

Screening op niet-behandelbare aandoeningen: twee voorbeelden

Nr. 2020/18A, Den Haag, 30 september 2020

Achtergronddocument bij:

Screenen op niet-behandelbare aandoeningen vroeg in het leven.

2020/18, Den Haag, 30 september 2020

Gezondheidsraad



inhoud

01	Inleiding	3
<hr/>		
02	Ziekte van Duchenne	4
2.1	Toetsingscriteria	4
2.2	Randvoorwaarden	7
2.3	Eerste indruk	7
03	Fragiele X-syndroom	8
<hr/>		
3.1	Toetsingscriteria	8
3.2	Randvoorwaarden	9
3.3	Eerste indruk	10
	Literatuur	11
<hr/>		



01 inleiding

De commissie heeft een poging gedaan om aandoeningen te identificeren die mogelijk in aanmerking zouden kunnen komen voor een screening op niet-behandelbare aandoeningen. Dit is van belang om de uitdagingen rondom toetsing van specifieke aandoeningen aan het beoordelingskader te verkennen. De commissie heeft hiervoor gekeken naar aandoeningen die relatief vaak voorkomen en die in de literatuur in verband zijn gebracht met screening, maar ook naar zeldzame aandoeningen waar (althans een deel van) de commissieleden vanuit hun persoonlijke expertise goed bekend mee zijn.

In dit achtergronddocument laat de commissie bij wijze van voorbeeld zien hoe het beoordelingskader mogelijk uitpakt voor twee aandoeningen: de ziekte van Duchenne en het fragiele X-syndroom. Deze evaluatie is niet uitputtend en betreft geen formele toetsing. De oefening is bedoeld om de werking van het beoordelingskader te illustreren.



02 ziekte van Duchenne

De ziekte van Duchenne (*Duchenne muscular dystrophy*, DMD) is een progressieve spierziekte die wordt veroorzaakt door mutaties in het gen dat codeert voor het dystrofine-eiwit. De ziekte treft voornamelijk jongens omdat dit gen op het X-chromosoom ligt en jongens slechts een enkel X-chromosoom hebben. Meisjes hebben twee X-chromosomen, waardoor zij – in het geval van een mutatie – in het andere X-chromosoom een goed werkend gen hebben. Van alle mutaties betreft een derde mutaties die *de novo* ontstaan en twee derde mutaties die via de moeder worden doorgegeven. Het dystrofine-eiwit verbindt het cytoskelet van spiercellen met de extracellulaire matrix en zorgt voor stabiliteit van de spiervezels. Wanneer het eiwit niet functioneel is, ontstaan tijdens het bewegen beschadigingen in de spiervezels. Dit zorgt voor een chronische ontstekingsreactie, die uiteindelijk leidt tot spierafbraak. Jongens met de ziekte leren wel lopen, maar verliezen dit vermogen weer, net als andere motorische vaardigheden. De spierkracht in de skeletspieren neemt langzaam steeds verder af, wat uiteindelijk leidt tot respiratoire insufficiëntie en cardiomyopathie. Daardoor overlijden patiënten uiteindelijk voortijdig in hun derde of vierde decade. De ziekte van Duchenne is een van de meest voorkomende genetische aandoeningen: het treft ongeveer 1 op 5.000 levend geboren jongens.¹ Voor de ziekte van Duchenne bestaat

vooralsnog geen curatieve behandeling, maar onder andere corticosteroïden kunnen wel de progressie van de ziekte vertragen.²

2.1 Toetsingscriteria

2.1.1 Vermindering van lichamelijke of psychosociale schade: aannemelijk.

Vroegtijdige maatregelen en interventies

De diagnose wordt gemiddeld gesteld op een leeftijd van 4,3 jaar.¹ Kennis vóór deze leeftijd kan gezondheidswinst opleveren door vroege beperking van fysieke inspanning.³

