

Academiejaar 2012 - 2013

Attitude van personen met mucoviscidose en hun  
ouders ten opzichte van preconceptueel  
dragerschapsonderzoek naar mucoviscidose in de  
algemene bevolking

**Carmen BINST**  
**Inge MAHIEU**

Promotor: Prof. Dr. Anne De Paepe  
Co-promotoren: Dr. S. Janssens-Prof. Dr. Pascal Borry

Scriptie voorgedragen in de 2<sup>de</sup> Master in het kader van de opleiding

**MASTER OF MEDICINE IN DE GENEESKUNDE**



# Voorwoord

Met enige trots presenteren wij u deze masterproef waarin wij de mening van ouders van kinderen met mucoviscidose en van personen met mucoviscidose ten opzichte van dragerschapsonderzoek vóór de zwangerschap in de algemene bevolking zullen onderzoeken. Wij kozen beiden voor dit onderwerp vanwege onze interesse voor mucoviscidose en onze motivatie om constructief bij te dragen aan een moeilijke ethische discussie die heerst omtrent dragerschapsscreening.

Vooreerst gaat een woord van dank uit naar onze begeleiders dr. Sandra Janssens en prof. dr. Pascal Borry voor alle contactmomenten waarop zij ons, ondanks hun drukke agenda's, doorheen deze masterproef loodsten. Eveneens willen we onze promotor prof. dr. Anne De Paepe danken voor de kans die zij ons geboden heeft om deze masterproef uit te voeren binnen een interessant en vernieuwend onderzoeksdomein.

Wij danken ook de talrijke referenten die onze vragenlijsten met een kritisch oog hebben nagelezen, prof. dr. Henneman voor het mogen inkijken van haar vragenlijst rond retinoblastoom, en de verpleging van de afdeling pneumologie van het UZ Gent voor hun hulp bij het uitdelen van de enveloppen. Eveneens zijn wij de cel biostatistiek van de UGent en mevr. Sylvia De Bie dankbaar voor hun tips bij de niet altijd eenvoudige statistische verwerking van onze resultaten.

Vervolgens wensen wij onze familie en vrienden te bedanken, die ons tijdens deze twee jaar thesistijd gesteund en geholpen hebben. In het bijzonder onze ouders, zussen, broer en Jeroen. Zonder motiverende achterban was het tot stand komen van deze masterproef zeker niet zo vlot verlopen.

Onze grootste dank gaat uit naar alle ouders van kinderen met mucoviscidose en personen met mucoviscidose zelf. Hun participatie was cruciaal voor de verzameling van onze gegevens.

Deze masterproef heeft ons dichter bij onderzoek, maar ook dichter bij elkaar gebracht. Een uitermate leerrijke ervaring dus. Wij hopen met deze masterproef een nuttige aanvulling te bieden op het onderzoek rond mucoviscidose en wensen u alvast een boeiende leeservaring.

Gent, 18 april 2013,

Inge Mahieu en Carmen Binst



# Inhoudsopgave

<b>1</b>	<b>Abstract</b> .....	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>Inleiding</b> .....	<b>2</b>
<b>3</b>	<b>Literatuurstudie</b> .....	<b>4</b>
3.1	Mucoviscidose.....	4
3.1.1	Algemeen .....	4
3.1.2	Het ziektebeeld .....	4
3.1.3	Therapie en overleving.....	6
3.2	Dragerschapsscreening naar mucoviscidose .....	6
3.2.1	Algemeen .....	6
3.2.2	Preconceptueel screenen versus prenataal screenen.....	9
3.2.3	Richtlijnen rond screening .....	9
3.2.4	Doelgroep .....	10
3.2.5	Screeningsvoorwaarden .....	12
3.2.6	Screeningsstrategie.....	13
3.2.7	Voordelen en nadelen van screening.....	15
3.2.8	Hindernissen bij het invoeren van de screening.....	17
3.2.9	Waarom gaan mensen in op een screeningsaanbod?.....	19
3.2.10	Attitudes ten opzichte van dragerschapsscreening.....	21
3.2.10.1	Attitudes van personen met mucoviscidose en hun ouders.....	21
3.2.10.2	Attitudes van familieleden .....	24
3.2.10.3	Attitudes van professionelen, in casu artsen .....	25
3.3	Reproductieve mogelijkheden.....	25
3.4	Direct-to-consumertesting (DTC-testing) .....	28
<b>4</b>	<b>Doel- en probleemstelling</b> .....	<b>31</b>
4.1	Doelstelling .....	31

4.2	Probleemstelling .....	31
<b>5</b>	<b> Methode .....</b>	<b>34</b>
5.1	Literatuurstudie .....	34
5.2	Vastleggen van de doelpopulatie.....	34
5.3	Opstellen van de vragenlijsten .....	35
5.4	Gegevensverzameling .....	37
5.5	Verwerking van de resultaten.....	38
<b>6</b>	<b> Resultaten .....</b>	<b>38</b>
6.1	Implementatie.....	38
6.2	Demografische gegevens.....	40
6.3	Bespreking van de resultaten.....	41
6.3.1	Ervaring van de onderzoekspopulatie met betrekking tot mucoviscidose .....	41
6.3.2	Kennis omtrent mucoviscidose .....	42
6.3.3	Houding ten opzichte van dragerschapsscreening naar mucoviscidose.....	43
6.3.3.1	Voor en nadelen van dragerschapsscreening .....	44
6.3.3.2	Het aanbieden van dragerschapsscreening.....	46
6.3.4	Houding ten opzichte van prenatale diagnostiek.....	49
6.3.5	Houding ten opzichte van volgende zwangerschappen.....	49
6.3.6	Direct-to-consumertesting (DTC-testing). .....	51
6.4	Onderzoekshypotheses .....	53
<b>7</b>	<b> Discussie .....</b>	<b>56</b>
7.1	Onderzoekspopulatie .....	56
7.2	Onderzoeksresultaten .....	57
7.3	Beperkingen van het onderzoek .....	62
7.4	Aanbevelingen voor verder onderzoek.....	63
<b>8</b>	<b> Besluit.....</b>	<b>64</b>
<b>9</b>	<b> Bibliografie .....</b>	<b>66</b>

# Overzicht

## Lijst met tabellen

<b>Tabel 1:</b> Risico op dragerschap voor een mutatie in het gen dat mucoviscidose veroorzaakt.	8
<b>Tabel 2:</b> Screeningscriteria van Wilson and Jungner (WHO 1968)	12
<b>Tabel 3:</b> Screeningscriteria van de Nederlandse gezondheidsraad	12
<b>Tabel 4:</b> Stellingen rond de attitude van personen met mucoviscidose en hun ouders omtrent prenatale en preconceptuele dragerschapsscreening naar mucoviscidose	24
<b>Tabel 5:</b> Demografische gegevens van de onderzoekspopulatie	40
<b>Tabel 6:</b> Voorkeur reproductie van personen met mucoviscidose en hun ouders ten opzichte van volgende zwangerschappen	<b>Error! Bookmark not defined.</b>
<b>Tabel 7:</b> Voorstander dragerschapsscreening ten opzichte van prenatale diagnose aanvaardbaar voor zichzelf	54
<b>Tabel 8:</b> Testen voor aan andere aandoeningen dan mucoviscidose via de reguliere gezondheidszorg versus testen via het internet voor andere aandoeningen dan mucoviscidose	54

## Lijst met grafieken

<b>Grafiek 1:</b> Attitude van de onderzoekspopulatie omtrent de stellingen betreffende de voor- en nadelen van preconceptuele dragerschapsscreening	45
<b>Grafiek 2:</b> Attitude van de onderzoekspopulatie ten opzichte van wie dragerschapsscreening aangeboden zou moeten krijgen	47
<b>Grafiek 3:</b> Attitude van de onderzoekspopulatie ten opzichte van dragerschapsonderzoek via het internet	52

## Lijst met figuren

<b>Figuur 1:</b> Schematisch overzicht van de geïncludeerde vragenlijsten	39
<b>Figuur 2:</b> Attitude van de onderzoekspopulatie ten opzichte van wie dragerschapsscreening zou moeten aanbieden	48
<b>Figuur 3:</b> Verkozen reproductieoptie van personen met mucoviscidose en hun ouders in een volgende zwangerschap	50

## **Bijlagen**

**Bijlage 1:** Maxwell et al.: stellingen rond prenatale en preconceptuele dragerschapsscreening naar mucoviscidose .....

**Bijlage 2:** goedkeuring ethisch comité .....

**Bijlage 3:** Begeleidende brief .....

**Bijlage 4:** Informed consents .....

**Bijlage 5:** vragenlijst voor de ouders .....

**Bijlage 6:** Vragenlijst voor personen met mucoviscidose .....



# 1 Abstract

Voor geen enkele genetische aandoening wordt in België dragerschapsscreening uitgevoerd in de algemene populatie. Daar mucoviscidose een dragerschapsfrequentie heeft van 1/25 en de gemiddelde overleving tussen de 34 en de 37,5 jaar ligt, heerst de vraag of preconceptuele dragerschapsscreening voor mucoviscidose in de algemene populatie nuttig zou kunnen zijn. Kennis omtrent hun dragerschapsstatus zou koppels de mogelijkheid bieden om, na een gepaste counseling, een geïnformeerde reproductieve keuze te maken. Via vragenlijsten, uitgedeeld in het UZ Gent, werd gepeild naar de attitude van personen met mucoviscidose en hun ouders hieromtrent. Een responsratio van 86,7% (65/75) voor de ouders en 79,7% (47/59) voor de patiënten werd bekomen. 90,6% van de ouders en 95,7% van de personen met mucoviscidose zijn voorstander van een dragerschapsscreening. Hiervan zou 86,5% deze laten plaatsvinden bij de gynaecoloog en 85,6% bij de klinisch geneticus. De voorkeur gaat uit naar het aanbieden van deze screening bij alle koppels die een zwangerschap plannen. Voorts werd ook de houding ten opzichte van direct-to-consumertesten nagegaan. 87,1% van de ouders en 78,3% van de personen met mucoviscidose hadden nog nooit over genetische zelftesten via het internet gehoord. 51,6% van de ouders en 66% van de personen met mucoviscidose vinden dat mensen het recht hebben om op eigen initiatief een genetische zelftest voor het bepalen van dragerschap aan te vragen via een commercieel bedrijf. Echter slechts 9,4% van de ouders en 4,3% van de personen met mucoviscidose zou zichzelf via het internet laten testen voor andere aandoeningen dan mucoviscidose. Uit dit onderzoek kan geconcludeerd worden dat de onderzoekspopulatie voorstander is van een screening naar dragerschap voor mucoviscidose en dat genetische zelftesten via het internet bij de onderzoekspopulatie nog niet goed gekend zijn. Verder onderzoek betreffende de houding van andere betrokken partijen ten opzichte van dragerschapsscreening en direct-to-consumertesten zal meer duidelijkheid moeten brengen over het nut van dragerschapsscreening in de algemene populatie.

**Kernwoorden:** mucoviscidose, preconceptueel, attitude, dragerschapsscreening, direct-to-consumer, patiënten, ouders van personen met mucoviscidose

## 2 Inleiding

Mucoviscidose, in de volksmond beter gekend als taaislijmziekte, krijgt meer en meer naamsbekendheid. Verschillende informatiecampagnes en films met als onderwerp mucoviscidose hebben hiertoe bijgedragen. In België worden elk jaar ongeveer 50 kinderen geboren met de ziekte<sup>1</sup> en in de Kaukasische populatie zijn 1/25 mensen drager van het gen dat mucoviscidose veroorzaakt<sup>2</sup>. Vaak worden kinderen met mucoviscidose geboren in families die zich niet bewust zijn van hun dragerschap<sup>3</sup>. Met de huidige technologieën is het mogelijk om dit dragerschap op de sporen. De vraag stelt zich dus of het nuttig zou kunnen zijn om dragerschapsscreening voor mucoviscidose in de algemene bevolking in te voeren. In België werd nog zeer weinig onderzoek gedaan naar dit onderwerp. Met deze masterproef trachten we een bijdrage te leveren in de zoektocht naar het antwoord op deze vraag en hopen we een aanzet te kunnen geven voor verdere studies.

Om een overzicht te krijgen van de reeds verkregen resultaten in binnen- en buitenland werd een literatuurstudie verricht omtrent mucoviscidose en meer bepaald rond dragerschapsscreening. Het begrip dragerschapsscreening zal worden uiteengezet, alsook de voorwaarden waaraan een screening moet voldoen. De voor- en nadelen van screening, de te verwachten hindernissen bij het invoeren van de screening en motivatie van mensen om in te gaan op een screeningsaanbod zullen besproken worden.

Vervolgens zal ook de attitude van een aantal groepen die goed bekend zijn met de ziekte mucoviscidose, toegelicht worden. Tot op vandaag is er weinig gekend over de houding van personen met mucoviscidose en hun ouders ten opzichte van deze dragerschapsscreening. Daarom werd in het kader van deze masterproef een wetenschappelijk onderzoek opgezet, waarin de attitude van deze onderzoekspopulatie bestudeerd werd. Hiervoor werden vragenlijsten ontworpen gericht aan personen met mucoviscidose en hun ouders. Wie moet volgens hen dragerschapsscreening aanbieden en aan wie moet deze aangeboden worden? Wat zijn de voordelen en wat zouden de gevolgen kunnen zijn van een dragerschapsscreening op populatieniveau? Met de resultaten zal getracht worden tot een zinvolle discussie te komen om bovenstaande vragen te kunnen beantwoorden.

Een ander gegeven dat in deze masterproef aan bod zal komen is direct-to-consumer testing. Deze vorm van genetische testen via internet is aan een opmars bezig. Dit voornamelijk door het groot aantal bedrijven die deze testen aanbieden. Het aanbod van genetische zelftesten via

het internet groeit elke dag, maar vaak zonder medische omkadering of counseling van de resultaten. Wanneer een dragerschapsscreening voor de algemene bevolking ingevoerd zou worden, zal waarschijnlijk ook deze vorm zich uitbreiden. Hierdoor rijst de vraag wat de mogelijk gevolgen zullen zijn van deze opmars. Er zal nood zijn aan een specifieke wetgeving omtrent deze vorm van genetische testen. In deze masterproef wordt gepeild naar het standpunt van personen met mucoviscidose en hun ouders omtrent deze kwesties. Tot slot worden, rekening houdend met alle bekomen resultaten uit het wetenschappelijk onderdeel van deze masterproef, een aantal aanbevelingen geformuleerd voor verder onderzoek. Hopelijk zullen deze in de toekomst opgevangen worden zodat het nut van dragerschapsscreening in de algemene bevolking duidelijker kan worden.

# 3 Literatuurstudie

## 3.1 Mucoviscidose

### 3.1.1 Algemeen

Mucoviscidose is de meest voorkomende autosomaal recessieve aandoening in de Kaukasische populatie. De ziekte wordt veroorzaakt door een mutatie in beide kopijen van het Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR) gen, gelegen op de lange arm van chromosoom 7, dat de productie van het CFTR-eiwit regelt. In 1989 werd dit gen voor mucoviscidose ontdekt en sindsdien is het aantal onderzoeken met betrekking tot het CFTR-gen exponentieel toegenomen. De meest voorkomende mutatie (deze komt voor in zo'n 70% van de gevallen<sup>4</sup>) is de p.F508del mutatie waar fenylalanine ontbreekt op plaats 508. Er zijn echter tot nu toe meer dan 1918 verschillende mutaties gekend. Een update van het correcte aantal mutaties is steeds terug te vinden op: [www.genet.sickkids.on.ca/cftr/app](http://www.genet.sickkids.on.ca/cftr/app). De kans om drager te zijn van een mutatie in één van beide kopijen van het gen voor mucoviscidose is in de Kaukasische populatie  $1/25^5$ . Dit wil dus zeggen dat een koppel een kans heeft van  $1/625$  om beiden drager te zijn. Dragerschap heeft echter geen implicaties voor de gezondheid. Enkel wanneer beide kopijen van het gen voor mucoviscidose een mutatie bevatten heeft een persoon mucoviscidose. De incidentie van mucoviscidose is de laatste jaren gedaald en bedraagt nu ongeveer  $1/3280^6$ . Deze cijfers hebben betrekking op de Kaukasische populatie en zijn verschillend in andere populaties. Zo zou het individueel risico op dragerschap bij Amerikanen van Aziatische afkomst nog slechts  $1/94$  bedragen<sup>7</sup>.

De ontdekking van het gen voor mucoviscidose opende ook wegen om individuen en koppels met of zonder familiale voorgeschiedenis van mucoviscidose te screenen op dragerschap. Deze screening kan koppels identificeren waarbij beide partners dragers zijn van een genmutatie en dus samen bij elke zwangerschap een kans van 1 op 4 hebben om een kind met mucoviscidose te krijgen. Door middel van dit onderzoek zal het nut van deze screening nagegaan worden.

### 3.1.2 Het ziektebeeld

De problemen die ontstaan bij personen met mucoviscidose zijn te wijten aan de eerder vernoemde mutaties in het CFTR-eiwit<sup>8</sup>. Doordat dit eiwit niet langer naar behoren functioneert, valt de resorptie van chloor via de CFTR-kanalen, ook wel chloorkanalen genoemd, weg. Zout en water kunnen dus onvoldoende over het celmembraan getransporteerd

worden. In de longen zorgt de verminderde resorptie van chloor voor een te hoge zoutconcentratie en een te lage waterconcentratie van de mucus. Deze wordt hierdoor taai en slijmerig en bemoeilijkt op die manier de ademhaling. Eveneens verhindert de afwijkende mucus de normale mucociliaire klaring waardoor bacteriën makkelijker kunnen binnendringen en zo zorgen voor infectie en ontsteking. Dit zal op zijn beurt de ademhaling nog meer bemoeilijken wat resulteert in een vicieuze cirkel. Op lange termijn leidt dit tot irreversibele schade aan de luchtwegen waardoor een longtransplantatie de enige overblijvende optie wordt. Deze stoornissen van het respiratoir stelsel zijn het meest frequent en ook het meest uitgesproken. Echter ook problemen van de maagdartractus (met onder andere slechte vertering, slechte voedselopname en buikpijn), gastro-oesofagale reflux, leverstoornissen, clubbing, gewrichtsontstekingen en afwijkingen van de voortplantingsorganen komen voor. Dit laatste leidt bij 80 tot 98% van de mannen met mucoviscidose tot onvruchtbaarheid door bilaterale afwezigheid van de vas deferens<sup>8-10</sup>.

Wanneer er door klinische tekenen of een positieve familiale geschiedenis een vermoeden is van mucoviscidose, wordt als gouden standaard een zweettest uitgevoerd om de diagnose te bevestigen. Personen met mucoviscidose hebben immers een verhoogde concentratie natrium en chloor in hun zweet. De zweettest geeft echter niet steeds een eenduidig resultaat. Dit is onder andere het geval wanneer de concentratie chloride  $\leq 60$  mmol/l bedraagt. In deze situatie moet er rekening gehouden worden met het aantal mutaties dat bepaald wordt door het genotype. Er kan dus gesteld worden dat voor diegene waar de concentratie van chloor tussen de 40 en de 59 mmol/l ligt, DNA analyse kan helpen de diagnose te bevestigen. Wanneer de concentratie echter  $\leq 39$  mmol/l bedraagt, is de diagnose van mucoviscidose weinig waarschijnlijk. Toch kunnen 2 CF veroorzakende genmutaties voorkomen in deze groep, wat maakt dat ook deze individuen nadien opgevolgd moeten worden. Een combinatie van kliniek, labotesten en genetica blijft aldus onontbeerlijk om tot de diagnose van mucoviscidose te komen<sup>8,11,12</sup>.

Tegenwoordig wordt de diagnose van mucoviscidose ook gesteld bij pasgeborenen via een screeningsprogramma. Hiervoor worden in verschillende Europese landen asymptomatische pasgeborenen onderzocht door middel van een immunoreactieve trypsinogeen test, verricht met bloed dat verkregen wordt bij de hielprik<sup>13</sup>. In deze test wordt de waarde van trypsinogeen in het bloed bepaald. Indien blijkt dat deze waarde verhoogd is, kan deze test gevolgd worden door een nieuwe trypsinogeen test wanneer de baby 2 weken oud is of door een DNA test<sup>14</sup>. Een aantal andere landen werken echter met een zweettest. In België is een

neonatale test tot op heden niet ingevoerd. Uit een rapport gepubliceerd door het Belgisch Kenniscentrum is wel gebleken dat de voordelen van zo een test groter zijn dan de nadelen indien strikt aan een aantal voorwaarden wordt voldaan<sup>1,15</sup>.

### **3.1.3 Therapie en overleving**

Het doel van de therapie is enerzijds het behandelen van opstoten en anderzijds de preventie van opstoten en chronische infecties. Over de verschillende behandelopties zal in deze masterproef niet verder worden uitgeweid, maar met de huidige behandelingsmogelijkheden bedraagt de overleving van personen met mucoviscidose gemiddeld tussen de 34 en de 37,5 jaar<sup>4,16,17</sup>. Dit is ongeveer het dubbele van 20 jaar geleden<sup>18</sup>. Deze resultaten zijn mede te danken aan de beschikbaarheid van steeds betere therapieën voor mucoviscidose. Bovendien is reeds gebleken dat wanneer de diagnose van bij de geboorte gekend is, dit een positieve invloed heeft op de overleving<sup>19</sup>. Echter, er is nog veel bijkomend onderzoek vereist en nieuwe ontwikkelingen zullen de levensverwachting wellicht nog verder doen toenemen.

## **3.2 Dragerschapsscreening naar mucoviscidose**

### **3.2.1 Algemeen**

Er bestaan verschillende vormen van screening en ook het onderscheid tussen screenen en testen is belangrijk. Vandaar dat kort een aantal begrippen verduidelijkt worden<sup>20</sup>. Dragerschapsscreening is het detecteren van een mutatie in het mucoviscidosegen bij personen die geen verhoogd risico hebben om drager te zijn, terwijl een dragerschapstest een mutatie opspoorst bij personen die wel een verhoogd dragersrisico hebben op basis van hun familiale voorgeschiedenis. Een drager van een mutatie in het gen voor mucoviscidose is heterozygoot en loopt dus risico op een kind met mucoviscidose wanneer de partner eveneens drager is. Deze persoon is echter zelf niet ziek. Iemand die een mutatie in beide kopijen van het CFTR-gen vertoont en dus homozygoot (twee identieke mutaties) of compound heterozygoot (twee verschillende mutaties) is, is daarentegen wel ziek. Preconceptuele dragerschapsscreening wil zeggen dat er een mutatie opgespoord wordt bij individuen die een kind wensen. Prenatale dragerschapsscreening onderzoekt zwangere vrouwen en hun partners.

Bij de implementatie van een screening moet er vooreerst een onderscheid worden gemaakt tussen het screenen van individuen en het screenen van koppels. Bij het screenen van individuen wordt één enkele persoon, zonder partner, onderzocht op dragerschap. Wanneer een koppel gescreend wordt, worden steeds beide partners getest. Dit kan op verschillende wijzen gebeuren. Een eerste mogelijkheid is koppels gelijktijdig testen<sup>21</sup>. Deze vorm van

screening bestaat uit het verzamelen en testen van stalen van beide partners. Wanneer deze getest zijn, wordt het koppel op de hoogte gebracht van de resultaten. Een tweede mogelijkheid is het sequentieel screeningsmodel. In dit model wordt één partner (vaak de vrouw) eerst getest en indien het resultaat positief blijkt te zijn wordt ook de andere partner getest. Wanneer het resultaat van de partner die het eerst getest werd negatief blijkt te zijn, wordt de tweede partner niet meer getest op dragerschap van mucoviscidose. Het resultaat van de testen wordt steeds aan beide individuen meegedeeld. Hiernaast bestaat er nog een derde alternatieve koppelscreeningsmethode, namelijk deze van Wald<sup>22</sup>, waarbij simultaan stalen worden verzameld van beide partners, maar aanvankelijk slechts één partner wordt getest. Wanneer de test van de eerste persoon negatief blijkt te zijn, wordt het staal van de andere partner niet meer getest. Aan het koppel wordt vervolgens verteld dat één van beide negatief testte en de tweede bijgevolg dus niet meer getest werd. Wie van beide getest werd, wordt niet bekendgemaakt. Wanneer de eerste test positief blijkt te zijn, wordt ook het staal van de partner geanalyseerd. Indien dit eveneens positief blijkt, wordt aan het koppel meegedeeld dat ze beiden drager zijn. Indien het tweede staal echter negatief is, wordt aan het koppel meegedeeld dat ze een zeer klein risico lopen op een kind met mucoviscidose. Wie van beide partners positief testte, wordt niet meegedeeld.

Aan de Vrije Universiteit medisch centrum (VUmc) te Amsterdam, alwaar via internet een dragerschapstest kan worden aangevraagd, wordt echter standaard aan de patiënten meegedeeld dat om praktische redenen altijd eerst de vrouw wordt getest (<http://www.vumc.nl/afdelingen/cf-dragerschapstest/>). Pas wanneer haar resultaat positief blijkt te zijn wordt ook de man getest. Er wordt slechts een uitzondering gemaakt wanneer het speekselstaal van de vrouw van onvoldoende kwaliteit blijkt te zijn. In die gevallen zal toch eerst de man worden getest.

Aangezien dragerschapsonderzoek voor mucoviscidose enkel aangeboden wordt voor de meest voorkomende mutaties, sluit een negatief testresultaat de kans om drager te zijn van een minder vaak voorkomende mutatie nooit uit. Daarom is het belangrijk een patiënt met een negatief testresultaat erop te wijzen dat hij/zij nog steeds een klein risico heeft om drager te zijn. De kans hierop kan volgens ras of etnische groep gevonden worden in tabel 1. De gegevens uit deze tabel zijn gebaseerd op de Amerikaanse populatie<sup>7</sup>.

**Tabel 1: Risico op dragerschap voor een mutatie in het gen dat mucoviscidose veroorzaakt.**

(Aangepaste tabel overgenomen uit *the American College of Medical genetics. Technical Standards and Guidelines for CFTR Mutation Testing, 2006 edition.*)

Racial or Ethnic Group	Detection Rate* (%)	Carrier Risk Before Testing	Approximate Carrier Risk After Negative Test Result <sup>†</sup>
Ashkenazi Jewish	94	1/24	1/380
Non-Hispanic white	88	1/25	1/200
Hispanic white	72	1/58	1/200

\*Detection rate data based on use of a 23-mutation panel.

<sup>†</sup>Bayesian statistics used to calculate approximate carrier risk after a negative test result.

Hoewel de dragerschapsfrequentie zeer hoog is, blijkt toch dat meer dan 85 procent van de kinderen die geboren worden met mucoviscidose geen familiale voorgeschiedenis heeft van mucoviscidose<sup>3</sup>. Het is net voor deze groep dat dragerschapsscreening bedoeld is. Immers, personen met een familiale voorgeschiedenis kunnen worden getest via het zogenaamde cascade effect, waarbij consequent familieleden worden onderzocht op dragerschap. Deze vorm van testen is in Amerika ingevoerd en wordt systematisch toegepast door eerstelijns-artsen zoals huisartsen, pediaters, spoedartsen. Ook in Australië en in Europa wordt cascade-screening toegepast. In het Verenigd Koninkrijk wordt met een specifiek programma gewerkt waarbij aan de ouders van kinderen met mucoviscidose een boekje wordt meegegeven met daarin informatie voor de familie over hoe ze kunnen getest worden en met wie ze contact moeten opnemen<sup>23</sup>. Er is ook de mogelijkheid om een familiestamboom op te stellen. Dit zou leiden tot een verhoogde aandacht voor het genetisch aspect van de ziekte en zou ervoor zorgen dat meer familieleden getest worden. Wel wordt geen enkel familielid persoonlijk uitgenodigd. Het initiatief moet steeds vanuit de persoon zelf komen. Er wordt bovendien aangeraden jonge kinderen nog niet te testen en te wachten tot zij oud genoeg zijn om dit zelf te beslissen. Ook volwassenen die reeds in de onvruchtbare periode zitten, wordt niet aangeraden om zich nog te laten testen<sup>24</sup>. In Victoria, een staat in Australië, wordt in het kader van een onderzoek dragerschapsscreening in de populatie wel systematisch aangeboden. Het programma werd opgestart in 2006 en werd in 2007 nog verder uitgebreid. Sindsdien wordt aan alle vrouwen en koppels die een zwangerschap plannen of zich in de eerste weken van een zwangerschap bevinden en die een gynaecoloog of eerstelijnsarts raadplegen, dragerschapsscreening aangeboden. In januari 2006 en 2007 werd een mediacampagne gevoerd om het programma te promoten. Hierin werd informatie gegeven over mucoviscidose en over dragerschapsscreening. Sinds 2008 is er ook een website waar mensen de informatie



kunnen nakijken ([www.cfscreening.com.au](http://www.cfscreening.com.au))<sup>2</sup>. Deze website geeft op een zeer duidelijke manier veel informatie weer over dragerschapsscreening voor mucoviscidose. Mensen zonder familiale voorgeschiedenis moeten echter zelf de kosten van de test betalen<sup>5</sup>. Een door de overheid ondersteund en nationaal screeningsprogramma zou een eerlijker systeem zijn<sup>25</sup>. De Australische studies van McClaren *et al.* en Honnor *et al.* suggereren immers dat een screeningsprogramma voor dragerschap beschikbaar zou moeten zijn voor iedereen<sup>26,27</sup>.

