016/j.nmd.2017.11.004
4. Nederlandse Richtlijn spinale musculaire atrofie (SMA) type 1. https://www.spierziekten.nl/fileadmin/user_upload/VSN/documenten/Hulpverlenersinformatie/Richtlijnen/R037-SMA1-Richtlijn-2018.pdf
5. Jerry R. Mendell, et al., Single-dose gene-replacement therapy for spinal muscular atrophy, New England Journal of Medicine (2017) doi: 10.1056/NEJMoa1706198
6. UMCU breed protocol 'Algemeen infectiepreventiebeleid medewerkers - Biologische veiligheid (Versie 8)' https://infoland-prod.umcutrecht.nl/iprova/iDocument/Viewers/Frameworks/ViewDocument.aspx?DocumentID=e017cd1f-e239-4b94-83ac-cf1dd5b9cfcf&NavigationHistoryID=11613501&PortalID=101&Query=BSL
7. Kinderformularium (www.kinderformularium.nl)
8. J Kirschner et al. European ad-hoc consensus statement on gene replacement therapy for spinal muscular atrophy. Eur J Paediatr Neurol 2020; 28: 38-43.
9. Protocol 'Corticosteroïd geïnduceerde hyperglycemie - Endocrinologie – Kinderen' https://infoland-prod.umcutrecht.nl/iprova/iDocument/Viewers/Frameworks/ViewDocument.aspx?DocumentID=7df9756b-d562-406b-8ab8-d05a39d4a245&NavigationHistoryID=11908958&PortalID=101&Query=steroiden+kinderen
10. Protocol 'Stress Schema Steroïden – Endocrinologie - Kinderen' https://infoland-prod.umcutrecht.nl/iprova/iDocument/Viewers/Frameworks/ViewDocument.aspx?DocumentID=b3694922-2aab-46f4-a2ca-3016caf4324c&NavigationHistoryID=11909193&PortalID=101&Query=steroiden+kinderen

11. Protocol ‘Medicatie-bij-allergische-reactie-standaard-doseerschema-rescue-medicatie - Kinderen’ ‘https://infoland-prod.umcutrecht.nl/iprova/iDocument/Viewers/Frameworks/ViewDocument.aspx?documentid=624912DA-685B-44D1-9F34-A54B5E5744B0&NavigationHistoryID=11910413&customcss=&HyperlinkID=e5184038-23a2-46d4-a5d0-13490e42c65f&PortalID=101’

Domein	
Divisie	Hersenen
Afdeling	Neurologie & Neurochirurgie Zorglijn: neuromusculaire ziekten & kinderneurologie
Datum en tijd publicatie	9-3-2021
Datum en tijd autorisatie	
Revisie datum	9-3-2022
Documentstatus	
Naam en functie auteur	Renske Wadman, neuroloog Fay-Lynn Asselman, Verpleegkundig Specialist
Naam en functie medebeoordelaar(s)	Ludo van der Pol, neuroloog Inge Cuppen, kinderneuroloog Esther Veldhoen, kinderintensivist Fay-Lynn Asselman, Verpleegkundig Specialist
Naam en functie eindverantwoordelijke	Ludo van der Pol, neuroloog
Naam en functie beheerder	Fay-Lynn Asselman, Verpleegkundig Specialist
Trefwoorden	Onasemnogene abeparvovec Zolgensma SMA Spinale spieratrofie
Documentverwijzingen	