

KAN FOETALE NOOD TIJDENS DE ARBEID EN BEVALLING WORDEN VOORSPELD AAN DE HAND VAN DE CEREBROPLACENTAIRE RATIO (CPR): EEN PROSPECTIEVE OBSERVATIONELE STUDIE

Jolien Govaert

Stamnummer: 01207674

Promotor: Prof. dr. Kristien Roelens

Copromotor: dr. Ellen Roets

Masterproef voorgelegd in het kader tot het behalen van de graad Master of Medicine in de Geneeskunde

Academiejaar: 2017 – 2018



Voorwoord

Voor u ligt de masterproef 'Kan foetale nood tijdens de arbeid en bevalling worden voorspeld aan de hand van de cerebroplacentaire ratio (CPR): een prospectieve observationele studie'. Ik heb deze masterproef geschreven in het kader van mijn studie geneeskunde. Ik heb gewerkt aan dit onderzoek en aan het schrijven van deze masterproef gedurende mijn eerste en tweede masterjaar (2016-2018).

Ik zou graag een aantal mensen bedanken die het volbrengen van deze masterproef mogelijk maakten. In eerste instantie mijn promotor, Prof. Dr. Roelens, voor de kans die ik kreeg om mee te werken aan deze prospectieve studie, voor de goede begeleiding en feedback. Verder wil ik ook mijn copromotor, Dr. Ellen Roets alsook Dr. Isabelle Dehaene bedanken voor de feedback die zij telkens gaven na het doorsturen van verschillende versies van deze masterproef. Alsook dank aan Dr. Ann-Sophie Page, waarvoor deze studie kaderde binnen haar afstudeerrichting gynaecologie. Zij zorgde eveneens voor een goede begeleiding gedurende de volledige studie. Tot slot wil ik mijn familie bedanken, in het bijzonder mijn ouders en mijn vriend Guylian, voor de wijze raad en motiverende woorden. Zij hebben mij geholpen deze scriptie tot een goed einde te brengen.

Ik wens u veel leesplezier toe.

Jolien Govaert

Appelterre, december 2017

Inhoudstafel

Abstract	1
DOELSTELLING	1
METHODE	1
RESULTATEN	1
CONCLUSIE	2
Inleiding.....	3
1. ALGEMENE KADERING	3
2. WAT IS CPR?	3
3. PATHOLOGISCHE ZWANGERSCHAPPEN EN INTRA-UTERIENE GROEIRESTRICTIE	8
4. NORMALE ZWANGERSCHAPPEN	12
5. DOELSTELLING	14
Methodologie	15
1. STUDIEPROTOCOL	15
2. STATISTISCHE VERWERKING	17
3. TAAK VAN DE STUDENT	18
4. LITERATUURSTUDIE	19
Resultaten.....	20
Discussie	30
1. BELANGRIJKSTE BEVINDINGEN	30
2. VERGELIJKING MET ANDERE STUDIES	30
3. ZWAKTES EN STERKTES	33
3.1 ZWAKKE PUNTEN.....	33
3.2 STERKE PUNTEN.....	34
4. CONCLUSIE	34
Referentielijst.....	35
Figurenlijst.....	36
Tabellenlijst	37
Bijlagen.....	38
BIJLAGE 1: AANVRAAG TOEGANGSCODE TOT HET EPD	38
BIJLAGE 2: ‘DOCUMENT E’ VOOR DE ETHISCHE COMMISSIE	39
BIJLAGE 3: GOEDKEURING ETHISCHE COMMISSIE	42
BIJLAGE 4: INFORMATIE- EN WAARSCHUWINGSNOTA	43

BIJLAGE 5: INCLUSIEFORMULIER.....	46
BIJLAGE 6: INFORMED CONSENT	47
BIJLAGE 7: BEVESTIGING INDIENEN MASTERPROEF	49

Abstract

DOELSTELLING

Het doel van deze studie is na te gaan of het optreden van foetale nood tijdens de arbeid en bevalling kan voorspeld worden bij vrouwen met ongecompliceerde eenlingzwangerschappen aan de hand van meting van de cerebroplacentaire ratio (CPR). Er is reeds geweten dat bij pathologische zwangerschappen er centralisatie van de bloedstroom naar de hersenen kan optreden tijdens hypoxische omstandigheden, wat leidt tot een daling van de CPR onder 1.

METHODE

Het is een multicentrische prospectieve cohortestudie waarin 400 vrouwen met een ongecompliceerde eenlingzwangerschap worden geïncludeerd. De vrouwen worden serieel opgevolgd tijdens de routinezwangerschapscontroles op 36, 38, 40, 41 en 42 weken zwangerschapsduur met een CPR-meting. Alle vrouwen worden ingedeeld in drie CPR-percentielgroepen: onder 10^e percentiel, tussen 10^e en 90^e percentiel en boven 90^e percentiel. Primaire eindpunten zijn operatief ingrijpen (secundaire sectio of instrumentale verlossing) omwille van vermoeden van foetale nood en een samengestelde neonatale uitkomst (pH van het bloed uit de navelstrengarterie < 7.20 en/of opname op de neonatale intensieve zorgen en/of Apgar score (5') < 7). Secundaire eindpunten zijn afzonderlijke neonatale uitkomsten (pH van het bloed uit de navelstrengarterie, Apgar score na 1 minuut en na 5 minuten, opname op de neonatale intensieve zorgen), modus partus (spontane vaginale partus, sectio om andere reden dan foetale nood, instrumentele verlossing (vacuüm of forceps) om andere reden dan foetale nood) en aanwezigheid van meconiaal vruchtwater.

RESULTATEN

315 vrouwen met een ongecompliceerde eenlingzwangerschap kwamen in aanmerking voor de studie. 32 van hen werden alsnog geëxcludeerd. Dit resulteerde in een

resterende cohorte van 283 zwangere vrouwen. Er was geen significant verschil in maternelle leeftijd, BMI en pariteit tussen de verschillende CPR-groepen onafhankelijk van de zwangerschapsduur. 225 vrouwen zijn spontaan vaginaal bevallen, 29 patiënten (9%) ondergingen een secundaire sectio of instrumentele bevalling omwille van foetale nood en 61 patiënten (20%) wegens een andere indicatie. Noch voor de primaire, noch voor de secundaire eindpunten werd een significant verschil opgemerkt tussen de verschillende CPR-groepen. Ook seriële CPR-metingen konden foetale nood peripartaal niet voorspellen.

CONCLUSIE

We concluderen dat er geen significant verschil is tussen de verschillende CPR-groepen wat betreft secundaire sectio of instrumentele bevalling omwille van foetale nood, een Apgar score < 7 (5'), pH van het bloed uit de navelstrengarterie < 7.20, doorverwijzing naar de neonatale intensieve zorgen, voorkomen van meconiaal vruchtwater, dit zowel op 36 weken, 38 weken als 40 weken. Wij besluiten dat seriële CPR-screening tijdens de routine zwangerschapsfollow-up vanaf 36 weken uitgevoerd bij vrouwen met een ongecompliceerde eenlingzwangerschap voorlopig niet geschikt is als voorspeller van foetale nood tijdens arbeid en bevalling.

1. ALGEMENE KADERING

Onderzoek heeft aangetoond dat aan de hand van de cerebroplacentaire ratio (CPR) foetale nood tijdens de arbeid en bevalling kan voorspeld worden bij vrouwen met gecompliceerde zwangerschappen. Foetale nood is een toestand van de foetus waarbij men permanente beschadiging van het centraal zenuwstelsel of dood op korte termijn kan verwachten (gebaseerd op cardiocografische afwijkingen, ST-analyse afwijkingen, abnormale bloed-pH of combinaties van deze kenmerken). Er is reeds geweten dat bij pathologische zwangerschappen er centralisatie van de bloedstroom naar de hersenen kan optreden tijdens hypoxische omstandigheden, wat leidt tot een daling van de CPR onder 1. Dit fenomeen is voornamelijk terug te vinden bij kinderen met intra-uteriene groeirestrictie ten gevolge van placentaire insufficiëntie. Daar waar voor abnormale, gecompliceerde zwangerschappen al veel onderzoek omtrent het gebruik van de CPR werd verricht, werd dit voor normale zwangerschappen nog niet uitvoerig onderzocht. Deze prospectieve observationele studie onderzoekt of de CPR ook bij ongecompliceerde eenlingzwangerschappen nuttig kan zijn bij het voorspellen van foetale nood tijdens de arbeid en bevalling.

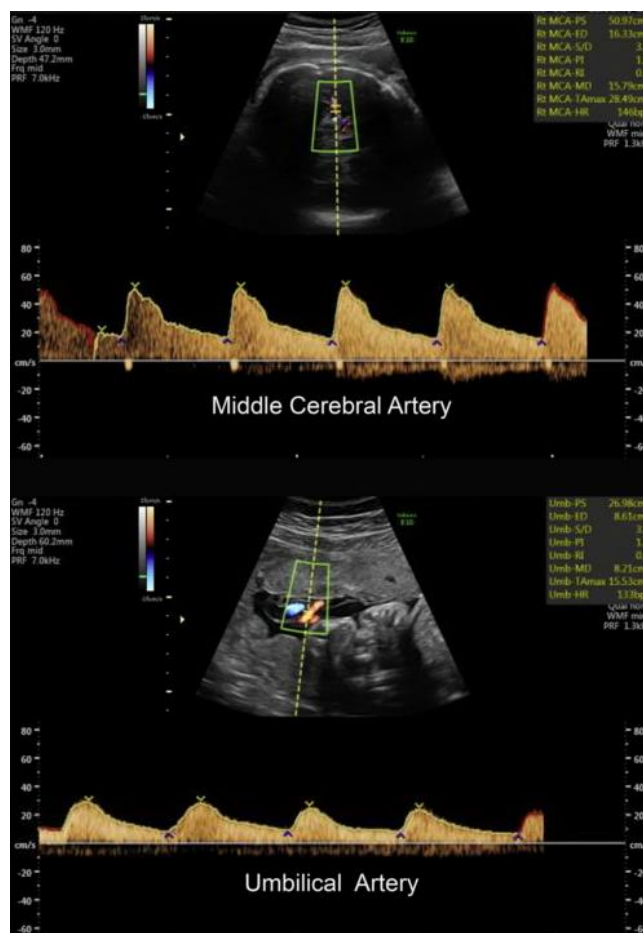
2. WAT IS CPR?

Door middel van dopplermeting kan de snelheid en de richting waarmee bloed zich voortbeweegt, berekend worden. Het is een niet-invasieve methode voor het inschatten van de placentafunctie en foetaal welzijn voor zowel vóór als tijdens de arbeid en bevalling. (1, 2)

De verhouding van enerzijds het verschil tussen de piek-systolische snelheid en de eind-diastolische snelheid en anderzijds de gemiddelde snelheid overheen de tijd (time averaged mean velocity - TAM) wordt de pulsatiliteitsindex (PI) genoemd $(\frac{S-D}{TAM})$. (3) De verhouding van enerzijds het verschil tussen de piek-systolische snelheid en de eind-diastolische snelheid en anderzijds de piek-systolische snelheid $(\frac{S-D}{S})$ wordt de resistentie-index (RI) genoemd. (4, 5) De CPR is de verhouding van de pulsatiliteitsindex van de arteria cerebri media (MCA PI) op de pulsatiliteitsindex van de arteria umbilicalis

(UA PI) (MCA PI/UA PI) of de verhouding van de cerebrale RI op de placentaire RI. (1-9) Figuur 1 is een voorbeeld van dergelijke dopplermeting.