### **3.2.2 Preconceptueel screenen versus prenataal screenen**

Volgens Modra *et al.* zou screening aangeboden vóór de zwangerschap en in een niet-klinische setting er voor zorgen dat de deelnemers meer autonomie krijgen omtrent hun beslissing in vergelijking met prenatale screening<sup>25</sup>. Preconceptuele screening is echter nog in geen enkel land geïmplementeerd<sup>28</sup>. Dragerschapsonderzoek aanbieden tijdens de vroege zwangerschap heeft verschillende voordelen. Zo is het prenatale gezondheidssysteem in België goed uitgebouwd en komen de meeste zwangere vrouwen minstens éénmaal langs op een prenatale consultatie. Op deze manier bevordert prenatale screening de gelijkheid van toegang tot dragerschapsonderzoek<sup>25</sup>. Vanuit ethisch standpunt gezien is prenataal dragerschapsonderzoek echter niet het ideale ogenblik om te screenen. Immers, wanneer uit het dragerschapsonderzoek blijkt dat beide ouders drager zijn, hebben ze minder reproductieve mogelijkheden en bovendien minder tijd om te beslissen welke reproductieve opties het dichtst bij hun persoonlijke normen en waarden liggen<sup>25</sup>.

### **3.2.3 Richtlijnen rond screening**

Als antwoord op de ‘concensus development panel’ van de *National Institutes of Health* (NIH, 1999), werden in 2001 richtlijnen opgesteld over preconceptuele en prenatale dragerschapsscreening voor mucoviscidose door de *American College of Medical Genetics* (ACMG) in samenwerking met de *American College of obstetricians and gynecologists* (ACOG)<sup>21</sup>. In overeenkomst hiermee publiceerde *The American College of obstetricians and gynaecologists* (ACOG) vervolgens praktische richtlijnen voor ziekenhuizen en laboratoria om dragerschapsscreening uit te voeren in de algemene populatie<sup>21</sup>. Een update van deze richtlijnen werd in 2004 gepubliceerd door een comité samengesteld uit leden van het ACMG en het ACOG<sup>29</sup>. Hierin werd de aanbevolen combinatie van testen aangepast en het aanbod van dragerschapsscreening uitgebreid naar alle koppels die een zwangerschap plannen. Dit laatste wegens de hoge frequentie van dragerschap in de bevolking en wegens de moeilijkheid om met zekerheid de etniciteit van een patiënt te bepalen. Vervolgens publiceerde dit comité

in 2005 opnieuw een document waarin zij enkele aanpassingen van de richtlijnen bekendmaakte<sup>30</sup>. Een laatste update werd in 2011 gepubliceerd<sup>7</sup>.

In Europa werden er tot op heden weinig officiële richtlijnen opgesteld. In Nederland verscheen in 2007 een publicatie van de gezondheidsraad, een adviesorgaan dat de Nederlandse regering en het parlement voorlicht omtrent gezondheidsaangelegenheden. Deze publicatie handelt onder andere over het aanbieden van preconceptueel dragerschapsonderzoek. Volgens de gezondheidsraad van Nederland zou preconceptuele dragerschapsscreening aangeboden moeten worden naast prenatale dragerschapsscreening en mogen beide niet gezien worden als een alternatief voor elkaar. Immers, beide onderscheiden zich van elkaar in doelstelling en effecten. Bij prenatale screening gaat het om secundaire preventie wanneer blijkt dat beide ouders drager zijn, bij preconceptuele screening gaat het om het vergroten van de reproductieve autonomie waarbij dragerparen een geïnformeerde keuze kunnen maken voor de zwangerschap. In het document wordt aangeraden preconceptueel dragerschapsscreening tegelijkertijd aan te bieden voor haemoglobinopathieën en mucoviscidose. Uiteraard moeten koppels wel zelf kunnen blijven beslissen of ze voor beide, geen of één van deze ziekten willen gescreend worden naar dragerschap<sup>31</sup>. In het Verenigd Koninkrijk verscheen in 2011 een rapport van de *human genetics commission*, dat geschreven werd op vraag van het *UK national screening committee*. Hierin wordt eveneens preconceptueel screenen verkozen boven prenataal of neonataal screenen, gezien dit een grotere keuzevrijheid geeft aan koppels wat betreft hun reproductieve opties<sup>32</sup>. Bovendien moet preconceptuele screening voor iedereen die een zwangerschap plant even toegankelijk zijn. Verder verscheen er in 2010 ook een Europees consensus document dat een aantal concrete aanbevelingen bevat die verder in deze masterproef zullen worden besproken<sup>20</sup>.

### **3.2.4 Doelgroep**

In 2001 werd in de richtlijnen van het ACMG en het ACOG aanbevolen om preconceptuele screening standaard in te voeren bij niet-joodse Kaukasiërs en Ashkenazische Joden. Hiernaast zou de screening ook beschikbaar moeten zijn voor andere etnische groepen. Deze groepen zouden geïnformeerd moeten worden over hun risico via brochures en/of andere efficiënte methodes, maar volgens de richtlijnen van 2001 zou screening aan deze groep niet standaard aangeboden moeten worden. Hoewel mucoviscidosedragerschap vaker voorkomt bij de niet-Hispanic blanken en Ashkenazi Joden in vergelijking met andere rassen en etnische groepen, wordt het tegenwoordig steeds moeilijker om personen onder te brengen in één bepaalde etnische groep. In de meest recente richtlijnen van 2011 besluit het ACOG daarom

dat het toch aanvaardbaar is om dragerschapsscreening aan te bieden aan alle patiënten. Er moet hierbij wel rekening gehouden worden met het feit dat de sensitiviteit van de screening varieert tussen de verschillende etnische groepen, van minder dan 50% in de groepen van Aziatische afkomst tot 94% bij de Ashkenazi Joden<sup>7</sup>.

In het Europese consensus document<sup>20</sup> wordt geen standpunt ingenomen over het al dan niet implementeren van dragerschapsscreening bij bepaalde doelgroepen. Men geeft aan dat ieder land voor zichzelf, aan de hand van uitgebreid onderzoek, moet beslissen of een screening waardevol kan zijn. Dit onderzoek moet rekening houden met de psychosociale aspecten, de mogelijkheid om adviezen te geven aan de deelnemers, de kosteneffectiviteit en nieuwe technologieën. Wel wordt aangegeven dat het meest ideale moment om te screenen preconceptueel is en niet noodzakelijk neonataal. Uit onderzoek van Warren *et al.*<sup>33</sup> is gebleken dat een dragerschapsscreeningsprogramma op scholen even kosteneffectief is als neonatale screening. Volgens de Europese consensus is screening op scholen of in de werkomgeving mogelijk, maar wel enkel toepasbaar in specifieke gemeenschappen. Nochtans suggereren een aantal zorgverstrekkers uit een kwalitatief onderzoek van Poppelaars *et al.*<sup>34</sup> dat alle 16-jarigen door de schoolarts zouden kunnen getest worden. Een andere studiegroep van dezelfde onderzoekers was eerder voorstander van het invoeren van een preconceptuele consultatie waarin naast preconceptuele screening naar mucoviscidosedragerschap ook andere zaken zouden kunnen besproken worden zoals het gebruik van foliumzuur, infectieziekten, prenatale diagnose, roken, alcohol- en druggebruik<sup>34</sup>. Het screenen van donorsperma of donoreicellen is een bijkomende mogelijkheid. Wanneer een donor geïdentificeerd wordt als drager, wordt dit medegedeeld aan de acceptor<sup>20</sup>.

Zowel de Amerikaanse als de Europese aanbevelingen geven aan dat de keuze voor het bepalen van de dragersstatus steeds gemaakt moet worden door de patiënt zelf. Deze beslissing gebeurt uiteraard nadat de patiënt voldoende op de hoogte gebracht is door de arts. Patiënten moeten geïnformeerd worden over mucoviscidose en het overervingspatroon. Het is hierbij belangrijk de patiënten en hun partners te wijzen op de sensitiviteit en de beperkingen van de testen, alsook op de reproductieve opties indien het dragerschapsonderzoek positief blijkt te zijn<sup>20,21,35</sup>.

### 3.2.5 Screeningsvoorwaarden

Een goede screeningsstrategie moet aan een aantal voorwaarden voldoen. De oudste criteria verschenen omtrent screening zijn deze van Wilson en Junger uit 1968 en worden weergegeven in tabel 2.

**Tabel 2: Screeningscriteria van Wilson and Jungner (WHO 1968)** (Overgenomen uit *Principles and practice of screening for disease. Wilson JMG, Jungner G. Public Health Papers nr 34. Geneva: WHO, 1968.*)

- 1.Relevant: de op te sporen ziekte moet tot de belangrijke gezondheidsproblemen behoren.
- 2.Behandelbaar: de ziekte moet behandelbaar zijn met een algemeen aanvaarde behandelingsmethode.
- 3.Voorzieningen: er moeten voldoende voorzieningen voorhanden zijn om de diagnose te stellen.
- 4.Herkenbaar: er moet een herkenbaar latent stadium bestaan wil de opsporing de moeite lonen.
- 5.Natuurlijk verloop: het natuurlijk verloop van de op te sporen ziekte moet bekend zijn.
- 6.Wie is ziek? Er moet overeenstemming bestaan over wie als ziek moet worden beschouwd.
- 7.Opsporingsmethode: er moet een bruikbare opsporingsmethode bestaan.
- 8.Aanvaardbaarheid: de opsporingstest moet aanvaardbaar zijn voor de bevolking.
- 9.Kosten-baten: de kosten moeten evenredig zijn met de baten.
- 10.Continuiteit: het proces van opsporing dient continu te zijn.

Recenter werden ook door de Nederlandse gezondheidsraad criteria opgesteld, deze worden weergegeven in tabel 3.

**Tabel 3: Screeningscriteria van de Nederlandse gezondheidsraad** (overgenomen uit *Preconceptionele screening op dragerschap voor cystische fibrose; toetsing aan de Gezondheidsraad-criteria voor genetische screening. J. van de Laar en L.P. ten Kate.*)

1. Een genetische-screeningsprogramma moet een gezondheidsprobleem betreffen of een conditie die daartoe kan leiden bij de onderzochte of diens nageslacht.
2. De doelgroep van het screeningsprogramma moet duidelijk zijn omschreven.
3. Het doel van het screeningsprogramma moet zijn de deelnemers in staat te stellen kennis te nemen van de aanwezigheid van dan wel het risico op een aandoening of dragerschap en naar aanleiding daarvan een beslissing te nemen.
4. Er moeten voor de deelnemers zinvolle handelingsopties zijn.
5. Deelname aan een genetische-screeningsprogramma moet geheel vrijwillig zijn en plaatsvinden op basis van toestemming waaraan goede informatie ten grondslag ligt.
6. Er moet goede en begrijpelijke voorlichting voor de doelgroep zijn.
7. Er moet een voor het doel van de screening geschikte testmethode zijn.
8. Er moeten voldoende faciliteiten voor vervolgonderzoek, voor het uitvoeren van de gekozen handelingsopties en voor voorlichting en ondersteuning van de deelnemers zijn.
9. Er moeten afdoende maatregelen zijn genomen om bij de omgang met en opslag van de medische gegevens en het celmateriaal de persoonlijke levenssfeer van de deelnemers te beschermen en hun rechten ten aanzien van hun persoonsgegevens en celmateriaal te respecteren.
10. Als in het kader van screening wetenschappelijk onderzoek plaatsvindt, moeten de deelnemers ook ten aanzien van dit aspect vooraf goed zijn geïnformeerd.
11. Er dient te zijn voorzien in een voortdurende kwaliteitsbewaking van werkzaamheid, doelmatigheid en veiligheid van de testprocedure, van eventuele vervolggacties en van voorlichting aan en ondersteuning van de deelnemers.

12. Bij weging van voor- en nadelen voor de deelnemers aan het programma moet de balans duidelijk naar de zijde van de voordelen uitslaan. Ten behoeve van deze weging moet degene die een screeningsprogramma voorstelt informatie leveren over:

- (a) De prevalentie van de ziekte of aandoening in de doelgroep.
- (b) Het natuurlijk beloop en de variatie in de ernst van de aandoening.
- (c) De doelgroepen die voor het onderzoek in aanmerking komen en de overwegingen die hebben geleid tot de keuze van de voorgestelde doelgroep en het voorgestelde tijdstip in het leven om de test uit te voeren.
- (d) De specificiteit, de sensitiviteit en de voorspellende waarde van de te gebruiken testmethode en de belasting van het onderzoek voor de deelnemers.
- (e) De handelingsopties indien een gezondheidsprobleem of dragerschap is aangetoond.
- (f) De tijd die de procedure laat voor het overwegen en eventueel uitvoeren van de gekozen handelingsoptie.
- (g) De mogelijke, zowel gunstige als ongunstige, psychologische, maatschappelijke en andere gevolgen van aanbod en eventuele deelname of niet-deelname aan de screening voor de te onderzoeken persoon en diens familieleden of voor groepen in de samenleving.
- (h) De kans op foutieve uitslagen, de mogelijke gevolgen daarvan voor de deelnemers en de maatregelen die zijn genomen om eventuele schade ten gevolge daarvan te beperken.
- (i) De waarborgen die er zijn om te voorkomen dat deelnemers ongerechtvaardigde belemmeringen ondervinden van hun deelname of niet-deelname aan het screeningsprogramma of vervolgonderzoek bij de toegang tot arbeid of particuliere verzekering.
- (j) De kosten die verbonden zijn aan de screening en aan het realiseren van de vereiste infrastructuur.

In een aantal onderzoeken werden daarenboven aanvullende voorwaarden beschreven waaraan een screening moet voldoen. Aangezien een screening steeds gepaard moet gaan met een informed consent is deze niet mogelijk bij personen die geen informed consent kunnen geven<sup>5,20,36,37</sup>. Bovendien wordt het afgeraden screening uit te voeren bij minderjarigen<sup>20</sup>. Na de screening is het belangrijk dat de mogelijkheid bestaat om genetisch advies te krijgen over het resultaat en moeten de deelnemers gewaarschuwd worden dat indien het testresultaat negatief blijkt, er nog steeds een residueel risico bestaat om toch drager te zijn<sup>20,21,36,37</sup>. Het screenen van individuen die geen relatie hebben, wordt volgens het Europese consensusdocument niet aanbevolen omdat het een invloed zou kunnen hebben op de partnerkeuze, het zelfbeeld en de eigenwaarde<sup>20</sup>. Voorts is het belangrijk dat, wanneer een land overweegt om een screening in te voeren, er voldoende kennis is over de prevalentie en het voorkomen van de verschillende mutaties<sup>20,36,37</sup>. Het Europese consensusdocument benadrukt tot slot dat dragerschapsscreening geen vervanging kan zijn van een kwaliteitsvolle zorg voor personen met mucoviscidose<sup>18</sup>.

### 3.2.6 Screeningsstrategie

Hoewel de eerder besproken methode van Wald verschillende psychosociale en kostenbesparende voordelen heeft, wordt deze niet aangeraden door het ACOG/ACMG wegens de ethische problemen die deze methode kan veroorzaken. Wegens het niet mededelen van de testresultaten wordt de positieve partner in het positief/negatief koppel de gelegenheid

ontnomen om zijn of haar familieleden te informeren over hun risico. Het eerder vernoemde cascade effect, waarbij familieleden van personen die drager zijn, zich kunnen laten testen, wordt hierdoor dus onmogelijk.

In de meest recente richtlijnen die het ACOG in 2011 heeft gepubliceerd, wordt besloten dat het meer kosteneffectief en praktisch is om aanvankelijk enkel het dragerschap voor mucoviscidose te testen bij de vrouw. Wanneer blijkt dat de patiënte drager is, zal men ook haar partner testen. Tijdens de zwangerschap wordt echter aanbevolen om gelijktijdig beide partners te testen. Dit voornamelijk wegens de tijdsdruk die er dan heerst wanneer een prenatale diagnosestelling nodig zou blijken.

In het Europese consensusdocument wordt aangeraden om eerst gelijktijdig stalen te verzamelen van beide partners en vervolgens op een sequentiële wijze te testen. Aangezien, zoals eerder vermeld, een negatief screeningsresultaat geen 100 procent zekerheid geeft wordt als alternatieve optie gesuggereerd om in een positief/negatief koppel eventueel de negatieve partner nogmaals te screenen met een meer sensitief mutatiepanel specifiek gericht op het individu (bijvoorbeeld door rekening te houden met de etniciteit) en zo het residueel risico nog te verkleinen.

In de praktijk kunnen de methoden om te screenen naar mucoviscidosedragerschap ingedeeld worden in 2 groepen. Een eerste is het opsporen van bepaalde mutaties in het CFTR-gen, het gen waar de mutaties die aanleiding geven tot mucoviscidose zich kunnen bevinden. Een tweede methode is de complete analyse van het CFTR-gen door middel van DNAsequencing. Deze methode wordt niet geschikt bevonden voor routine dragerschapsscreening<sup>20</sup>. Uitvoerders van CFTR-sequencing merken zelf op dat volledige CFTR-sequencing als screening niet nuttig is omdat de ontdekking van nieuwe varianten moeilijk interpreteerbaar is en kan leiden tot ingewikkelde genetische counseling<sup>38</sup>. Sequencing kan bovendien nooit 100 procent van de mutaties identificeren en wordt dus voorbehouden voor personen gediagnosticeerd met mucoviscidose, personen met een familiale voorgeschiedenis van mucoviscidose, mannen met een congenitale bilaterale afwezigheid van de vas deferens of voor pasgeborenen met een positief screeningsresultaat bij prenataal onderzoek maar met een negatief resultaat voor de genetische test met het huidige mutatiepanel. Een complete analyse zou bovendien ook leiden tot een enorme werklust voor de laboratoria en tot de detectie van mutaties met een onduidelijke betekenis<sup>20</sup>. In Europa raadt men aan te screenen voor een 30 tot 40-tal mutaties. Dit zou leiden tot een detectieratio tussen 70 en 90 procent<sup>20</sup>. In 2001 raadde het

ACMG/ACOG een pan-etnisch panel van 25 mutaties aan. Elke mutatie in dit panel is aanwezig in minstens 0,1% van de patiënten met mucoviscidose. In de richtlijnen, herzien door het ACMG in 2004, wordt het gebruik van een panel dat bestaat uit 23 mutaties aangeraden. Dit panel is ontwikkeld na de evaluatie van een proefproject waarbij de screening ingevoerd werd in de klinische praktijk. In de meest recente richtlijnen van 2011 beveelt het ACMG/ACOG aan om ook de 5T/7T/9T varianten van het CFTR-gen te identificeren. Deze varianten zijn geen mutaties die mucoviscidose zouden kunnen veroorzaken, maar beïnvloeden de splicing van het gen waardoor atypische vormen van mucoviscidose en een bilaterale afwezigheid van de vas deferens kunnen veroorzaakt worden. Wanneer één van deze varianten wordt gevonden dient gezocht te worden naar nabijgelegen repeats uit de TG tract en dient verder onderzoek te gebeuren<sup>39</sup>. Na een test is bovendien genetisch advies belangrijk, om te bespreken of de gevonden mutaties en varianten een klassiek of een atypisch beeld van mucoviscidose kunnen veroorzaken.

### **3.2.7 Voordelen en nadelen van screening**

Screening houdt een groot aantal voordelen in. Ten eerste kan preconceptueel dragerschapsonderzoek naar mucoviscidose koppels informeren over hun risico op een kind met mucoviscidose. Het merendeel van de baby's worden immers geboren in families zonder voorgeschiedenis van mucoviscidose<sup>2,3</sup>. Ondanks dit gegeven wordt de test vaak enkel aangeboden in families met een voorgeschiedenis van mucoviscidose en dit bovendien mits betaling. Vele toekomstige ouders weten vaak niet af van het bestaan van een dragerschapstest. Zo ontstaat er een ongelijkheid in zowel de toegang tot de kennis over het bestaan van een test als tot de test zelf. Koppels die een hoog risico lopen op een kind met mucoviscidose kunnen na een screening geïnformeerde reproductieve keuzes maken. Op deze manier krijgen dragers de kans om te voorkomen dat hun kind mucoviscidose heeft<sup>40</sup>. Bovendien kunnen toekomstige ouders deze beslissing maken zonder tijdsdruk. Dit in tegenstelling tot prenatale screening waar tijdsdruk een belangrijke rol speelt<sup>34</sup>.

Preconceptuele dragerschapsscreening zou de kennis, en op deze manier ook het bewustzijn van de bevolking met betrekking tot dragerschap van mucoviscidose en zijn overerving kunnen versterken<sup>2,41</sup>. Uit onderzoek van Watson *et al.*<sup>41</sup> en Bekker *et al.*<sup>42</sup> bleek dat 6 maanden na het meedelen van de testresultaten, dragers nog steeds een redelijke kennis hadden omtrent mucoviscidose en zijn overerving, meer dan diegene die geen drager bleken te zijn. Uit het artikel van Axworthy<sup>43</sup> daarentegen bleek dat op lange termijn (in dit onder-

zoek gemiddeld drie jaar) slechts 43% van de niet-dragers de betekenis van hun testresultaat correct kon herinneren, dit in tegenstelling tot 80% van de dragers.

Een bijkomend voordeel is dat koppels, waarbij blijkt dat één of beide partners drager zijn van een mutatie in het gen dat mucoviscidose kan veroorzaken, hun familieleden kunnen inlichten over het mogelijke risico dat ze lopen<sup>20</sup>.

Ten slotte blijkt dat preconceptuele dragerschapsscreening kosteneffectief is en zelfs kan leiden tot een besparing van de kosten voor medische zorg indien voldaan wordt aan een aantal voorwaarden<sup>33,44,45</sup>. Personen zouden namelijk maar éénmalig op een welbepaalde leeftijd mogen uitgenodigd worden, eerder dan alle personen op reproductieve leeftijd om de 5 jaar uit te nodigen. Hiernaast is de kosteneffectiviteitsbalans ook sterk afhankelijk van de levenslange kost voor de zorg van een patiënt met mucoviscidose<sup>39</sup>.

Er zijn echter ook een aantal nadelen verbonden aan het instellen van een screeningsprogramma. Wanneer uit een positief testresultaat blijkt dat een persoon drager is, kan dit angst en bezorgdheid opwekken, zelfs wanneer blijkt dat hun partner geen drager is<sup>41</sup>. Uit onderzoek is gebleken dat voor mensen die drager blijken te zijn het grootste deel van deze angst verminderd kan worden door het verstrekken van goede informatie vóór de test en het aanbieden van een goede counseling na de test<sup>41</sup>. Er is geen bewijs dat de angst bij dragers op termijn sterker toeneemt in vergelijking met deze van niet-dragers<sup>34,35,41-43</sup>. Een subgroep van de dragers blijft echter bezorgd over hun resultaten 3 jaar na de test<sup>43</sup>. Aangezien screening naar het mucoviscidosegen niet geheel het risico op een kind met mucoviscidose in een volgende zwangerschap kan uitsluiten, is een residuele angst onvermijdbaar evenals de hieraan gekoppelde psychologische kost die moet betaald worden voor screening<sup>41</sup>. Hier tegenover staat dat de testsensitiviteit in bepaalde etnische groepen redelijk laag is, omdat deze groepen een relatief laag risico hebben op een mutatie in het gen voor mucoviscidose. Hierdoor kunnen deze mensen zich dan weer vals gerust gesteld voelen<sup>25,42</sup>.

Bovendien is uit onderzoek gebleken dat wanneer personen drager zijn van een mutatie in het mucoviscidosegen, dit een klein maar significant effect heeft op hun eigen perceptie van gezond zijn. Ze hebben het gevoel minder gezond te zijn, ondanks het feit dat zij voldoende geïnformeerd zijn over het feit dat drager zijn geen enkel effect op de gezondheid uitoefent<sup>43,46</sup>.



Sommige tegenstanders van dragerschapsonderzoek zien screening als een vorm van rasverbetering (eugenetica) en vinden dat dragerschapsonderzoek het leven van mensen met mucoviscidose minderwaardig laat lijken. Dit wordt echter weerlegd door het onderzoek van Poppelaars *et al.*<sup>34</sup> en Maxwell *et al.*<sup>47</sup>. Niet alleen het leven van personen met mucoviscidose zou eventueel minderwaardig kunnen lijken, ook dragers van een mutatie in het mucoviscidosegen zouden gestigmatiseerd kunnen worden. Personen die blijken drager te zijn zouden door deze stigmatisering moeilijkheden kunnen ondervinden bij het vinden van hun partner of afsluiten van een levensverzekering<sup>20</sup>. Echter, uit het onderzoek van Gordon *et al.*<sup>48</sup> en Watson *et al.*<sup>49</sup> blijkt dat dragers van mucoviscidose vinden dat de stigmatisering waarmee ze te kampen hebben, nu blijkt dat ze drager zijn, ‘laag tot onbetekenend’ is vergeleken met de kennis die ze hierdoor hebben over hun dragerschap. Ten slotte kunnen familieleden die nog niet getest zijn, geconfronteerd worden met informatie die zij eigenlijk niet wensen, namelijk dat ze een verhoogd risico hebben om drager te zijn van een mutatie in het mucoviscidosegen<sup>20</sup>.

### **3.2.8 Hindernissen bij het invoeren van de screening.**

Het invoeren van populatiescreening voor mucoviscidose moet verschillende problemen overwinnen. Ten eerste zijn er het grote aantal verschillende CFTR-mutaties. Hierdoor wordt het opstellen van een reeks mutaties waarvoor getest zou moeten worden moeilijk. Bovendien veroorzaken niet alle CFTR-mutaties steeds mucoviscidose, sommige testmethodes kunnen bijvoorbeeld bepaalde CFTR-varianten, waaronder I506V, I507V en F508C, niet herkennen, en bestempelen dit als een vals-positief resultaat voor  $\Delta I507$  of  $\Delta F508$ <sup>21</sup>. Verschillende mutaties kunnen ook een verschillende genotype-fenotype correlatie hebben, waardoor er een grote klinische variabiliteit is in de verschijningsvormen van mucoviscidose<sup>21</sup>. Een tweede probleem is de voortdurend veranderende prognose van de ziekte in het licht van nieuwe en betere therapieën<sup>21</sup>. Door de steeds verbeterende behandelingen krijgen mensen hoop dat mucoviscidose een geneesbare ziekte zal worden, wat hun beslissing om zich al dan niet te laten screenen ingewikkeld kan maken. Ten derde is er de eerder aangehaalde etnische heterogeniteit van de populatie en zijn stijgende verscheidenheid<sup>21</sup>. Screening naar mucoviscidose is niet in alle etnische groepen even efficiënt en kosteneffectief gezien de frequentie van dragerschap tussen de verschillende etnische groepen verschilt. Etnische vermenging kan het immers moeilijk maken om personen met mucoviscidose uit te sluiten voor screening op basis van etniciteit<sup>50</sup>. Hoewel, zoals reeds aangehaald, preconceptueel onderzoek kosteneffectief is, kan het bedrag dat patiënten zelf nog moeten betalen, het

remgeld, een drempel vormen voor preconceptuele screening. Bovendien vermeldt men in het onderzoek van Ioannou *et al.*<sup>35</sup> dat wanneer een regering dragerschapsscreening niet financieel ondersteunt, dit bij sommige mensen de indruk opwekt dat voor mucoviscidose dragerschapsonderzoek niet nodig is. Deze stelling werd in geen enkel ander onderzoek verder aangetoond.