Een diagnose vroeg in het leven kan voorkomen dat het kind schadelijke diagnostiek en behandelingen ondergaat. Ook kan vroegtijdig gestart worden met ondersteunende behandelingen voor cognitieve achterstand en spraak- en gedragsproblemen.³ Ondanks het feit dat er geen curatieve behandeling voor de ziekte van Duchenne bestaat, is de levensverwachting van patiënten sterk toegenomen door maatregelen en behandelingen die de progressie van de ziekte vertragen.³⁻⁶ Al geruime tijd is duidelijk dat behandeling met corticosteroïden op kortere termijn zorgt voor behoud van spierkracht en recent is ook aangetoond dat dit samengaat met uitstel van verlies van motorische vaardigheden en sterfte.^{7,8} Over het algemeen wordt begonnen met dagelijkse doseringen corticosteroïden op het plateau van motorische ontwikkeling, rond een leeftijd van 4-5 jaar.^{3,7,9}



Ook bij jongere kinderen vanaf 2 jaar zijn voordelen van corticosteroïden-gebruik beschreven, maar jonger beginnen met de behandeling betekent ook op lange termijn ernstigere bijwerkingen.^{3,6} De meerwaarde van het starten met corticosteroïden bij zeer jonge kinderen en vlak na de geboorte is onderwerp van onderzoek.

Een vroege diagnose biedt kinderen de mogelijkheid om deel te nemen aan klinische studies naar nieuwe medicamenteuze en/of genterapieën waar zij mogelijk voordeel van hebben.¹⁰ Op allerlei manieren wordt gepoogd om behandelingen tegen de aandoening te ontwikkelen door de functie van het dystrofine-eiwit te herstellen, maar dit is technisch zeer uitdagend, onder andere vanwege de omvang van het gen en het feit dat alle skeletspieren aangedaan zijn. Tot nu toe zijn twee van deze behandelingen, een die zorgt voor herstel van de reading frame door exon skipping en een die zorgt voor readthrough bij nonsense-mutaties, voorwaardelijk toegelaten tot de Amerikaanse respectievelijk Europese markt.¹⁰ Effectiviteit van deze behandelingen op de langere termijn is nog niet aangetoond. Er zijn aanwijzingen dat de behandeling gericht op skipping van exon 51 (eteplirsen) geen functioneel effect heeft, terwijl de behandeling gericht op de nonsense-mutaties (ataluren) de progressie van de ziekte kan vertragen. Omdat spierafbraak irreversibel is, ligt het in de rede om kinderen zo vroeg mogelijk te behandelen. Een mogelijk voordeel van screening kan zijn dat kinderen in een eerder stadium

kunnen profiteren van behandelingen die op de markt komen om de dystrofinefunctie te herstellen.

Verkorten diagnostische vertraging

Jongens vertonen vaak al binnen de eerste drie levensjaren de eerste motorische verschijnselen van de aandoening. De diagnostische vertraging (tijd tussen eerste symptomen en diagnose) is gemiddeld twee jaar.¹ Diagnostische vertraging gaat bij deze aandoening gepaard met negatieve psychosociale gevolgen voor ouders.¹¹ Data uit een onderzoek naar een pilotprogramma in twee Amerikaanse ziekenhuizen tussen 1987 en 1995 laten een positief effect van screening op het psychosociale welzijn zien.¹² Een studie naar het screeningsprogramma in Wales vond in ieder geval geen evidente negatieve gevolgen ten opzichte van de reguliere diagnostiek.¹³

Reproductieve keuzes

Vroege diagnose geeft ouders de kans om tijdig verwezen te worden voor genetische counseling. Er bestaan reproductieve handelingsopties om te voorkomen dat er nog een kind met de ziekte van Duchenne in het gezin geboren wordt, zoals preïmplantatie genetische diagnostiek of prenatale diagnostiek. Ook kunnen ouders geïnformeerd afzien van meer kinderen. Deze kennis kan op eenzelfde manier van belang zijn voor eventuele zusters van de moeder van het kind. Resultaten van een studie naar het



screeningsprogramma in Wales suggereren dat vroege kennis van de ziekte van invloed is op de reproductieve keuzes van ouders.¹³

2.1.2 Ernstige aandoening: ja, bij jongens.

Er is sprake van een ernstige progressieve motorische beperking en vroegtijdig overlijden door hart- en longziekte bij jongens met de ziekte.