De CPR werd voor het eerst gedefinieerd door Arbeille in 1987 (4) en aangezien de CPR zowel de placentaire status als de foetale respons weerspiegelt, heeft het een hogere sensitiviteit en accuraatheid voor het voorspellen van een ongunstige perinatale uitkomst in vergelijking met de afzonderlijke dopplermetingen van de UA en MCA (Tabel 1). (6, 10-15)



Figuur 1: Dopplermeting MCA en UA

Bron: The importance of the cerebroplacental ratio in the evaluation of fetal well-being in SGA and AGA fetuses

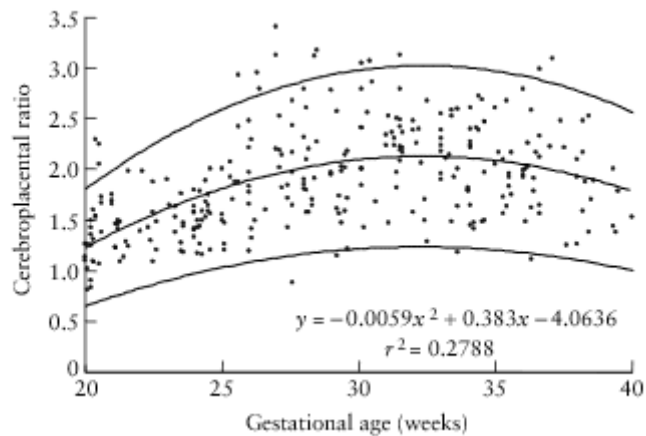
Tabel 1: Vergelijking MCA, UA en CPR voor het voorspellen van een ongunstige perinatale uitkomst (PPV= positief voorspellende waarde, NPV = negatief voorspellende waarde)

	MCA	UA	CPR
Sensitiviteit	24.0	64.0	68.0
Specificiteit	100.0	90.7	98.4
PPV	100.0	72.7	94.4
NPV	77.3	96.7	88.8
Accuraatheid	78.8	83.3	90.0

Bron: Predictive value of the cerebroplacental ratio in detection of perinatal outcome in high-risk pregnancies

De verschillende manieren om de CPR te berekenen (PI versus RI) en de verschillende afkapwaarden maken het moeilijk studies te vergelijken en de CPR in de praktijk te gebruiken. De prospectieve cross-sectionele studie van Baschat en Gembruch uit 2003 toonde aan dat de CPR niet constant blijft tijdens de zwangerschap en de CPR een kwadratische relatie heeft met de zwangerschapsduur ($CPR = -0.0059 \times GA^2 + 0.383 \times GA - 4.0636$, GA = gestational age, zwangerschapsduur) (Figuur 2). (11) De retrospectieve studie van Odibo uit 2005 baseerde zich hierop en ging na of er een verschil was tussen het gebruik van de categorische afkapwaarden (CPR < 1 = abnormaal, CPR < 1.08 = abnormaal) en de zwangerschapsduur-specifieke afkapwaarden (CPR < P5 voor zwangerschapsduur = abnormaal, gebaseerd op het nomogram van Baschat en Gembruch). Deze studie kwam tot de conclusie dat zowel de categorische afkapwaarde als de zwangerschapsduur-specifieke afkapwaarde dezelfde doeltreffendheid hebben. (10) De longitudinale studie van Ebbing C. uit 2007 stelde vervolgens referentiewaarden op voor het serieel gebruik van de CPR, gebaseerd op 161 eenlingzwangerschappen. De zwangerschapsduur-specifieke waarden voor de verschillende percentielen voor CPR zijn terug te vinden in Tabel 2. (16)

Aangezien de CPR evolueert tijdens de zwangerschapsduur is het aangewezen hiervoor te corrigeren en zwangerschapsduur-specifieke afkapwaarden te gebruiken. In onze studie hebben we gekozen de cohorte onder te verdelen in drie percentielgroepen voor vergelijking (CPR < 10^e percentiel, CPR tussen 10^e en 90^e percentiel en CPR > 90^e percentiel). Een CPR < P10 wordt als abnormaal beschouwd. Wij kozen niet voor een CPR < P5 wegens de eerder kleine studiepopulatie.



Figuur 2: Grafiek met zwangerschapsduur-specifieke referenties (gemiddelde en 95% CI) van de CPR

Bron: The cerebroplacental doppler ratio revisited

Tabel 2: De zwangerschapsduur-specifieke waarden voor de verschillende percentielen voor CPR

GA (weeks)	Percentile								
	2.5 th	5 th	10 th	25 th	50 th	75 th	90 th	95 th	97.5 th
21	0.82	0.90	1.00	1.18	1.41	1.67	1.94	2.11	2.27
22	0.90	0.98	1.09	1.28	1.52	1.79	2.07	2.25	2.42
23	0.98	1.07	1.18	1.38	1.63	1.92	2.20	2.39	2.56
24	1.06	1.16	1.27	1.48	1.74	2.04	2.33	2.52	2.70
25	1.14	1.24	1.36	1.58	1.85	2.15	2.46	2.65	2.83
26	1.22	1.32	1.45	1.67	1.95	2.26	2.58	2.78	2.96
27	1.30	1.40	1.53	1.76	2.05	2.37	2.69	2.90	3.08
28	1.37	1.47	1.60	1.84	2.14	2.46	2.79	3.00	3.19
29	1.42	1.53	1.67	1.91	2.21	2.55	2.88	3.09	3.29
30	1.47	1.58	1.72	1.97	2.28	2.62	2.95	3.17	3.37
31	1.51	1.62	1.76	2.01	2.32	2.67	3.01	3.23	3.43
32	1.53	1.64	1.78	2.04	2.35	2.70	3.05	3.27	3.47
33	1.53	1.65	1.79	2.05	2.36	2.72	3.07	3.29	3.49
34	1.52	1.63	1.78	2.04	2.35	2.71	3.06	3.29	3.49
35	1.49	1.60	1.74	2.00	2.32	2.68	3.03	3.26	3.46
36	1.44	1.55	1.69	1.95	2.27	2.62	2.97	3.20	3.41
37	1.37	1.48	1.62	1.88	2.19	2.54	2.89	3.12	3.33
38	1.29	1.40	1.53	1.78	2.09	2.44	2.79	3.01	3.22
39	1.19	1.29	1.43	1.67	1.97	2.31	2.66	2.88	3.09

GA, gestational age.

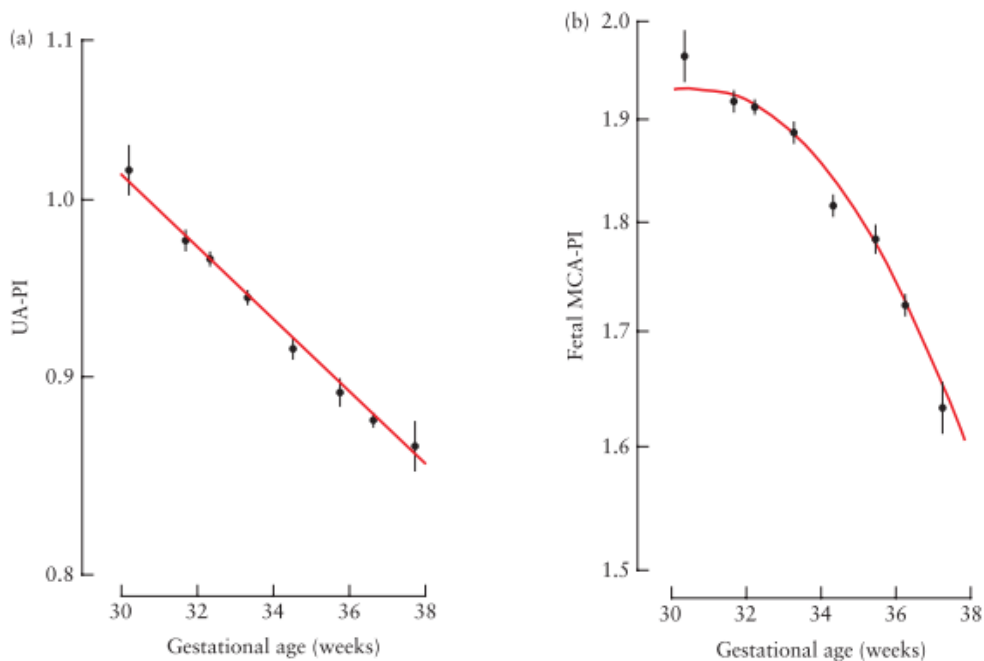
Bron: Middle cerebral artery blood flow velocities and pulsatility index and the cerebroplacental pulsatility ratio: longitudinal reference ranges and terms for serial measurements.

Een prospectieve studie van Akolekar (17) uit 2015 toonde aan dat de MCA PI en de UA PI kunnen beïnvloed worden door maternale karakteristieken en medische voorgeschiedenis. Metingen werden uitgevoerd bij vrouwen met een eenlingzwangerschap door middel van routine zwangerschapsfollow-up vanaf 30 weken. De maternale karakteristieken en medische voorgeschiedenis die de MCA PI en de UA PI kunnen beïnvloeden, werden bepaald door middel van multi-pele lineaire regressie analyses. (17)

Zo daalt de UA PI naarmate de zwangerschapsduur toeneemt tijdens het derde trimester. (Figuur 3) De UA PI is bovendien ook lager bij vrouwen van Afro-Caraïbische origine, Oost-Aziatische origine en gemengde origine, bij multipare vrouwen en bij niet-rokers. De UA PI is hoger bij vrouwen van Kaukasische oorsprong, nullipare vrouwen en rokers.(17)

Ook de MCA PI daalt naarmate de zwangerschapsduur stijgt tijdens het derde trimester. (Figuur 3) De MCA PI is bovendien ook lager bij vrouwen van Oost-Aziatische origine en hoger bij multipare vrouwen in vergelijking met nullipare vrouwen.(17)

Deze studie besloot dat wanneer de MCA PI, UA PI en CPR gebruikt worden voor risicostratificatie van foetale hypoxie, er ook rekening moet gehouden worden met deze maternale karakteristieken en medische voorgeschiedenis. (17)



Figuur 3: (a) Relatie tussen UA PI (mediaan) en zwangerschapsduur (b) relatie tussen MCA PI (mediaan) en zwangerschapsduur

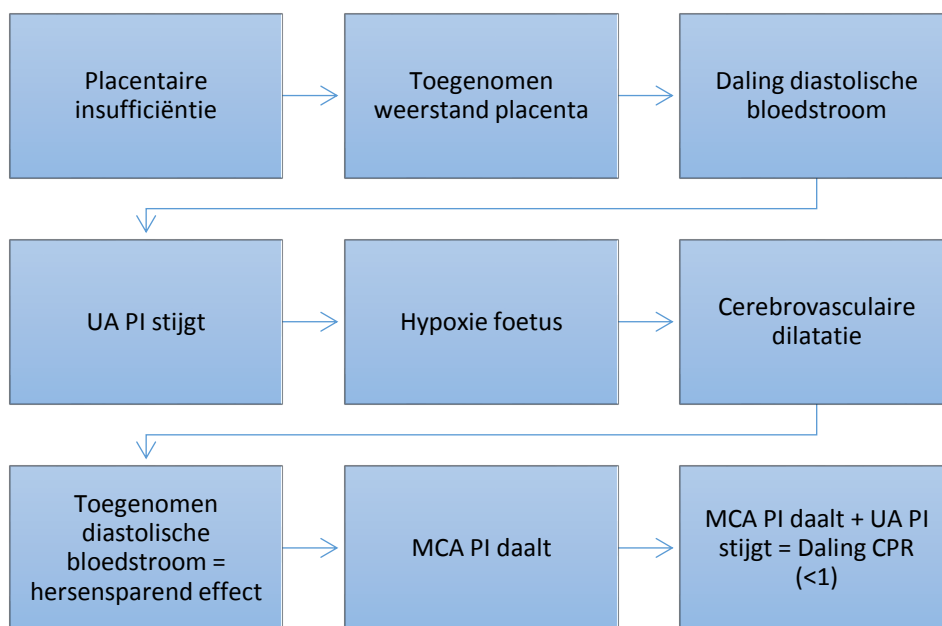
Bron: *Fetal middle cerebral artery and umbilical artery pulsatility index: effects of maternal characteristics and medical history*

3. PATHOLOGISCHE ZWANGERSCHAPPEN EN INTRA-UTERIENE GROEIRESTRICTIE

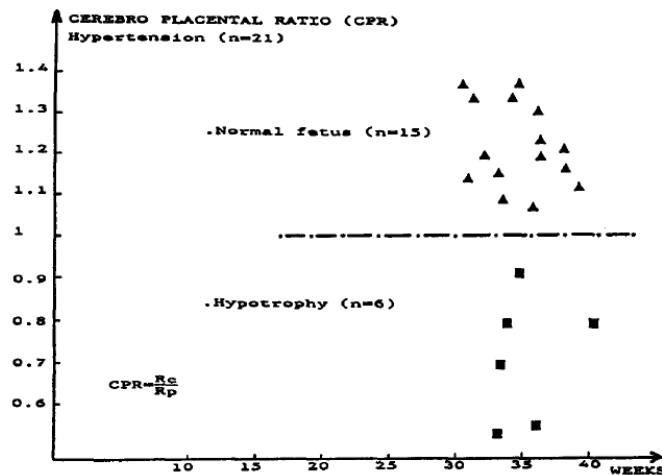
De diastolische amplitude ter hoogte van de umbilicale circulatie is rechte reeks gerelateerd aan de vasculaire weerstand van de placenta. Bij vrouwen met placentaire insufficiëntie daalt de diastolische bloedstroom in de umbilicale arterie en stijgt de resistentie-index. De UA PI stijgt. Dit heeft een gedaalde placentaire perfusie tot gevolg. (2-7, 12, 18, 19) De verminderde bloedtoevoer ter hoogte van de intervillieuze ruimte zorgt voor minder aanvoer van zuurstof en nutriënten naar de foetus. Placentaire insufficiëntie veroorzaakt op deze manier foetale hypoxie en intra-uteriene groeiretardatie (IUGR - groei onder P10 op lokale groeicurven). (4, 5)

Ten gevolge van de hypoxie vindt er bij de foetus een cerebrovasculaire dilatatie plaats met een toegenomen diastolische bloedstroom tot gevolg. De MCA PI daalt. Met andere woorden, de foetus reageert op chronische hypoxie door een herverdeling van zijn cardiac output naar de organen die het meeste nood hebben aan bloed en zuurstof, zoals

de hersenen, het hart en de bijnieren. De bevoeiing naar de milt, de nieren en de perifere circulatie zal hierbij dalen. Dit fenomeen wordt het 'hersensparend effect' genoemd. (1-7, 11, 12, 18, 19) Een overzicht is terug te vinden in Figuur 4. Bij het hersensparend effect zal de CPR dalen onder 1 en significant gerelateerd zijn aan een ongunstige neonatale uitkomst.(6, 20) Foetussen met een CPR kleiner dan 1 hebben elf keer meer kans op een ongunstige neonatale uitkomst in vergelijking met foetussen met een normale CPR. (20) De CPR is bijgevolg een goede indicator van de foetale oxygenatie, die vooral sterk gecompromitteerd is bij kinderen met IUGR ten gevolge van placentaire insufficiëntie.(8) Vrouwen met hypertensie tijdens de zwangerschap kunnen placentaire insufficiëntie ontwikkelen met risico op IUGR. (4, 5) De CPR bij pathologische zwangerschappen met hypertensie wordt weergegeven in Figuur 5.