Als vijfde probleem brengt populatiescreening met zich mee dat de werklast voor de gezondheidswerkers zal toenemen. Zij hebben immers niet altijd genoeg tijd en gepaste kennis om een preconceptuele consultatie te kunnen aanbieden. Bovendien is er in België geen preconceptuele consultatie ‘setting’, waar zo’n populatiescreening zou aangeboden kunnen worden<sup>51,52</sup>. Verdere problemen zijn het bereiken van de doelgroep en een hoog aantal niet geplande zwangerschappen<sup>53</sup>.

De beperkte kennis omtrent mucoviscidose bij de algemene bevolking, in combinatie met de uiteenlopende fenotypes van de ziekte en de afwezigheid van een duidelijk verband tussen genotype-fenotype, maken het voor koppels moeilijk om een geïnformeerde reproductieve keuze te maken. Een massale mediacampagne om mensen te informeren (via televisie, kranten, folders) zou dit probleem kunnen oplossen<sup>34</sup>. Zelfs nadat een persoon een dragerschapstest ondergaan heeft, blijkt de kennis omtrent mucoviscidose en mucoviscidose overerving eveneens laag te zijn<sup>35</sup>.

Een volgend probleem is dat uit verschillende onderzoeken blijkt dat mensen na een dragerschapsonderzoek problemen hebben om hun resultaten te begrijpen. Ook blijkt dat dragers van het mucoviscidosegen zich het resultaat en de gevolgen ervan beter herinnerden dan niet-dragers. Waarschijnlijk is dit te wijten aan het feit dat hun resultaat meer implicaties heeft op hun reproductieve keuzes in vergelijking met de niet-dragers. Bovendien krijgen dragers extra genetische counseling om de implicaties van hun resultaat te bespreken. Bij de niet-dragers is er tevens een zeer groot gebrek aan inzicht over het residuele risico op een kind met mucoviscidose. Uit deze gegevens blijkt dat genetische counseling na de screening zeer belangrijk is<sup>35,46</sup>.

In het artikel van Poppelaars *et al.*<sup>34</sup> concludeert men dat deze hindernissen toepasbaar zijn op de specifieke context in Nederland, hoewel gesuggereerd wordt dat ze ook universeel van toepassing zouden kunnen zijn. De kwalitatieve studie van McClaren *et al.*<sup>26</sup> stemt hiermee overeen en suggereert dat de attitudes van de gemeenschap, de invloeden en hindernissen met

betrekking tot dragerschapsscreening voor mucoviscidose als gemeenschappelijk kunnen beschouwd worden over de verschillende internationale gezondheidssystemen heen.

Uit de studie van Chen and Goodson<sup>54</sup> blijkt dat personen met een hoge socio-economische status, meer bepaald met een hoger opleidingsniveau en een hoger inkomen, eerder geneigd zijn om dragerschapsscreening voor mucoviscidose te aanvaarden. Ook de etniciteit speelt een rol in het al dan niet aanvaarden van dragerschapsscreening. Blanken zijn meer geneigd om dragerschapsscreening te aanvaarden in vergelijking met niet-blanken<sup>54</sup>. Uit een onderzoek van Clayton *et al.*<sup>55</sup> blijkt dat personen met reeds voorgaande kennis omtrent mucoviscidose eerder geneigd zijn om dragerschapsscreening te aanvaarden. Ten slotte is gebleken dat vrouwen eerder geneigd zijn om screening te accepteren in vergelijking met mannen<sup>54</sup>.

### **3.2.9 Waarom gaan mensen in op een screeningsaanbod?**

Bij screening is het niet de bedoeling zo veel mogelijk mensen te overhalen zich te laten screenen of werkelijk iedereen te screenen, maar eerder mensen te informeren zodat ze een vrijwillige keuze kunnen maken of ze zich al dan niet willen laten testen op dragerschap voor mucoviscidose<sup>34</sup>. Het recht van een koppel om hun dragerschapstatus te weten en zelfstandig over hun eigen reproductieve opties te beslissen lijkt dan ook een van de belangrijkste redenen om zich te laten screenen op dragerschap van mucoviscidose. Koppels hechten immers veel belang aan autonomie in het maken van een keuze<sup>26,34</sup>. Een andere belangrijke reden om te kiezen voor screening heeft te maken met het feit dat men mucoviscidose ervaart als een ernstige ziekte<sup>34,35</sup>.

Hiernaast blijkt de aanbeveling van een arts om zich te laten screenen een belangrijke motivatie<sup>26,35</sup>. Wanneer artsen systematisch dragerschapsscreening aanbieden aan hun patiënten, heeft dit een positieve invloed op de beslissing van de patiënt om zich al dan niet te laten testen. Personen zijn sneller geneigd om zich te laten testen wanneer de behandelde arts deze mogelijkheid met hen bespreekt en hierbij informatie meegeeft over de screening. Er is echter een duidelijk lagere deelname aan dragerschapsonderzoek wanneer de informatie passief aangeboden wordt onder de vorm van brochures, zonder dat deze informatie besproken wordt<sup>26,55</sup>. Deze gegevens zijn tegenstrijdig met voorgaande gegevens dat personen met mucoviscidose een hoge waarde hechten aan autonomie. Zelfs wanneer artsen op een niet verplichtende wijze preconceptuele screening aanbieden, kan dit geïnterpreteerd worden als een impliciete aanbeveling om deze screening te aanvaarden. Preconceptuele dragerschap-

screening aanbieden in een niet-klinische setting zou de autonomie van de patiënt bevorderen<sup>25</sup>.

In de literatuur worden tegenstrijdige gegevens gevonden over het feit of een partner al dan niet een invloed uitoefent op de beslissing om zich te laten screenen. In een onderzoek naar de attitudes van niet-zwangere koppels ten opzichte van dragerschapsscreening, vonden Clayton *et al.*<sup>55</sup> dat de twee belangrijkste beïnvloedende factoren om zich al dan niet te laten screenen, de arts en de partner waren. Daarentegen blijkt uit de studie van Ioannou *et al.*<sup>35</sup>, waar 97% van de ondervraagden vrouwen waren en hiervan 83% reeds zwanger was, dat bij minder dan de helft van de ondervraagden de mening van de partner invloed had op hun beslissing om zich al dan niet te laten testen. Dit werd door de onderzoekers verklaard door het feit dat veel vrouwen zonder hun partner naar de gynaecoloog gaan. Voorts bleek uit deze studie een positief standpunt tegenover zwangerschapsafbreking bij bijna de helft van de ondervraagden een beïnvloedende factor te zijn. Gelijklopende resultaten werden gevonden bij Levenkron *et al.*<sup>56</sup>. In dit onderzoek werd gevonden dat zwangere vrouwen die een mucoviscidose dragerschapsonderzoek ondergaan hadden, positief stonden tegenover zwangerschapsafbreking.

In de publicaties van Henneman *et al.*<sup>57</sup> en Ioannou *et al.*<sup>35</sup> werd bewezen dat het gevoel van een individu dat hij/zij waarschijnlijk drager zal zijn, weinig invloed heeft op de keuze om zich al dan niet te laten testen. Dit gevoel is een ‘buikgevoel’ van bepaalde individuen, wat maakt dat zij overtuigd zijn dat ze waarschijnlijk drager zullen zijn van mucoviscidose, maar dit gevoel berust op geen enkele wetenschappelijke basis.

Uit de kwalitatieve studie van McClaren *et al.*<sup>26</sup> blijkt dat de attitudes tegenover dragerschapsscreening voor mucoviscidose sterk beïnvloed worden door vooroordelen over mucoviscidose, in het bijzonder met betrekking tot de invloed van de familiale voorgeschiedenis en de leeftijd van de moeder. Deelnemers uit deze kwalitatieve studie vonden dat dragerschapsonderzoek naar mucoviscidose meer relevant zou zijn vanaf een zekere maternele leeftijd, hoewel het risico op een kind met mucoviscidose niet stijgt met de leeftijd van de moeder/vader. Deze misvatting vloeit waarschijnlijk voort uit het feit dat de populatie reeds vertrouwd is met het risico op het syndroom van Down bij gevorderde leeftijd van de moeder. Uit deze kwalitatieve studie blijkt verder dat een familiale voorgeschiedenis van mucoviscidose een belangrijke reden zou zijn om een dragerschapstest te overwegen, hoewel, zoals eerder aangetoond, vooral bij koppels zonder familiale voorgeschiedenis kinderen met

mucoviscidose geboren worden. Dit illustreert dat de ondervraagden niet op de hoogte waren van de kans (1/25) om drager te zijn van een mutatie in het mucoviscidosegen en het overervingpatroon van mucoviscidose niet begrepen.

Samengevat kan gesteld worden dat de belangrijkste redenen waarom personen zich laten screenen een familiale voorgeschiedenis, de mening van hun partner, een aanbeveling door een arts, de leeftijd en de ernst van de ziekte zijn.

### **3.2.10 Attitudes ten opzichte van dragerschapsscreening**

#### ***3.2.10.1 Attitudes van personen met mucoviscidose en hun ouders***

In verschillende studies nemen zowel personen met mucoviscidose als hun ouders een positievere houding aan ten opzichte van preconceptuele screening in vergelijking met prenatale screening naar mucoviscidosedragerschap<sup>26,34,35,47,49,56,58</sup>. Screening voor de zwangerschap biedt koppels, waar beiden blijken drager te zijn, immers de kans om een geïnformeerde reproductieve keuze te maken, zonder tijdsdruk. In België is er tot op heden geen onderzoek uitgevoerd naar de attitude van personen met mucoviscidose en hun ouders ten opzichte van preconceptuele dragerschapsscreening in de algemene bevolking. In een beperkt aantal landen is dit wel het geval. Reeds in 1994 voerden Conway *et al.*<sup>59</sup> een onderzoek uit waaruit bleek dat 63% van de personen met mucoviscidose en 82% van de ouders van personen met mucoviscidose een positieve houding hadden ten opzichte van preconceptuele dragerschapsscreening.

Nog eerder, in 1992, ondervroegen Watson *et al.*<sup>60</sup> in Groot-Brittannië 268 ouders van personen met mucoviscidose omtrent hun mening over prenatale diagnose en dragerschapsscreening voor mucoviscidose in de algemene bevolking. Aan alle ouders van kinderen die de “Royal Brompton National Heart and Lung Hospital cystic fibrosis paediatric clinic” bezochten, werd gevraagd om anoniem een vragenlijst in te vullen. 65% van de ouders die een vragenlijst aangeboden kregen, vulden deze in. Hiervan ondersteunt 92% dragerschapsscreening in de algemene bevolking en vindt zelfs 19% dat dit verplicht zou moeten zijn. Slechts 2% van de ouders (4 personen in deze studie) was van mening dat dragerschapsscreening niet ingevoerd zou moeten worden. Eén persoon stelde duidelijk dat investeringen om screening te ondersteunen ten koste zouden gaan van investeringen in onderzoek naar nieuwere behandelingen voor mucoviscidose.

Verder zijn nog een aantal andere interessante gegevens uit deze studie af te leiden. 64% van de ouders zou geen kinderen meer wensen in de wetenschap dat beide partners drager zijn. 74% zou voor een prenatale test kiezen indien zij zwanger zouden zijn, 44% zou een zwangerschapsafbreking overwegen, terwijl 33% dit niet zou doen. In het algemeen geeft 72% van de respondenten aan dat zij zouden vermijden nog een kind met mucoviscidose te krijgen.

Maxwell *et al.*<sup>47</sup> voerden in 2009 in West-Australië een gelijkaardig doch beperkter onderzoek uit, waarbij 27 personen met mucoviscidose, samen met 122 familieleden via de “cystic fibrosis association of Western Australia” bevroegd werden naar hun mening ten opzichte van prenatale en preconceptuele dragerschapsscreening voor mucoviscidose aan de hand van 14 stellingen. Dit gebeurde door middel van een mail met een link naar een enquête of door middel van een papieren versie van de vragenlijst in de brievenbus. Twee weken na deze mail of brief werd een herhaling gestuurd naar de personen die op dat moment nog niet hadden geantwoord. 85% van de personen met mucoviscidose en 90% van de familieleden van personen met mucoviscidose waren het volledig eens met de volgende stelling: “*dragerschapsscreening is iets wat ik persoonlijk ondersteun*”. Voorts viel op te merken dat 29% van de respondenten een verschillende mening had ten opzichte van prenatale dan ten opzichte van preconceptuele screening. Opvallend was ook dat respondenten die met 12 of meer van de 14 stellingen rond screening niet akkoord gingen, ook meestal het beëindigen van een mucoviscidosezwangerschap onaanvaardbaar vonden. Het volledige overzicht van alle stellingen kan teruggevonden worden in bijlage 1. Een associatie tussen een verschillende mening over prenatale en preconceptuele screening en de mening over zwangerschapsafbreking werd in deze studie echter niet aangetoond. Omdat de steekproefgrootte te klein was kon er ook geen verband worden aangetoond tussen de attitude ten opzichte van preconceptuele dragerschapsscreening en socio-demografische gegevens of zwangerschapsafbreking.

De studie die het dichtste aansluit bij ons onderzoek is de studie van Henneman *et al.*<sup>57</sup> uit Nederland. Hierin werden 288 ouders en 287 personen met mucoviscidose betrokken. Ook hier kiest een groot deel van de ouders ervoor geen zwangerschap meer te plannen omdat ze geen nieuw kind met mucoviscidose wensen. Een deel van de ouders kiest dan weer voor andere reproductieve opties die verder in deze masterproef zullen besproken worden.

In deze studie werden uitgebreid een aantal gegevens bevroegd alvorens tot de uiteindelijke vraagstelling over te gaan, onder andere leeftijd, geslacht, religie en de inschatting van de ernst van mucoviscidose werden nagevraagd. Bij deze laatste variabele schat 86% van de ouders en 41% van de patiënten mucoviscidose in als een ernstige ziekte.

In tabel 4 worden de resultaten van bovenvermelde studie<sup>57</sup> weergegeven, hieruit kan worden afgeleid dat slechts 19% van de onderzoekspopulatie (personen met mucoviscidose en hun ouders) vindt dat alle koppels die een zwangerschap plannen moeten gescreend worden op mucoviscidosedragerschap. 60% van de volwassen personen met mucoviscidose en 56% van de ouders gaat hier echter niet mee akkoord. Dit staat in contrast met de eerder aangehaalde resultaten uit andere studies, maar kon verklaard worden door een dubbelzinnige zinsconstructie in de vragenlijst, die de ondervraagden de indruk gaf dat screening verplicht zou moeten zijn. Wanneer de vergelijking gemaakt wordt met dragerschapsscreening bij personen met een familiale voorgeschiedenis, zijn 66% van de ouders van personen met mucoviscidose en 56% van de personen met mucoviscidose voorstander. Respectievelijk 80% en 56% vindt het echter noodzakelijk dat dragers hun familie informeren over hun status. Over het feit dat dragers hun partner zouden moeten laten testen wanneer ze een zwangerschap plannen, is meer eensgezindheid. Daar is 63% van de personen met mucoviscidose en 69% van de ouders voorstander.

**Tabel 4: Stellingen rond de attitude van personen met mucoviscidose en hun ouders omtrent prenatale en preconceptuele dragerschapsscreening naar mucoviscidose.**

(Overgenomen uit *Attitudes towards reproductive issues and carrier testing among adult patients and parents of children with cystic fibrosis (CF)*, Henneman *et al.*)

	Percentage of adult patients	Percentage of parents
<i>All persons planning a pregnancy should be screened for CF carriership</i>		
Agree	19	19
Disagree	60	56
Neither agree nor disagree	21	25
<i>All persons with a family history of CF planning children should have themselves and, if necessary, their partner tested for CF carriership</i>		
Agree	56	66*
Disagree	26	17*
Neither agree nor disagree	17	17*
<i>Carriers should have their partners tested before planning a pregnancy</i>		
Agree	63	69
Disagree	24	17
Neither agree nor disagree	12	13
<i>Carriers should inform their family about their CF carriership</i>		
Agree	56	80*
Disagree	30	11*
Neither agree nor disagree	14	8*

\*Significant chi-square test,  $p < 0.05$ .

Uit de eerder aangehaalde studie van Poppelaars *et al.*<sup>34</sup>, waarin onderzoek gedaan werd naar de mening van personen met mucoviscidose en hun ouders door middel van gesprekken in een focusgroep, bleek verder een positieve attitude ten opzichte van dragerschapsscreening. Volgens de focusgroep zou de voornaamste reden hiervoor de ernst van de ziekte zijn. Een aantal personen met mucoviscidose gaf immers aan dat ondanks de stijgende levensverwachting, de levenskwaliteit nog steeds laag is.

Samengevat kan uit de resultaten die tot op heden gepubliceerd werden, besloten worden dat de meeste personen met mucoviscidose en hun ouders positief staan tegenover het aanbieden van preconceptueel dragerschapsonderzoek voor mucoviscidose.

### 3.2.10.2 Attitudes van familieleden

Een aantal artikels bespreekt de attitudes van familieleden van personen met mucoviscidose. Aangezien dit niet het onderwerp van dit onderzoeksproject is, zal hierover niet verder uitgeweid worden. Doch lichten wij kort even een aantal aspecten toe, welke voornamelijk gebaseerd zijn op een studie van Denayer *et al.*<sup>61</sup>. Ongeveer drie vierden van de tantes en nonkels van patiënten met mucoviscidose zou gebruik maken van een dragerschapstest en bovendien ook vragen om prenatale diagnose indien zij zwanger zouden worden. Uit dit onderzoek blijkt eveneens dat 62% overtuigd is, dat kennis over hun dragerschapstatus als koppel, hun beslissing om in het huwelijk te treden niet zou beïnvloed hebben. Slechts 6%



zou een andere partner gekozen hebben indien bleek dat beide partners positief testten, terwijl 68% wel aangeeft dat ze rekening zouden gehouden hebben met de resultaten bij hun reproductieve beslissingen. Uit een studie van Watson *et al.*<sup>49</sup>, die dateert uit 1991, kon worden geconcludeerd dat familieleden van personen met mucoviscidose unaniem een dragerschapsscreening ondersteunen.

### ***3.2.10.3 Attitudes van professionelen, in casu artsen***

Ter vergelijking met de attitudes van personen met mucoviscidose en hun ouders, wordt hieronder kort de attitude van professionelen toegelicht. In het algemeen zijn professionelen het erover eens dat een dragerschapsscreening aangeboden moet worden wanneer de ouders er zelf om vragen. Echter, over het routinematig inplannen van een screeningsprogramma zijn niet alle artsen het eens<sup>49,62,63</sup>. Volgens een studie van Faden *et al.*<sup>62</sup> zou dit liggen aan het feit dat een bepaald aantal dragers niet kan gedetecteerd worden, daar de gemiddelde detectieratio van een screeningstest slechts 80% bedraagt. Wanneer een perfect nauwkeurige test zou ontwikkeld kunnen worden, zouden veel meer artsen te vinden zijn voor een screeningsprogramma op routinematige basis. In de studie van Baars *et al.* wordt echter gebruik gemaakt van een test met een detectieratio van 95% en toch zijn er nog minder artsen die preconceptuele dragerschapsscreening ondersteunen. Huisartsen en gynaecologen uit deze studies gaven aldus enkel een positief advies over preconceptuele screening voor mucoviscidosedragerschap bij personen met een hoog risico op het krijgen van een kind met mucoviscidose, en dus niet voor de algemene populatie. Dit hoewel de eerder vermelde *American College of obstetricians and gynaecologists* (ACOG) wel een populatiebrede screening aanbeveelt<sup>7</sup>.

## **3.3 Reproductieve mogelijkheden**

Wanneer blijkt dat beide partners in een koppel drager zijn van een mutatie in het CFTR-gen, wordt het nemen van beslissingen met betrekking tot reproductieve opties moeilijker. Uit een kwalitatieve studie van Myring *et al.*<sup>64</sup> blijkt dat koppels doorheen een proces gaan van achtereenvolgens shock, aanvaarding en tenslotte de fase van de beslissing omtrent hun reproductie. Dit proces wordt beïnvloed door verschillende factoren. Allereerst speelt de persoonlijke ervaring met mucoviscidose een belangrijke rol, met name of er al een kind met mucoviscidose in het gezin leeft of niet. Koppels die geïdentificeerd worden als drager van een mutatie in het CFTR-gen nadat hun baby gediagnosticeerd werd met mucoviscidose, baseren hun reproductie keuze op eigen ervaringen met hun kind met mucoviscidose. Vaak hebben deze ouders er meer vertrouwen in dat ze in staat zijn om voor nog een kind met

mucoviscidose te zorgen. Dit in tegenstelling tot koppels die door preconceptuele screening geïdentificeerd worden als drager. Hun beslissing betreffende toekomstige zwangerschappen is gebaseerd op informatie die gegeven wordt tijdens de genetische consultatie en door ervaringen met mucoviscidose in de familie<sup>58,64</sup>.

Een tweede belangrijke factor die de beslissing betreffende de reproductie beïnvloedt, is de risicoperceptie. Uit de kwalitatieve studie van Myring *et al.*<sup>64</sup> blijkt dat de redenering waarop de koppels hun reproductieve keuze baseren, berust op een foute perceptie van het risico op een kind met mucoviscidose. De verschillende zwangerschappen worden niet gezien als onafhankelijke entiteiten, maar als een opeenvolging van gebeurtenissen. Ouders die al een kind met mucoviscidose hebben, schatten de kans dat hun tweede kind opnieuw mucoviscidose zal hebben, lager in. Daarentegen hebben ouders die geen kind met mucoviscidose hebben, het gevoel dat ze bij een volgende zwangerschap een hogere kans hebben op een kind met mucoviscidose. Hierdoor overwegen ouders zonder een kind met mucoviscidose minder snel een volgende zwangerschap in vergelijking met ouders met een kind met mucoviscidose. Zoals eerder aangehaald, is de kans op een kind met mucoviscidose onafhankelijk van het feit of er een broertje of zusje is dat mucoviscidose heeft. Een derde belangrijke factor is de mening van de omgeving. Wanneer deze prenataal testen afkeurt, leidt dit tot terughoudendheid bij de koppels om te praten over problemen betreffende hun reproductie<sup>58</sup>.

Uit verschillende onderzoeken blijkt dat de meerderheid van de ouders van kinderen met mucoviscidose ervoor kiest om te voorkomen nog een kind met mucoviscidose te krijgen. Dit door ofwel geen volgende zwangerschap meer te plannen ofwel door gebruik te maken van andere reproductieve mogelijkheden<sup>57,60,65,66</sup>. Uit het onderzoek van Henneman *et al.*<sup>57</sup> blijkt dat 59% van de ouders prenatale diagnostiek gebruikt zou hebben indien ze op voorhand geweten hadden dat ze beiden drager waren van het mucoviscidosegen. Van de ouders die nog een kinderwens hadden, dacht 76% dat ze in de toekomst nog gebruik zouden maken van prenatale diagnose. Gelijkaardige resultaten werden gevonden in het onderzoek van Sawyer *et al.*<sup>67</sup> en Watson *et al.*<sup>60</sup>, waaruit blijkt dat respectievelijk 82% en 74% in een volgende zwangerschap nog gebruik zou maken prenatale diagnose. Wanneer dezelfde onderzoekspopulatie 5 jaar later gecontacteerd werd, bleek dat 67% de hypothetische beslissing betreffende prenatale diagnose ook daadwerkelijk had uitgevoerd. Deze bevindingen illustreren duidelijk dat het beslissingsproces betreffende reproductieve keuzes een complex en dynamisch gebeuren is dat met de tijd zowel in positieve als negatieve zin kan veranderen<sup>67</sup>.

In België is er slechts één onderzoek (Evers-Kiebooms *et al.*<sup>68</sup>) uitgevoerd naar de attitudes van ouders van personen met mucoviscidose ten opzichte van volgende zwangerschappen. Uit dit onderzoek, dat dateert uit 1990, blijkt eveneens dat de geboorte van een kind met mucoviscidose een grote impact heeft op de geplande gezinsuitbreiding, en zowel kan resulteren in het uitstellen of vermijden van een zwangerschap, als in het gebruik maken andere reproductieve opties.

In verschillende onderzoeken wordt er een verband gevonden tussen een positieve attitude ten opzichte van prenatale screening voor dragerschap van mucoviscidose en het aanvaarden van zwangerschapsafbreking<sup>47,57</sup>. Uit de studie van Maxwell *et al.*<sup>47</sup> bleek echter dat er een discrepantie is tussen de bevinding dat het grootste aantal deelnemers van de studie, in casu personen met mucoviscidose en hun ouders, meent dat prenatale screening ingevoerd zou moeten worden voor iedereen, terwijl een aantal onder hen tegelijkertijd tegen zwangerschapsafbreking is. Dit klinkt onlogisch daar het doel van prenatale diagnose is, de ziekte vroegtijdig opsporen om zo eventueel een zwangerschap te kunnen afbreken. Het zou niet nuttig zijn, het risico dat prenatale diagnose met zich meebrengt, te nemen om daarna bij de ontdekking van een aangetaste foetus geen verdere stappen te ondernemen. De vernoemde discrepantie kan verklaard worden door vier redenen. Ten eerste de hoge waarde die de ondervraagden toekennen aan autonomie, een koppel heeft het recht om hun dragerschapstatus te weten en een geïnformeerde reproductieve keuze te maken<sup>26,34,47</sup>. Een tweede reden om de discrepantie te verklaren zou kunnen zijn dat het sociaal ongewenst is om als familielid van een mucopatiënt of als mucopatiënt zelf, toe te geven dat zwangerschapsafbreking voor mucoviscidose aanvaardbaar is. Een derde mogelijkheid is dat de respondenten geen rekening houden met de optie zwangerschapsafbreking als een reproductieve optie na prenaal of preconceptueel dragerschapsonderzoek en de laatste mogelijkheid is dat ouders zo tijd willen krijgen om zich voor te bereiden op een kind met mucoviscidose<sup>47,69</sup>.

Vervolgens werden de beïnvloedende factoren bestudeerd waarom een koppel beslist al dan niet gebruik te maken van prenatale diagnostiek. In de studie van Henneman *et al.*<sup>57</sup> werd een significant verband gevonden tussen de sterkte van het geloof en de intentie om prenatale diagnose te gebruiken. Ouders die niet gelovig zijn zouden tien keer zoveel gebruik maken van prenatale diagnose in vergelijking met ouders die gelovig zijn. Dit wordt in verband gebracht met het feit dat gelovige ouders de zwangerschap niet willen onderbreken. Daarenboven bleek uit dit onderzoek dat de attitude ten opzichte van prenatale diagnostiek niet beïnvloed werd door de gezondheid van het kind of door de ernst van mucoviscidose bij

het kind. Bovendien werd er geen verband gevonden tussen de verwachtingen omtrent nieuwere behandelingen in de toekomst en de intentie om prenatale diagnose te gebruiken.