2.1.3 Openbaring vóór de adolescentie: ja, bij jongens.

Op de peuterleeftijd is sprake van achterblijvende motorische ontwikkeling, spraak, en bij een deel van de jongens ook cognitieve achterstand.

2.1.4 Natuurlijk beloop bekend en fenotypische variatie beperkt: ja.

Mutaties in het dystrofinegen kunnen ook leiden tot een functioneel, maar korter eiwit. In dat geval is vaak sprake van een milder fenotype dan de ziekte van Duchenne, namelijk de ziekte van Becker. De openbaring van deze ziekte is op een latere leeftijd en het beloop is trager en minder voorspelbaar: patiënten overlijden soms vroegtijdig rond hun 30ste maar soms ook pas rond hun 60ste levensjaar.

2.1.5 Betrouwbare screeningstest: op dit moment nog onvoldoende bekend.

Er zijn gelicenseerde, commerciële testkits beschikbaar voor screening op de ziekte van Duchenne. Zo heeft de Food and Drug Administration (FDA) eind 2019 toelating tot de Amerikaanse markt verleend aan een neonatale

screeningstestkit voor de ziekte van Duchenne.¹⁴ Het gaat om een eerste test die op gedroogde bloedspots kan worden uitgevoerd. De FDA benadrukt dat de markttoelating niet betekent dat screening op de ziekte van Duchenne ook in het neonatale screeningspaneel van de Verenigde Staten wordt opgenomen. Met de test wordt het gehalte van het enzym creatine kinase (CK) in het bloed gemeten. Dit enzym komt vrij uit beschadigde spiercellen en is bij kinderen met de ziekte van Duchenne sterk verhoogd. Een screeningstest gebaseerd op het bloedgehalte van CK identificeert ook kinderen met andere spierziekten, waaronder de ziekte van Becker. Deze ziekten gelden als nevenbevindingen van de screening. Het screeningsprogramma in Wales testte tussen 1990 en 2011 in totaal 369.780 pasgeboren jongens op de ziekte van Duchenne, waarvan 145 kinderen een verhoogd CK-gehalte hadden. Bij 66 van de 145 kinderen werd de verhoging aangetoond in het serum. In 56 gevallen werd de ziekte van Duchenne bevestigd, in 5 gevallen was sprake van de ziekte van Becker en in 5 gevallen was sprake van andere spierziekten. Er waren 13 fout-negatieven. De sensitiviteit van de test was 81,6%, de specificiteit 99,97% en de positief voorspellende waarde 38,6%.¹⁵ Tussen 1975 en 2011 hebben wereldwijd in totaal tien pilotprogramma's plaatsgevonden, waarbinnen meer dan 1,8 miljoen pasgeborenen zijn gescreend, vooral jongens. In totaal zijn 344 kinderen met de ziekte van Duchenne via screening opgespoord. Bij 80 kinderen met een positieve uitslag werd een andere spierziekte gevonden. In totaal waren er 21 fout-negatieve uitslagen.¹⁶ Het is mogelijk om de ziekte van Duchenne met



DNA-onderzoek op te sporen, maar daar is ‘volbloedafname’ bij het kind voor nodig en dat gebeurt in de diagnostische setting. Dat valt nu buiten de opzet van de hielprikscreening. Er is nog geen betrouwbare genetische test voor de ziekte van Duchenne op basis van gedroogd hielprikbloed bekend.

2.2 Randvoorwaarden

Vrijwillige en geïnformeerde deelname is te realiseren, maar vereist wel extra inspanning voor de pre-testcounseling. Toegankelijkheid van behandeling en begeleiding na een afwijkende testuitslag is te realiseren, eveneens met extra inspanningen op het gebied van organisatie en logistiek. Preconceptionele dragerschapsscreening biedt geen volwaardig alternatief omdat de aandoening voor een derde *de novo* ontstaat en veel wensouderparen hier naar verwachting niet voor zullen kiezen. In principe zou ook prenataal gescreend kunnen worden op de aandoening.