Figuur 4: Oorzaak-gevolg diagram placentaire insufficiëntie



Figuur 5: CPR bij pathologische zwangerschappen (met hypertensie) in vergelijking met een normale zwangerschap

Bron: Exploration of the fetal cerebral blood flow by duplex doppler

Er is bewezen dat uteriene contracties tijdens arbeid en bevalling de bloedstroom in de arteria uterina kunnen doen dalen tot wel 60% en deze gedaalde placentaire doorbloeding kan mede de oorzaak zijn van het ontstaan van foetale nood. (1, 2)

Foetale hypoxie zorgt voor acidose met relaxatie van de anale sfincter en intestinale contractie tot gevolg. Hierdoor kan meconium in het vruchtwater terecht komen. Dit brengt op zijn beurt het risico op het meconium aspiratie syndroom bij de pasgeborene met zich mee. De retrospectieve studie van Najam R. uit 2016 heeft bewezen dat de CPR een hoge sensitiviteit en negatief voorspellende waarde heeft voor de detectie van het meconium aspiratie syndroom in hoog-risico zwangerschappen. Daarnaast zou de CPR ook een hogere sensitiviteit en negatief voorspellende waarde hebben voor opname op de neonatale intensieve zorgen (NICU), IUGR en operatief ingrijpen voor foetale nood in hoog risico zwangerschappen in vergelijking met zijn afzonderlijke componenten (UA en MCA) (Tabel 3). (6)

Tabel 3: Sensitiviteit (sens), specificiteit (spec), positief voorspellende waarde (PPV) en negatief voorspellende waarde (NPV) voor IUGR, operatief ingrijpen voor foetale nood, opname op de NICU en meconium aspiratie syndroom (MAS)

		Sens	Spec	PPV	NPV
IUGR	UA	48.15	80.67	53.06	77.41
	MCA	59.25	88.89	72.77	81.35
	CPR	85.18	89.72	80.70	92.30
Operatief ingrijpen foetale nood	UA	66.67	78.04	74.89	89.72
	MCA	72.73	78.05	54.55	91.53
	CPR	90.91	78.04	52.63	96.97
NICU	UA	50	80.3	48.9	80.95
	MCA	64.58	88.69	70.45	85.71
	CPR	75	82.92	63.15	89.47
MAS	UA	/	/	/	/
	MCA	/	/	/	/
	CPR	96.15	/	/	99.2

Bron: *Predictive Value of Cerebroplacental Ratio in Detection of Perinatal Outcome in High-Risk Pregnancies*

De retrospectieve studie van Morales-Rosello uit 2016 toonde aan dat lage MCA PI waarden rond 28 tot 32 weken zwangerschap zijn geassocieerd met vroeggeboorte, wat op zijn beurt aantoont dat foetale hypoxie (welke niet het gevolg is van placentaire insufficiëntie) ook een invloed heeft op het begin van de arbeid. Preterme geboorte is een van de belangrijkste oorzaken van perinatale mortaliteit en hersenverlamming.(21)

Daarnaast wordt gezien dat 10-15% van de hersenverlammingen het gevolg zijn van foetale hypoxie. Hypoxisch-ischemische encephalopathie heeft een incidentie van 3 per 1000 levendgeborenen in geïndustrialiseerde landen. Deze incidentie is tot bijna 10 keer meer in ontwikkelingslanden. (1, 2)

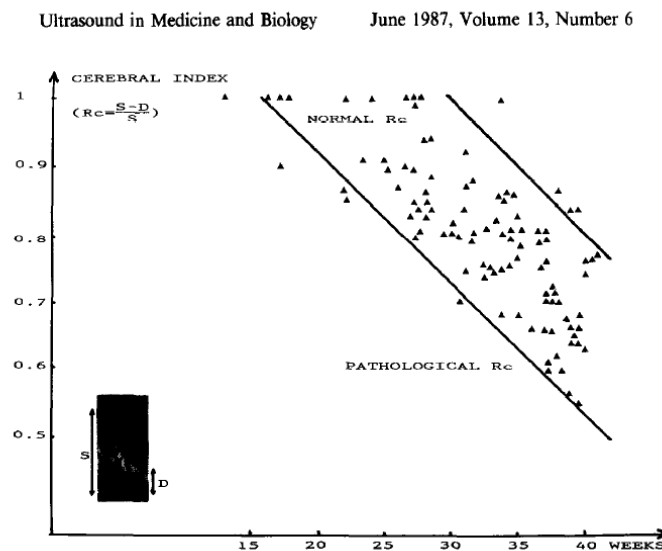
Dopplermetingen van de foetale en uteroplacentaire circulatie hebben dus hun nut al bewezen bij zwangerschappen gecompliceerd door intra-uteriene groeirestrictie ten gevolge van placentaire insufficiëntie. De meeste studies hebben het gebruik van de CPR onderzocht bij zwangerschappen met SGA foetussen met als doel een onderscheid te

maken tussen constitutioneel kleine foetussen en foetussen met intra-uteriene groeirestrictie door placentaire insufficiëntie en die hierdoor een verhoogd risico hebben op een ongunstige perinatale uitkomst, perinataal overlijden of neurologische morbiditeit op lange termijn. (8, 17, 19)

4. NORMALE ZWANGERSCHAPPEN

In normale zwangerschappen is de diastolische component op elk moment lager in de cerebrale arteriën dan in de placentaire arteriën en is dus de cerebrale resistentie-index groter dan de placentaire resistentie-index. De CPR is groter dan 1.(6)

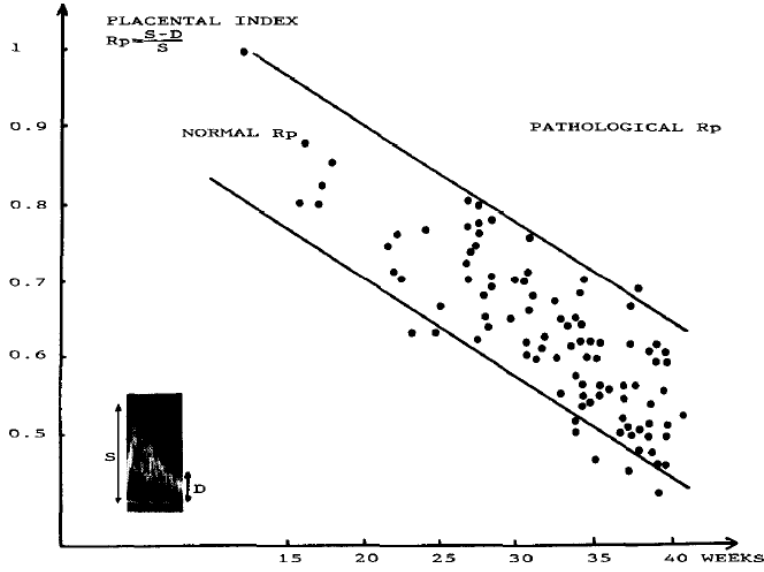
Figuur 6, Figuur 7 en Figuur 8 geven dit weer.



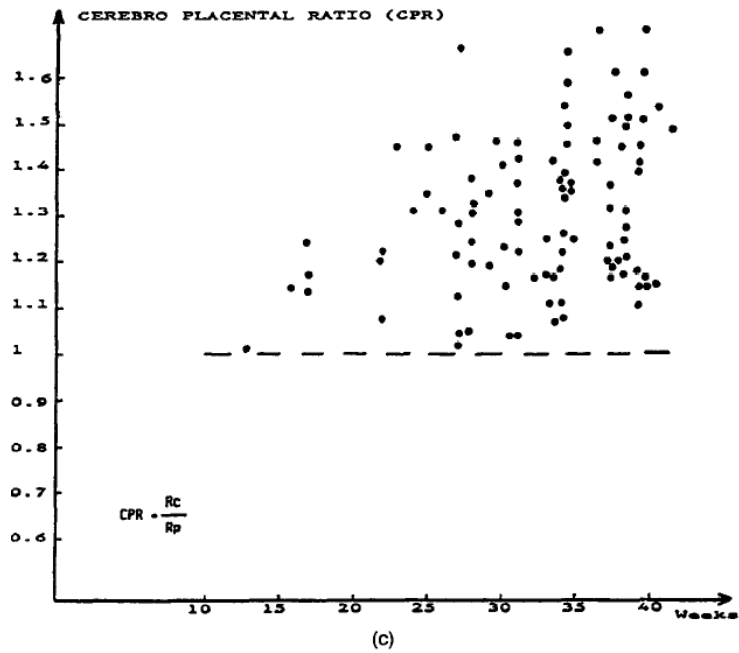
Figuur 6: Cerebrale resistentie-index bij normale zwangerschappen

Bron: Exploration of the fetal cerebral blood flow by duplex Doppler

(a)



Figuur 7: Placentaire resistentie-index bij normale zwangerschappen
Bron: Exploration of the fetal cerebral blood flow by duplex doppler



Figuur 8: CPR bij normale zwangerschappen
Bron: Exploration of the fetal cerebral blood flow by duplex doppler

Ook bij laagrisico zwangerschappen met foetussen met een normale groei (appropriate for gestational age – AGA) bestaat het risico op mors in utero (overlijden van de foetus intra-uterien) en peripartale neonatale schade. Tot op heden is nog niet onderzocht of seriële CPR-metingen zinvol zijn bij laagrisico zwangerschappen en bruikbaar zouden kunnen zijn in de opvolging van deze vrouwen.

5. DOELSTELLING

Het doel van deze studie is om na te gaan of foetale nood tijdens de arbeid en bevalling kan voorspeld worden bij vrouwen met ongecompliceerde eenlingzwangerschappen aan de hand van meting van de CPR. Dit gebeurt serieel tijdens de routine zwangerschapsfollow-up vanaf 36 weken.

1. STUDIEPROTOCOL

Deze studie is een prospectieve cohorte studie waarin 400 vrouwen met een ongecompliceerde eenlingzwangerschap worden geïnccludeerd na het ondertekenen van een informed consent. Het is een multicentrische studie, het verzamelen van gegevens gebeurt zowel in het Jan Yperman Ziekenhuis te Ieper (tweedelijnsziekenhuis) als het UZ Gent (derdelijnsziekenhuis). De studie werd goedgekeurd door de ethische commissies van beide deelnemende ziekenhuizen.

De vrouwen worden serieel opgevolgd tijdens de routinezwangerschapscontrole op 36, 38, 40, 41 en 42 weken zwangerschapsduur met een CPR-meting. Exclusiecriteria zijn: meerlingzwangerschap, hypertensieve aandoeningen, echografisch vermoeden van foetale structurele afwijkingen, vermoeden van IUGR, SGA.

De zwangeren die consulteren voor derde trimester echografie bij een zwangerschapsduur van 30-32 weken worden geïnformeerd over het studieopzet en krijgen een informed consent formulier mee indien zij wensen deel te nemen aan de studie. Vervolgens worden afspraken vastgelegd op 36, 38,... weken tot aan de bevalling. De echografie wordt verricht door ervaren stafleden. Bovendien wordt er ook benadrukt dat bijkomende data geen invloed hebben op het verdere beleid tijdens zwangerschap en bevalling. De data worden geregistreerd maar staan niet ter beschikking noch voor de patiënt, noch voor de clinicus verantwoordelijk voor de intrapartumzorg. Metingen gebeuren volgens de criteria van FMF (Fetal Medicine Foundation).