Voorgaande factoren bleken verschillend van diegene die de beslissing over zwangerschapsafbreking beïnvloeden. Henneman *et al.*<sup>57</sup> vonden vier eigenschappen die significant geassocieerd zijn met de overweging om een zwangerschap te onderbreken: ontbreken van een religieuze geloofsovertuiging, de invloed van mucoviscidose op de dagelijkse activiteiten, de ernst van de mucoviscidose en dragerschapsonderzoek naar mucoviscidose bij verwanten. Deze laatste positieve correlatie tussen dragerschapsonderzoek bij verwanten en zwangerschapsafbreking kan verklaard worden door het verband tussen een positieve attitude in de familie ten opzicht van dragerschapsonderzoek en het openstaan voor andere reproductieve opties, waaronder zwangerschapsafbreking<sup>57</sup>. Gelijkaardige resultaten werden gevonden in het Australisch onderzoek van Maxwell *et al.*<sup>47</sup>. Door het beperkt aantal deelnemers kon er echter geen significant verband gevonden worden tussen de last die families ondervinden van mucoviscidose en het aanvaarden van zwangerschapsafbreking.

### **3.4 Direct-to-consumertesting (DTC-testing)**

Het is van groot belang aandacht te besteden aan de regulering van commercieel beschikbare genetische testen. Tegenwoordig zijn er verscheidene bedrijven die online genetische testen aanbieden. Deze vorm van genetisch advies, zonder tussenkomst van een arts, wordt direct-to-consumer genetic testing genoemd. Hierbij stuurt de persoon die een dragerschapsonderzoek wenst, een staal (meestal een speekselstaal) rechtstreeks naar een bedrijf. Daar wordt dan, mits betaling, het dragerschapsonderzoek verricht. Tegenwoordig werken een aantal van deze bedrijven echter ook met artsen of andere gezondheidswerkers die bij het proces betrokken worden. Sommige van deze bedrijven voeren dragerschapsonderzoek uit naar meer dan 100 ziekten, waaronder mucoviscidose, terwijl andere zich beperken tot het uitvoeren van meer specifieke testen<sup>70</sup>.

Hieromtrent heerst heel wat discussie. Wegens de grote verscheidenheid aan soorten DTC genetische testen is het echter moeilijk om hierrond een eenduidige benadering te formuleren. Uit onderzoek verricht door van Not<sup>71</sup> konden alle internetbedrijven die momenteel dragerschapstesten aanbieden, geselecteerd worden: “23andme, DNA Traits, MediChecks, Pathway Genomics, Counsyl, Kimball Genetics en de VUmc”. Raadplegen van de websites, samen met de resultaten uit het onderzoek van van Not, liet ons toe af te leiden dat deze bedrijven onderling sterk verschillen wat betreft vraagprijs, onderzoeksperiode en aantal

ziekten of aantal mutaties waarop getest wordt. In tegenstelling tot de andere bedrijven is de VUmc de enige die enkel test op mucoviscidosedragerschap, en bovendien ook op koppels. Bij de overige bedrijven worden steeds individuele dragerschapstesten uitgevoerd, in een aantal gevallen zelfs bij minderjarigen. Een grote bezorgdheid is dat de bedrijven die de testen aanbieden geen onderscheid maken tussen individuen met een lage of een hoge a priori kans op het krijgen van een kind met mucoviscidose. Voorts is het zo dat bepaalde testen van een aantal bedrijven niet voldoen aan de genetische screeningscriteria. Zo moeten onder andere deelnemers op voorhand geïnformeerd worden over eventueel wetenschappelijk onderzoek dat wordt gedaan binnen de screening. Dit is bij geen enkel bedrijf, behalve bij de VUmc, het geval. Verder is de doelgroep voor het screeningprogramma bij alle bedrijven, met uitzondering van de Vumc, niet duidelijk afgebakend<sup>71</sup>. Bovendien moet voor het verzekeren van een informed consent alle noodzakelijke informatie worden verstrekt aan de testpersoon. Deze informatie bevat onder andere het doel van de test, de reproductieve keuzes die gemaakt moeten worden na de test, de betrouwbaarheid en de beperkingen van de test, de mogelijke psychologische impact en de potentiële gevolgen van de test voor het individu en zijn familie. Er moet vooral vermeden worden dat het geven van een informed consent gelijkgesteld wordt aan het aanvinken van een kadertje of ondertekenen van een document zonder dat er voldoende informatie wordt aangeboden. Mensen uitleg geven over dragerschapsscreening is bovendien erg ingewikkeld. Meestal is er bij DTC-testing enkel geschreven informatie op de website voorhanden, wordt pre- of post test counseling niet door alle bedrijven aangeboden of wordt er een extra kost voor aangerekend<sup>70</sup>. De mening van een aantal wetenschappers hieromtrent verschilt in zekere mate. Over pretest counseling zijn alle wetenschappers die deelnamen aan het onderzoek verricht door van Not het eens. Deze moet doorgaan, maar hoeft niet noodzakelijk een face-to-face gesprek te zijn. Een telefoonsessie kan evengoed volstaan. Over de posttest counseling heerst er al wat meer discussie. Een deel vindt dat deze in ieder geval moet doorgaan, al is het over de telefoon. Een ander deel is van mening dat de posttest counseling enkel verplicht is indien het gaat over een positief testresultaat<sup>71</sup>. Deze laatste mening stemt overeen met de manier van werken bij het VUmc. Hier wordt het koppel per brief op de hoogte gesteld van hun testresultaat, tenzij dit positief blijkt te zijn. In dat geval wordt de mededeling telefonisch gedaan en krijgt het koppel tijdens dit gesprek een uitnodiging om op consultatie te komen in het centrum voor medische genetica<sup>72</sup>.

Volgens de ondervraagde wetenschappers zijn er drie mogelijkheden wat betreft het informed consent. Ten eerste, het informed consent moet online kunnen getekend worden op

voorwaarde dat het inhoudelijk duidelijk verschilt van een marketing contract. Een tweede mogelijkheid is dat het informed consent meegestuurd wordt met de testkit, zoals dit het geval is bij de VUmc. En tot slot is er de mogelijkheid dat het informed consent telefonisch gebeurt door een medische professional. Uiteindelijk komt het erop neer dat websites meer moeten doen dan enkel informatie geven aan de mogelijke deelnemers van hun testen zodat ze op die manier meer betrokken worden bij de procedure<sup>71</sup>. Een aantal bedrijven heeft gelukkig reeds aanpassingen gedaan aan de manier waarop ze de testen aanbieden. Bij sommige bedrijven heb je nu een doktersvoorschrift nodig dat via een e-mail, verstuurd via de website van het bedrijf, kan aangevraagd worden bij de behandelende arts. Bij andere bedrijven kunnen aanvragen enkel nog gedaan worden door artsen. De resultaten worden ook rechtstreeks aan de arts bezorgd die deze dan vervolgens aan de patiënt meedeelt. Door deze aanpassingen wordt de bezorgdheid omtrent het informed consent deels opgelost, maar niet de heersende twijfel over de geschiktheid van de test. Het is bovendien belangrijk dat artsen ook voldoende kennis hebben over welke testen wanneer wel en wanneer niet aangeboden moeten worden.

Dr. Levitt<sup>73</sup> toont in haar onderzoek over de sociale en ethische implicaties van genetische zelftesten voor verschillende aandoeningen immers aan dat het niet altijd zinvol is om deze zomaar voor iedereen beschikbaar te stellen. Zij stelt dat een duidelijke regelgeving nodig is om kwetsbare groepen te beschermen. Commercialisering houdt immers risico's in, bedrijven zijn uit op winstbejag en mensen kunnen door handige reclame- en promotietrucs beïnvloed worden. Wanneer een nieuwe test wordt aangeboden, kan men erbij vertellen dat de ziekte die getest wordt binnenkort een nieuwe behandeling heeft. Dit kan mensen overtuigen om een bepaalde test te laten uitvoeren, ondanks het feit dat deze test voor hen niet zinniger is dan een andere. Volgens het onderzoek van Dr. Levitt zijn er vier kwetsbare groepen: werknemers van werkgevers, mentaal gehandicapten wiens familieleden hen wensen te laten testen, ongeboren kinderen en kinderen en adolescenten wiens ouders hen willen laten testen. Deze groepen zouden moeten beschermd worden. Dit kan door de testen enkel beschikbaar te stellen via de huisarts of door vanuit de regering een regelgeving op te leggen.

In België verscheen in april 2012 een publicatie van de hoge gezondheidsraad omtrent direct-to-consumertesting<sup>74</sup>. In dit advies worden een aantal aanbevelingen gedaan naar de regering toe. Een eerste is dat er voldoende informatie moet verstrekt worden betreffende direct-to-consumertesting, zowel naar gezondheidswerkers, als naar de mogelijke gebruikers ervan. Ten tweede wordt aanbevolen om de Belgische regelgeving met betrekking tot direct-to-consumertesten uit te breiden. Tevens wordt aanbevolen om te zorgen voor een sterk

Europees beleid, met een goed overzicht van de internationale richtlijnen betreffende direct-to-consumertesting. Vervolgens moet de bestaande Belgische regelgeving op correcte wijze geïmplementeerd worden. Als vijfde aanbeveling formuleert de hoge gezondheidsraad dat niet het gebruik, maar het aanbod moet gereguleerd worden. Hiermee wil men zeggen dat de aandacht moet gaan naar de bedrijven die de testen aanbieden en niet naar de mensen die deze testen gebruiken. Tot slot wordt in een laatste aanbeveling meegegeven dat verder onderzoek noodzakelijk blijft.

## **4 Doel- en probleemstelling**

### **4.1 Doelstelling**

Met dit onderzoek willen we de attitude van personen met mucoviscidose en hun ouders nagaan ten opzichte van dragerschapsonderzoek voor de zwangerschap in de algemene bevolking. Het doel hiervan is een bijdrage te leveren aan het onderzoek met betrekking tot het nut van dragerschapsscreening in de algemene bevolking. In deze masterproef wordt voornamelijk één luik besproken, namelijk de mening van personen met mucoviscidose en hun ouders tegenover dragerschapsscreening. Zij staan het dichtst bij de ziekte en hebben ervaring met de personen in de zorgsector die hen begeleiden. Door middel van dit onderzoek wordt nagegaan door wie en aan welke doelgroep volgens hen deze screening aangeboden zou moeten worden. Hiernaast worden ook de mogelijke implicaties die volgens onze doelgroep een screening met zich zou kunnen meebrengen in beeld gebracht.

Verder bevat dit onderzoek nog een tweede luik, namelijk direct-to-consumertesting (DTC-testen). Wij willen graag te weten komen of onze doelgroep deze optie aanvaardbaar vindt en indien dit aangeboden zou worden of zij dit zouden overwegen.

### **4.2 Probleemstelling**

De voorbije jaren is er reeds in vele landen onderzoek gedaan naar het nut van dragerschapsscreening in de algemene bevolking. Zoals uit de inleiding blijkt is er in de Verenigde Staten reeds meer onderzoek naar gedaan dan in Europa. Doch is er ook in Nederland en Australië reeds veel onderzoek uitgevoerd omtrent dit onderwerp. Zoals reeds besproken werd, is 1/25 Belgen drager van een mutatie in het mucoviscidosegen. Een belangrijke vraag die gesteld kan worden is of het nuttig zou zijn de algemene populatie te screenen voor dit dragerschap. Om deze vraag te kunnen beantwoorden, moet de attitude van alle betrokken partijen bevroegd worden, gynaecologen, klinische genetici, beleids mensen, personen van het

RIZIV, personen met mucoviscidose en hun ouders, etc. In deze masterproef wordt enkel de attitude van personen met mucoviscidose en hun ouders nagevraagd. Hun oordeel omtrent het al dan niet implementeren van preconceptueel dragerschapsonderzoek naar mucoviscidose is van groot belang aangezien zij de meest geschikte personen zijn om de impact van mucoviscidose op het dagelijkse leven in te schatten. In de vragenlijst worden bovendien enkele nauw verwante onderwerpen bevestigd, waaronder reproductieve keuzes en genetische testen beschikbaar op het internet. Omdat er nog niet veel onderzoek gebeurd is naar dit fenomeen, de zogenaamde DTC-testen, en het toch een belangrijk aspect is met betrekking tot dragerschapsscreening, werd dit onderwerp eveneens opgenomen in de vragenlijst. Het opstellen van de vragenlijst zal verder in dit proefschrift worden toegelicht, maar onderstaand worden reeds de onderzoekshypotheses geformuleerd waarop verder zal gebouwd worden.

1. Personen met mucoviscidose/ouders die beide kennisvragen juist beantwoorden, zijn meer voorstander van een preconceptueel dragerschapsonderzoek dan diegene die de kennisvragen fout beantwoorden.
2. Personen met mucoviscidose/ouders die prenataal dragerschapsonderzoek en zwangerschapsafbreking voor iemand anders aanvaardbaar vinden, vinden dit ook voor zichzelf aanvaardbaar.
3. Er bestaat een verband tussen de mening van personen met mucoviscidose/ouders ten opzichte van prenatale screening en ten opzichte van preconceptueel dragerschapsonderzoek.
4. Personen met mucoviscidose/ouders bij wie mucoviscidose een grote invloed heeft op hun dagelijkse activiteiten, zijn meer voorstander van dragerschapsonderzoek.
5. Personen met mucoviscidose/ouders die mucoviscidose als een financiële last ervaren, zullen eerder voorstander zijn van preconceptuele dragerschapsscreening.
6. Personen met mucoviscidose/ouders met een sterke geloofsovertuiging zullen afwijzend reageren op preconceptuele dragerschapsscreening.
7. Personen met mucoviscidose/ouders die zichzelf voor de zwangerschap zouden laten testen voor andere aandoeningen dan mucoviscidose, zijn er voorstander van om zichzelf via het internet te laten testen voor andere aandoeningen dan mucoviscidose.

Bijkomend zal er ook een antwoord gezocht worden op volgende onderzoeksvragen:

1. Hoe staan mucopatiënten en ouders van mucopatiënten ten opzichte van preconceptuele screening naar dragerschap van een mutatie in het CFTR-gen?



- A. Vinden ze preconceptuele screening aanvaardbaar?
  - B. Wie zou er volgens hen gescreend moeten worden op dragerschap?
  - C. Wie zou dragerschapsonderzoek moeten aanbieden en op welke manier zou dit moeten gebeuren?
  - D. Wat vinden zij de voor- en nadelen van preconceptueel dragerschapsscreening?
  - E. Zal preconceptuele screening het leven van een patiënt met mucoviscidose minderwaardig laten lijken of leiden tot discriminatie?
  - F. Zal screening de kennis en bespreekbaarheid van mucoviscidose in de algemene bevolking verbeteren?
  - G. Welke factoren hebben een invloed op de keuze om zich al dan niet te laten testen?
2. Hoe staan mucopatiënten en ouders van mucopatiënten tegenover reproductieve mogelijkheden?
- A. Voor welke reproductieve opties staan mucopatiënten en ouders van mucopatiënten open?
  - B. Wat is de invloed van een kind gediagnosticeerd met mucoviscidose op de verdere gezinsuitbreiding?
3. Wat is de kennis en attitude van mucopatiënten en ouders van mucopatiënten ten opzichte van direct to consumer testing?
- A. Hoeveel mucopatiënten en ouders van mucopatiënten hebben al gehoord van genetische zelftests?
  - B. Vinden de ondervraagden genetische zelftesten via internet zonder tussenkomst van een arts aanvaardbaar?

# 5 Methode

## 5.1 Literatuurstudie

Voor wat betreft de onderzoeksvraag: “attitude van personen met mucoviscidose en hun ouders ten opzichte van dragerschapsonderzoek naar mucoviscidose” werd een systematisch literatuuronderzoek uitgevoerd. Hiervoor werden artikels gezocht met behulp van elektronische databases, werden referentielijsten van artikels doorgenomen, werd een selectie gemaakt uit een database samengesteld door Dr. Janssens, werden ons artikels doorgestuurd door Prof. P. Borry en gebeurde er overleg met Prof. Dr. Henneman, die een gelijklopend onderzoek uitvoert aan de VU Medisch Centrum Amsterdam in Nederland. Zowel kwantitatieve als kwalitatieve studies, reviews en adviezen omtrent het aanbieden van dragerschapsscreening naar mucoviscidose en de attitude van personen met mucoviscidose en hun ouders werden geïncludeerd. Er werd een limiet opgesteld voor wat betreft taal, enkel artikels in het Engels, Frans en Nederlands werden behouden. De volgende databases werden doorzocht: Pubmed (1990 tot heden), Web of Science (1990 tot heden) en Google Scholar (1990 tot heden). Artikels uit de jaren '90 werden behouden wegens het groot aantal relevante onderzoeken die uitgevoerd zijn vlak na de ontdekking van de mutatie in het CFTR-gen. Op 14 november 2012 werden deze databases voor de laatste keer doorzocht. Een combinatie van volgende zoektermen werd gebruikt bij het doorzoeken van de online databases: “cystic fibrosis, CF, attitudes, screening, carrier screening, carrier detection, genetic screening programs, reproductive decisions, preconceptional carrier screening, preconception carrier screening, preconceptional care, implementation, genetic counseling, ACMG, ACOG, lifetime survival cystic fibrosis, survival rate cystic fibrosis 2012, cascade carrier-testing cystic fibrosis”. Alle gevonden artikels werden doorzocht en geselecteerd op relevantie aan de hand van titel en abstract. Deze selectie gebeurde door de masterproefstudenten onafhankelijk van elkaar, en de twee databases van geselecteerde artikels werden nadien met elkaar vergeleken. Artikels die slechts in één van de twee databases voorkwamen, werden besproken en indien door consensus als relevant beschouwd, werd het artikel geïncludeerd. Wanneer er twijfel was over de geschiktheid van het artikel, werd de volledige tekst doorgenomen.

## 5.2 Vastleggen van de doelpopulatie

Er werd voor gekozen de vragenlijst te richten op personen met mucoviscidose met een leeftijd van minimum 16 jaar en ouders van mucoviscidosepatiënten jonger dan 18 jaar. Er werd beslist om de groep 16 tot 18-jarige mucopatiënten te includeren in het onderzoek,

omdat wij belang hechten aan hun mening en zij reeds in staat geacht worden de vragenlijst naar behoren in te vullen. Bovendien kon op deze manier het aandeel te bereiken personen met mucoviscidose verhoogd worden. Onze onderzoekspopulatie werd samengesteld uit een gegevensbestand van mucoviscidosepatiënten die minimum driemaandelijks op consultatie komen op de dienst pneumologie van het UZ Gent, waar zich één van de acht Belgische mucoreferentiecentra bevindt.

### **5.3 Opstellen van de vragenlijsten**

Voor de gegevensverzameling werd gekozen om een vragenlijst op te stellen bestaande uit gesloten vragen. Om een eerste idee te hebben over het werken met vragenlijsten werd de handleiding “opstellen van een enquête” (ons bezorgd door Prof. P. Borry) doorgenomen. Hiernaast werden vragenlijsten van soortgelijke studies bestudeerd en vergeleken. De kennisvragen werden enerzijds gebaseerd op een onderzoek naar kennis en attitudes van pediaters uit de staat Illinois (V.S.) omtrent screening bij pasgeborenen voor sikkelcelanemie en mucoviscidose<sup>75</sup> en anderzijds op een vragenlijst omtrent: “retinoblastoom en de beslissing op het al dan niet krijgen van kinderen”<sup>76</sup>. Er werd gewerkt met dichotome vragen (vragen met twee antwoordmogelijkheden, meestal ja en neen), meerkeuzevragen (vragen met meerdere antwoordmogelijkheden) en beoordelingsschalen (stellingen waarbij de ondervraagde op een schaal moet aangeven in welke mate hij/zij akkoord gaat met de stelling). Bij een aantal meerkeuzevragen was het mogelijk om meerdere antwoorden aan te duiden. Dit werd dan vermeld bij de vraag onder de vorm: “Meerdere antwoorden mogelijk”.

Bij het opstellen van de vragenlijst werd aandacht geschonken aan de eenvoud van de woorden. Er werd getracht zo weinig mogelijk medische en wetenschappelijke termen op te nemen in de vragen. Aanvullend stond bij een aantal vragen de definitie van mogelijks onduidelijke medische termen vermeld, om er zeker van te zijn dat deze juist geïnterpreteerd zouden worden. Bovendien werd er rekening gehouden met het feit dat bepaalde stellingen bij de ondervraagden, die zelf geconfronteerd worden met de ziekte, mogelijks negatieve emoties zouden kunnen oproepen. De nodige aandacht werd besteed aan de opstelling van de vragen. Er werden geen dubbele vraagstellingen opgenomen, met uitzondering van: “Vindt u prenatale diagnostiek en zwangerschapsafbreking voor uzelf aanvaardbaar?” en “Vindt u prenatale diagnostiek en zwangerschapsafbreking voor iemand anders aanvaardbaar?” omdat een zwangerschapsafbreking meestal voortvloeit uit een positieve prenatale diagnose. Voorts werden dubbelzinnigheden en dubbele ontkenningen vermeden en zijn de vragen vrij van veronderstellingen.

De vragenlijst werd opgedeeld in enkele belangrijke subgroepen. Hierbij werd rekening gehouden met de volgorde van de vragen. Allereerst werden de relevante socio-demografische gegevens nagevraagd, om een idee te krijgen over het profiel van onze doelgroep. Door deze vragen eerst te plaatsen, wordt de ondervraagde als het ware gerust gesteld. In dit onderdeel staan eveneens twee vragen over geloof, welke worden gesteld om een verband te kunnen zoeken tussen geloof en attitude ten opzichte van preconceptuele screening. Bij de socio-demografische gegevens werden slechts een beperkt aantal relevante zaken nagevraagd, om de lengte van de vragenlijst zo kort mogelijk te houden en de anonimiteit te garanderen. Zo wordt, omwille van de anonimiteit, enkel gevraagd naar het geboortjaar en niet naar de geboortedatum. Vervolgens werden er enkele vragen gesteld betreffende de ervaring met mucoviscidose, om zo een inschatting te kunnen maken van de belasting die mucoviscidose of het zorgen voor een kind met mucoviscidose met zich meebrengt. De vragen uit dit onderdeel werden samengesteld na analyse van de artikels uit de literatuurstudie.

Als derde subgroep worden er twee vragen gesteld betreffende de kennis van de overerving van mucoviscidose. Uit onderzoek en ook uit de praktijk blijkt immers dat er nog frequent misverstanden bestaan rond mucoviscidosedragerschap<sup>77,78</sup>. Het gaat om twee vragen, waarop het antwoord in iedere genetische counseling gegeven wordt.

Het volgende onderdeel dat aan bod komt in de vragenlijst heeft betrekking op zwangerschappen en voortplantingsmogelijkheden, meer bepaald eerder gemaakte en toekomstige keuzes. Deze vragen hadden enerzijds als doel een beeld te krijgen van de reproductieve keuzes die gemaakt zijn na de geboorte van een kind met mucoviscidose en anderzijds een link te kunnen leggen met de mogelijke reproductieve keuzes van een koppel nadat uit een dragerschapsscreening blijkt dat ze een verhoogd risico hebben op een kind met mucoviscidose. Zoals uit de literatuurstudie blijkt werden reeds een groot aantal onderzoeken uitgevoerd betreffende de reproductieve mogelijkheden. Deze hebben echter niet altijd betrekking op personen met mucoviscidose en hun ouders, maar bleken wel nuttig voor het opstellen van de vragen<sup>47,57,60,79</sup>.

Het vijfde en belangrijkste onderdeel van de vragenlijst wordt ingeleid door een informatief deel betreffende preconceptuele screening en het verschil met prenatale screening. Deze informatie wordt aan de ondervraagden meegedeeld om er van verzekerd te zijn dat de begrippen volledig duidelijk zijn voordat zij hun mening formuleren betreffende de stellingen

die volgen. Dit onderdeel bestaat uit 15 stellingen met betrekking tot preconceptuele screening die gebundeld per onderwerp worden aangeboden, vervolgens 7 stellingen betreffende de doelgroep van de screening en ten slotte 7 stellingen omtrent wie de screening zou moeten aanbieden. Deze stellingen werden opgesteld aan de hand van gegevens van reeds uitgevoerde onderzoeken in het buitenland<sup>47,53,56,57,60,80,81</sup> en aan de hand van de onderzoeksvragen. Een aantal onderzoeken met betrekking tot verwante thema's waren eveneens nuttig bij het opmaken van de stellingen. Voor een aantal vragen werd inspiratie gehaald uit een onderzoek van Henneman *et al.* met betrekking tot retinoblastoom en beslissingen rond het al dan niet krijgen van kinderen<sup>76</sup>. Bovendien gaf de overzichtelijke layout ideeën voor de opmaak van de vragenlijst van deze studie. Eveneens werden een aantal stellingen uit een onderzoek rond screening naar het Fragile X Syndrome interessant geacht voor het eigen onderzoek. Dit onderzoek van Skinner *et al.*<sup>82</sup>, uitgevoerd bij ouders van kinderen met het Fragile X Syndrome, zoekt naar het beste moment om screening voor deze aandoening in te voeren.

Het laatste onderdeel van de vragenlijst bestaat uit 9 stellingen betreffende het aanbieden van genetische zelftests via het internet. Voor het opstellen van deze vragen kregen we hulp van Prof. P. Borry. Er werd steeds geprobeerd de vragen te linken met de onderzoeksvragen, zodat na meerdere selecties enkel de relevante vragen werden behouden.

Tenslotte werd nagegaan hoeveel tijd het invullen van de vragenlijst ongeveer zou innemen. Deze tijd verschilt van deelnemer tot deelnemer, maar bedraagt ongeveer 20 minuten. De vragenlijst werd, voordat deze ingediend werd bij het onafhankelijk ethisch comité van het UZ Gent, voorgelegd aan enkele artsen, onderzoekers, een mucopatiënte en haar ouders. Aan de hand van deze pretest werd de vragenlijst gecontroleerd op eenvoud, ondubbelzinnigheid van de vragen en relevantie. Hun opmerkingen werden nauwgezet verwerkt en de vragenlijst werd nadien op punt gesteld.

#### **5.4 Gegevensverzameling**

Na goedkeuring van deze studie door het ethisch comité van het UZ Gent, werden enveloppen gemaakt, met daarin een vragenlijst gericht aan de patiënt. De enveloppen werden bezorgd aan de verpleegkundigen van de afdeling pneumologie, die deze persoonlijk uitdeelden aan de doelgroep. Bij het consulteren werd aan elke patiënt en/of aan zijn/haar ouders een enveloppe met daarin een begeleidende brief, informed consent, vragenlijst en een extra (lege) enveloppe afgegeven door een verpleegkundige van de dienst pneumologie. Aan de ondervraagden werd

uitgelegd dat zij, uiteraard vrijblijvend, de vragenlijst konden invullen en terug overhandigen aan de verpleegkundige. Indien gewenst kon de vragenlijst ook opgestuurd worden naar het centrum voor medische genetica, t.a.v. Dr. Sandra Janssens. De juiste adresgegevens werden vooraf op de lege enveloppen aangebracht. Indien de ondervraagden niet wensten deel te nemen aan het onderzoek, werd gevraagd de lege vragenlijsten ongewijzigd terug te bezorgen aan de verpleegkundige. Informatie over het onderzoek werd verschaft door middel van een begeleidende brief. Door de ondervraagden werd bovendien ook een informed consent ondertekend. Voor de patiënten jonger dan 18 jaar betrof dit een informed consent dat mede door de ouder/voogd moest worden ondertekend. De vragenlijsten en informed consents werden na ontvangst gescheiden van elkaar. Op deze manier werd de anonimiteit van de patiënten gegarandeerd.