De doelmatigheid van het programma is voor een gedeelte niet vast te stellen omdat psychosociaal voordeel niet in kosteneffectiviteit is uit te drukken. De kosten die bespaard kunnen worden door het vermijden van een diagnostische odyssee en de winst die behaald kan worden door het vermijden van verkeerde therapie en het eerder aanvangen met behandeling met corticosteroïden kan wel gekwantificeerd worden. De winst van een screeningsprogramma moet daarnaast in relatieve termen beschouwd worden, namelijk ten opzichte van de inzet op complementaire strategieën. De relatieve winst is op dit moment niet goed in te schatten.

2.3 Eerste indruk

De winst bestaat hoofdzakelijk uit verondersteld lichamelijk voordeel door vroege behandeling met corticosteroïden, beperking van lichamelijke inspanning en de kans om aan klinische trials deel te nemen. De psychosociale winst van screening is verondersteld op basis van een gemiddelde diagnostische vertraging van twee jaar. Kennis over de diagnose bij een pasgeborene lijkt in ieder geval geen aanzienlijke negatieve gevolgen te hebben voor het psychosociaal welbevinden van ouders. Het feit dat screening ook andere spierziekten identificeert en de kwaliteit van de screeningstest zijn wel punten van aandacht. Het is op dit moment onvoldoende bekend of er een testmethode beschikbaar is die betrouwbaar genoeg is om voor screening op gedroogd bloed gebruikt te worden.



03 fragiele X-syndroom

Het fragiele X-syndroom is een erfelijke aandoening die zich kenmerkt door een verstandelijke beperking. Dit gaat vaak samen met autisme, hyperactiviteit en gedragsproblemen. Het syndroom wordt veroorzaakt door een afwijking in het FMR1-gen, wat leidt tot een tekort van het FMR-eiwit. Dit eiwit is van belang voor normale hersenontwikkeling. De ernst van het fenotype wordt bepaald door de mate waarin gen-expressie wordt verhinderd. Bij meisjes is het fenotype meestal milder en veel variabeler dan bij jongens. Een deel van de meisjes met de volledige mutatie heeft geen verschijnselen. Het FMR1-gen bevindt zich namelijk op het X-chromosoom, waarvan meisjes er twee hebben, waardoor zij op het andere chromosoom een goed werkend FMR1-gen hebben. Premutatie-dragerschap wil zeggen dat het FMR1-gen afwijkend is, maar dat er geen verstandelijke beperking is. Wel kan een premutatie die wordt doorgegeven aan een kind verlengen tot een volledige mutatie. Met de premutatie (van een bepaalde grootte) bestaat er 50% kans op een kind met het fragiele X-syndroom. Naar schatting treft het fragiele X-syndroom 1 op de 5.000 levend geboren jongens en 1 op de 8.000 levend geboren meisjes.¹⁷ Voor het fragiele X-syndroom bestaat geen curatieve behandeling.

3.1 Toetsingscriteria

3.1.1 Vermindering van lichamelijke en psychosociale schade: mogelijk, maar moeilijk aan te tonen.

Vroegtijdige maatregelen en interventies

Er zijn momenteel geen behandelingen gericht op genezing van het fragiele X-syndroom. De symptomen die betrekking hebben op gedrag en stemming kunnen behandeld worden met verschillende farmacologische middelen en psychosociale interventies. Er zijn geen studies die wijzen op duidelijke verschillen in klinische uitkomsten wanneer kinderen vroeg behandeld worden.¹⁸

Verkorten diagnostische vertraging

Bij jongens bedraagt de diagnostische vertraging (tijd tussen eerste symptomen en diagnose) gemiddeld twee jaar.¹⁹ De diagnose wordt gemiddeld gesteld op een leeftijd van 3 jaar.²⁰ Bij meisjes wordt de diagnose meestal aanzienlijk later gesteld omdat zij minder ernstige verschijnselen hebben. De winst van screening berust hoofdzakelijk op veronderstelde psychosociale winst op basis van de gemiddelde diagnostische vertraging. Er zijn geen data die de omvang daarvan uitdrukken. Resultaten van een pilotstudie in de Verenigde Staten suggereren dat screening in ieder geval niet leidt tot negatieve gevolgen voor het psychosociaal welbevinden van ouders.²¹