De FMF-criteria voor de A. Umbilicalis:

- sample ter hoogte van de vrije lus van de navelstreng
- sample size < 10mm
- hoek: 0°
- KHz: 21
- pulsherhalingsfrequentie: 1.8 kHz
- max 7 beats/scan

De FMF-criteria voor de A. Cerebri Media:

- transversale doorsnede van het foetale hoofd
- sample op het proximale een derde van de MCA
- hoek:0-10°
- sample size <1 mm
- pulsherhalingsfrequentie: 1.8 kHz
- 3-4 beats/scan
- minimale druk op het materneel abdomen

Volgende metingen worden verricht:

- 1) Biometrie: hoofdomtrek, bipariëtale diameter, abdominale omtrek, femurlengte, EFW (estimated fetal weight) volgens Hadlock (22)
- 2) UA PI
- 3) MCA PI

Al deze metingen worden uitgevoerd in afwezigheid van foetale (ademhalings)bewegingen en er wordt telkens een schermfoto genomen en opgeslagen.

Bij ieder onderzoek wordt de datum van het onderzoek, de exacte zwangerschapsduur, de naam van de echografist, het foetale geslacht, de etniciteit, de pariteit, de leeftijd van de moeder, het BMI bij eerste prenatale controle, de 'mean arterial bloodpressure' (gemiddelde slagaderlijke bloeddruk) bij eerste prenatale controle genoteerd. Vervolgens wordt de CPR berekend en ingedeeld in percentielen (<10^e percentiel, 10^e-90^e percentiel, >90^e percentiel). Op 36, 38, ... weken worden de UA PI, de MCA PI, de CPR (percentiel) en de EFW (percentiel) berekend.

Primaire eindpunten zijn:

- 1) Operatief ingrijpen (secundaire sectio of instrumentale verlossing) omwille van vermoeden van foetale nood
- 2) Een samengestelde neonatale uitkomst (pHa navelstrengbloed < 7.20 en/of opname op NICU en/of Apgar score (5') < 7).

Secundaire eindpunten zijn:

- A) Afzonderlijke neonatale uitkomsten
 - 1) pHa navelstrengbloed
 - 2) Apgar score na 1 minuut en na 5 minuten
 - 3) Opname op de NICU
- B) Modus partus
 - 1) Spontane vaginale partus
 - 2) Sectio om andere reden dan foetale nood
 - 3) Instrumentele verlossing (vacuüm of forceps) om andere reden dan foetale nood.
- C) Aanwezigheid van meconiaal vruchtwater

Volgende peripartale uitkomsten worden bijkomend verzameld :

- Zwangerschapsduur bij bevalling
- Geboortegewicht (g)
- pH van het bloed van de navelstrengvene

2. STATISTISCHE VERWERKING

Statistische verwerking van de gegevens gebeurt met SPSS. Voor de maternelle basiskarakteristieken wordt gebruik gemaakt van de Chi-square test, welke vergelijking tussen meerdere steekproeven (>2) met categorische variabelen mogelijk maakt. Bij de vergelijking tussen uitkomstgroepen werden categorische data gepresenteerd als percentages en geanalyseerd door de Mann-Whitney U-test, verdere analyse gebeurt door middel van one-way Anova. Er wordt voor deze test gekozen om vergelijking van meerdere steekproeven (>2) met continue variabelen mogelijk te maken. Logistische

regressie analyse wordt gebruikt voor het identificeren en aanpassen van mogelijke confounders. $P < 0.05$ wordt beschouwd als statistisch significant (p-waarden tweezijdig en met 95% betrouwbaarheidsinterval).

Vooraf werd de sample size berekend, nodig om een power van 90% te bereiken. Hieruit bleek dat een steekproefgrootte van 295 patiënten was vereist om een statistisch significant resultaat aan te tonen. Daarom werd geopteerd 400 vrouwen te includeren, om te anticiperen op eventuele exclusies (bijvoorbeeld exclusie wegens een geboortegewicht onder P10). Bovendien maakt dit vergelijking met de prospectieve studie van Prior T. mogelijk, welke ook 400 vrouwen includeerde en de enige prospectieve studie gebaseerd op AGA foetussen met een significant resultaat is.

3. TAAK VAN DE STUDENT

Bij aanvang van deze masterproef was het studieprotocol reeds opgesteld. Het includeren van de patiënten en het uitvoeren van de echografie gebeurde niet door de student maar door ervaren stafleden. De studie was reeds begonnen toen de student deze masterproefopdracht kreeg. De student had de volgende taken:

- Aanvraag indienen bij de ethische commissie met als doel te mogen meewerken aan deze studie en de patiëntendossiers in te kijken voor het extraheren van de nodige informatie. De formulieren voor de ethische commissie zijn terug te vinden in de rubriek 'Bijlagen'.
- Alle ingevulde informed consent formulieren en het inclusieformulier met de gegevens van de doppler echografie van patiënten uit het UZ Gent op regelmatig tijdstip verzamelen. Het informed consent en het inclusieformulier zijn eveneens terug te vinden in de rubriek 'Bijlagen'.
- Alle verkregen data inbrengen in een Excel bestand. De gegevens van de patiënten uit het Jan Ypermanziekenhuis werden ingebracht door Dr. Page.
- Ontbrekende gegevens aanvullen vanuit het elektronisch patiëntendossier uit Mosos.
- Het berekenen van de UA percentiel, MCA percentiel, de CPR en de percentielen voor EFW via volgende website: <http://www.medicinafetalbarcelona.org/calc>.
- Het bijwonen van twee vergaderingen.

- Deze masterproef zelfstandig schrijven .
- Statistische resultaten uit SPSS interpreteren.

4. LITERATUURSTUDIE

De artikels gebruikt in deze masterproef werden in drie verschillende databases opgezocht: PubMed, Web of Science en Embase. In alle drie de databases werd de zoekterm 'cerebroplacental ratio' gebruikt in combinatie met een van de volgende termen: 'fetal compromise', 'brain sparing', 'small for gestational age' of 'appropriate for gestational age'. Publicaties van de laatste 10 jaar werden geselecteerd maar indien relevant gevonden, werden oudere artikels toch nog geïncludeerd. De oudste publicatie gebruikt in deze masterproef dateert van december 1986. De meest recentste publicaties dateren van 2016. Er werd ook in de referentielijst van gebruikte artikels gezocht naar andere relevante artikels (sneeuwbalmethode).

Resultaten

In deze prospectieve, cohorte studie werden 315 vrouwen met een ongecompliceerde zwangerschap geïnccludeerd van december 2015 tot en met februari 2017. 32 patiënten werden geëxcludeerd omdat ze waren bevallen van een kind met een geboortegewicht onder het 10^e percentiel (geen laagrisico zwangerschap). Dit resulteerde in een resterende cohorte van 283 zwangere vrouwen en 583 CPR-waarden. Alle vrouwen werden ingedeeld in een van de drie CPR-percentielgroepen: <P10, tussen P10 en P90 en boven P90. Dit wordt weergegeven in Tabel 4 ,Tabel 5 en Tabel 6.

Tabel 4: Aantal en percentage zwangere vrouwen per CPR-percentiel op 36 weken

CPR 36 weken

	Aantal	Percentage
CRP <10e percentiel	54	19.71%
CRP 10e-90e percentiel	192	70.07%
CRP >90e percentiel	28	10.22%

Aantal missings = 41

Tabel 5: Aantal en percentage zwangere vrouwen per CPR-percentiel op 38 weken

CPR 38 weken

	Aantal	Percentage
CRP <10e percentiel	50	21.37%
CRP 10e-90e percentiel	164	70.09%
CRP >90e percentiel	20	8.55%

Aantal missings = 81

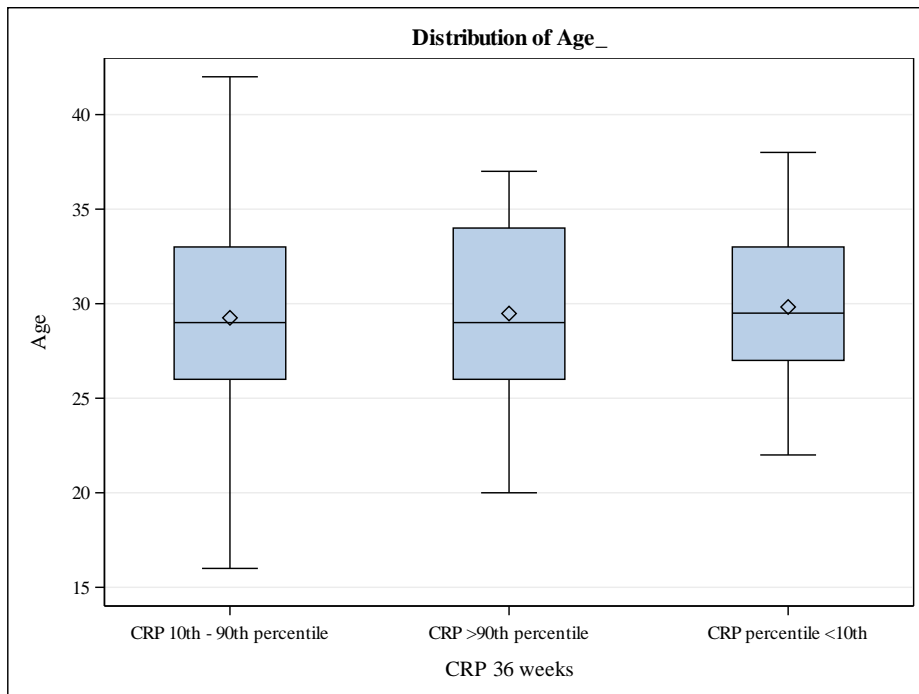
Tabel 6: Aantal en percentage zwangere vrouwen per CPR-percentiel op 40 weken

CPR 40 weken

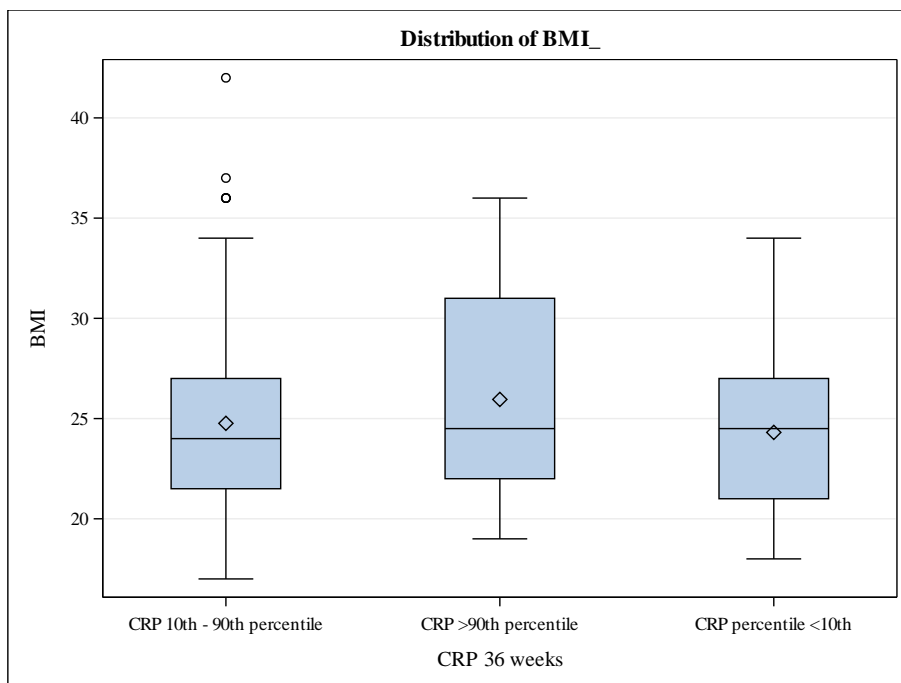
	Aantal	Percentage
CRP <10e percentiel	27	22.50%
CRP 10e-90e percentiel	79	65.83%
CRP >90e percentiel	14	11.67%

Aantal missings = 195

De gemiddelde maternale leeftijd was 29 jaar, de gemiddelde BMI was 25. Er was geen significant verschil in maternale leeftijd en BMI tussen de verschillende CPR-groepen onafhankelijk van de zwangerschapsduur. (P-waarde bij 36 weken respectievelijk 0.78 en 0.37, bij 38 weken respectievelijk 0.59 en 0.53, bij 40 weken respectievelijk 0.85 en 0.83). De distributie van deze variabelen op 36 weken wordt per CPR-categorie weergegeven in de boxplot van Figuur 9 en Figuur 10.