## **5.5 Verwerking van de resultaten**

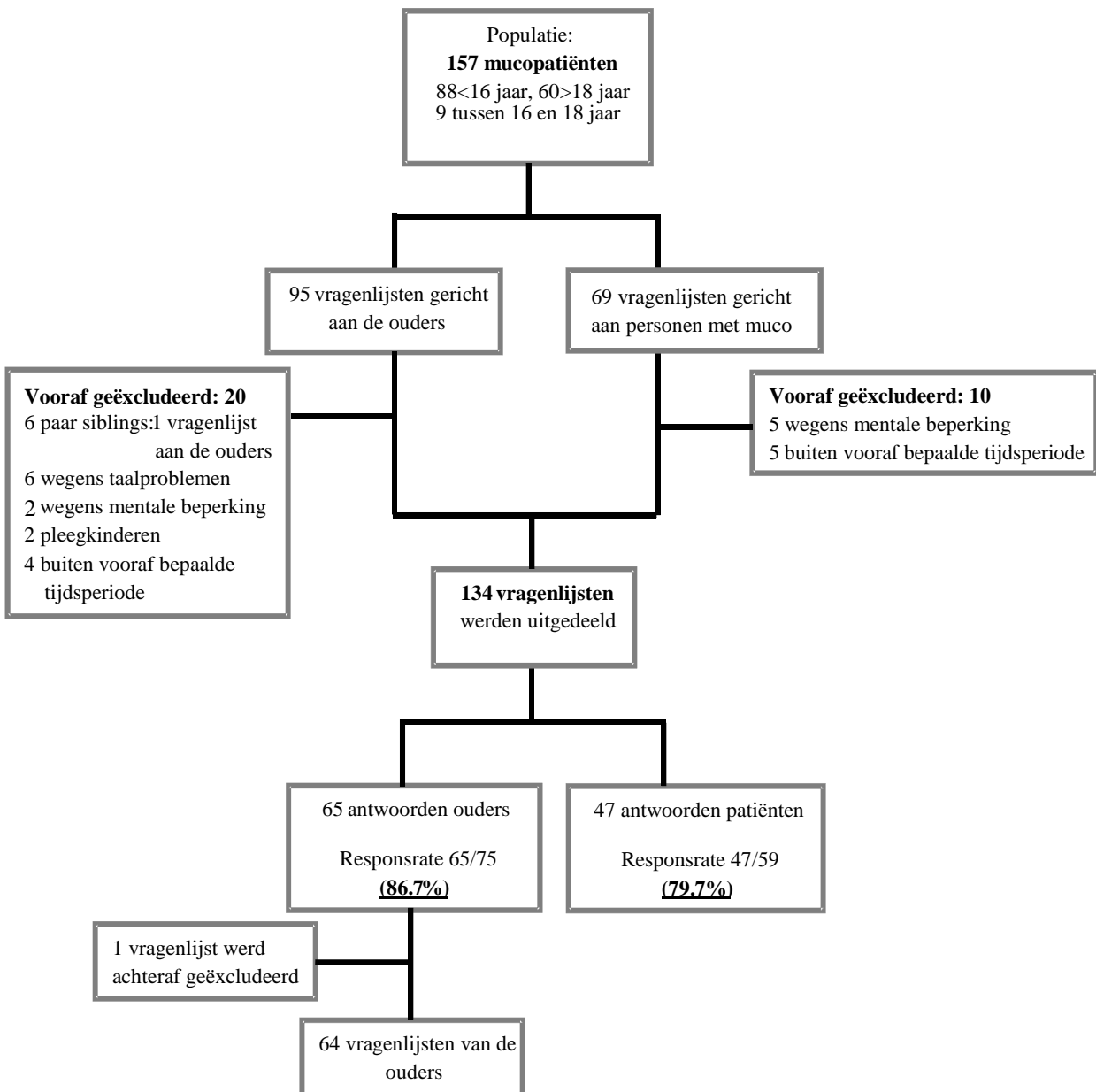
De gegevens werden verwerkt met het statistisch programma SPSS 21. Oneens en helemaal oneens werden samen gecodeerd, evenals eens en helemaal eens. Ook de opleiding werd gehercodeerd tot 3 opties: lager onderwijs, secundair en hogere studies na het secundair onderwijs. Leeftijd werd eveneens gehercodeerd in volgende leeftijdsgroepen: jonger dan 26 jaar, 26-36 jaar en ouder dan 36 jaar. Op de gegevens werden zowel descriptieve statistiek als verschillende statistische toetsen toegepast. Daar de leeftijd Gaussiaans verdeeld is, kon voor deze parameter gebruik gemaakt worden van een parametrische test. Voor alle overige parameters werd gebruik gemaakt van niet-parametrische testen.

# **6 Resultaten**

## **6.1 Implementatie**

De onderzoekspopulatie van deze studie werd samengesteld uit een lijst van 157 mucoviscidosepatiënten die driemaandelijks op consultatie komen op de dienst pneumologie van het UZ Gent. Zowel aan de patiënten ouder dan 16 jaar, als aan de ouders van de patiënten jonger dan 18 jaar werd een vragenlijst bezorgd. Het afnemen van de vragenlijsten werd gestart op 13 augustus 2012 en afgesloten op 11 december 2012. Van de 157 patiënten met mucoviscidose waren er 6 paar broers/zussen jonger dan 16 jaar. De ouders van deze personen kregen slechts 1 vragenlijst. Hiernaast werden er in totaal 25 extra vragenlijsten geëxcludeerd. Het betrof 9 vragenlijsten van personen die niet bereikt konden worden binnen de tijdslimiet van het onderzoek (4 vragenlijsten gericht aan ouders en 5 vragenlijsten gericht aan personen

met mucoviscidose ouder dan 16 jaar), 6 vragenlijsten van ouders van personen met mucoviscidose jonger dan 16 jaar met taalproblemen, 5 vragenlijsten van personen met mucoviscidose ouder dan 16 jaar met een mentale beperking en de vragenlijsten van 2 paar ouders met een mentale beperking. 2 personen met mucoviscidose jonger dan 16 jaar werden begeleid door hun pleegouders, waardoor deze vragenlijsten eveneens werden geëxcludeerd. 1 vragenlijst werd na het afsluiten van het onderzoek geëxcludeerd omdat deze niet correct was ingevuld. Deze vragenlijst was gericht aan een ouder, maar werd ingevuld door de patiënt die aangaf 16 jaar te zijn. In totaal werden er op die manier 134 vragenlijsten verdeeld. In totaal werden dus 112 vragenlijsten ingevuld terugbezorgd. Hiervan werden 75 vragenlijsten bezorgd aan de ouders, waarvan er 65 werden ingevuld (responsratio 86.7%). 59 vragenlijsten werden bezorgd aan personen met mucoviscidose ouder dan 16 jaar, hiervan werden er 47 ingevuld (responsratio 79.7%).



Figuur 1: Schematisch overzicht van de geïncludeerde vragenlijsten

## 6.2 Demografische gegevens

De onderzoekspopulatie bestaat uit 47 personen met mucoviscidose en 64 ouders van personen met mucoviscidose. De groep van personen met mucoviscidose bestaat uit 21 vrouwen en 26 mannen. De leeftijd van de vrouwen varieert tussen 17 en 49 jaar, met een gemiddelde van 27 jaar (SD=8,9). De leeftijd van de mannen varieert tussen 16 en 50 jaar en dit eveneens met een gemiddelde van 27 jaar (SD=8,7). Aangezien de leeftijd Gaussiaans verdeeld is, kon een parametrische test worden uitgevoerd. Er werd door middel van de Levene's test geen significant verschil gevonden in de steekproefvarianties voor de gemiddelden van beide geslachten, waardoor aan de voorwaarden voor de Student's t-test werd voldaan en besloten kan worden dat de groep mannen en vrouwen vergelijkbaar is betreffende de leeftijd ( $p=0,918$ ). In de verdere beschrijving van onze onderzoekspopulatie merken we op dat 28 van de 47 personen met mucoviscidose rooms-katholiek zijn, 15 verklaren niet tot een godsdienst te behoren, 2 personen zijn moslim, 1 persoon is protestants en 1 persoon verklaart tot een andere godsdienst te behoren. Betreffende de opleiding zijn in onze patiëntenpopulatie 15 van de 47 personen met mucoviscidose hoger opgeleid (hoge school of universitair diploma). 25 behaalden een diploma van het hoger secundair onderwijs, 6 van het lager secundair onderwijs en 1 van het lager onderwijs.

**Tabel 5: Demografische gegevens van de onderzoekspopulatie**

Demografische gegevens	Categorieën	Personen met mucoviscidose (n=47)	Ouders van personen met mucoviscidose (n = 64)
<b>Geslacht</b>	man	26	14
	vrouw	21	50
<b>Leeftijd (in jaren) <sup>a</sup></b>	-jonger dan 26 jaar	23	3
	-25-<36	16	19
<b>Religie <sup>b</sup></b>	-protestants	1	1
	-rooms-katholiek	28	39
	-moslim	2	2
	-geen godsdienst	15	18
	-andere	1	2



<b>Opleidingsniveau</b>	-lagere school	1	2
	-lager secundair	6	7
	-hoger secundair	25	23
	-hoger diploma	15	32

<sup>a</sup>1 ouder vulde deze vraag niet in;

<sup>b</sup>2 ouders vulden deze vraag niet in.

De groep ouders van personen met mucoviscidose bestaat uit 50 vrouwen en 14 mannen. De leeftijd van de vrouwen varieert tussen 23 en 52 jaar (met een gemiddelde van 37 jaar (SD=7,2)), de leeftijd van de mannen varieert tussen 36 en 47 jaar (met een gemiddelde van 41 jaar (SD=3,3)). Ook hier werd een Levene's test uitgevoerd. Deze toonde een verschil aan in de steekproefvarianties voor de gemiddelden van beide geslachten, waardoor niet aan de voorwaarden voor de Student's t-test werd voldaan en besloten kan worden dat de groep mannen en vrouwen tot een verschillende leeftijdscategorie behoort ( $p=0,03$ ).

39 van de 64 ouders uit onze onderzoekspopulatie zijn rooms-katholiek, 18 verklaren niet tot een godsdienst te behoren, 2 zijn moslim, 1 ouder is protestants en 2 verklaren tot een andere godsdienst te behoren. 2 personen vulden deze vraag niet in. Het merendeel (66%) van onze onderzoekspopulatie is niet actief gelovig, 21% gaf aan dat deze vraag niet op hen van toepassing was. Er kan door middel van een niet-parametrische Chi-kwadraattest geen verschil aangetoond worden in de mate van actief gelovig zijn tussen de verschillende leeftijdsgroepen: de groep jonger dan 26 jaar, tussen 26 en 36 jaar en ouder dan 36 jaar. Er werd bovendien door middel van de Spearman correlatiecoëfficiënt geen verband gevonden tussen actief geloof en opleiding ( $r_s=-0,200$ ), actief geloof en geslacht ( $r_s=-0,019$ ), opleiding en geslacht ( $r_s=-0,093$ ). In de onderzoekspopulatie zijn 32 van de 64 ouders hoger opgeleid (hoge school of universitair diploma), 23 behaalden een diploma van het hoger secundair onderwijs, 7 van het lager secundair onderwijs en 2 verlieten de school na het lager onderwijs. Er kan door middel van een Chi-kwadraattest geen verschil aangetoond worden in opleidingsniveau tussen de verschillende leeftijdsgroepen.

## **6.3 Bespreking van de resultaten**

### **6.3.1 Ervaring van de onderzoekspopulatie met betrekking tot mucoviscidose**

De onderzoekspopulatie, zowel personen met mucoviscidose als de ouders, vindt unaniem mucoviscidose een ernstige aandoening. Over het feit of mucoviscidose een grote impact heeft op de dagelijkse activiteiten, zijn de meningen verdeeld. 78,7% van de personen met

mucoviscidose (37/47, 1 missing) en 79,7% van de ouders van personen met mucoviscidose (51/64) zijn het hiermee eens tot helemaal eens. Daarentegen gaat 2,1% van de personen met mucoviscidose (1/47, 1 missing) en 10,9% van de ouders (7/64) hiermee niet akkoord. 17% van de personen met mucoviscidose (8/47, 1 missing) en 9,4% van de ouders (6/64) hebben hierover geen mening. Vervolgens vinden 80,9% van de personen met mucoviscidose (38/47, 1 missing) en 62,5% van de ouders (40/64, 1 missing) dat mucoviscidose zware financiële gevolgen heeft wegens de aanzienlijke medische kosten. Daarentegen zijn 10,6% van de personen met mucoviscidose (5/47, 1 missing) en 12,5% van de ouders (8/64, 1 missing) het hiermee oneens, 6,4% personen met mucoviscidose (3/47, 1 missing) en 23,8% van de ouders (15/63, 1 missing) hebben hierover geen mening. Verder gaat 72,3% van de personen met mucoviscidose (34/47, 2 missings) en 76,6% van de ouders (49/64, 1 missing) akkoord met de stelling dat een persoon met mucoviscidose een kwaliteitsvol leven kan leiden. Echter, 6,4% van de personen met mucoviscidose (3/47, 2 missings) en 9,4% van de ouders (6/64, 1 missing) zijn het hiermee oneens, 17,8% van de personen met mucoviscidose (8/47, 2 missings) en 12,5% van de ouders (8/64, 1 missing) hebben hierover geen mening. Tenslotte zijn 17% van de ouders (11/64) het eens met het feit dat mucoviscidose een positieve invloed heeft gehad op de rest van het gezin, 43,8% (28/64) zijn het hiermee oneens terwijl 39,1% (25/64) hierover geen mening hebben. Voor elk van bovenvermelde stellingen kan er met behulp van de Chi-kwadraattest geen significant verschil gevonden worden tussen de antwoorden van mannen en vrouwen. Aangezien meer dan 20% van de cellen een waarde minder dan 5 bevat werd ook een Fisher's exact test uitgevoerd. Hiermee kan eveneens geen significant verschil aangetoond worden. Wanneer de antwoorden van de ouders en de personen met mucoviscidose vergeleken worden, kunnen gelijkaardige resultaten gevonden worden. Behalve voor het financiële aspect, hier werd een significant verschil gevonden tussen de mening van de ouders en de personen met mucoviscidose (tweezijdige Fisher's exact test  $p=0,046$ ).

### **6.3.2 Kennis omtrent mucoviscidose**

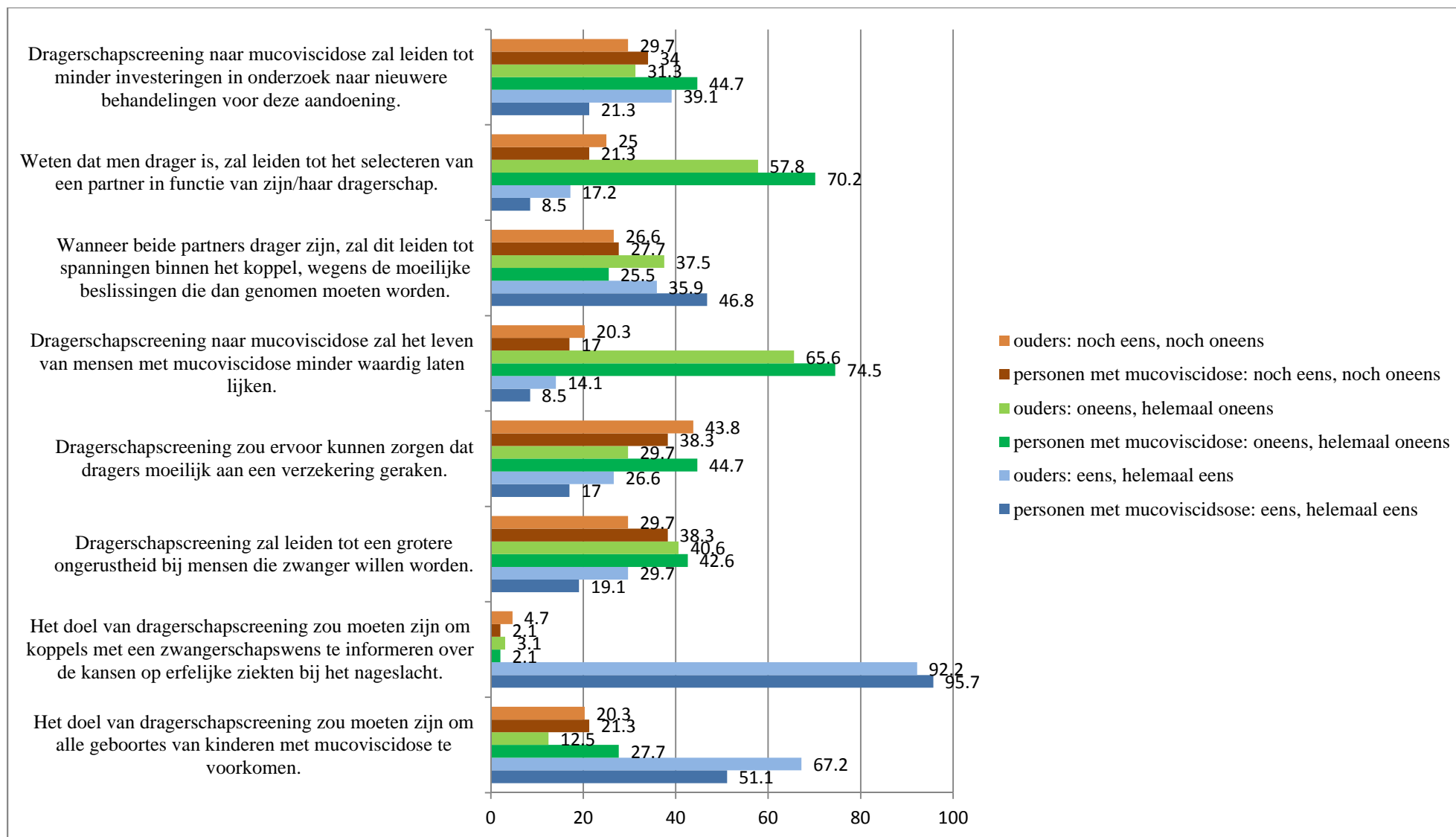
73,4% van de ouders (47/64) beantwoordde beide kennisvragen correct, 25% (16/64) beantwoordde 1 kennisvraag correct. De kennisvraag omtrent de frequentie van dragerschap werd door 49 van de 63 ouders (77,8%) correct beantwoord en 61 van de 64 ouders (96,8%) beantwoordde de vraag betreffende de kans op overerving correct. 1,6% van de ouders (1/64) kon geen enkele kennisvraag juist beantwoorden. Er kan door middel van een Chi-kwadraattest geen significant verschil opgemerkt worden tussen de verschillende leeftijds-

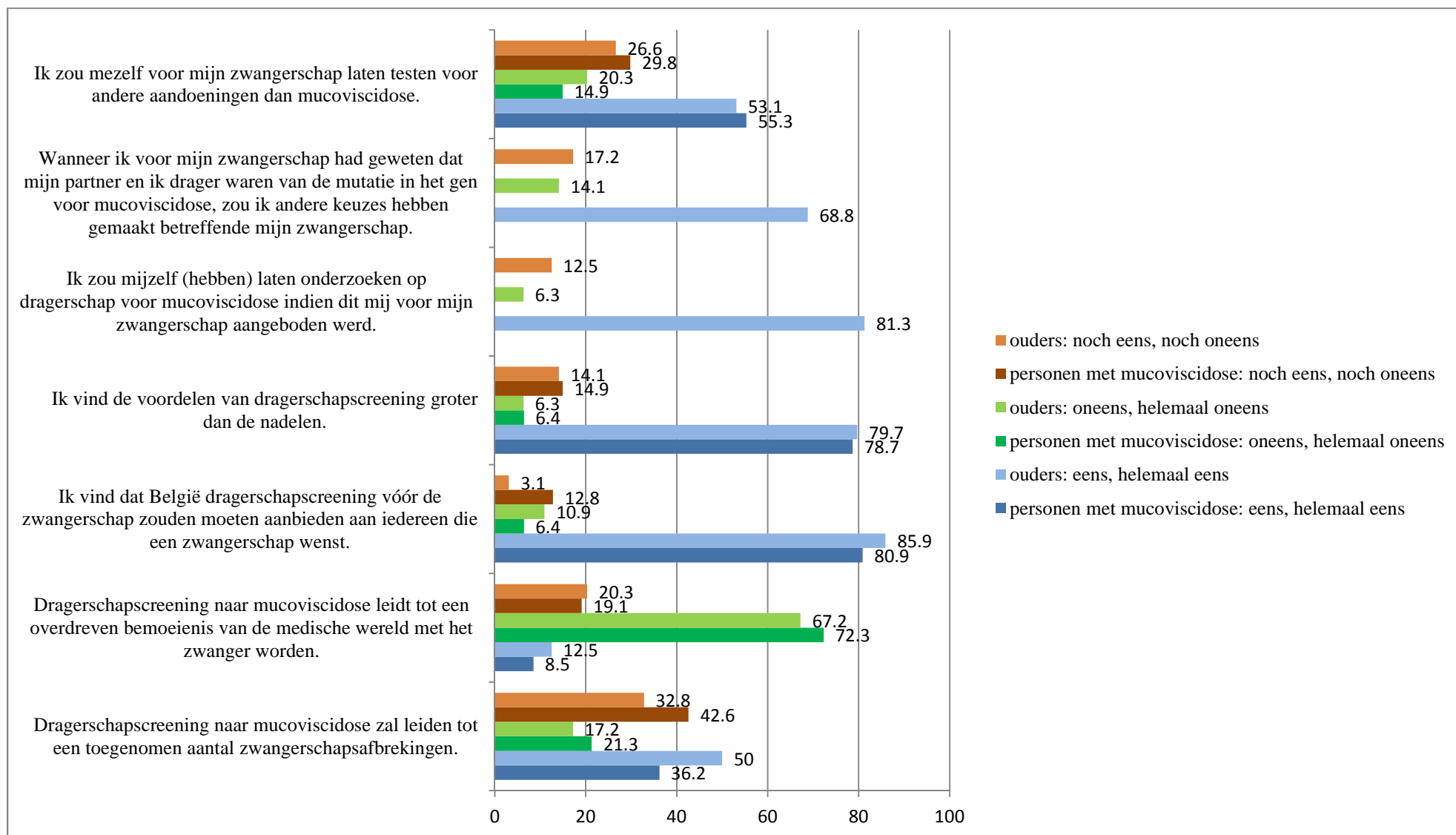
groepen in het juist beantwoorden van de kennisvragen. Wanneer we vervolgens kijken naar de personen met mucoviscidose beantwoordde 44,7% (21/47) beide kennisvragen correct. 38,3% van de personen met mucoviscidose (18/47) beantwoordde 1 van beide vragen correct. 26 van de 47 personen beantwoordden de stelling omtrent de frequentie van de dragerschap correct en 34 van de 47 personen heeft de vraag omtrent overerving correct beantwoord. Op deze laatste vraag antwoordden 8 van de 47 personen “1 op 2” in plaats van het correcte antwoord “1 op 4”. 12,8% van de personen (6/47) beantwoordde beide vragen foutief en 4,3% van de personen (2/47) beantwoordde op beide vragen geen idee te hebben. Er is geen correlatie aan te tonen tussen het opleidingsniveau en het juist beantwoorden van beide kennisvragen ( $r_s = -0,047$ ). Wel kan door middel van een Chi-kwadraattest een significant verschil opgemerkt worden tussen ouders en personen met mucoviscidose wat betreft het juist beantwoorden van beide kennisvragen ( $p < 0,001$ ). De ouders beantwoorden de kennisvragen beter dan de patiënten.

### **6.3.3 Houding ten opzichte van dragerschapsscreening naar mucoviscidose**

90,6% van de ouders (58/64) is voorstander van een populatiescreening voor mucoviscidose-dragerschap. Bij personen met mucoviscidose stijgt dit percentage tot 95,7% (45/47). 3,1% van de ouders (2/64) en 4,3% van de personen met mucoviscidose (2/47) is echter geen voorstander. 4 ouders hebben deze vraag niet ingevuld. Er kon door middel van een Chi-kwadraattest geen significant verschil gevonden worden in de attitude tussen mannen en vrouwen.

### 6.3.3.1 Voor en nadelen van dragerschapsscreening





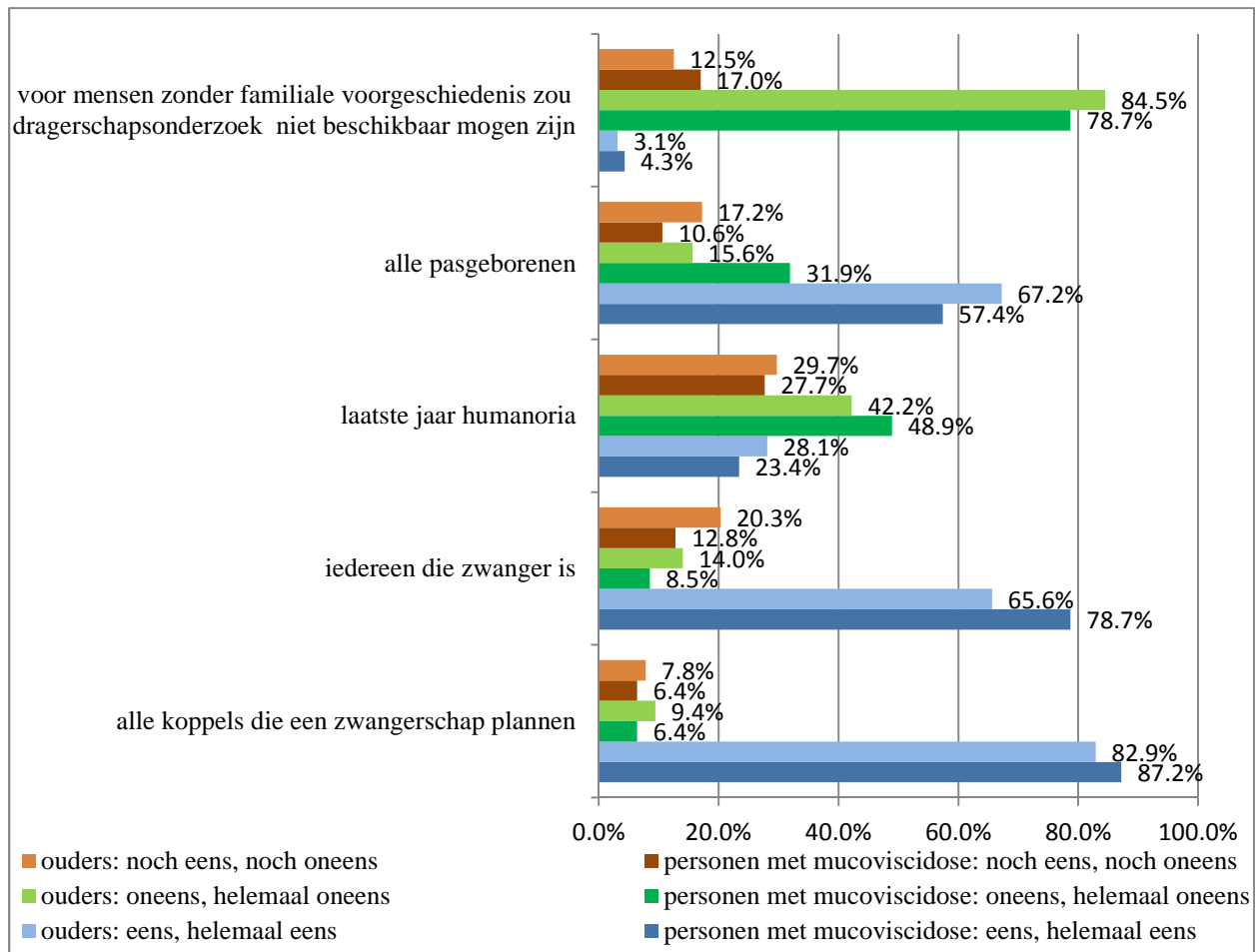
Grafiek 1: Attitude van de onderzoekspopulatie omtrent de stellingen betreffende de voor- en nadelen van preconceptuele dragerschapsscreening (uitgedrukt in percentages)

Omtrent onderstaande stellingen hebben de personen met mucoviscidose en de ouders een andere, doch niet significant (Chi-kwadraattest) verschillende mening: “dragerschapsscreening naar mucoviscidose zal leiden tot een toegenomen aantal zwangerschapsafbrekingen” (personen met mucoviscidose 36,2%, ouders 50%,  $p=0,360$ ); “dragerschapsscreening naar mucoviscidose zal leiden tot minder investeringen in onderzoek naar nieuwere behandelingen voor deze aandoening” (personen met mucoviscidose 21,3%, ouders 39,1%,  $p=0,142$ ); “het doel van dragerschapsscreening zou moeten zijn om alle geboortes van kinderen met mucoviscidose te voorkomen” (personen met mucoviscidose 51,1%, ouders 67,2%  $p=0,120$ ); “wanneer beide partners drager zijn, zal dit leiden tot spanningen binnen het koppel, wegens de moeilijke beslissingen die dan genomen moeten worden” (personen met mucoviscidose 46,8%, ouders 35,9%,  $p=0,339$ ); “dragerschapsscreening zal leiden tot grotere ongerustheid bij mensen die zwanger willen worden” (personen met mucoviscidose 19,1%, ouders 29,7%,  $p=0,403$ ). De meningen van de onderzoekspopulatie omtrent de stellingen die bevraagd werden in het onderdeel van de vragenlijst “dragerschapsonderzoek naar mucoviscidose voor een zwangerschap” worden weergegeven in grafiek 1. 80,9% van de personen met mucoviscidose (38/47) en 85,9% van de ouders (55/64) vinden dat België dragerschapsscreening vóór de zwangerschap zou moeten aanbieden aan iedereen die een zwangerschap wenst. In de totale onderzoekspopulatie is dus 83,8% voorstander van het invoeren van preconceptuele dragerschapsscreening in België, terwijl 9,0% tegenstander is. Tussen de personen met mucoviscidose en de ouders kan er geen significant verschil gevonden worden (tweezijdige Fisher’s exact test  $p=1,000$ ). 79,7% van de ouders vindt de voordelen van dragerschapsscreening groter dan de nadelen. Vergelijkbaar vindt ook 78,7% van de personen met mucoviscidose de voordelen groter dan de nadelen. In de totale onderzoekspopulatie vindt 6% de voordelen niet groter dan de nadelen.