Reproductieve keuzes

Moeders van een kind met de aandoening hebben een kans van maximaal 50% om nog een kind met de aandoening te krijgen. Vroege diagnose geeft ouders de kans om tijdig verwezen te worden voor genetische counseling. Om deze reden kunnen ook broers en zusters van de moeder belang hebben bij een vroege diagnose bij het gescreeende kind. Er bestaan handelingsopties, net zoals voor de ziekte van Duchenne, om te voorkomen dat er nog een kind met het fragiele X-syndroom in het gezin geboren wordt. Onderzoek toont dat moeders kennis over hun dragerschap van de mutatie van belang vinden voor hun reproductieve keuzes.²²

3.1.2 Ernstige aandoening: redelijk ernstig, bij jongens.

Aangedane jongens hebben een matige tot ernstige verstandelijke beperking. Andere gezondheidsproblemen die kunnen optreden zijn autistische kenmerken, hyperactiviteit, spraak- en stemmingsproblemen en er is een verhoogd risico op convulsies. Meisjes met de volledige mutatie hebben een variabel fenotype, 30% van de meisjes heeft een normale intelligentie.

3.1.3 Openbaring vóór de adolescentie: ja, bij jongens.

Bij jongens is al tijdens het eerste levensjaar sprake van een duidelijke ontwikkelingsachterstand.

3.1.4 Natuurlijk beloop bekend en fenotypische variatie beperkt: ja, mits alleen jongens gescreeend worden.

Het natuurlijk beloop bij jongens met een volledige mutatie is goed bekend. Meisjes met de volledige mutatie hebben een variabel fenotype met milde tot helemaal geen verschijnselen. Bij premutatiedragers in de familie, die onvermijdelijk geïdentificeerd worden, is er geen verhoogd risico op vertraagde ontwikkeling, maar wel op een neurologisch beeld op latere leeftijd, en voor vrouwen een verhoogd risico op vroegtijdige overgang.

3.1.5 Betrouwbare screeningstest: op dit moment nog onvoldoende bekend.

Pilotprogramma's in de Verenigde Staten en Australië hebben gewerkt met gemodificeerde PCR-assays die direct op het hielprikbloed werden toegepast.^{21,23,24} Deze techniek is betrouwbaar, met kleine aantallen fout-positieve uitslagen, maar relatief duur. Premutaties komen veel voor; in het Amerikaanse onderzoek werd een prevalentie van 1 op de 209 meisjes en 1 op de 430 jongens gerapporteerd, in het Australische onderzoek 1 op de 123 meisjes en 1 op de 507 jongens.^{21,24} Het is onduidelijk wat de klinische gevolgen zijn in individuele gevallen van premutatiedragerschap.^{25,26}

3.2 Randvoorwaarden

Er is evidentie voor maatschappelijk draagvlak voor vroege screening op het fragiele X-syndroom.^{27,28} Vrijwillige en geïnformeerde deelname is te realiseren, maar vereist wel extra inspanning voor de pre-testcounseling.



Toegankelijkheid van behandeling en begeleiding na een positieve testuitslag is te realiseren, eveneens met extra inspanningen op het gebied van organisatie en logistiek. Het fragiele X-syndroom kan ook via pre-conceptionele dragerschapsscreening en prenatale screening worden opgespoord. Mogelijk is er ook winst te bereiken met verbeterde verwijzing en diagnostiek. De doelmatigheid van het programma is vrijwel niet vast te stellen omdat psychosociaal voordeel niet in quality adjusted life years (QALYs) is uit te drukken. De winst van een screeningsprogramma moet daarnaast in relatieve termen beschouwd worden, namelijk ten opzichte van de inzet op complementaire strategieën. De relatieve winst is op dit moment niet goed in te schatten.

3.3 Eerste indruk

De winst bestaat hoofdzakelijk uit veronderstelde psychosociale winst voor ouders en kind, afgeleid uit de negatieve gevolgen van een gemiddelde diagnostische vertraging van twee jaar en de mogelijkheid van reproductieve keuzes. Ouders van zowel aangedane kinderen als de algemene populatie lijken positief tegenover screening te staan.