Figuur 9: Boxplot verdeling leeftijd moeder per CPR-categorie (op 36 weken)



Figuur 10: Boxplot verdeling BMI per CPR-categorie (op 36 weken)

42% van de zwangeren was primipaar, 58% was multipaar. (Tabel 7) Ook hier was er tussen de verschillende CPR-groepen voor 36 weken, 38 weken en 40 weken geen significant verschil wat betreft de pariteit (P-waarden respectievelijk 0.45, 0.45 en 0.92). (Tabel 8)

Tabel 7: Aantal en percentage primipara en multipara

Pariteit

	Aantal (315)	Percentage
Primipara	131	41.59%
Multipara	184	58.41%

Tabel 8: percentage primipara en P-waarde per CPR-categorie voor 36, 38 en 40 weken

Pariteit (% primipara)

36 weken	CPR <10p	32.6% (15/46)
	CPR 10p-90p	42.9% (78/182)
	CPR >90p	40% (10/25)
	Anova P-waarde	0.45
38 weken	CPR <10p	40% (17/43)
	CPR 10p-90p	44% (68/156)
	CPR >90p	28% (5/18)
	Anova P-waarde	0.45
40 weken	CPR <10p	43% (10/23)
	CPR 10p-90p	47% (36/76)
	CPR >90p	50% (7/14)
	Anova P-waarde	0.92

De modus partus wordt weergegeven in Tabel 9. 225 vrouwen zijn spontaan vaginaal bevallen. 29 patiënten (9%) ondergingen een secundaire sectio of instrumentele bevalling omwille van foetale nood en 61 patiënten (20%) voor een andere indicatie. Er was 1 geval van doodgeboorte op een zwangerschapsduur van 36 weken en 5 dagen. In deze casus werd op 36 weken een CPR gemeten van 1.37 (UA PI = 0.75, MCA PI = 1.03), welke onder P10 gelegen is.

Tabel 9: Modus partus van 315 patiënten

	Aantal	Percentage	Reden: Foetale nood	Reden: andere indicatie
Sectio	48	15%	8 (2%)	40 (13%)
Instrumentele bevalling	42	14%	21 (7%)	21 (7%)
Spontane vaginale bevalling	225	71%	/	/

1-way Anova werd gebruikt om de neonatale uitkomst te vergelijken. Tussen de drie CPR-groepen was er geen significant verschil wat betreft het primaire eindpunt 'samengestelde neonatale uitkomst' op 36, 38 noch 40 weken (P-waarden op 36, 38 en 40 weken = 0.75, 0.73, 0.13). (Tabel 10)

1-way Anova werd ook gebruikt om de modus partus te vergelijken. Hier zagen we geen significant verschil wat betreft het primaire eindpunt 'operatief ingrijpen (secundaire sectio of instrumentele verlossing) omwille van vermoeden van foetale nood' tussen de drie CPR-groepen onafhankelijk van de zwangerschapsduur. (P-waarden secundaire sectio wegens foetale nood bij 36, 38 en 40 weken = 0.37, 0.34, .25; P-waarde instrumentele bevalling wegens foetale nood bij 36, 38 en 40 weken = 0.69, 0.90 en 0.87). (Tabel 11)

Ook de secundaire eindpunten zijn niet significant verschillend tussen de drie CPR-groepen bij 36, 38 en 40 weken. Noch voor spontane bevallingen, noch voor sectio's of

instrumentele bevalling is er een significant verschil. Alle bekomen P-waarden zijn terug te vinden in Tabel 11. Er was evenmin een significant verschil wat betreft het voorkomen van meconiaal vruchtwater tussen alle CPR-groepen bij 36 weken, 38 weken en 40 weken. (P-waarde = 0.64, 0.83, 0.45). (Tabel 12) Er is geen significant verschil tussen de drie CPR-groepen wat betreft een Apgar score < 7 (5'), pHa van de navelstreng < 7.20 en doorverwijzing naar de NICU.

Tabel 10: Samengestelde neonatale uitkomst per CPR-categorie voor 36, 38 en 40 weken.

Samengestelde neonatale uitkomst

36 weken	CPR <10p	28% (13/46)
	CPR 10p-90p	25% (46/182)
	CPR >90p	20% (5/25)
	Anova P-waarde	0.75
38 weken	CPR <10p	26% (11/43)
	CPR 10p-90p	27% (41/156)
	CPR >90p	17% (3/18)
	Anova P-waarde	0.73
40 weken	CPR <10p	39% (9/23)
	CPR 10p-90p	20% (15/75)
	CPR >90p	14% (2/14)
	Anova P-waarde	0.13

Tabel 11: Modus partus en P-waarde per CPR-categorie voor 36, 38 en 40 weken

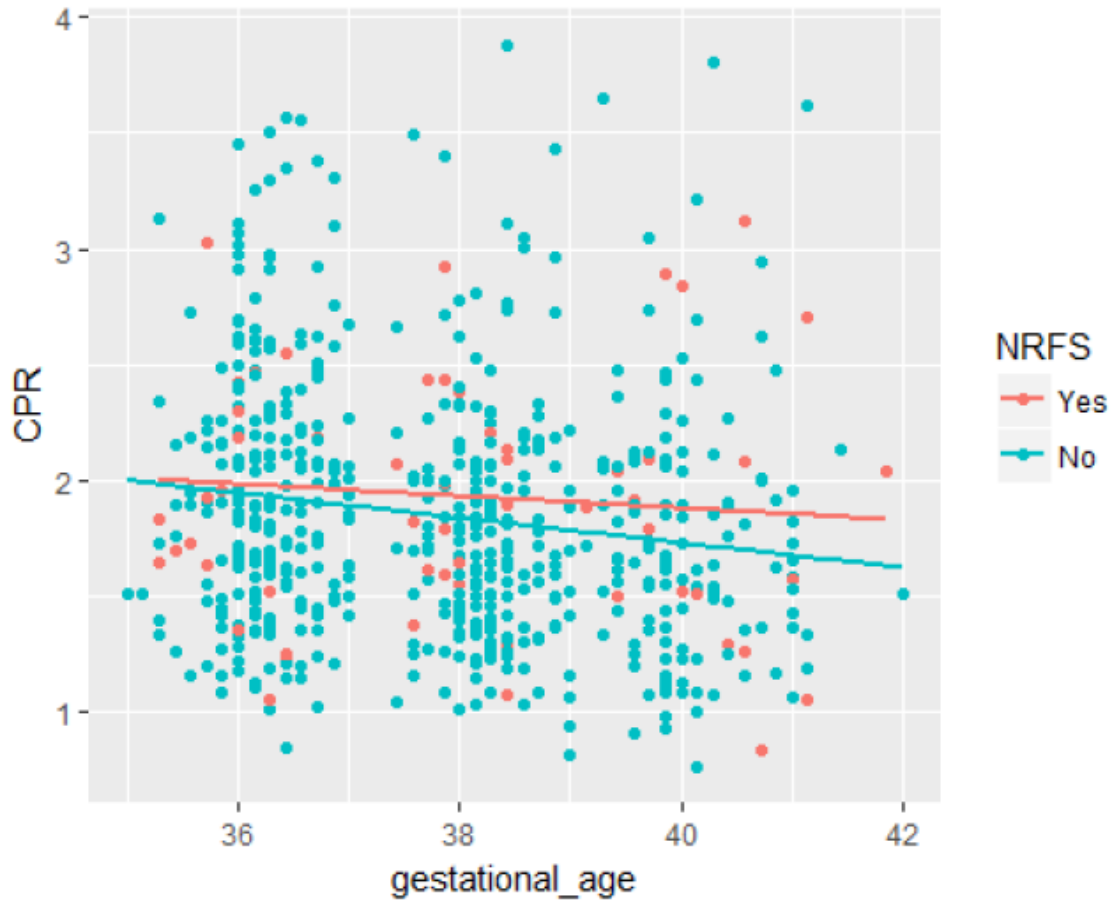
		Spontane vaginale geboorte	Instrumentele bevalling: foetale nood	Instrumentele bevalling: an- dere	Sectio: foetale nood	Sectio: andere	Andere operatieve ingrepen foetale nood
36 weken	CPR <10p	78% (36/46)	9% (4/46)	9% (4/46)	0% (0/46)	4% (2/46)	9% (4/46)
	CPR 10p-90p	70% (127/182)	6% (11/182)	9% (16/182)	3% (5/182)	13% (23/182)	9% (16/182)
	CPR >90p	76% (19/25)	4% (1/25)	0% (0/25)	4% (1/25)	16% (4/25)	8% (2/25)
	Anova P-waarde	0.48	0.69	0.37	0.37	0.21	1.00
38 weken	CPR <10p	79% (34/43)	5% (2/43)	2% (1/43)	0% (0/43)	14% (6/43)	5% (2/43)
	CPR 10p-90p	69% (108/156)	8%(12/156)	9% (14/156)	3% (5/156)	11% (17/156)	11% (17/156)
	CPR >90p	78% (14/18)	6% (1/18)	6% (1/18)	6% (1/18)	6% (1/18)	11% (2/18)
	Anova P-waarde	0.41	0.90	0.37	0.34	0.72	0.51
40 weken	CPR <10p	78% (18/23)	4% (1/23)	4% (1/23)	4% (1/23)	9% (2/23)	9% (2/23)
	CPR 10p-90p	71% (54/76)	9% (7/76)	9% (7/76)	4% (3/76)	7% (5/76)	13% (10/76)
	CPR >90p	57% (8/14)	7% (1/14)	0% (0/14)	14% (2/14)	21% (3/14)	21% (3/14)
	Anova P-waarde	0.40	0.87	0.63	0.25	0.14	0.52

Tabel 12: Percentage zwangerschappen met meconiaal vruchtwater en P-waarde per CPR-categorie voor 36, 38 en 40 weken

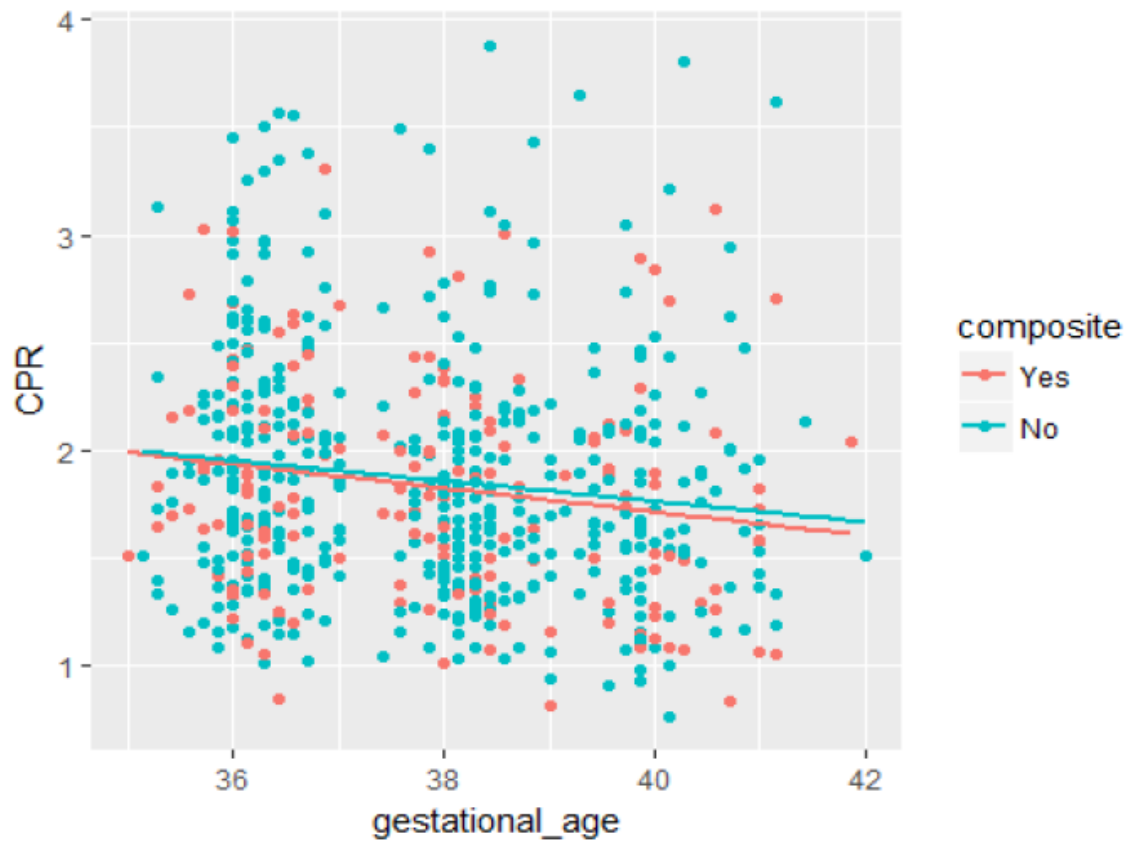
Meconium

36 weken	CPR <10p	11% (5/46)
	CPR 10p-90p	8% (14/182)
	CPR >90p	4% (1/25)
	Anova P-waarde	0.64
38 weken	CPR 10p	7% (3/43)
	CPR 10p-90p	8% (12/156)
	CPR 90p	11% (2/18)
	Anova P-waarde	0.83
40 weken	CPR 10p	9% (2/23)
	CPR 10p-90p	10% (8/76)
	CPR 90p	21% (3/14)
	Anova P-waarde	0.45

Er is geen significante lineaire correlatie tussen seriële CPR bepalingen en een nadelige neonatale uitkomst. Figuur 11 en Figuur 12 geven respectievelijk de CPR-waarden per zwangerschapsduur weer voor de variabele 'operatief ingrijpen omwille van vermoeden van foetale nood (secundaire sectio of instrumentele verlossing)' (waar NRFS - non reassuring fetal status - gescoord wordt als volgt: operatief ingrijpen voor foetale nood: Nee = 0, Ja =1) en voor de variabele 'samengestelde neonatale uitkomst (pHa < 7.20 en/of opname op NICU en/of Apgar score (5') < 7)'.