### **6.3.3.2 *Het aanbieden van dragerschapsscreening***

93,6% van de personen met mucoviscidose (44/47) en 92,2% van de ouders (59/64, 2 missings) vindt dat iedereen die een dragerschapstest voor mucoviscidose aangeboden krijgt, zelf zou moeten kunnen beslissen of ze zich laten testen. 1 ouder en 1 patiënt antwoordden op deze vraag “noch eens, noch oneens”. Er kan door middel van een Chi-kwadraattest geen significant verschil aangetoond worden tussen de houding van de personen met mucoviscidose en de ouders. Omtrent de stelling of het weigeren van een dragerschapstest voor mucoviscidose onverantwoord ouderschap is, zijn 48,4% van de ouders (31/64, 2 missings) het oneens tot helemaal oneens, terwijl 17,2% van de ouders (11/64, 2 missings) het

eens zijn met deze vraag. 31,3% van de ouders (20/64, 2 missings) antwoordden noch eens noch oneens te zijn. Gelijklopende cijfers worden gevonden bij de personen met mucoviscidose: 57,5% personen met mucoviscidose (27/47) verklaren oneens tot helemaal oneens te zijn, 25,5% (12/47) noch eens, noch oneens en 17,0% (8/47) van de personen zijn het eens tot helemaal eens.

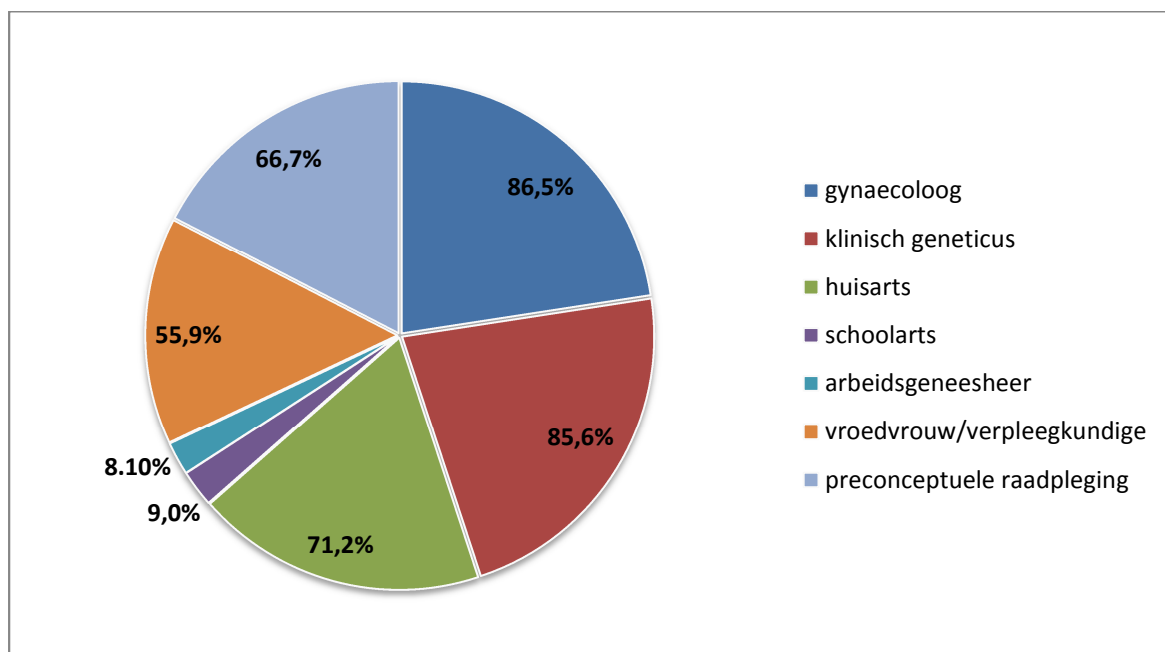


**Grafiek 2: Attitude van de onderzoekspopulatie ten opzichte van wie dragerschapsscreening aangeboden zou moeten krijgen**

Uit bovenstaande resultaten (grafiek 2) blijkt dat 87,2% van de personen met mucoviscidose (41/47, 1 missing) en 82,9% van de ouders (53/64, 2 missings) vindt dat alle koppels die een zwangerschap plannen een dragerschapstest voor mucoviscidose aangeboden zouden moeten krijgen. Gelijklopend vindt 78,7% van de personen met mucoviscidose (37/47) en 65,6% van de ouders (42/64, 3 missings) dat iedereen die zwanger is een dragerschapstest aangeboden zou moeten krijgen. Amper 23,4% van de personen (11/47) en 28,1% van de ouders (18/64, 2 missings) vinden daarentegen dat dragerschapsonderzoek aangeboden zou moeten worden aan iedereen die in het laatste jaar secundair onderwijs zit. 27,7% van de personen (13/47) en 29,7% van de ouders (19/64, 2 missings) vulden deze vraag niet in of antwoordden met “noch

eens, noch oneens”. De meerderheid was echter wel van mening dat elke pasgeborene getest zou moeten worden op dragerschap voor mucoviscidose, respectievelijk 57,4% van de personen met mucoviscidose (27/47) en 67,2% van de ouders (43/64, 2 missings). Er kon een significant verschil opgemerkt worden tussen het percentage respondenten dat dragerschapsscreening zou aanbieden aan alle koppels die een zwangerschap plannen en het percentage dat dit zou aanbieden aan alle zwangeren (tweezijdige Fisher’s exact test  $p < 0,001$ ).

In de resultaten kan door middel van een Chi-kwadraattest geen significant verschil gevonden worden in de mening van personen met mucoviscidose en de ouders omtrent de vraag wie exact dragerschapsonderzoek zou moeten aanbieden. 86,5%, 85,6% en 71,2% van onze onderzoekspopulatie vindt respectievelijk de gynaecoloog, de klinisch geneticus en de huisarts het meest geschikt om dragerschapsonderzoek aan te bieden. Daarentegen worden een aantal zorgverleners duidelijk minder geschikt of helemaal niet geschikt bevonden. 71,2% vindt de schoolarts minder geschikt of helemaal niet geschikt. 9% vindt deze wel geschikt tot zeer geschikt. Ook de arbeidsgeneesheer wordt door 69,4% minder geschikt of helemaal niet geschikt bevonden, terwijl slechts 8,1% deze geschikt tot zeer geschikt vindt. Over de stelling dat de vroedvrouw/verpleegkundige voor deze taak aangesteld kan worden zijn de meningen verdeeld: 55,9% vindt hen geschikt tot zeer geschikt, terwijl 18,0% hen minder geschikt of helemaal niet geschikt vindt. Tot slot vindt 66,7% een preconceptuele raadpleging geschikt tot zeer geschikt, 3,6% vindt deze minder geschikt of helemaal niet geschikt. 17,1% vindt deze noch geschikt, noch ongeschikt.



**Figuur 2:** Attitude van de onderzoekspopulatie ten opzichte van wie dragerschapsscreening zou moeten aanbieden



#### **6.3.4 Houding ten opzichte van prenatale diagnostiek**

57,5% van de personen met mucoviscidose (27/47, 8 missings) en 59,4% van de ouders (38/64, 1 missing) vinden prenatale diagnostiek en abortus voor zichzelf aanvaardbaar. 17,0% van de personen (8/47, 8 missings) en 23,4% van de ouders (15/64, 1 missing) vinden prenatale diagnostiek voor zichzelf onaanvaardbaar en 8,5% personen met mucoviscidose (4/47, 8 missings) en 15,6% van de ouders (10/64, 1 missing) heeft hierover geen idee. Er kan door middel van een Chi-kwadraattest geen significant verschil gevonden worden tussen de verschillende leeftijdsgroepen. Echter, 61,7% van de personen (29/47, 7 missings) en 78,1% van de ouders (50/64, 1 missing) vinden prenatale diagnostiek voor iemand anders wel aanvaardbaar. Binnen deze groep van respondenten die prenatale diagnostiek voor iemand anders aanvaardbaar vinden, zijn er 10,6% van de personen (5/47, 7 missings) en 6,3% van de ouders (4/64, 1 missing) die prenatale diagnose niet aanvaardbaar vinden voor zichzelf, 12,8% van de personen (6/47, 7 missings) en 14,1% van de ouders (9/64, 1 missing) heeft hierover geen mening. Tussen beide geslachten kan er door middel van een Chi-kwadraattest geen significant verschil in mening gevonden worden.

In de totale onderzoekspopulatie kan er door middel van een Fisher's exact test (44% van de cellen in de tabel bevat een waarde minder dan 5) een significant verschil ( $p < 0.001$ ) gevonden worden tussen de houding ten opzichte van prenatale diagnostiek en zwangerschapsafbreking voor zichzelf en voor iemand anders. 55,9% van de personen met mucoviscidose en hun ouders (62/111, 9 missings) vinden zowel prenatale diagnostiek voor zichzelf als voor iemand anders aanvaardbaar. 9,0% (10/111, 9 missings) van de respondenten vinden dit niet aanvaardbaar voor zichzelf, maar wel voor iemand anders. 7,2% (8/111, 9 missings) van de respondenten vinden prenatale diagnostiek zowel voor zichzelf als voor iemand anders onaanvaardbaar. Er kan door middel van een Chi-kwadraattest geen significant verschil aangetoond worden tussen de personen met mucoviscidose en hun ouders, noch tussen mannen en vrouwen.

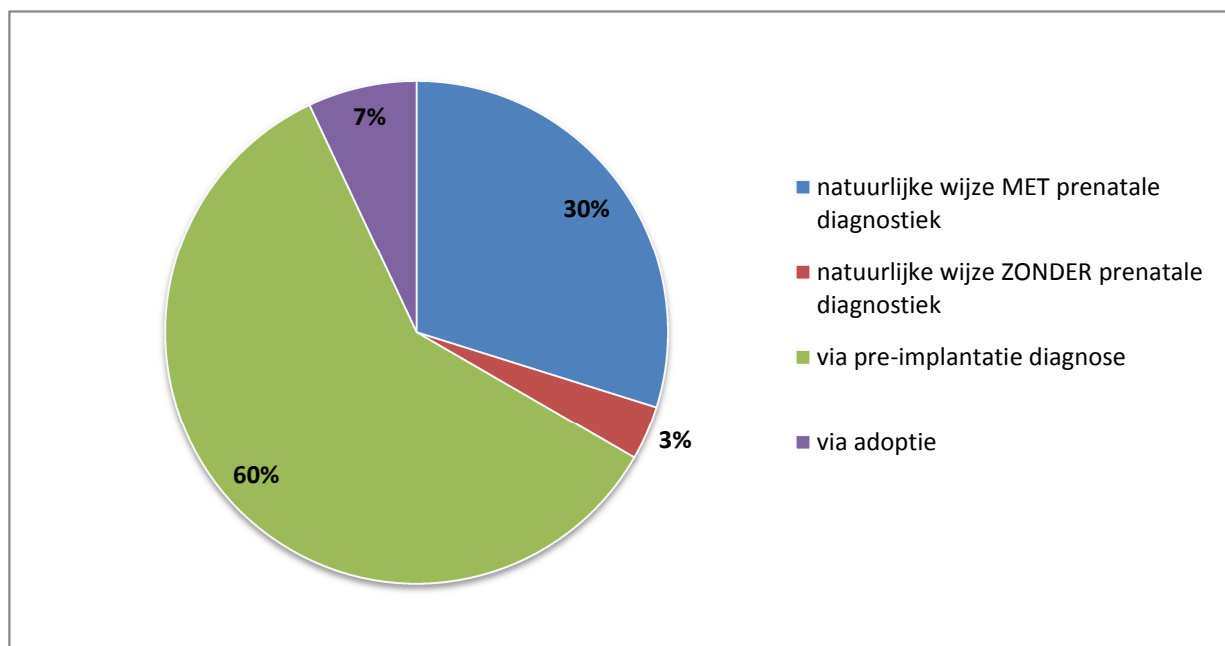
#### **6.3.5 Houding ten opzichte van volgende zwangerschappen**

Aan de hand van tabel 6 worden een aantal gegevens met betrekking tot de attitude van personen met mucoviscidose en hun ouders ten opzichte van volgende zwangerschappen weergegeven.

**Tabel 6: Voorkeur reproductie van personen met mucoviscidose en hun ouders ten opzichte van volgende zwangerschappen (n=57).**

	Natuurlijke wijze met prenatale diagnostiek	Natuurlijke wijze zonder prenatale diagnostiek	Pre-implantatie diagnostiek	Adoptie	Ei-of zaadcel-donatie
<b>Personen met mucoviscidose</b>	17	2	18	2	0
<b>Ouders</b>	0	0	16	2	0
<b>Totaal</b>	<b>17</b>	<b>2</b>	<b>34</b>	<b>4</b>	<b>0</b>

57 van de 111 respondenten (51,4%) uit onze onderzoekspopulatie (39 personen met mucoviscidose en 18 ouders) geven aan dat zij nog een kinderwens hebben. 17 onder hen zou kiezen voor een natuurlijke zwangerschap met prenatale diagnostiek. 2 respondenten zouden op een natuurlijke wijze zwanger willen worden, maar verkiezen prenatale diagnostiek niet te gebruiken. 34 respondenten zouden gebruik maken van een pre-implantatie diagnose en 4 respondenten overwegen een adoptie. Aan de hand van deze gegevens kan onderstaand cirkeldiagram opgemaakt worden, waaruit af te leiden valt dat het merendeel van de respondenten uit de onderzoekspopulatie die nog een zwangerschap wenst, zou kiezen voor pre-implantatie diagnostiek bij een volgende zwangerschap.



**Figuur 3: Reproductieve keuzes van personen met mucoviscidose en hun ouders in een volgende zwangerschap**

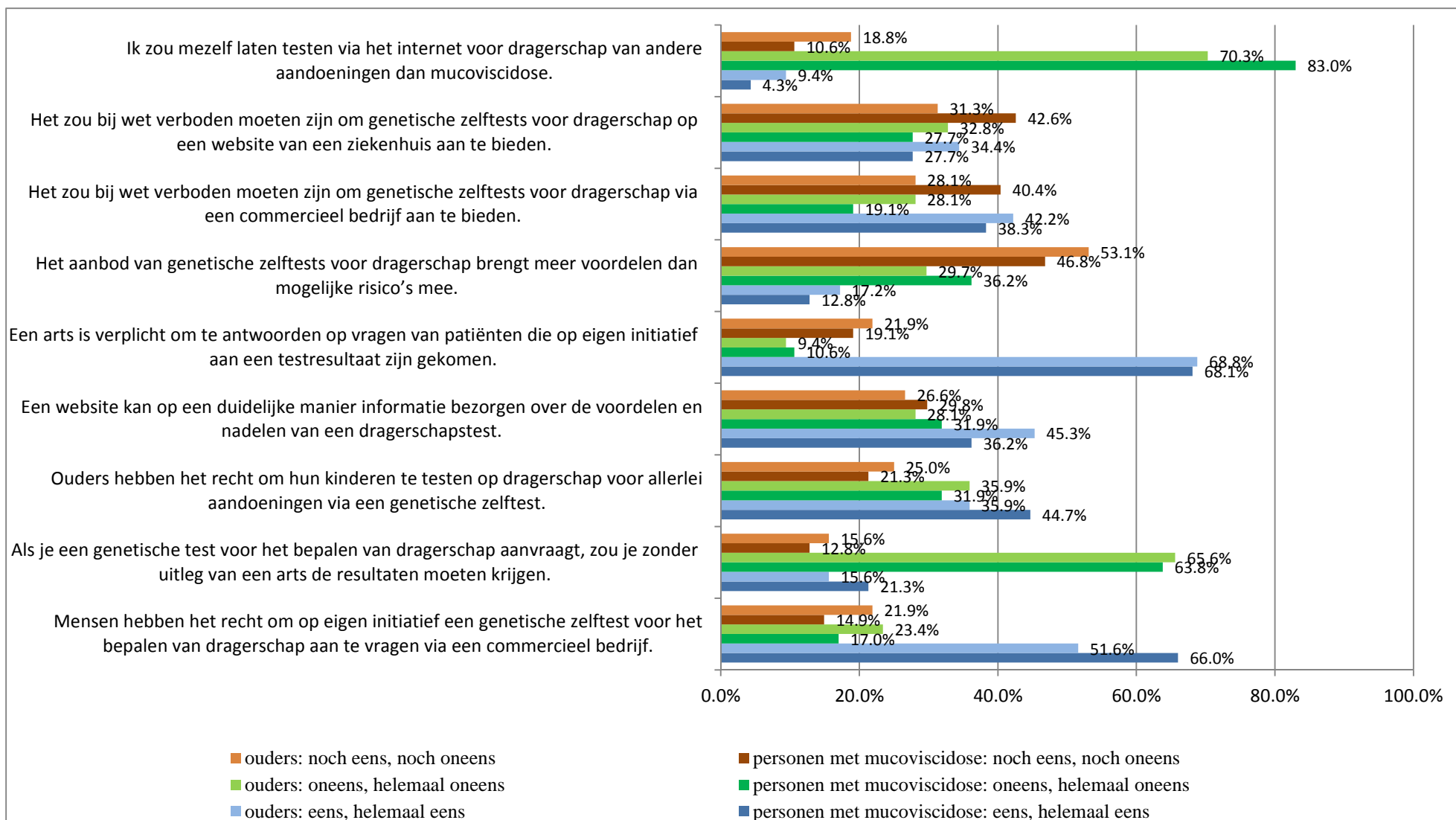
### 6.3.6 Direct-to-consumertesting (DTC-testing).

In de onderzoekspopulatie heeft 78,3% van de personen met mucoviscidose en 87,1% van de ouders nog nooit gehoord over genetische zelftesten voor dragerschapstatus via het internet. 21,7% van de personen met mucoviscidose en 12,9% van de ouders heeft hier wel al over gehoord. Er kan door middel van een Chi-kwadraattest geen significant verschil gevonden worden tussen de kennis over genetische zelftesten en de verschillende leeftijdsgroepen of geslachten. Er kan niet aangetoond worden dat respondenten die reeds gehoord hebben van genetische zelftesten en vertrouwd zijn met het begrip, er eerder voorstander van zijn om mensen het recht te geven op eigen initiatief een genetische zelftest aan te vragen via een commercieel bedrijf ( $r_s=0,149$ ).

57,7% van de totale onderzoekspopulatie (64/111, 3 missings) vindt dat mensen het recht hebben om op eigen initiatief een genetische zelftest aan te vragen bij een commercieel bedrijf. Binnen deze groep zijn 36 respondenten (57,1%) het oneens met het feit dat men zonder uitleg van een arts de resultaten kan verkrijgen. 15 respondenten (23,8%) vinden dat dit wel moet kunnen, 12 respondenten (19,0%) antwoordden met “noch eens, noch oneens” en 1 respondent vulde deze laatste vraag niet in.

Er kan door middel van een Chi-kwadraattest geen significant verschil aangetoond worden tussen mannen en vrouwen aangaande het feit of ze zich eerder zouden laten testen via het internet voor andere aandoeningen dan mucoviscidose.

In de totale onderzoekspopulatie kan er een verband (Chi-kwadraattest  $p<0.001$ ,  $r_s=0,402$ ) aangetoond worden tussen de respondenten die vinden dat men het recht heeft om op eigen initiatief een genetische zelftest voor het bepalen van dragerschap aan te vragen via een commercieel bedrijf en het recht om de eigen kinderen te testen op allerlei aandoeningen via een genetische zelftest. Tussen de personen met mucoviscidose en de ouders kan er hieromtrent geen significant verschil aangetoond worden.



Grafiek 3: Attitude van de onderzoekspopulatie ten opzichte van dragerschapsonderzoek via het internet

## 6.4 Onderzoekshypotheses

In deze studie werd onderzocht of er een verband bestaat tussen verschillende factoren en het al dan niet voorstander zijn van dragerschapsonderzoek. Er kan geen verband gevonden worden tussen al dan niet voorstander zijn en opleiding ( $r_s = -0,047$ ) of actief gelovig ( $r_s = 0,087$ ) zijn. Eveneens kan er geen verband aangetoond worden tussen het al dan niet correct beantwoorden van de kennisvragen en meer voorstander zijn van een dragerschapsonderzoek voor mucoviscidose ( $r_s = -0,083$ ). Er kan niet onderzocht worden of respondenten die mucoviscidose als ernstiger ervaren, eerder voorstander zijn van preconceptuele dragerschapsscreening, gezien de gehele onderzoekspopulatie unaniem op deze stelling geantwoord heeft het eens tot helemaal eens te zijn en een correlatiecoëfficiënt hiervoor dus niet berekend kan worden. Dit kon wel onderzocht worden voor de invloed van mucoviscidose op het dagelijkse leven ( $r_s = -0,092$ ), de financiële last van mucoviscidose ( $r_s < 0,001$ ) en de mening omtrent de stelling of een persoon met mucoviscidose een kwaliteitsvol leven kan leiden ( $r_s = 0,133$ ). Echter, voor geen enkele van deze stellingen kon door middel van de Spearman correlatiecoëfficiënt een verband aangetoond worden.

Ook voor het al dan niet aanvaarden van prenatale diagnose werden de beïnvloedende factoren onderzocht. Hier kan om dezelfde reden als bij preconceptueel onderzoek niet onderzocht worden of respondenten die mucoviscidose als ernstiger ervaren, sneller geneigd zijn prenatale diagnose bij zichzelf te laten uitvoeren of te aanvaarden bij iemand anders. Gezien de hele onderzoekspopulatie unaniem op deze stelling geantwoord heeft het eens tot helemaal eens te zijn. Er kan geen verband aangetoond worden tussen het al dan niet aanvaarden van prenatale diagnostiek voor zichzelf of voor iemand anders en opleiding ( $r_s = -0,103$ ), actief geloof ( $r_s = 0,145$ ), de invloed van mucoviscidose op het dagelijkse leven ( $r_s = 0,003$ ), de financiële last van mucoviscidose ( $r_s = 0,093$ ) en de mening omtrent de stelling of een persoon met mucoviscidose een kwaliteitsvol leven kan leiden ( $r_s = -0,078$ ).

Tabel 7: Voorstander dragerschapsscreening ten opzichte van prenatale diagnose aanvaardbaar voor zichzelf.

		personen die prenatale diagnose aanvaardbaar vinden voor zichzelf			
		Geen idee	Ja	Neen	Totaal
<b>Voorstander onderzoek</b>	Ja	13	61	20	<b>94</b>
	Neen	0	3	1	<b>4</b>
<b>Totaal</b>		<b>13</b>	<b>64</b>	<b>21</b>	<b>98</b>

Er kan eveneens geen verband aangetoond worden tussen aanvaardbaarheid van prenatale diagnostiek voor zichzelf en voorstander zijn van dragerschapsonderzoek ( $r_s=0,057$ ). 58,6% van onze totale onderzoekspopulatie (65/111, 9 missings) vindt prenatale diagnostiek voor zichzelf aanvaardbaar. Daarentegen is 92,8% (103/111, 4 missings) voorstander van een dragerschapsonderzoek. In de groep die prenatale diagnose voor zichzelf aanvaardbaar vindt, zijn er 3 respondenten die geen voorstander zijn van dragerschapsonderzoek. Omgekeerd zijn er 20 respondenten die voorstander zijn van dragerschapsonderzoek, maar prenatale diagnostiek niet aanvaardbaar vinden voor zichzelf.

Tabel 8: Testen voor aan andere aandoeningen dan mucoviscidose via de reguliere gezondheidszorg versus testen via het internet voor andere aandoeningen dan mucoviscidose.

			Zelftest via internet <sup>a</sup>			
			(Helemaal) eens	(Helemaal) oneens	Noch Eens, Noch oneens	Totaal
<b>Ouders</b>	<b>Via reguliere gezondheidszorg</b>	(helemaal) eens	6	20	7	<b>33</b>
		(helemaal) oneens	0	12	1	<b>13</b>
		Noch eens/oneens	0	13	4	<b>17</b>
	<b>Totaal</b>		<b>6</b>	<b>45</b>	<b>12</b>	<b>63</b>
<b>Patiënten</b>	<b>Via reguliere gezondheidszorg</b>	(helemaal) eens	1	21	3	<b>25</b>
		(helemaal) oneens	0	7	0	<b>7</b>
		Noch eens/oneens	0	9	2	<b>11</b>
	<i>Missings</i>		1	2	0	<b>3</b>
<b>Totaal</b>		<b>2</b>	<b>39</b>	<b>5</b>	<b>46</b>	

<sup>a</sup> 1 missing bij de ouders en 1 missing bij personen met mucoviscidose.

Tenslotte werd er naar een verband gezocht tussen het feit of respondenten die zichzelf prenataal zouden laten testen via de reguliere gezondheidszorg, dit ook zouden doen via het internet ( $r_s = -0,023$ ). 9,4% van de ouders (6/64, 1 missing) en 2,1% van de personen met mucoviscidose (1/47, 1 missing) die zichzelf vóór de zwangerschap zouden laten testen voor andere aandoeningen dan mucoviscidose, zouden zich eveneens laten testen via het internet voor andere aandoeningen dan mucoviscidose. 31,3% van de ouders (20/64, 1 missing) en 44,7% van de personen (21/47, 1 missing) zouden zich daarentegen wel laten testen voor andere aandoeningen dan mucoviscidose, maar zouden dit niet laten doen via het internet. 12 van de 64 ouders (18,8%) en 7 van de 46 (15,2%) personen met mucoviscidose wensen zich niet te laten testen voor andere aandoeningen dan mucoviscidose, noch via de reguliere gezondheidszorg, noch via het internet. Er kan door middel van een Chi-kwadraattest geen verschil gevonden worden tussen de mening van de personen met mucoviscidose en de ouders.

# 7 Discussie

## 7.1 Onderzoekspopulatie

In de onderzoekspopulatie van deze studie valt als eerste op dat in de groep van de ouders van personen met mucoviscidose meer vrouwen de vragenlijst ingevuld hebben dan mannen, respectievelijk 50 vrouwen ten opzichte van 14 mannen. Dit terwijl de vragenlijst niet specifiek gericht was aan moeders. Bovendien zijn de vrouwen beduidend jonger dan de mannen, met een respectievelijk gemiddelde van 37 ten opzichte van 41 jaar. Dit zou kunnen verklaard worden door het feit dat kleine kinderen in het ziekenhuis mogelijks meer begeleid worden door hun moeder dan door hun vader. In tegenstelling tot de ouders is er de bij personen met mucoviscidose geen groot verschil tussen het aantal mannen en vrouwen die de vragenlijst invulden (26 mannen ten opzichte van 21 vrouwen).