Uit pilotprogramma's is vooralsnog niet gebleken dat screening grote negatieve gevolgen heeft voor het psychosociaal welbevinden van ouders. Screening heeft waarschijnlijk weinig effect op de lichamelijke gezondheid door vroege interventies. Op dit moment is nog niet duidelijk in hoeverre screening daadwerkelijk psychosociale voordelen oplevert voor het kind. Ook is op dit moment nog onvoldoende duidelijk of er een screeningsmethode beschikbaar is die betrouwbaar genoeg is en die gebruikt kan worden op gedroogd bloed. Er lijkt nu nog geen betaalbare eerste tier-test beschikbaar te zijn. Premutatiedragerschap als nevenbevinding bij screening is een punt van aandacht vanwege de klinische implicaties. Dat geldt ook voor de logistiek en voorlichting voor een screening vroeg in het leven waarvoor alleen jongens in aanmerking komen. Dat het fragiele X-syndroom op grond van het beoordelingskader in aanmerking komt voor screening bij jongens is op dit moment niet evident.



literatuur

- ¹ Aartsma-Rus A, Hegde M, Ben-Omran T, Buccella F, Ferlini A, Gallano P, et al. *Evidence-Based Consensus and Systematic Review on Reducing the Time to Diagnosis of Duchenne Muscular Dystrophy*. *J Pediatr* 2019; 204: 305-13 e14.
- ² Goemans N. *How glucocorticoids change life in Duchenne muscular dystrophy*. *The Lancet* 2018; 391(10119): 406-7.
- ³ Birnkrant DJ, Bushby K, Bann CM, Apkon SD, Blackwell A, Brumbaugh D, et al. *Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 1: diagnosis, and neuromuscular, rehabilitation, endocrine, and gastrointestinal and nutritional management*. *The Lancet Neurology* 2018; 17(3): 251-67.
- ⁴ Birnkrant DJ, Bushby K, Bann CM, Alman BA, Apkon SD, Blackwell A, et al. *Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2: respiratory, cardiac, bone health, and orthopaedic management*. *The Lancet Neurology* 2018; 17(4): 347-61.
- ⁵ Birnkrant DJ, Bushby K, Bann CM, Apkon SD, Blackwell A, Colvin MK, et al. *Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 3: primary care, emergency management, psychosocial care, and transitions of care across the lifespan*. *The Lancet Neurology* 2018; 17(5): 445-55.
- ⁶ McDonald CM, Mercuri E. *Evidence-based care in Duchenne muscular dystrophy*. *The Lancet Neurology* 2018; 17(5): 389-91.
- ⁷ McDonald CM, Henricson EK, Abresch RT, Duong T, Joyce NC, Hu F, et al. *Long-term effects of glucocorticoids on function, quality of life, and survival in patients with Duchenne muscular dystrophy: a prospective cohort study*. *The Lancet* 2018; 391(10119): 451-61.
- ⁸ Matthews E, Brassington R, Kuntzer T, Jichi F, Manzur AY. *Corticosteroids for the treatment of Duchenne muscular dystrophy*. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; (5): CD003725.
- ⁹ Korinthenberg R. *A new era in the management of Duchenne muscular dystrophy*. *Dev Med Child Neurol* 2019; 61(3): 292-7.
- ¹⁰ Verhaart IEC, Aartsma-Rus, A. *Therapeutic developments for Duchenne muscular dystrophy*. *Nature reviews Neurology* 2019; 15: 373-86.
- ¹¹ Wong SH, McClaren BJ, Archibald AD, Weeks A, Langmaid T, Ryan MM, et al. *A mixed methods study of age at diagnosis and diagnostic odyssey for Duchenne muscular dystrophy*. *European journal of human genetics : EJHG* 2015; 23(10): 1294-300.
- ¹² Chung J, Smith AL, Hughes SC, Niizawa G, Abdel-Hamid HZ, Naylor EW, et al. *Twenty-year follow-up of newborn screening for patients with muscular dystrophy*. *Muscle Nerve* 2016; 53(4): 570-8.



- ¹³ Parsons EP, Clarke AJ, Hood K, Lycett E, Bradley DM. *Newborn screening for Duchenne muscular dystrophy: a psychosocial study*. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2002; 86(2): F91-5.
- ¹⁴ Voelker R. *Duchenne Screening Test Is OK'd*. JAMA 2020; 323(3): 210.
- ¹⁵ Moat SJ, Bradley DM, Salmon R, Clarke A, Hartley L. *Newborn bloodspot screening for Duchenne muscular dystrophy: 21 years experience in Wales (UK)*. European journal of human genetics : EJHG 2013; 21(10): 1049-53.
- ¹⁶ Gatheridge MA, Kwon JM, Mendell JM, Scheuerbrandt G, Moat SJ, Eyskens F, et al. *Identifying Non-Duchenne Muscular Dystrophy-Positive and False Negative Results in Prior Duchenne Muscular Dystrophy Newborn Screening Programs: A Review*. JAMA neurology 2016; 73(1): 111-6.
- ¹⁷ Tassone F. *Newborn screening for fragile X syndrome*. JAMA neurology 2014; 71(3): 355-9.
- ¹⁸ Riley C, Wheeler A. *Assessing the Fragile X Syndrome Newborn Screening Landscape*. Pediatrics 2017; 139(Suppl 3): S207-s15.
- ¹⁹ Okoniewski KC, Wheeler AC, Lee S, Boyea B, Raspa M, Taylor JL, et al. *Early Identification of Fragile X Syndrome through Expanded Newborn Screening*. Brain Sci 2019; 9(1): 4.
- ²⁰ Bailey DB, Jr., Raspa M, Bishop E, Holiday D. *No change in the age of diagnosis for fragile x syndrome: findings from a national parent survey*. Pediatrics 2009; 124(2): 527-33.
- ²¹ Bailey DB, Jr., Berry-Kravis E, Gane LW, Guarda S, Hagerman R, Powell CM, et al. *Fragile X Newborn Screening: Lessons Learned From a Multisite Screening Study*. Pediatrics 2017; 139(Suppl 3): S216-S25.
- ²² Raspberry KA, Skinner D. *Negotiating desires and options: how mothers who carry the fragile X gene experience reproductive decisions*. Social science & medicine (1982) 2011; 72(6): 992-8.
- ²³ Tassone F, Pan R, Amiri K, Taylor AK, Hagerman PJ. *A rapid polymerase chain reaction-based screening method for identification of all expanded alleles of the fragile X (FMR1) gene in newborn and high-risk populations*. J Mol Diagn 2008; 10(1): 43-9.
- ²⁴ Wotton T, Wiley V, Bennetts B, Christie L, Wilcken B, Jenkins G, et al. *Are We Ready for Fragile X Newborn Screening Testing?—Lessons Learnt from a Feasibility Study*. International Journal of Neonatal Screening 2018; 4(1): 9.
- ²⁵ Abrams L, Cronister A, Brown WT, Tassone F, Sherman SL, Finucane B, et al. *Newborn, carrier, and early childhood screening recommendations for fragile X*. Pediatrics 2012; 130(6): 1126-35.
- ²⁶ Bailey DB, Jr., Skinner D, Davis AM, Whitmarsh I, Powell C. *Ethical, legal, and social concerns about expanded newborn screening: fragile X syndrome as a prototype for emerging issues*. Pediatrics 2008; 121(3): e693-704.



- ²⁷ Bailey DB, Jr., Bishop E, Raspa M, Skinner D. *Caregiver opinions about fragile X population screening*. *Genetics in medicine* : official journal of the American College of Medical Genetics 2012; 14(1): 115-21.
- ²⁸ Skinner D, Choudhury S, Sideris J, Guarda S, Buansi A, Roche M, et al. *Parents' decisions to screen newborns for FMR1 gene expansions in a pilot research project*. *Pediatrics* 2011; 127(6): e1455-63.



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.

Deze publicatie kan als volgt worden aangehaald:

Gezondheidsraad. Screenen op niet-behandelbare aandoeningen: twee voorbeelden.
Achtergronddocument bij Screenen op niet-behandelbare aandoeningen vroeg in het leven.
Den Haag: Gezondheidsraad, 2020; publicatienr. 2020/18A.

Auteursrecht voorbehouden