Figuur 11: Scatter plot van alle CPR-waarden in functie van de zwangerschapsduur voor de variabele 'operatief ingrijpen voor foetale nood (NRFS- non reassuring fetal status)



Figuur 12: Scatter plot van alle CPR-waarden in functie van de zwangerschapsduur voor de variabele 'samengestelde neonatale uitkomst (composite)'

1. BELANGRIJKSTE BEVINDINGEN

Onze studie toonde aan dat seriële CPR-screening tijdens de routine zwangerschapsfollow-up vanaf 36 weken uitgevoerd bij vrouwen met een ongecompliceerde eenlingzwangerschap niet geschikt is als een voorspeller van foetale nood tijdens arbeid en bevalling.

2. VERGELIJKING MET ANDERE STUDIES

De relevantie van de CPR voor normale zwangerschappen werd nog niet uitvoerig onderzocht. Slechts drie prospectieve studies hebben het gebruik van de CPR als voorspeller van foetale nood beoordeeld in AGA foetussen. (1, 8, 23) In onze studie werden voor het eerst seriële CPR-metingen uitgevoerd.

In de studie van Prior T. werd CPR-meting uitgevoerd bij 400 vrouwen vlak voor de arbeid (dilatatie cervix ≤ 4 cm). Deze studie toonde aan dat een lage CPR gepaard ging met een verhoogd risico op secundaire sectio ten gevolge van foetale nood. Zo toonde hij aan dat AGA foetussen met een CPR $<10^{\text{de}}$ percentiel (afkapwaarde = 1.24), in vergelijking met AGA foetussen met een CPR $\geq 10^{\text{de}}$ percentiel, zes keer meer kans hadden om geboren te worden via een secundaire sectio omwille van foetale nood. AGA foetussen met een CPR $>90^{\text{ste}}$ percentiel bleken zelden nood te hebben aan een secundaire sectio omwille van foetale nood.(1)

Dit staat in contrast met de resultaten bekomen in onze studie en de twee andere prospectieve studies met betrekking tot AGA foetussen, die geen van alle drie het nut van screening door middel van CPR konden aantonen.(8, 23)

Slechts één retrospectieve cohorte studie heeft CPR-metingen uitgevoerd bij a terme geboren AGA foetussen. Deze studie liep over een periode van 14 jaar en mat eenmalig de UA PI, MCA PI en de CPR binnen 2 weken voor de arbeid. Hier bleek een significant

hoger aantal operatieve ingrepen omwille van foetale nood bij AGA foetussen met een lage CPR in vergelijking met AGA foetussen met een normale CPR. (9) Dit staat in contrast met de resultaten van onze studie.

Onze studie was de eerste prospectieve studie waar tijdens het derde trimester seriële CPR-metingen werden uitgevoerd bij AGA foetussen. Wij vonden noch seriële CPR-metingen noch solitaire CPR-metingen relevant voor het voorspellen van een ongunstige neonatale uitkomst in AGA foetussen.

Er is ook een groot verschil wat betreft de steekproefgrootte van twee prospectieve studies en de retrospectieve studie gebaseerd op AGA foetussen in vergelijking met onze studie. De prospectieve studie van Akolekar en de prospectieve studie van Bakalis includeerden respectievelijk 6178 eenlingzwangerschappen en 30780 eenlingzwangerschappen. De retrospectieve studie van Khalil volgde 9772 eenlingzwangerschappen op. Dit is in groot contrast met onze studie, waar slechts een cohorte van 315 eenlingzwangerschappen werd bereikt. Dit maakt het moeilijker de bekomen resultaten te veralgemenen naar de volledige populatie vrouwen met ongecompliceerde eenlingzwangerschappen. Enkel de prospectieve studie van Prior had een cohorte in dezelfde grootteorde, 400 vrouwen werden geïnccludeerd.

De tijd dat de AGA foetussen werden opgevolgd in de studies varieert. De studie van Prior voerde enkel vlak voor de arbeid eenmalige CPR-metingen uit. De twee andere prospectieve studies van Bakalis en Akolekar voerden eenmalige metingen uit respectievelijk in de periode van 30 weken tot en met 34+6 weken en 35 weken tot en met 37+6 weken. De retrospectieve studie van Khalil liep van 2000 tot 2013 en verzamelde data (MCA PI, UA PI en CPR) 2 weken voor de arbeid.

De studie van Prior had als bijkomende exclusiecriteria intra-uteriene infecties en moeders jonger dan 16 jaar. In onze studie werden enkel ongecompliceerde zwangerschappen geïnccludeerd zonder intra-uteriene infecties. Met de leeftijd van de moeder werd er geen rekening gehouden. De jongste moeder in onze studie was 16 jaar.

Tot slot was er ook variatie wat betreft de eindpunten van de verschillende studies. Gemeenschappelijke eindpunten waren: opname op de NICU, Apgar score na 1 minuut en 5 minuten, secundaire sectio omwille van foetale nood. Akolekar en Bakalis hadden doodgeboorte als bijkomend eindpunt. In de studie van Prior werd, net zoals in onze studie, rekening gehouden met de aanwezigheid van meconiaal vruchtwater. In alle studies werd ook de pH van het bloed uit de navelstrengarterie bepaald. In sommige studies lag de grens voor een abnormale pHa onder 7.0. In de studie van Prior was dit 7.20, net als in onze studie en ook sommige studies gebaseerd op SGA foetussen. Wij kozen een afkapwaarde van 7.20 om vergelijking met andere studies gebaseerd op AGA en SGA foetussen mogelijk te maken. Bovendien is de kans om een significant verschil aan te tonen wat groter bij een pHa van 7.20 in onze beperkte studiepopulatie.

Een samenvatting van de vergelijking met andere studies is terug te vinden in Figuur 13.

Onze studie	Prior T.	Bakalis S.	Akolekar R.	Khalil A.
<ul style="list-style-type: none"> • Prospectief observationele studie 	<ul style="list-style-type: none"> • Prospectief observationele studie 	<ul style="list-style-type: none"> • Prospectief observationele studie 	<ul style="list-style-type: none"> • Prospectieve observationele studie 	<ul style="list-style-type: none"> • Retrospectieve cohortestudie
<ul style="list-style-type: none"> • N = 315 	<ul style="list-style-type: none"> • N = 400 	<ul style="list-style-type: none"> • N = 30780 	<ul style="list-style-type: none"> • N = 6178 	<ul style="list-style-type: none"> • N = 9772
<ul style="list-style-type: none"> • Seriële CPR-meting vanaf 36 weken 	<ul style="list-style-type: none"> • Eenmalige CPR-meting vlak voor de arbeid 	<ul style="list-style-type: none"> • Eenmalige CPR-meting tussen 30 weken en 34+6 weken 	<ul style="list-style-type: none"> • Eenmalige CPR-meting tussen 35 weken en 37+6 weken 	<ul style="list-style-type: none"> • Dataverzameling van 2000 tot 2013, 2 weken voor arbeid
<ul style="list-style-type: none"> • Lage CPR = geen significant verschil operatief ingrijpen 	<ul style="list-style-type: none"> • Lage CPR = Verhoogd risico operatief ingrijpen 	<ul style="list-style-type: none"> • Lage CPR = geen significant verschil operatief ingrijpen 	<ul style="list-style-type: none"> • Lage CPR = geen significant verschil operatief ingrijpen 	<ul style="list-style-type: none"> • Lage CPR = Verhoogd risico operatief ingrijpen
	<ul style="list-style-type: none"> • Bijkomende exclusiecriteria = IU infecties, LT<16j 	<ul style="list-style-type: none"> • Bijkomend eindpunt = doodgeboorte 	<ul style="list-style-type: none"> • Bijkomend eindpunt = doodgeboorte 	

Figuur 13: Samenvatting vergelijking met andere studies

3. ZWAKTES EN STERKTES

3.1 ZWAKKE PUNTEN

- *Cohorte*

Het was de bedoeling 400 vrouwen te includeren in de studie, slechts een aantal van 315 vrouwen werd bereikt. Het aantal ongunstige neonatale uitkomsten bleef laag, zoals ook verwacht wordt in een cohorte van ongecompliceerde eenlingzwangerschappen. Dit toont aan dat er nood is aan een grotere steekproefgrootte om een significant verschil te bereiken.

- *CPR-metingen*

Bovendien was het niet altijd mogelijk een doppler van de MCA uit te voeren, 11 metingen waren onsuccesvol. Er werden 583 CPR-waarden bekomen. Er ontbraken 41 CPR-metingen bij een zwangerschapsduur van 36 weken, 81 bij een zwangerschapsduur van 38 weken en 195 bij een zwangerschapsduur van 40 weken (Tabel 4, Tabel 5 en Tabel 6). Dit is in eerste instantie het gevolg van de toenemende moeilijkheidsgraad van de metingen bij toenemende zwangerschapsduur en in tweede instantie bereikten niet alle vrouwen een zwangerschapsduur van 38 of 40 weken en waren ze reeds bevallen.

De seriële CPR-metingen werden enkel uitgevoerd in het derde trimester van de zwangerschap. Er zijn geen gegevens verzameld in het tweede trimester.

Er zijn verschillende manieren om de CPR te berekenen (PI versus RI) en verschillende soorten afkapwaarden. De retrospectieve studie van Odibo kwam tot de conclusie dat zowel de categorische afkapwaarden als de zwangerschapsduur-specifieke afkapwaarden dezelfde doeltreffendheid hebben. (10) Het bestaan van deze verschillende manieren en afkapwaarden maakt het moeilijk studies te vergelijken en de CPR in de praktijk toe te passen.

- *Inclusie- en exclusiecriteria*

Een van de zwakke punten was dat er geen rekening werd gehouden met de rookstatus van de zwangere vrouw.

3.2 STERKE PUNTEN

Het prospectieve design was een van de sterke punten van deze studie. Dopplermetingen werden verricht op gestandaardiseerde wijze om maximale uniformiteit na te streven.

4. CONCLUSIE

We besluiten dat seriële CPR-screening uitgevoerd bij vrouwen met een ongecompliceerde eenlingzwangerschap niet geschikt is als voorspeller van foetale nood tijdens arbeid en bevalling. CPR-screening kan dus nog niet bijdragen aan de identificatie van foetussen met een verhoogd risico op peripartale asfyxie in ongecompliceerde eenlingzwangerschappen en zal tot nog toe niet kunnen bijdragen aan het nemen van beslissingen door de clinicus omtrent de arbeid en bevalling. Er is nood aan verder prospectief onderzoek indien men seriële CPR-metingen wenst toe te passen bij deze populatie voor het voorspellen van foetale nood. Verder onderzoek met grotere studiep populatie, bijkomende exclusiecriteria (bijvoorbeeld rookstatus van de moeder), andere afkapwaarden voor CPR (bijvoorbeeld andere percentielen) of metingen reeds startend in het tweede trimester, kunnen in de toekomst het nut van seriële CPR-metingen in ongecompliceerde zwangerschappen eventueel aantonen.