Wanneer we de onderzoekspopulatie verder bekijken, blijkt dat 50% van de ouders (32/64) hoger opgeleid is (hoge school of universitair diploma). In vergelijking met het algemeen opleidingsniveau in België ligt dit percentage hoger dan het gemiddelde. In België was in 2012 namelijk 30,1% van de populatie ouder dan 25 jaar hoger opgeleid<sup>83</sup>. Bij personen met mucoviscidose kunnen er hieromtrent geen conclusies getrokken worden aangezien zij vaak hun opleiding nog niet hebben afgerond. In het onderzoek van Chen and Goodson<sup>54</sup> werd aangetoond dat in de algemene populatie personen met een hoger opleidingsniveau eerder geneigd zijn om dragerschapsscreening voor mucoviscidose te aanvaarden. Uit deze studie blijkt dat dit bij personen met mucoviscidose en hun ouders niet het geval is.

Wanneer gekeken wordt naar het kennisniveau van de onderzoekspopulatie, kan opgemerkt worden dat de kennisvragen correcter beantwoord werden door de ouders dan door de personen met mucoviscidose. Waar 73,4% van de ouders beide kennisvragen correct beantwoordde, was dit slechts voor 44,7% van de personen met mucoviscidose het geval. Dat de kennisvraag omtrent de kans op overerving door de personen met mucoviscidose zeer frequent foutief werd beantwoord, is mogelijks te wijten aan het feit dat deze vraag door de personen met mucoviscidose verkeerd geïnterpreteerd werd en zij deze vraag op zichzelf hebben toegepast in plaats van de vraag in het kader van de algemene bevolking toe te passen. De kans dat een patiënt met mucoviscidose en een drager samen een kind met mucoviscidose hebben is namelijk 1 op 2, wat verschillend is van de kans dat 2 dragers een kindje met mucoviscidose hebben (kans van 1 op 4). De andere kennisvraag werd echter ook frequent foutief beantwoord, wat een opmerkelijk resultaat is, gezien onze onderzoekspopulatie



regelmatig opgevolgd wordt en verondersteld wordt een goede counseling te hebben gekregen. Uit het onderzoek van Clayton *et al.*<sup>55</sup> bleek dat personen uit de algemene populatie met voorkennis omtrent mucoviscidose eerder geneigd waren om dragerschapsscreening te aanvaarden. Uit ons onderzoek blijkt dat dit bij personen met mucoviscidose en hun ouders niet het geval is. Bij dit resultaat moet echter rekening gehouden worden met het feit dat in ons onderzoek slechts twee basiskennisvragen gesteld werden. Bovendien was ook het grootste deel van de respondenten voorstander van een dragerschapsscreening waardoor het moeilijk is een verband aan te tonen.

## 7.2 Onderzoeksresultaten

Wanneer gekeken wordt naar de invloed van mucoviscidose op het dagelijkse leven van personen met mucoviscidose en hun ouders, kan een significant verschil gevonden worden tussen de mening van personen met mucoviscidose en ouders van personen met mucoviscidose betreffende het financiële aspect. 80,9% van de personen met mucoviscidose ten opzichte van 62,5% van de ouders vindt dat mucoviscidose zware financiële gevolgen heeft wegens de aanzienlijke medische kosten. Personen met mucoviscidose schatten de kosten dus hoger in dan de ouders. Dit kan mogelijks verklaard worden door het feit dat ouders uit ervaring financiële aspecten beter kunnen inschatten.

Eerder in deze masterproef werden de verschillende studies besproken die betrekking hebben op de attitude van personen met mucoviscidose en hun ouders ten opzichte van dragerschapsscreening. Uit deze studies bleek dat in een aantal andere landen personen met mucoviscidose en hun ouders positief stonden tegenover dragerschapsscreening. Als voornaamste reden hiervoor wordt de ernst van de ziekte aangehaald<sup>34,35,57</sup>. Dat mucoviscidose als een ernstige ziekte ervaren wordt, kan bevestigd worden aan de hand van onze studieresultaten, waaruit blijkt dat de volledige onderzoekspopulatie mucoviscidose een ernstige aandoening vindt. Wanneer we de resultaten uit Australië en onze studieresultaten vergelijken, valt op dat de houding van onze onderzoekspopulatie ten opzichte van dragerschapsscreening nog meer uitgesproken is. 95,7% van de personen met mucoviscidose en 90,6% van de ouders zijn namelijk voorstander van een dragerschapsonderzoek, ten opzichte van respectievelijk 90% en 85% in de Australische studie<sup>47</sup>. Om een vergelijking te kunnen maken met de studie van Henneman *et al.* wordt het antwoord op de vraag “alle koppels die een zwangerschap plannen zouden een dragerschapstest voor mucoviscidose aangeboden moeten krijgen” bekeken. In de Nederlandse studie beantwoordde 19% van zowel de personen met mucoviscidose en de ouders deze vraag met “akkoord”<sup>57</sup>, terwijl in onze studie 87,2% van de personen met

mucoviscidose en 82,9% van de ouders hier positief tegenover stond. Aangezien de vraagstelling vergelijkbaar was, kan er toch een verschil in attitude opgemerkt worden tussen beide onderzoekspopulaties.

Zoals eerder vermeld zijn 95,7% van de personen met mucoviscidose en 90,6% van de ouders voorstander van preconceptueel dragerschapsonderzoek. Opmerkelijk is dat er een lager percentage voorstander is van volgende stelling: “ik vind dat België dragerschapsscreening vóór de zwangerschap zou moeten aanbieden aan iedereen die een zwangerschap wenst”. Op deze vraag antwoordde 80,9% van de personen met mucoviscidose en 85,9% van de ouders met “eens tot helemaal eens”. Dit verschil zou mogelijks kunnen verklaard worden door het feit dat bij de stelling omtrent het aanbieden van dragerschapsscreening in België de onderzoekspopulatie de keuzemogelijkheid “noch eens, noch oneens” had, in tegenstelling tot de eerste stelling waar dit geen keuzemogelijkheid was. In vergelijking met het aantal personen die het oneens zijn met het feit dat preconceptuele dragerschapsscreening in België aangeboden zou moeten worden, zijn er 7 van de 64 ouders die vinden dat dit niet in België zou moeten aangeboden worden, terwijl slechts 2 van de 64 ouders geen voorstander zijn van preconceptueel dragerschapsonderzoek. Bij de personen met mucoviscidose blijken 3 personen het oneens te zijn met het aanbieden van dragerschapsscreening in België, terwijl slechts 2 personen geen voorstander zijn van preconceptuele screening. 1 van de 46 personen met mucoviscidose en 5 van de 64 ouders zijn aldus voorstander van preconceptueel dragerschapsonderzoek, maar tegen de invoering van dragerschapsscreening in België.

Vervolgens kan er in deze studie geen verschil aangetoond worden tussen mannen en vrouwen in verband met het al dan niet aanvaarden van preconceptueel dragerschapsonderzoek. Dit in tegenstelling tot het onderzoek van Chen *et al.*<sup>54</sup> waaruit bleek dat vrouwen uit de algemene populatie eerder geneigd zijn om screening te accepteren in vergelijking met mannen. Mogelijks is dit resultaat te verklaren door het feit dat bijna alle respondenten voorstander zijn van dragerschapsonderzoek.

In deze masterproef werden een aantal voor- en nadelen van dragerschapsscreening opgelijst. Aan de hand van de onderzoeksresultaten werd getracht deze voor- en nadelen te staven. Opvallend in onze studie is dat hoewel 95,7% van de personen met mucoviscidose voorstander is van dragerschapsonderzoek, slechts 78,7% de voordelen van dragerschapsscreening groter vindt dan de nadelen. Bij de ouders worden gelijkaardige cijfers gevonden: 90,6% is voorstander, slechts 79,7% vindt de voordelen groter dan de nadelen. Een aantal

respondenten vinden de voordelen aldus niet groter dan de nadelen, maar zijn toch voorstander van preconceptueel dragerschapsonderzoek. Mogelijke voordelen van preconceptuele dragerschapsscreening, aangehaald door de onderzoekspopulatie, zijn de volgende: koppels kunnen geïnformeerd worden over de kans op erfelijke ziekten bij het nageslacht (personen met mucoviscidose: 95,7%; ouders: 92,2% eens tot helemaal eens) en geboortes van kinderen met mucoviscidose zouden voorkomen kunnen worden (personen met mucoviscidose: 51,1%; ouders: 67,2% eens tot helemaal eens). Uit het onderzoek van Poppelaars *et al.*<sup>34</sup> en Maxwell *et al.*<sup>47</sup> zou dragerschapsscreening volgens de onderzoekspopulatie het leven van mensen met mucoviscidose niet minderwaardig laten lijken. Gelijkaardige resultaten werden in onze studie gevonden: 74,5% van de personen met mucoviscidose en 65,6% van de ouders waren het hiermee eens tot helemaal eens. Slechts een beperkt aantal respondenten, namelijk 8,5% van de personen en 17,2% van de ouders was evenmin van mening dat weten dat men drager is, van invloed zal zijn bij de selectie van een partner. Dit gegeven is vergelijkbaar met resultaten uit de studies van Gordon *et al.*<sup>48</sup> en Watson *et al.*<sup>49</sup>.

Wanneer vervolgens getracht wordt de mogelijke negatieve gevolgen van dragerschapsscreening in beeld te brengen, kan hieromtrent geen eenduidige attitude bij de onderzoekspopulatie bemerkt worden. In het Europese consensusdocument<sup>20</sup> werd gesproken over mogelijke moeilijkheden bij het verkrijgen van een verzekering. Uit navraag bij onze onderzoekspopulatie bleken de meningen hieromtrent zeer verdeeld. Tot 38,3% van de personen met mucoviscidose en 43,8% van de ouders bleek hierover geen mening te hebben. De onderzoekspopulatie had eveneens geen eenduidige attitude omtrent de stelling: “drageschapsscreening zou kunnen leiden tot spanningen binnen het koppel wegens de moeilijke beslissingen”. 25,5% van de personen met mucoviscidose en 37,5% van de ouders waren het hiermee oneens en respectievelijk 46,8% en 35,9% waren het hiermee eens. Gelijkaardige resultaten werden gevonden bij de stelling omtrent de ongerustheid die een dragerschapsscreening zou kunnen veroorzaken bij mensen die zwanger willen worden en het toegenomen aantal zwangerschapsafbrekingen. Voorgaande stellingen zijn allemaal hypothesen die zeer persoonsgebonden zijn en dit kan mogelijks verklaren waarom deze vragen op een dergelijke uiteenlopende manier beantwoord werden. In een studie van Watson *et al.*<sup>41</sup> waren 2% (4 ouders van kinderen met mucoviscidose) geen voorstander van dragerschapsscreening, omdat zij van mening waren dat het geld dat gebruikt zou worden om screening te ondersteunen, de investeringen in onderzoek naar nieuwere behandelingen voor

mucoviscidose zou doen dalen. Uit onze studieresultaten bleek dat 21,3% van de personen met mucoviscidose en 39,1% van de ouders zich met deze stelling akkoord verklaarde.

Eerder in de literatuurstudie werd reeds de mogelijkheid van preconceptuele en prenatale screening besproken. In deze studie werden ook andere momenten onderzocht waarop dragerschapsscreening aangeboden zou kunnen worden. Het merendeel van onze onderzoekspopulatie, namelijk 87,2% van de personen met mucoviscidose en 82,9% van de ouders, vindt dat dragerschapsscreening aangeboden moet worden aan alle koppels die een zwangerschap plannen. 78,7% van de personen met mucoviscidose en 65,6% van de ouders vindt dat deze screening eveneens aangeboden moet worden aan iedereen die zwanger is. Onze onderzoekspopulatie is dus zowel voorstander van preconceptuele als van prenatale screening, met een voorkeur voor preconceptuele screening. Prenatale screening impliceert dat de ouders ook open staan voor prenatale diagnose. Immers, wanneer blijkt uit de prenatale screening dat beide ouders drager zijn, is prenatale diagnose de enige resterende optie. Opmerkelijk hierbij is dat slechts 61,7% van de personen met mucoviscidose prenatale diagnostiek voor iemand anders aanvaardbaar vindt, wat beduidend lager, doch niet significant verschillend is ten opzichte van de 78,7% van de personen met mucoviscidose die voorstander is van prenatale screening naar dragerschap. Bij de ouders werd dit verschil in percentage niet geobserveerd, daar 78,1% van de ouders prenatale diagnostiek voor iemand anders wel aanvaardbaar vindt. Als derde optie werd voorgesteld om alle pasgeborenen te testen op dragerschap. Hier was 57,4% van de personen met mucoviscidose en 67,2% van de ouders voorstander van. Dit is een opvallend resultaat, aangezien het wel degelijk gaat om een dragerschapsonderzoek. Het spreekt voor zich dat wanneer een pasgeborene getest wordt, dit geen persoonlijke beslissing, maar een beslissing van de ouders is. Dit zou in tegenstrijd zijn met de in de literatuur beschreven voorwaarden voor dragerschapsscreening, en meer bepaald de vereiste dat dragerschapsscreening een autonome beslissing is. Als vierde optie werd voorgesteld om dragerschapsscreening in het laatste jaar humaniora aan te bieden. Slechts 23,4% van de personen met mucoviscidose en 28,1% van de ouders vonden dit een aanvaardbare optie, terwijl respectievelijk 48,9% en 42,2% hier negatief tegenover staat.

De vraag over wie de meest geschikte persoon is om dragerschapsscreening aan te bieden kwam in weinig andere studies aan bod. In een studie van Poppelaars *et al.*<sup>34</sup> wordt door een aantal zorgverstrekkers wel voorgesteld om 16-jarigen te laten testen door de schoolarts. Onze onderzoekspopulatie deelt deze mening echter niet en vindt de schoolarts de op één na minst geschikte persoon om dragerschapsscreening aan te bieden. Dit kan verklaard worden door

het feit dat de onderzoekspopulatie geen voorstander is van het aanbieden van dragerschapsscreening in het laatste jaar humaniora. Onze onderzoekspopulatie vindt dat de gynaecoloog en de klinisch geneticus de meest geschikte personen zijn om preconceptuele screening aan te bieden, gevolgd door de huisarts op de derde plaats. De preconceptuele raadpleging, welke eveneens wordt voorgesteld in de studie van Poppelaars *et al.*<sup>34</sup>, komt op de vierde plaats.

Vervolgens werden de attitude en beïnvloedende factoren betreffende prenatale diagnostiek onderzocht. In de studie van Henneman *et al.*<sup>58</sup> werd een verband gevonden tussen de sterkte van geloof en de intentie om gebruik te maken van prenatale diagnostiek. Dit verband kan in deze studie echter niet aangetoond worden. Dit kan verklaard worden door het feit dat 66% van de onderzoekspopulatie niet actief gelovig is. Daarenboven toonde Henneman *et al.* een significante associatie aan tussen de overweging om een zwangerschap af te breken enerzijds en volgende eigenschappen anderzijds: het ontbreken van een religieuze geloofsovertuiging, de invloed van mucoviscidose op de dagelijkse activiteiten en de ernst van de mucoviscidose. Net als in het onderzoek van Maxwell *et al.*<sup>47</sup> kon ook in onze studieresultaten voor deze eigenschappen geen verband aangetoond worden. Dit is mogelijks te wijten aan het feit dat in onze onderzoekspopulatie het eerder aangehaalde percentage van personen met mucoviscidose en ouders die positief staan tegenover dragerschapsscreening, beduidend hoger ligt.

In de Australische studie van Maxwell *et al.* had 29% van de respondenten een verschillende mening ten opzichte van prenatale screening enerzijds en preconceptuele screening anderzijds<sup>47</sup>. Deze stelling kan in dit onderzoek bevestigd worden, daar een significant verschil kon opgemerkt worden tussen het percentage respondenten dat dragerschapsscreening zou aanbieden aan alle koppels die een zwangerschap plannen en het percentage dat dit zou aanbieden aan alle zwangere vrouwen (tweezijdige Fisher's exact test  $p < 0,001$ ).

Met betrekking tot de reproductieve keuze van koppels die nog een kindwens hebben, zou in de studies van Henneman *et al.*<sup>57</sup>, Sawyer *et al.*<sup>67</sup> en Watson *et al.*<sup>60</sup> respectievelijk 76%, 82% en 74% bij een volgende zwangerschap gebruik maken van prenatale diagnose. Uit onze resultaten blijkt echter dat slechts 29,8% van de respondenten voor een natuurlijke zwangerschap met prenatale diagnose zou kiezen. Daarentegen verkiest 59,6% van de respondenten pre-implantatie diagnostiek bij een volgende zwangerschap. Het vermelden waard is dat geen enkele ouder van een kind met mucoviscidose nog voor een natuurlijke zwangerschap zonder prenatale diagnose zou kiezen.

In de literatuur staat weinig beschreven over de attitude van personen met mucoviscidose en hun ouders ten opzichte van direct-to-consumer testen. Opvallend in de resultaten van onze studie is dat 68,5% van de respondenten van mening is dat een arts verplicht is te antwoorden op vragen van patiënten die op eigen initiatief aan een testresultaat zijn gekomen, terwijl slechts 57,7% van de respondenten vindt dat mensen het recht hebben om op eigen initiatief een genetische zelftest voor het bepalen van dragerschap aan te vragen via een commercieel bedrijf. Hoewel dus niet iedereen vindt dat een persoon het recht heeft om op eigen initiatief via een commercieel bedrijf een dragerschapstest aan te vragen, vindt de meerderheid toch dat een arts altijd verplicht is om te counsellen over dit resultaat. Wat ook opvalt is dat hoewel 57,7% van de totale onderzoekspopulatie positief staat tegenover direct-to-consumer testing, slechts 15,3% vindt dat een genetische zelftest voor dragerschap meer voordelen dan mogelijke risico's met zich meebrengt. Bij de interpretatie van deze cijfers is het belangrijk in acht te nemen dat bij de vraag in verband met de voor- en nadelen van genetische zelftest voor dragerschap meer dan 50% van de ouders en personen met mucoviscidose “noch eens, noch oneens” of niet geantwoord heeft op de stelling. Dit kan mogelijk verklaard worden door het feit dat zij niet vertrouwd zijn met dit soort genetische zelftesten en zodoende moeilijk de voordelen en risico's kunnen inschatten. Dit zou eveneens kunnen verklaren waarom 44,7% van de personen met mucoviscidose en 31,3% van de ouders zich wel zouden laten testen voor andere aandoeningen dan mucoviscidose via de reguliere gezondheidszorg, maar dit niet zouden laten doen via het internet. Tenslotte is gebleken dat de meerderheid van de personen met mucoviscidose en hun ouders, net zoals de wetenschappers uit de studie van *van Not*<sup>71</sup> posttest counseling noodzakelijk vindt. Slechts 21,3% van de personen met mucoviscidose en 15,6% van de ouders gaat immers akkoord met het feit dat een testresultaat kan verkregen worden zonder advies van een arts.

### **7.3 Beperkingen van het onderzoek**

In ons onderzoek werden enkel personen met mucoviscidose en hun ouders gecontacteerd die op een opvolgconsult komen in het universitair ziekenhuis van Gent. Personen uit andere mucoviscidosereferentiecentra worden in dit onderzoek dus volledig buiten beschouwing gelaten. Hierdoor is de onderzoekspopulatie in omvang eerder beperkt, waardoor vaak niet aan de voorwaarde van de Chi-kwadraattest voldaan kon worden, en de resultaten van de testen aan kracht verliezen.

Verder blijkt uit de resultaten dat het merendeel van de patiënten hoog opgeleid is. Dit kan verklaard worden door een bias in respons: mogelijk zien voornamelijk hoog opgeleide

mensen het nut van onderzoek in, en zijn ze hierdoor sneller geneigd om de vragenlijsten in te vullen.

#### **7.4 Aanbevelingen voor verder onderzoek**

Uiteraard zal in de toekomst verder onderzoek nodig zijn. Onder meer naar de attitude van andere betrokken partijen, zoals geneesheren, naar de attitude van de overheid betreffende de economische evaluatie van dragerschapsscreening en naar de attitude van de doelgroep, namelijk koppels met een zwangerschapswens, dient ons inziens zeker gepeild te worden.

Bovendien is er ook nood aan bijkomend onderzoek rond de implementatie van dragerschapsscreening. Uit dit onderzoek blijkt immers dat een hoog percentage van de onderzoekspopulatie van mening is dat alle pasgeborenen getest zouden moeten worden. Er heerst op dit moment veel onzekerheid over de gevolgen voor deze doelgroep op lange termijn. Bestaat het risico dat deze personen gestigmatiseerd worden? Zouden zij moeilijker aan een ziekteverzekering geraken? Zou er partnerselectie optreden? Zouden er psychologische problemen kunnen optreden? Om een sluitend antwoord op voornoemde vragen te kunnen bieden, is aanvullend onderzoek naar de gevolgen hiervan, zowel op psychologisch, financieel als relationeel vlak, noodzakelijk.

## 8 Besluit

Reeds jaren heerst er een discussie omtrent de mogelijke voor- en nadelen van een dragerschapsscreening voor mucoviscidose in de algemene bevolking. Deze studie trachtte de attitude van personen met mucoviscidose en hun ouders hieromtrent na te gaan. De belangrijkste onderzoeksvragen waren: “Wat zijn volgens deze onderzoekspopulatie, die een uitgebreide ervaring heeft met mucoviscidose, de mogelijke implicaties die een screening met zich zou meebrengen? Aan wie en door welke personen zou deze screening aangeboden moeten worden?”. Aansluitend werd gepolst naar de attitude omtrent prenataal dragerschapsonderzoek en zwangerschapsafbreking. In een tweede luik van dit onderzoek werd de attitude met betrekking tot direct-to-consumer testing bevraagd: “Vindt de onderzoekspopulatie deze optie aanvaardbaar? Zouden zij dit zelf in overweging nemen?”

Uit de resultaten is gebleken dat 95,7% van de personen met mucoviscidose en 90,6% van de ouders voorstander is van dragerschapsonderzoek naar mucoviscidose in de algemene bevolking. Zij zijn immers van mening dat de voordelen van een dragerschapsscreening groter zijn dan de nadelen. De belangrijkste reden om te kiezen voor een screening is dat koppels geïnformeerd kunnen worden over de kans op een erfelijke ziekte bij hun nageslacht, wat hen zo de mogelijkheid biedt een weloverwogen reproductieve keuze te maken om eventueel een kind met mucoviscidose te voorkomen. De gynaecoloog en de klinisch geneticus worden beschouwd als de meest geschikte personen om deze preconceptuele screening aan te bieden. Volgens de onderzoekspopulatie zou aan iedereen die zwanger is of aan alle koppels die een zwangerschap plannen, screening moeten aangeboden worden. Tegelijkertijd is 90% van de personen met mucoviscidose en 67% van de ouders van mening dat alle pasgeborenen getest zouden moeten worden op dragerschap voor mucoviscidose. Hoewel de meerderheid van onze onderzoekspopulatie prenatale diagnose en zwangerschapsafbreking voor zichzelf of iemand anders aanvaardbaar vindt, zou 60% pre-implantatie diagnostiek verkiezen bij een volgende zwangerschap. Wat betreft DTC-testing, is slechts iets meer dan de helft van alle respondenten voorstander van genetische zelftesten aangeboden door een commercieel bedrijf. Dit concept is nog niet goed gekend, daar zowat 80% van alle respondenten nog nooit eerder gehoord had over genetische zelftesten voor dragerschapstatus aangeboden via het internet.



Uit deze studie is gebleken dat personen met mucoviscidose en hun ouders voorstander zijn van dragerschapsscreening naar mucoviscidose in de algemene bevolking, het is dan ook aangewezen om dit standpunt verder te onderzoeken bij enerzijds andere betrokken partijen waaronder gynaecologen en klinische genetici en anderzijds de algemene bevolking. Voorts zou het raadzaam zijn andere aspecten van dragerschapsscreening, waaronder het financiële aspect en de ethische consequenties, te bestuderen om zo tot een algemene conclusie te kunnen komen. Wij hopen dat deze studie hiertoe een aanleiding kon zijn.

## 9 Bibliografie

1. Belgische mucovereniging. MUCO.be [gezien op 15 februari]. URL: <http://muco.be/>
2. Massie J, Petrou V, Forbes R, Curnow L, Ioannou L, Dusart D, et al. Population-based carrier screening for cystic fibrosis in Victoria: the first three years experience. *The Australian & New Zealand journal of obstetrics & gynaecology* 2009 Oct; 49(5):484–9.
3. Watson EK, Mayall E, Chapple J, Dalziel M, Harrington K, Williams C, et al. Screening for carriers of cystic fibrosis through primary health care services. *BMJ (Clinical research ed.)* 1991 Aug; 303(6801):504–7.
4. Lobo J, Rojas-Balcazar JM, Noone PG. Recent advances in cystic fibrosis. *Clinics in chest medicine* 2012 Jun; 33(2):307–28.
5. Massie J, Forbes R, Dusart D, Bankier A, Delatycki MB. Community-wide screening for cystic fibrosis carriers could replace newborn screening for the diagnosis of cystic fibrosis. *Journal of paediatrics and child health* 2007 Nov; 43(11):721–3.
6. Massie J, Curnow L, Gaffney L, Carlin J, Francis I. Declining prevalence of cystic fibrosis since the introduction of newborn screening. *Archives of disease in childhood* 2010 Jul; 95(7):531–3.
7. ACOG Committee Opinion No. 486: Update on carrier screening for cystic fibrosis. *Obstetrics and gynecology* 2011 Apr; 117(4):1028–31.
8. De Boeck K. *Mucoviscidose een handboek voor zorgverleners, ouders en patiënten*. Leuven: ACCO; 1999.
9. Cuppens H, Cassiman J-J. CFTR mutations and polymorphisms in male infertility. *International journal of andrology* 2004 Oct; 27(5):251–6.
10. Chen H, Ruan YC, Xu WM, Chen J, Chan HC. Regulation of male fertility by CFTR and implications in male infertility. *Human reproduction update* 2012 Nov 1; 18(6):703–13.
11. European Centers of Reference Network for Cystic Fibrosis. Ecorn-cf [gezien op 11 november 2012]. URL: <http://ecorn-cf.eu/>
12. Zweettest UZ Leuven [gezien op 12 december 2012]. URL: <http://www.uzleuven.be/node/12426>
13. Southern KW, Munck A, Pollitt R, Travert G, Zanolla L, Dankert-Roelse J, et al. A survey of newborn screening for cystic fibrosis in Europe. *Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society* 2007 Jan; 6(1):57–65.
14. Ranieri E, Lewis BD, Gerace RL, Ryall RG, Morris CP, Nelson PV, et al. Neonatal screening for cystic fibrosis using immunoreactive trypsinogen and direct gene analysis: four years' experience. *BMJ* 1994 Jun; 308(6942):1469–72.