Referentielijst

1. Prior T, Mullins E, Bennett P, Kumar S. Prediction of intrapartum fetal compromise using the cerebroumbilical ratio: A prospective observational study. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2013;208(2):124.e1-.e6.
2. Liu J, Song G, Zhao G, Meng T. The Value of the Cerebroplacental Ratio for the Prediction of Intrapartum Fetal Monitoring in Low-Risk Term Pregnancies. *Gynecologic and Obstetric Investigation*. 2016.
3. DeVore GR. The importance of the cerebroplacental ratio in the evaluation of fetal well-being in SGA and AGA fetuses. *Am J Obstet Gynecol*. 2015;213(1):5-15.
4. Arbeille P, Roncin A, Berson M, Patat F, Pourcelot L. Exploration of the fetal cerebral blood flow by duplex Doppler--linear array system in normal and pathological pregnancies. *Ultrasound Med Biol*. 1987;13(6):329-37.
5. Arbeille P, Body G, Saliba E, Tranquart F, Berson M, Roncin A, et al. Fetal cerebral circulation assessment by Doppler ultrasound in normal and pathological pregnancies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1988;29(4):261-73.
6. Najam R, Gupta S, Shalini. Predictive Value of Cerebroplacental Ratio in Detection of Perinatal Outcome in High-Risk Pregnancies. *The Journal of Obstetrics and Gynecology of India*. 2016;66(4):244-7.
7. Khalil A, Thilaganathan B. Role of uteroplacental and fetal Doppler in identifying fetal growth restriction at term. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2016.
8. Akolekar R, Syngelaki A, Gallo DM, Poon LC, Nicolaides KH. Umbilical and fetal middle cerebral artery Doppler at 35-37 weeks' gestation in the prediction of adverse perinatal outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2015;46(1):82-92.
9. Khalil AA, Morales-Rosello J, Morlando M, Hannan H, Bhide A, Papageorgiou A, et al. Is fetal cerebroplacental ratio an independent predictor of intrapartum fetal compromise and neonatal unit admission? *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 2015;213(1):54.e1-.e10.
10. Odibo AO, Riddick C, Pare E, Stamilio DM, Macones GA. Cerebroplacental Doppler ratio and adverse perinatal outcomes in intrauterine growth restriction: evaluating the impact of using gestational age-specific reference values. *J Ultrasound Med*. 2005;24(9):1223-8.
11. Baschat AA, Gembruch U. The cerebroplacental Doppler ratio revisited. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2003;21(2):124-7.
12. Bahado-Singh RO, Kovanci E, Jeffres A, Oz U, Deren O, Copel J, et al. The Doppler cerebroplacental ratio and perinatal outcome in intrauterine growth restriction. *Am J Obstet Gynecol*. 1999;180(3 Pt 1):750-6.
13. Gramellini D, Folli MC, Raboni S, Vadora E, Merialdi A. Cerebral-umbilical Doppler ratio as a predictor of adverse perinatal outcome. *Obstet Gynecol*. 1992;79(3):416-20.
14. Arias F. Accuracy of the middle-cerebral-to-umbilical-artery resistance index ratio in the prediction of neonatal outcome in patients at high risk for fetal and neonatal complications. *Am J Obstet Gynecol*. 1994;171(6):1541-5.
15. Devine PA, Bracero LA, Lysikiewicz A, Evans R, Womack S, Byrne DW. Middle cerebral to umbilical artery Doppler ratio in post-date pregnancies. *Obstet Gynecol*. 1994;84(5):856-60.
16. Ebbing C, Rasmussen S, Kiserud T. Middle cerebral artery blood flow velocities and pulsatility index and the cerebroplacental pulsatility ratio: longitudinal reference ranges and terms for serial measurements. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2007;30(3):287-96.
17. Akolekar R, Sarno L, Wright A, Wright D, Nicolaides KH. Fetal middle cerebral artery and umbilical artery pulsatility index: effects of maternal characteristics and medical history. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2015;45(4):402-8.
18. Lam H, Leung WC, Lee CP, Lao TT. The use of fetal Doppler cerebroplacental blood flow and amniotic fluid volume measurement in the surveillance of postdated pregnancies. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2005;84(9):844-8.
19. Cruz-Martinez R, Savchev S, Cruz-Lemini M, Mendez A, Gratacos E, Figueras F. Clinical utility of third-trimester uterine artery Doppler in the prediction of brain hemodynamic deterioration

and adverse perinatal outcome in small-for-gestational-age fetuses. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2015;45(3):273-8.

20. Flood K, Unterscheider J, Daly S, Geary MP, Kennelly MM, McAuliffe FM, et al. The role of brain sparing in the prediction of adverse outcomes in intrauterine growth restriction: results of the multicenter PORTO Study. *Am J Obstet Gynecol.* 2014;211(3):288 e1-5.

21. Morales-Roselló J, Khalil A, Salvi S, Townsend R, Premakumar Y, Perales-Marín A. Abnormal Middle Cerebral Artery Doppler Associates with Spontaneous Preterm Birth in Normally Grown Fetuses. *Fetal Diagnosis and Therapy.* 2016;40(1):41-7.

22. Hadlock FP, Harrist RB, Sharman RS, Deter RL, Park SK. Estimation of fetal weight with the use of head, body, and femur measurements--a prospective study. *Am J Obstet Gynecol.* 1985;151(3):333-7.

23. Bakalis S, Akolekar R, Gallo DM, Poon LC, Nicolaides KH. Umbilical and fetal middle cerebral artery Doppler at 30-34 weeks' gestation in the prediction of adverse perinatal outcome. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology.* 2015;45(4):409-20.

Figurenlijst

Figuur 1: Dopplermeting MCA en UA.....	4
Figuur 2: Grafiek met zwangerschapsduur-specifieke referenties (gemiddelde en 95% CI) van de CPR.....	6
Figuur 3: (a) Relatie tussen UA PI (mediaan) en zwangerschapsduur (b) relatie tussen MCA PI (mediaan) en zwangerschapsduur.....	8
Figuur 4: Oorzaak-gevolg diagram placentaire insufficiëntie.....	9
Figuur 5: CPR bij pathologische zwangerschappen (met hypertensie) in vergelijking met een normale zwangerschap.....	10
Figuur 6: Cerebrale resistentie-index bij normale zwangerschappen.....	12
Figuur 7: Placentaire resistentie-index bij normale zwangerschappen.....	13
Figuur 8: CPR bij normale zwangerschappen.....	13
Figuur 9: Boxplot verdeling leeftijd moeder per CPR-categorie (op 36 weken).....	22
Figuur 10: Boxplot verdeling BMI per CPR-categorie (op 36 weken).....	22
Figuur 11: Scatter plot van alle CPR-waarden in functie van de zwangerschapsduur voor de variabele 'operatief ingrijpen voor foetale nood (NRFS- non reassuring fetal status).....	28
Figuur 12: Scatter plot van alle CPR-waarden in functie van de zwangerschapsduur voor de variabele 'samengestelde neonatale uitkomst (composite)'.....	29
Figuur 13: Samenvatting vergelijking met andere studies.....	32

Tabellenlijst

Tabel 1: Vergelijking MCA, UA en CPR voor het voorspellen van een ongunstige perinatale uitkomst (PPV= positief voorspellende waarde, NPV = negatief voorspellende waarde)	5
Tabel 2: De zwangerschapsduur-specifieke waarden voor de verschillende percentielen voor CPR	6
Tabel 3: Sensitiviteit (sens), specificiteit (spec), positief voorspellende waarde (PPV) en negatief voorspellende waarde (NPV) voor IUGR, operatief ingrijpen voor foetale nood, opname op de NICU en meconium aspiratie syndroom (MAS)	11
Tabel 4: Aantal en percentage zwangere vrouwen per CPR-percentiel op 36 weken.....	20
Tabel 5: Aantal en percentage zwangere vrouwen per CPR-percentiel op 38 weken.....	21
Tabel 6: Aantal en percentage zwangere vrouwen per CPR-percentiel op 40 weken.....	21
Tabel 7: Aantal en percentage primipara en multipara	23
Tabel 8: percentage primipara en P-waarde per CPR-categorie voor 36, 38 en 40 weken.....	23
Tabel 9: Modus partus van 315 patiënten	24
Tabel 10: Samengestelde neonatale uitkomst per CPR-categorie voor 36, 38 en 40 weken.	25
Tabel 11: Modus partus en P-waarde per CPR-categorie voor 36, 38 en 40 weken.....	26
Tabel 12: Percentage zwangerschappen met meconiaal vruchtwater en P-waarde per CPR-categorie voor 36, 38 en 40 weken	27

BIJLAGE 2: 'DOCUMENT E' VOOR DE ETHISCHE COMMISSIE



ETHISCH COMITE

Universitair Ziekenhuis
De Pintelaan 185
9000 Gent

ethisch.comite@UGent.be

tel. +32 9 332 33 36 - +32 9 3320 68 54 - +32 9 332 26 88

fax +32 9 332 49 62



DOCUMENT E (scripties – Z-lijn)

VERZOEK TOT ADVIES VAN HET ETHISCH COMITE BETREFFENDE EEN prospectief observationeel ONDERZOEKSPROJECT OP GEZONDHEIDSGEGEVENS voor het maken van scripties en Z-lijn als deel van een reeds goedgekeurd academisch onderzoek
(enkel verzameling van patientengegevens, vragenlijsten en Interviews)

Dit document moet maar 1x ingediend worden indien de scriptie of Z-lijn kadert in een eerder goedgekeurde academische studie van de promotor (staflid UZ Gent of U Gent).

De studenten moeten eerst contact opnemen met Prof.dr. R. Rubens voor verdere inlichtingen robert.rubens@UGent.be.

Wanneer de scriptie of Z-lijn niet verbonden is aan een globaal academisch onderzoek, maar enkel opgezet is voor de scriptiestudent, dan moet de indiening gebeuren via de standaardprocedure (document D)

1. TITEL VAN HET ONDERZOEK :

Kan foetale nood tijdens de arbeid en bevalling worden voorspeld aan de hand van de cerebroplacentaire ratio (CPR): een prospectieve observationele studie

2. PROJECTNUMMER (EC), NAAM AANVRAGER VAN HET REEDS INGEDIENDE AKADEMISCH ONDERZOEK + DATUM GOEDKEURING:

- PROJECTNUMMER: EC/2016/0017
- NAAM ONDERZOEKER: PROF. DR. K. ROELENS
- DATUM GOEDKEURING: 02/02/2016

3. ONDERZOEK IN FUNCTIE VAN:

- BACHELOR SCRIPTIE
 - NAAM STUDENT(EN):
 - OPLEIDING:
 - NAAM HOGESCHOOL:
 - EMAIL STUDENT:
 - TEL. STUDENT:
- MASTERSCRIPTIES OF Z-LIJN
 - NAAM STUDENT(EN): JOLIEN GOVAERT
 - OPLEIDING: GENEESKUNDE
 - NAAM FACULTEIT: UNIVERSITEIT GENT
 - EMAIL STUDENT: JOLIEN.GOVAERT@UGENT.BE
 - TEL. STUDENT: 0494/14.46.52
- INDIEN WERKSTUDENT:

BIJLAGE 3: GOEDKEURING ETHISCHE COMMISSIE



Afz: Commissie voor Medische Ethiek (UZP074)

COMMISSIE VOOR MEDISCHE ETHIEK

Poli Verloskunde
Polikliniek 3 - 1ste Verdieping
Prof. dr. Kristien ROELENS
ALHIER

Voorzitter:
Prof. Dr. D. Matthys
Secretaris:
Prof. Dr. J. Decruyenaere

CONTACT Secretariaat	TELEFOON +32 (0)9 332 56 13 +32 (0)9 332 59 25	FAX +32 (0)9 332 49 62	E-MAIL ethisch.comite@ugent.be
UW KENMERK	ONS KENMERK 2016/1359	DATUM 23-nov-16	KOPIE Zie "CC"

BETREFT Advies voor monocentrische studie met als titel:
Kan foetale nood tijdens de arbeid en bevalling worden voorspeld aan de hand van de cerebroplacentaire ratio (CPR): Een
prospectieve observationele studie - Scriptie Jolien Govaert
Belgisch Registratienummer: B670201630238
Fase (Phase): NVT/NA

- * Alle goedgekeurde documenten cfr. Project 2016/0017
- * Adviesaanvraagformulier (Document E) dd. 18/10/2016
- * Begeleidende brief dd. 15/11/2016
- * (Patiënten)informatie- en toestemmingsformulier dd. 1/02/2016
- * Informatie- en waarschuwingsnota over de verwerking van informatie voor medisch-wetenschappelijk onderzoek dd. 24/10/2016
Jolien Govaert
- * Antwoord onderzoekers: dd. 23/11/2016 op opmerkingen EC dd. 21/11/2016

Advies werd gevraagd door: Prof. dr. K. ROELENS ; Hoofdonderzoeker

**BOVENVERMELDE DOCUMENTEN WERDEN DOOR HET ETHISCH COMITÉ BEOORDEELD.
ER WERD EEN POSITIEF ADVIES GEGEVEN OVER DIT PROTOCOL OP 23/11/2016. INDIEN DE STUDIE NIET WORDT OPGESTART
VOOR 23/11/2017, VERVALT HET ADVIES EN MOET HET PROJECT TERUG INGEDIEND WORDEN.
Vooraleer het onderzoek te starten dient contact te worden genomen met Bimtra Clinics (09/332 05 00).**

**THE ABOVE MENTIONED DOCUMENTS HAVE BEEN REVIEWED BY THE ETHICS COMMITTEE.
A POSITIVE ADVICE WAS GIVEN FOR THIS PROTOCOL ON 23/11/2016. IN CASE THIS STUDY IS NOT STARTED BY 23/11/2017, THIS
ADVICE WILL BE NO LONGER VALID AND THE PROJECT MUST BE RESUBMITTED.
Before initiating the study, please contact Bimtra Clinics (09/332 05 00).**

**DIT ADVIES WORDT OPGENOMEN IN HET VERSLAG VAN DE VERGADERING VAN HET ETHISCH COMITÉ VAN 20/12/2016
THIS ADVICE WILL APPEAR IN THE PROCEEDINGS OF THE MEETING OF THE ETHICS COMMITTEE OF 20/12/2016**

- *Het Ethisch Comité werkt volgens 'ICH Good Clinical Practice' - regels*
- *Het Ethisch Comité beklemtoont dat een gunstig advies niet betekent dat het Comité de verantwoordelijkheid voor het onderzoek op zich neemt. Bovendien dient U er over te waken dat Uw mening als betrokken onderzoeker wordt weergegeven in publicaties, rapporten voor de overheid enz., die het resultaat zijn van dit onderzoek.*
- *In het kader van 'Good Clinical Practice' moet de mogelijkheid bestaan dat het farmaceutisch bedrijf en de autoriteiten inzage krijgen van de originele data. In dit verband dienen de onderzoekers erover te waken dat dit gebeurt zonder schending van de privacy van de proefpersonen.*
- *Het Ethisch Comité benadrukt dat het de promotor is die garant dient te staan voor de conformiteit van de anderstalige informatie- en toestemmingsformulieren met de Nederlandstalige documenten.*
- *Geen enkele onderzoeker betrokken bij deze studie is lid van het Ethisch Comité.*
- *Alle leden van het Ethisch Comité hebben dit project beoordeeld. (De ledenlijst is bijgevoegd)*

Muriel Fouquet
Tel: 09/332 33 36
Muriel.fouquet@uzgent.be

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

BIJLAGE 4: INFORMATIE- EN WAARSCHUWINGSNOTA

Versie dd. 15.06.2004

Projectnr. 200... EC/2016/0017

Project titel: ... Kan foetale nood tijdens de arbeid en bevalling worden voorspeld aan de hand van de cerebroplacentaire ratio (CPR): een prospectieve observationele studie

Informatie- en waarschuwingsnota over de verwerking van informatie voor medisch-wetenschappelijk onderzoek

U werd gevraagd om mee te werken aan de verwerking van medische gegevens in het kader van wetenschappelijk onderzoek.

Het feit dat wetenschappelijk onderzoek oriontheerlijk is voor de verdere vooruitgang van de geneeskunde neemt niet weg dat het essentieel is om de privacy van patiënten maximaal te respecteren.

Dit betekent dat:

- *U het beroepsgeheim strikt dient te respecteren;*
- *U bij het onderzoek van het dossier enkel op zoek mag gaan naar gegevens die relevant en noodzakelijk zijn voor het wetenschappelijk onderzoek en dat enkel deze gegevens mogen geregistreerd worden. Gegevens die niet noodzakelijk zijn voor het onderzoek kunnen aan niemand meegedeeld worden, ook niet aan artsen of andere gezondheidswerkers die tevens betrokken zijn bij dit onderzoek;*
- *U de gegevens enkel mag delen met personen die betrokken zijn bij het onderzoek en enkel in de mate dat dit voor het onderzoek noodzakelijk is.*

In beginsel mogen gegevens die verzameld werden voor de diagnose en de behandeling van de patiënt enkel voor die doeleinden gebruikt worden.

Het later gebruiken van medische gegevens voor andere doeleinden dan diagnose en behandeling en het ter beschikking stellen van gegevens aan artsen die niet betrokken waren bij de behandeling van de patiënt, kan enkel mits vrije en voorgelichte toestemming ("informed consent") van de patiënt.

In beginsel is dus steeds toestemming van de patiënt nodig opdat zijn gegevens voor onderzoek zouden mogen gebruikt worden.

Telkens wanneer dit mogelijk is, zal de toestemming van de patiënt moeten ingewonnen worden voor het gebruik van gegevens voor wetenschappelijk onderzoek. In uitzonderlijke omstandigheden kan na gemotiveerde aanvraag bij de ethische commissie aanvaard worden dat gegevens gebruikt worden zonder dat de patiënt daar toestemming kon voor verlenen¹.

¹ De noodzaak om voor de uitvoering van dit onderzoek toestemming te vragen aan de ethische commissie staat los van de verplichting om in sommige gevallen aangifte te doen bij de commissie voor de bescherming van de persoonlijke levenssfeer (zie de artikelen 16, 17, 21 en 22 van het K.B. van 13 februari 2001).

Over het gebruik van persoonsgegevens bij wetenschappelijk onderzoek bestaat een bijzonder besluit dat genomen werd in uitvoering van de privacywet en de Europese richtlijn 95/46². Dit besluit voorziet ook mogelijkheden om de informatie te verwerken voor onderzoek in omstandigheden waarbij het niet mogelijk was om de toestemming van elke betrokken patiënt te bekomen.

Dit besluit voorziet een zogenaamd cascadestelsel dat – sterk samengevat – voorschrijft dat:

- wetenschappelijk onderzoek in beginsel enkel mag gebeuren met anonieme gegevens;
- indien het onderzoek niet mogelijk is met anonieme gegevens onder strikte voorwaarden gebruik mag gemaakt worden van zogenaamde "gecodeerde" gegevens;
- indien het onderzoek onmogelijk kan uitgevoerd worden met gecodeerde gegevens onder nog striktere voorwaarden gebruik kan gemaakt worden van niet-gecodeerde gegevens.

Het is daarbij belangrijk om het verschil tussen deze drie categorieën van gegevens te respecteren:

- anonieme gegevens zijn gegevens die op geen enkele wijze kunnen in verband gebracht worden met een patiënt. Zij zijn onherroepelijk geïdentificeerd³;
- gecodeerde of gepseudonimiseerde gegevens kunnen enkel nog door een code, een pseudoniem of een "pseudo-ID" in verband gebracht worden met een patiënt⁴. Deze code of pseudo-ID kan aangebracht zijn door de persoon die oorspronkelijk houder was van de gegevens of door een zogenaamde intermediaire organisatie (of "Trusted Third Party").
- Niet-gecodeerde gegevens zijn gegevens die kunnen in verband gebracht worden met de patiënt⁵.

Bij elke verdere verwerking van de gegevens dient de mogelijkheid tot herkenning van de identiteit van de patiënt uitgesloten te worden. Dit betekent dat de verwerking van de gegevens bij voorkeur best volledig anoniem gebeurt. Dit is met uitsluiting van elke vorm van identificatie die kan toelaten de identiteit van de patiënt te achterhalen.

². Het koninklijk besluit van 13 februari 2001 ter uitvoering van de wet van 8 december 1992 tot bescherming van de persoonlijke levenssfeer ten opzichte van de verwerking van persoonsgegevens.

³. Volgens de definitie van het KB van 13 februari 2001 zijn anonieme gegevens "gegevens die niet met een geïdentificeerd of identificeerbaar persoon in verband kunnen gebracht worden en derhalve geen persoonsgegevens zijn".

⁴. Volgens het KB van 13 februari 2001 zijn gecodeerde gegevens "persoonsgegevens die slechts door middel van een code in verband gebracht worden met een geïdentificeerd of identificeerbaar persoon".

⁵. Volgens het KB van 13 februari 2001 zijn niet-gecodeerde persoonsgegevens "andere dan gecodeerde persoonsgegevens".

BIJLAGE 5: INCLUSIEFORMULIER



CPR studie: Inclusieformulier

Patiëntenidentificatie

G... P...

GA: ... w ...d

EDB: ...

Echografie

Onderzoeker ...

datum onderzoek: .. / .. /

Foetaal geslacht: ...

PI A. umbilicalis: ...

PI A. Cerebri Media: ...

EFW (g): ...

BIJLAGE 6: INFORMED CONSENT

Informatie voor de patiënte:

1) Titel van de studie:

Kan foetale nood tijdens de arbeid en bevalling worden voorspeld aan de hand van de cerebroplacentaire ratio (CPR): een prospectieve observationele studie.

2) Beschrijving en doel van de studie.

Men heeft u gevraagd deel te nemen aan een studie.

Met deze studie willen we nagaan of foetale nood tijdens de bevalling kan worden voorspeld aan de hand van een aantal echografische parameters, welke zullen worden nagegaan gedurende de laatste maand van de zwangerschap. Deze metingen zullen bij herhaling worden verricht tijdens de routine prenatale controles vanaf een zwangerschapsduur van 36 weken. Er zijn geen bijkomende raadplegingen vereist voor deze studie.

De verwachte totale duur van de studie is 1 jaar.

Er zullen in totaal 400 personen aan deze studie deelnemen.

Deze studie werd goedgekeurd door een onafhankelijke Commissie voor Medische Ethiek verbonden aan dit ziekenhuis, en zal worden uitgevoerd volgens de richtlijnen van ICH/GCP opgesteld in de verklaring van Helsinki opgesteld ter bescherming van individuen deelnemend aan klinische studies. Deze verzameling wordt uitgevoerd onder supervisie van Prof. Dr. Kristien Roelens.

3) Toestemming en weigering

Het staat u volkomen vrij om deel te nemen of niet.

U kunt weigeren zonder dat u hiervoor een reden moet opgeven en zonder dat dit op enigerlei wijze een invloed zal hebben op uw verdere behandeling en de relatie met de behandelende artsen. Deelname aan de studie impliceert toegang tot uw patiëntendossier.

Als u toestemt, wordt u gevraagd het toestemmingsformulier te tekenen.

Zoals voor uw dossier zullen ook voor deze studie de wetten van de privacy en medisch beroepsgeheim gelden.

4) Risico's en voordelen

Uit dit onderzoek zal u geen nadeel of voordeel ondervinden.

De bekomen gegevens uit de consultatie echo's worden enkel geregistreerd en hebben geen enkele invloed op het beleid tijdens je arbeid en bevalling.

5) Kosten

Uw deelname aan de studie brengt geen bijkomende kosten mee voor u, maar biedt ook geen financieel voordeel.

6) Vertrouwelijkheid

Als u akkoord gaat om aan deze studie deel te nemen, zullen uw persoonlijke en klinische gegevens tijdens deze studie worden gecodeerd (de gegevens kunnen enkel nog door een code teruggekoppeld worden naar uw persoonlijk dossier). In overeenstemming met de Belgische wet van 8 december 1992 en de Belgische wet van 22 augustus 2002, zal uw persoonlijk levenssfeer worden gerespecteerd. Als de resultaten van de studie worden gepubliceerd, zal uw anonimiteit aldus verzekerd zijn.

7) Verzekering:

De experimentenwet van 7/05/2004 verplicht ons om deelnemers aan wetenschappelijke projecten te verzekeren voor de deelname en het risico (hoe klein ook) dat men loopt. De waarschijnlijkheid dat u door deelname aan deze studie enige schade ondervindt, is extreem laag. Indien dit toch zou voorkomen, wat echter zeer zeldzaam is, werd er een verzekering afgesloten conform de Belgische wet van 7 mei 2004, die deze mogelijkheid dekt.

Toestemmingsverklaring

Ik verklaar hierbij op een voor mij begrijpelijke wijze mondeling en schriftelijk te zijn ingelicht over de aard, de methode en het doel van deze studies.

Ik stem erin toe deel te nemen aan het wetenschappelijk onderzoek.

Ik ben er mij van bewust dat dit project ter beoordeling en controle aan het Ethisch Comité van het UZ Gent werd voorgelegd en ik deze goedkeuring niet moet beschouwen als een motivatie tot deelname aan deze studie.

Ik ben ervan op de hoogte dat deelname aan deze studies geen bijkomende kosten meebrengen en dat er geen financieel voordeel aan verbonden is.

De patiënt kan zich op elk moment terugtrekken tot op het ogenblik dat de gegevens in de database worden bewaard zonder hiervoor een verklaring te hoeven afleggen en zonder dat dit op enigerlei wijze invloed zal hebben op de verdere behandeling en de relatie met de arts.

Gelezen en goedgekeurd,

Naam arts/onderzoeker:
Datum: Handtekening

Naam Patiënt Datum:
Handtekening