15. Proesmans M, Cuppens H, Vincent MF, Palem A, De Boeck K, Dierickx K, Nys H, Neyt M, Vinck I, Lebecque P. Is Neonatale Screening op Mucoviscidose in aangewezen België? Health Technologie Assessment (HTA). Brussel: Federaal Kenniscentrum voor de Gezondheidszorg (KCE). 2010. KCereports 132A. D/2010/10.273/4
16. McKay KO. Cystic fibrosis: benefits and clinical outcome. *Journal of inherited metabolic disease* 2007 Aug; 30(4):544–55.
17. Ernst MM, Johnson MC, Stark LJ. Developmental and psychosocial issues in cystic fibrosis. *Child and adolescent psychiatric clinics of North America* 2010 Apr; 19(2):263–83.
18. Elborn JS, Shale DJ, Britton JR. Cystic fibrosis: current survival and population estimates to the year 2000. *Thorax* 1991 Dec; 46(12):881–5.
19. Dijk FN, McKay K, Barzi F, Gaskin KJ, Fitzgerald DA. Improved survival in cystic fibrosis patients diagnosed by newborn screening compared to a historical cohort from the same centre. *Archives of disease in childhood* 2011 Dec; 96(12):1118–23.
20. Castellani C, Macek M, Cassiman J-J, Duff A, Massie J, ten Kate LP, et al. Benchmarks for cystic fibrosis carrier screening: a European consensus document. *Journal of cystic fibrosis : official journal of the European Cystic Fibrosis Society* 2010 May; 9(3):165–78.
21. Grody WW, Cutting GR, Klinger KW, Richards CS, Watson MS, Desnick RJ. Laboratory standards and guidelines for population-based cystic fibrosis carrier screening. *Genetics in Medicine* 2001 Apr; 3(2):149–54.
22. Wald NJ. Couple screening for cystic fibrosis. *The Lancet* 1991 Nov; 338(8778):1318–9.
23. UK. The family cascade screening programme for cystic fibrosis. (3880213):1–11.
24. Roberts T, Schwarz MJ, Kerr-Liddell R, Hinks JL, Super M. Cascade carrier-testing in cystic fibrosis. *Paediatric Respiratory Reviews* 2003 Dec; 4(4):293–8.
25. Modra LJ, Massie RJ, Delatycki MB. Ethical considerations in choosing a model for population-based cystic fibrosis carrier screening. *The Medical journal of Australia* 2010 Aug; 193(3):157–60.
26. McClaren BJ, Delatycki MB, Collins V, Metcalfe SA, Aitken M. “It is not in my world”: an exploration of attitudes and influences associated with cystic fibrosis carrier screening. *European journal of human genetics EJHG* 2008;16(4):435–44.
27. Honnor M, Zubrick SR, Walpole I, Bower C, Goldblatt J. Population screening for cystic fibrosis in Western Australia: community response. *American journal of medical genetics* 2000 Jul; 93(3):198–204.

28. Lindner M, Loeber JG, Rigter T, Rupp K. Evaluation of population newborn screening practices for rare disorders in Member States of the European Union ” Short Executive Summary of the Report on the practices of newborn screening for rare disorders implemented in Member States of the European . 2011;399755(2009):1–31.
29. Watson MS, Cutting GR, Desnick RJ, Driscoll DA, Klinger K, Mennuti M, et al. Cystic fibrosis population carrier screening: 2004 revision of American College of Medical Genetics mutation panel. *Genetics in medicine official journal of the American College of Medical Genetics* 2004;6(5):387–91.
30. ACOG Committee Opinion. Number 325, December 2005. Update on carrier screening for cystic fibrosis. *Obstetrics and gynecology* 2005 Dec; 106(6):1465–8.
31. Gezondheidsraad. Preconceptiezorg: voor een goed begin. Den Haag: Gezondheidsraad; 2007. p. publicatienr. 2007/19.
32. Human Genetics Commission. Increasing options , informing choice: A report on preconception genetic testing and screening . 2011 April.
33. Warren E, Anderson R, Proos AL, Burnett LB, Barlow-Stewart K, Hall J. Cost-effectiveness of a school-based Tay-Sachs and cystic fibrosis genetic carrier screening program. *Genetics in Medicine* 2005 Sep; 7(7):484–94.
34. Poppelaars FAM, van der Wal G, Braspenning JCC, Cornel MC, Henneman L, Langendam MW, et al. Possibilities and barriers in the implementation of a preconceptional screening programme for cystic fibrosis carriers: a focus group study. *Public health* 2003 Nov ; 117(6):396–403.
35. Ioannou L, Massie J, Collins V, McClaren B, Delatycki MB. Population-based genetic screening for cystic fibrosis: attitudes and outcomes. *Public health genomics* 2010 Jan; 13(7-8):449–56.
36. Godard B, ten Kate L, Evers-Kiebooms G, Aymé S. Population genetic screening programmes: principles, techniques, practices, and policies. *European journal of human genetics: EJHG* 2003 Dec; 11 Suppl 2:S49–87.
37. Population genetic screening programmes: technical, social and ethical issues. *European journal of human genetics: EJHG* 2003 Dec; 11 Suppl 2:S5–7.
38. Montgomery J, Wittwer CT, Kent JO, Zhou L. Scanning the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene using high-resolution DNA melting analysis. *Clinical chemistry* 2007 Nov 1; 53(11):1891–8.
39. Dequeker E, Stuhmann M, Morris MA, Casals T, Castellani C, Claustres M, et al. Best practice guidelines for molecular genetic diagnosis of cystic fibrosis and CFTR-related disorders--updated European recommendations. *European journal of human genetics: EJHG* 2009 Jan; 17(1):51–65.

40. Modra LJ, Massie RJ, Delatycki MB. Ethical considerations in choosing a model for population-based cystic fibrosis carrier screening. *The Medical journal of Australia* 2010 Aug; 193(3):157–60.
41. Watson EK, Maynall ES, Lamb J, Chapple J, Williamson R. Psychological and social consequences of community carrier screening programme for cystic fibrosis. *The Lancet* 1992 Jul; 340(8813):217–20.
42. Bekker H, Denniss G, Modell M, Bobrow M, Marteau T. The impact of population based screening for carriers of cystic fibrosis. *Journal of medical genetics*. 1994 May;31(5):364–8.
43. Axworthy D, Marteau TM, Brock DJH, Bobrow M. Psychological impact of population-based carrier testing for cystic fibrosis: 3-year follow-up. *The Lancet*. 1996 May;347(9013):1443–6.
44. Weijers-Poppelaars FAM, Wildhagen MF, Henneman L, Cornel MC, Kate LPT. Preconception cystic fibrosis carrier screening: costs and consequences. *Genetic testing* 2005 Jan; 9(2):158–66.
45. Verheij JB, Hilderink HB, Verzijl JG, Wildhagen MF, Habbema JD, ten Kate LP. [Preconception screening of parents and carrier state of cystic fibrosis in the Netherlands: expenses and savings]. *Nederlands tijdschrift voor geneeskunde* 1998 Mar; 142(13):706–10.
46. Henneman L, Bramsen I, Van Der Ploeg HM, Ten Kate LP. Preconception cystic fibrosis carrier couple screening: impact, understanding, and satisfaction. *Genetic Testing* 2002;6(3):195–202.
47. Maxwell SJ, Kyne G, Molster C, Barker NM, Ormsby J, O’Leary P. Perceptions of population cystic fibrosis prenatal and preconception carrier screening among individuals with cystic fibrosis and their family members. *Genetic testing and molecular biomarkers* 2011 Mar; 15(3):159–64.
48. Gordon C, Walpole I, Zubrick SR, Bower C. Population screening for cystic fibrosis: knowledge and emotional consequences 18 months later. *American journal of medical genetics. Part A*. 2003 Jul;120A(2):199–208.
49. Watson EK, Williamson R, Chapple J. Attitudes to carrier screening for cystic fibrosis: a survey of health care professionals, relatives of sufferers and other members of the public. *The British journal of general practice: the journal of the Royal College of General Practitioners* 1991 Jun; 41(347):237–40.
50. Press RD. Laboratory standards and guidelines for population-based cystic fibrosis carrier screening. *Molecular diagnosis: a journal devoted to the understanding of human disease through the clinical application of molecular biology* 2001 Sep; 6(3):212–3.

51. Poppelaars FAM, Adèr HJ, Cornel MC, Henneman L, Hermens RPMG, Van Der Wal G, et al. Attitudes of potential providers towards preconceptional cystic fibrosis carrier screening. *Journal of Genetic Counseling* 2004;13(1):31–44.
52. Watson EK. The new genetics and primary care: GPs' views on their role and their educational needs. *Family Practice* 1999 Aug; 16(4):420–5.
53. Poppelaars FAM, Henneman L, Adèr HJ, Cornel MC, Hermens RPMG, Van Der Wal G, et al. Preconceptional cystic fibrosis carrier screening: attitudes and intentions of the target population. *Genetic Testing* 2004; 8(2):80–9.
54. Chen L-S, Goodson P. Factors affecting decisions to accept or decline cystic fibrosis carrier testing/screening: A theory-guided systematic review. *Genetics in Medicine* 2007 Jul; 9(7):442–50.
55. Clayton EW, Hannig VL, Pfothenauer JP, Parker RA, Campbell PW, Phillips JA. Lack of interest by nonpregnant couples in population-based cystic fibrosis carrier screening. *American journal of human genetics* 1996 Mar; 58(3):617–27.
56. Levenkron JC, Loader S, Rowley PT. Carrier screening for cystic fibrosis: test acceptance and one year follow-up. *American journal of medical genetics*. 1997 Dec; 73(4):378–86.
57. Henneman L, Bramsen I, Van Os TA, Reuling IE, Heyerman HG, van der Laag J, et al. Attitudes towards reproductive issues and carrier testing among adult patients and parents of children with cystic fibrosis (CF). *Prenatal diagnosis* 2001 Jan;21(1):1–9.
58. Henneman L, Kooij L, Bouman K, ten Kate LP. Personal experiences of cystic fibrosis (CF) carrier couples prospectively identified in CF families. *American journal of medical genetics* 2002 Jul; 110(4):324–31.
59. Conway SP, Allenby K, Pond MN. Patient and parental attitudes toward genetic screening and its implications at an adult cystic fibrosis centre. *Clinical genetics* 1994 Jun; 45(6):308–12.
60. Watson EK, Marchant J, Bush A, Williamson B. Attitudes towards prenatal diagnosis and carrier screening for cystic fibrosis among the parents of patients in a paediatric cystic fibrosis clinic. *Journal of medical genetics* 1992 Jul; 29(7):490–1.
61. Denayer L, Evers-Kiebooms G, De Boeck K, Van den Berghe H. Reproductive decision making of aunts and uncles of a child with cystic fibrosis: genetic risk perception and attitudes toward carrier identification and prenatal diagnosis. *American journal of medical genetics* 1992 Sep; 44(1):104–11.
62. Faden RR, Tambor ES, Chase GA, Geller G, Hofman KJ, Holtzman NA. Attitudes of physicians and genetics professionals toward cystic fibrosis carrier screening. *American journal of medical genetics* 1994 Mar; 50(1):1–11.

63. Baars MJH, Henneman L, ten Kate LP. Preconceptional cystic fibrosis carrier screening: opinions of general practitioners, gynecologists, and pediatricians in the Netherlands. *Genetic testing*. 2004 Jan; 8(4):431–6.
64. Myring J, Beckett W, Jassi R, Roberts T, Sayers R, Scotcher D, et al. Shock, adjust, decide: reproductive decision making in cystic fibrosis (CF) carrier couples--a qualitative study. *Journal of genetic counseling* 2011 Aug; 20(4):404–17.
65. Denayer L, Welkenhuysen M, Evers-Kiebooms G, Cassiman JJ, Van den Berghe H. Risk perception after CF carrier testing and impact of the test result on reproductive decision making. *American journal of medical genetics* 1997 Apr; 69(4):422–8.
66. De Braekeleer M. Reproductive attitudes of couples having a child with cystic fibrosis in Saguenay–Lac-Saint-Jean (Quebec, Canada). *Annales de Génétique* 2000 Jun; 43(2):93–7.
67. Sawyer SM, Cerritelli B, Carter LS, Cooke M, Glazner JA, Massie J. Changing their minds with time: a comparison of hypothetical and actual reproductive behaviors in parents of children with cystic fibrosis. *Pediatrics* 2006 Sep; 118(3):649–56.
68. Evers-Kiebooms G, Denayer L, Van den Berghe H. A child with cystic fibrosis: II. Subsequent family planning decisions, reproduction and use of prenatal diagnosis. *Clinical genetics* 1990 Mar; 37(3):207–15.
69. Polnay JC. Parental attitudes: antenatal diagnosis of cystic fibrosis. *Archives of Disease in Childhood* 2002 Oct; 87(4):284–6.
70. Borry P, Henneman L, Lakeman P, ten Kate LP, Cornel MC, Howard HC. Preconceptional genetic carrier testing and the commercial offer directly-to-consumers. *Human reproduction (Oxford, England)* 2011 May; 26(5):972–7.
71. van Not AM. The evaluation of various online offers of cystic fibrosis carrier screening. 2012:62.
72. VUmc dragerschapsscreening mucoviscidose [gezien op 16 februari 2013]. URL: [http://www.vumc.nl/afdelingen/cf-dragerschapstest/aanvragen\\_test/](http://www.vumc.nl/afdelingen/cf-dragerschapstest/aanvragen_test/)
73. Levitt DM. Let the consumer decide? The regulation of commercial genetic testing. *Journal of medical ethics* 2001 Dec; 27(6):398–403.
74. Superior Health Council. publication of the superior health council No . 8714. 2012.
75. Stark AP, Lang CW, Ross LF. A pilot study to evaluate knowledge and attitudes of Illinois pediatricians toward newborn screening for sickle cell disease and cystic fibrosis. *American journal of perinatology* 2011 Mar; 28(3):169–76.
76. Dommering CJ, Garvelink MM, Moll AC, van Dijk J, Imhof SM, Meijers-Heijboer H, et al. Reproductive behavior of individuals with increased risk of having a child with retinoblastoma. *Clinical genetics* 2012 Mar; 81(3):216–23.

77. Fanos JH, Johnson JP. Perception of carrier status by cystic fibrosis siblings. *American journal of human genetics* 1995 Aug; 57(2):431–8.
78. Denayer L, Evers-Kiebooms G, Van den Berghe H. A child with cystic fibrosis: I. Parental knowledge about the genetic transmission of CF and about DNA-diagnostic procedures. *Clinical genetics* 1990 ; 37(3):198–206.
79. Jedlicka-Köhler I, Götz M, Eichler I. Utilization of prenatal diagnosis for cystic fibrosis over the past seven years. *Pediatrics*. 1994 Jul; 94(1):13–6.
80. Hietala M, Hakonen A, Aro AR, Niemelä P, Peltonen L, Aula P. Attitudes toward genetic testing among the general population and relatives of patients with a severe genetic disease: a survey from Finland. *American journal of human genetics* 1995 Jun; 56(6):1493–500.
81. Green JM. Principles and practicalities of carrier screening: attitudes of recent parents. *Journal of medical genetics* 1992 May; 29(5):313–9.
82. Skinner D, Sparkman KL, Bailey DB. Screening for Fragile X Syndrome: parent attitudes and perspectives. *Genetics in medicine: official journal of the American College of Medical Genetics* 2003 Jan; 5(5):378–84.
83. Eurostat home page [gezien op 20 maart 2013]. URL: <http://epp.eurostat.ec.europa.eu/portal/page/portal/eurostat/home/>



# 10 Bijlagen

## 10.1 Bijlage 1: Maxwell et al.: stellingen rond prenatale en preconceptuele dragerschapsscreening naar mucoviscidose

<i>Statements</i>	<i>Proportion who agree<sup>a</sup> (95% CI)</i>	
	<i>Family (n=122)</i>	<i>Person with CF (n=27)</i>
<i>Population-wide preconception CF carrier screening...</i>		
Provides couples with choice	95 (89, 98)	93 (75, 99)
Should be offered in Western Australia	95 (89, 98)	93 (75, 99)
Should be made available for all couples planning a pregnancy	93 (87, 97)	93 (75, 99)
Is something I personally support	90 (83, 94)	85 (67, 95)
Will have many benefits	89 (82, 93)	82 (63, 92)
Will lessen suffering associated with CF	66 (58, 74) <sup>b</sup>	52 (34, 69) <sup>b</sup>
Will not take important resources away from CF services	63 (54, 71) <sup>b</sup>	41 (25, 59) <sup>b</sup>
Will reduce the motivation to find a cure and/or improve treatments for CF	16 (10, 23)	33 (19, 52)
Will lead to discrimination of people with CF	8 (4, 15)	19 (8, 37)
Will not improve people's lives <sup>b</sup>	8 (4, 15)	11 (3, 29)
Will de-value the lives of people with CF	7 (4, 14)	15 (5, 33) <sup>b</sup>
Will do more harm than good	5 (2, 11)	4 (<0.001, 20) <sup>b</sup>
Is morally unacceptable	7 (2, 13)	4 (<0.001, 20)
Interferes with nature in a bad way	6 (3, 12)	4 (<0.001, 20)
<i>Population-wide prenatal CF carrier screening...</i>		
Provides couples with choice	93 (87, 97)	85 (67, 95)
Should be offered in Western Australia	88 (81, 93)	82 (63, 92)
Should be made available for all pregnant couples	84 (76, 89)	82 (63, 92)
Is something I personally support	81 (73, 87)	70 (51, 84)
Will have many benefits	80 (71, 86)	63 (44, 79) <sup>b</sup>
Will lessen suffering associated with CF	59 (50, 67) <sup>b</sup>	59 (41, 76) <sup>b</sup>
Will not take important resources away from CF services	60 (51, 68) <sup>b</sup>	48 (31, 66) <sup>b</sup>
Will reduce the motivation to find a cure and/or improve treatments for CF	21 (14, 29)	41 (25, 59)
Will lead to discrimination of people with CF	9 (5, 16) <sup>b</sup>	22 (10, 41)

Will not improve people's lives	13 (8, 20) <sup>b</sup>	19 (8, 37)
Will de-value the lives of people with CF	12 (7, 19)	30 (16, 49)
Will do more harm than good	8 (4, 15)	22 (10, 41)
Is morally unacceptable	8 (4, 15)	11 (3, 29) <sup>b</sup>
Interferes with nature in a bad way	10 (6, 17)	15 (5, 33)

<sup>a</sup>The category “agree” includes both “agree” and “strongly agree.” The remaining responses included “neither agree nor disagree,” “disagree,” “strongly disagree,” “don't know,” and “prefer not to answer.”

<sup>b</sup>15% or more of participants chose “neither agree nor disagree,” “don't know,” or prefer not to answer.”

**Tabel 1: Stellingen rond prenatale en preconceptuele dragerschapsscreening naar mucoviscidose.** Overgenomen uit: *Perceptions of population cystic fibrosis prenatal and preconception carrier screening among individuals with cystic fibrosis and their family members.* Genetic testing and molecular biomarkers 2011 Mar ;15(3):159–64. Bekomen op 15 oktober 2012

## 10.2 Bijlage 2: goedkeuring ethisch comité

Afz: Commissie voor Medische Ethiek

Labo Metabole aandoeningen/Medische Genetica  
Kliniekgebouw 5 - 1ste Verdieping  
Dr. Sandra JANSSENS  
ALHIER

COMMISSIE VOOR MEDISCHE  
ETHIEK

**Voorzitter:**  
Prof. Dr. D. Matthys  
**Secretaris:**  
Prof. Dr. K. Vandewoude

<b>CONTACT</b> Secretariaat	<b>TELEFOON</b> +32 (0)9 332 56 13 +32 (0)9 332 59 25	<b>FAX</b> +32 (0)9 332 49 62	<b>E-MAIL</b> ethisch.comite@ugent.be
<b>UW KENMERK</b>	<b>ONS KENMERK</b> 2012/393	<b>DATUM</b> 10-jul-12	<b>KOPIE</b> Zie "CC"

### BETREFT

Advies voor monocentrische studie met als titel:  
Onderzoek naar de mening van ouders van kinderen met mucoviscidose en van personen met mucoviscidose ten opzichte van dragerschapsonderzoek vóór de zwangerschap in de algemene bevolking - Scriptie Carmen

**Belgisch Registratienummer: B670201214478**

- \* Adviesaanvraagformulier dd. 30/05/2012 (volledig ontvangen dd. 08/06/2012)
- \* Begeleidende brief dd. 6/06/2012
- \* Vragenlijsten: ouders van kinderen met mucoviscidose
- \* Diverse: Preliminaire goedkeuring doctoraatsonderzoek PA 2012/005 dd. 25/01/2012
- \* CV: Prof. Dr. P. Borry
- \* Adviesaanvraagformulier dd. 6/06/2012 (document E)
- \* Antwoord onderzoekers dd. 4/7/12 (mail) op opm. EC dd. 27/6/12
- \* (Patiënten)informatie- en toestemmingsformulier: ouders van kinderen met mucoviscidose
- \* (Patiënten)informatie- en toestemmingsformulier: personen met mucoviscidose
- \* Vragenlijsten: personen met mucoviscidose

### Advies werd gevraagd door:

Dr. S. JANSSENS ; Hoofdonderzoeker

**BOVENVERMELDE DOCUMENTEN WERDEN DOOR HET ETHISCH COMITÉ BEOORDEELD.  
ER WERD EEN POSITIEF ADVIES GEGEVEN OVER DIT PROTOCOL OP 10/07/2012. INDIEN DE STUDIE NIET WORDT OPGESTART  
VOOR 10/07/2013, VERVALT HET ADVIES EN MOET HET PROJECT TERUG INGEDIEND WORDEN.**

**Vooraleer het onderzoek te starten dient contact te worden genomen met het Trial Bureau (09/332 05 00).**

**THE ABOVE MENTIONED DOCUMENTS HAVE BEEN REVIEWED BY THE ETHICS COMMITTEE.  
A POSITIVE ADVICE WAS GIVEN FOR THIS PROTOCOL ON 10/07/2012. IN CASE THIS STUDY IS NOT STARTED BY 10/07/2013, THIS  
ADVICE WILL BE NO LONGER VALID AND THE PROJECT MUST BE RESUBMITTED.  
Before initiating the study, please contact the Trial Bureau (09/332 05 00).**

**DIT ADVIES WORDT OPGENOMEN IN HET VERSLAG VAN DE VERGADERING VAN HET ETHISCH COMITE VAN 17/07/2012**

**THIS ADVICE WILL APPEAR IN THE PROCEEDINGS OF THE MEETING OF THE ETHICS COMMITTEE OF 17/07/2012**

Universitair Ziekenhuis Gent  
De Pintelaan 185,B- 9000 Gent  
www.uzgent.be

Veerle De Rouck  
09/332 22 66  
veerle.derouck@uzgent.be

./.

## 10.3 Bijlage 3: Begeleidende brief



### Informatieformulier voor de deelnemers aan de studie

#### Titel van de studie

Onderzoek naar de attitudes van patiënten met mucoviscidose en ouders van mucopatiënten ten opzichte van preconceptueel dragerschapsonderzoek voor mucoviscidose.

#### Doel en beschrijving van de studie

Preconceptueel dragerschapsonderzoek of dragerschapsonderzoek bij koppels met kinderwens kan een voordeel bieden voor toekomstige ouders. Op deze wijze kunnen koppels geïdentificeerd worden waarbij beide partners drager zijn van een genetische aandoening zoals mucoviscidose. Met deze gegevens kunnen koppels geïnformeerde reproductieve beslissingen nemen voor de zwangerschap. Koppels kunnen hierbij kiezen voor prenataal onderzoek al dan niet gevolgd door afbreking bij een aangetaste foetus, maar ook opteren voor andere reproductieve mogelijkheden zoals preïmplantatie genetische diagnose, adoptie en gameetdonatie. Met deze bevraging zal getracht worden een beter inzicht te verwerven naar de wenselijkheid van een nationaal screeningsprogramma voor mucoviscidose in België. Met de bevraging zal geïnformeerd worden naar de houding ten opzichte van reproductieve aspecten en preconceptueel dragerschapsonderzoek.

#### Deelnemers aan de studie

Tijdens het gewone bezoek van u of uw kind aan het ziekenhuis, zal u gevraagd worden door de muco- verpleegkundige een vragenlijst in te vullen, die peilt naar uw houding ten opzichte van preconceptueel dragerschapsonderzoek voor mucoviscidose en reproductiemogelijkheden. Deze bevraging zal ongeveer 15 tot 20 minuten duren. Het invullen van deze vragenlijst zal geen impact hebben op de behandeling van u of uw kind. Er hoeven geen extra diagnostische of controleprocedures doorlopen te worden.

#### Risico's en voordelen

Op zich zijn er geen risico's verbonden aan deze studie. Sommige vragen kunnen mogelijks gevoelig liggen, zijn misschien moeilijk te beantwoorden of kunnen onaangename gevoelens oproepen. U bent niet verplicht deze vragen te beantwoorden. Indien u dit wenst of indien u met vragen zit ingevolge deze bevraging kan u hiervoor terecht bij uw toezienend arts of de verantwoordelijke arts voor deze studie (zie contactpersonen). Deelname aan deze studie levert niet onmiddellijk voordelen op voor u of uw kind. Met de informatie die deze studie oplevert, kan echter een beter inzicht worden verkregen naar de wenselijkheid van dragerschapsscreening voor mucoviscidose op bevolkingsniveau.

#### Kosten en vergoedingen

Er zijn voor de deelnemer geen extra kosten verbonden. Er is geen vergoeding voorzien voor de tijd die u besteedt aan het invullen van de vragenlijst.

#### Vertrouwelijkheid

Uw deelname aan deze studie betekent dat u ermee instemt dat de onderzoekers gegevens over u verzamelen en deze gebruiken voor onderzoeksdoeleinden. Deze gegevens zullen enkel voor de

onderzoekers beschikbaar zijn. De antwoorden op de vragenlijsten worden anoniem verwerkt. Na het invullen van de vragenlijst worden toestemmingsformulieren en vragenlijsten van elkaar gescheiden.

#### **Deelname en beëindiging van de studie**

De deelname aan deze studie vindt plaats op vrijwillige basis. U kan weigeren om deel te nemen zonder dat dit op enigerlei wijze een invloed zal hebben op de verdere relatie en/of behandeling met de onderzoeker of de behandelende arts.

#### **Commissie voor Medische Ethiek**

Deze studie werd goedgekeurd door een onafhankelijke Commissie voor Medische Ethiek verbonden aan dit ziekenhuis. Ethische Commissies zijn verantwoordelijk voor de bescherming van mensen die deelnemen aan experimenten in overeenstemming met de wet van 7 mei 2004 inzake experimenten op de menselijke persoon. Deze goedkeuring van de Ethische Commissie mag u in geen geval aanzetten om te beslissen om deel te nemen aan deze studie.

#### **Contactpersonen**

Indien aanvullende informatie gewenst is, kan de deelnemer in de loop van de studie op elk ogenlik contact opnemen met Dr. Sandra Janssens, Centrum Medische Genetica UZ Gent, 09/3326339, [sandra.janssens@ugent.be](mailto:sandra.janssens@ugent.be).

## 10.4 Bijlage 4: Informed consents

### Toestemmingsformulier: personen met mucoviscidose

Titel studie: ‘Onderzoek naar de attitudes van patiënten met mucoviscidose en ouders van mucopatiënten ten opzichte van preconceptioneel dragerschapsonderzoek voor mucoviscidose’

Ik, ondergetekende,.....(naam),

verklaar hierbij vrijwillig mijn deelname te verlenen aan deze studie.

Ik verklaar het document ‘informatieformulier voor deelnemers aan een studie’ ontvangen en gelezen te hebben van pagina 1 tot pagina 2. Ik verklaar tevens voldoende ingelicht te zijn over de aard en doelstellingen van deze studie. Ik verklaar me dan ook akkoord met het gebruik van de gegevens bekomen door deze bevraging voor strikt wetenschappelijk onderzoek.

Mijn identiteit is strikt confidencieel en wordt niet openbaar gemaakt en het beroepsgeheim wordt gerespecteerd.

Naam:

Handtekening:

Datum:

Indien U jonger bent dan 18 jaar:

Naam ouders/voogd:

Handtekening:

Datum:

## **Toestemmingsformulier: ouders van mucopatiënten**

Titel studie: ‘Onderzoek naar de attitudes van patiënten met mucoviscidose en ouders van mucopatiënten ten opzichte van preconceptioneel dragerschapsonderzoek voor mucoviscidose’

Ik, ondergetekende,.....(naam),

verklaar hierbij vrijwillig mijn deelname te verlenen aan deze studie.

Ik verklaar het document ‘informatieformulier voor deelnemers aan een studie’ ontvangen en gelezen te hebben van pagina 1 tot pagina 2. Ik verklaar tevens voldoende ingelicht te zijn over de aard en doelstellingen van deze studie. Ik verklaar me dan ook akkoord met het gebruik van de gegevens bekomen door deze bevraging voor strikt wetenschappelijk onderzoek.

Mijn identiteit is strikt confidentieel en wordt niet openbaar gemaakt en het beroepsgeheim wordt gerespecteerd.

Naam:

Handtekening:

Datum: