

09/12/2019

Universitair ziekenhuis
Commissie voor medische ethiek
Ingang 75 – Route 7522
C. Heymanslaan 10
9000 GENT

Studie met titel : INTRAHEPATIC CHOLESTASIS OF PREGNANCY IN BELGIUM

Nieuwe studie van het project: BELGIAN OBSTETRIC SURVEILLANCE SYSTEM - B.OSS

Projectnummer : EC/2015/1470

Belgisch registratienummer : B670201526875

Geachte voorzitter

Bijgevoegd vindt u voor beoordeling door de Commissie voor medische ethiek

- Adviesaanvraagformulier dd. 08/12/2019
- Bijlage 1: Lijst van Ethische Comités van de deelnemende ziekenhuizen
- Bijlage 2: Vragenlijst
- Bijlage 3a: Informatiebrief voor de patiënte dd 08/03/2017
- Bijlage 3b: Lettre d'Information pour la patiënte dd 08/03/2017
- Bijlage 3c: Information Letter dd 08/03/2017

Dr. G. VANDENBERGHE
VROUWENKLINIEK
UZ - GENT
T-36458-21-340

Griet Vandenberghe

Document C

PROSPECTIEF OBSERVATIONEEL ONDERZOEK

COMMISSIE VOOR MEDISCHE ETHIEK

telefoon

+32 (0)9 332 56 13 | +32 (0)9 332 33 36 | +32 (0)9 332 68 55

fax

+32 (0)9 332 49 62

e-mail

ethisch.comite@uzgent.be

VERZOEK TOT ADVIES VAN DE COMMISSIE VOOR MEDISCHE ETHIEK OVER EEN PROSPECTIEF OBSERVATIONEEL ONDERZOEKSPROJECT OP GEZONDHEIDSGEGEVENS

Enkel patiëntengegevens verzamelen die klinische standaardgegevens zijn of vragenlijsten / interview afnemen.
(= geen enkel aanvullend onderzoek, bloed- of andere staalafname)

1. Titel van het onderzoek

Severe Obstetric Cholestasis in Belgium
A Study of the Belgian Obstetric Surveillance System (B.OSS)

2. Gegevens van de onderzoeker(s)

[de eerste onderzoeker moet een persoon zijn die vast verbonden is aan de dienst (geen ASO) of universiteit]

Naam: Vandenberghe Voornaam: Griet

Functie: Kliniekhofd

UZ-dienst: Verloskunde/Gynaecologie

Telefoon/gsm: 09/3327849

E-mail: griet.vandenberghe@uzgent.be

Naam UZ-diensthoofd of vakgroepvoorzitter: Steven Weyers

Naam: Roelens Voornaam: Kristien

Functie: Afdelingshoofd

UZ-dienst: Verloskunde/Gynaecologie

Telefoon/gsm: 09/33 25487

E-mail: kristien.roelens@ugent.be

Naam UZ-diensthoofd of vakgroepvoorzitter: Steven Weyers

Naam: Daelemans Voornaam: Caroline

Functie: Head of department of Obstetrics and Gynaecology,
Hôpital Erasme, Brussels

Telefoon/gsm: +32 2 555 5301

E-mail: Caroline.daelemans@erasme.ulb.ac.be



Universitair Ziekenhuis Gent
C. Heymanslaan 10 | B 9000 Gent
www.uzgent.be

3. Gegevens van de medewerker(s) aan het onderzoek

Naam: Francinetti Voornaam: Audrey

Functie: Arts-Assistent in opleiding in de Gynaecologie/verloskunde
University Hospital Antwerp

E-mail: audrey.francinetti@student.uantwerpen.be

Naam: De Luca Voornaam: Laura

Functie: Arts-Assistent in opleiding in de Gynaecologie/verloskunde
Hôpital Erasme, Brussels

E-mail: Laura De Luca <laura.deluc@gmail.com>

4. Opzet van het onderzoek

- Verzameling van patiëntengegevens die klinisch standaardgegevens zijn (= geen enkel aanvullend onderzoek, bloed- of andere staalafname)
- Gegevensverzameling van patiënten door hoofdonderzoeker persoonlijk behandeld
- Gegevensverzameling van een groep patiënten op de dienst van de hoofdonderzoeker met een bepaalde pathologie
- Vragenlijsten (gelieve die ook voor te leggen aan het CME)
- Interview (Gelieve de vragen ook voor te leggen aan het CME)

5. Is het onderzoek

- diagnostisch
- fysiologisch
- morfologisch
- therapeutisch
- fysiopathologisch
- epidemiologisch

6. Is het onderzoek

- monocentrisch
- multicentrisch
- de Commissie voor Medische Ethiek UZ Gent is de centrale commissie
- ja (naam, adres, tel, fax en e-mail van andere Commissies voor Medische Ethiek die meewerken aan het onderzoek + naam van de lokale onderzoeker)

(Bijlage 1)

7. Wordt dit onderzoeksproject financieel ondersteund?

- ja
- neen

Er is financiële ondersteuning van het B.OSS project door de FOD Volksgezondheid, middels een administratief medewerker verbonden aan het UZ Gent via een B4 contract. Deze medewerker start vanaf 16 januari 2020.

8. Wie is de opdrachtgever?

- UZ Gent
- UGent

In opdracht van de FOD Volksgezondheid (cfr supra).

9. Geef een korte samenvatting van het onderzoeksproject (minimum 30 zinnen, verstaanbaar voor mensen die niet gespecialiseerd zijn in de materie)

BACKGROUND INFORMATION

Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy (ICP) affects 0.1–2% of pregnant women. Its incidence is higher in some countries such as Chile and Norway (1). ICP is diagnosed in women with gestational pruritus and increased levels of serum bile acids, and can be complicated by preterm labor, fetal asphyxia, meconium-stained amniotic fluid, and stillbirth (2). It is associated with maternal discomfort because of pruritus and it can be associated with insomnia and general symptoms (3).

According to retrospective studies, the increased risk of stillbirth is associated with high maternal serum bile acid concentrations (4). A large 2019 meta-analysis demonstrated that bile acid levels above 100µmol/L were associated with a significant increased risk of stillbirth, 30-50 times higher than when bile acid levels were <100µmol/L (5). The risk of stillbirth increases with increasing gestational age. The meta-analysis showed no increase in stillbirth compared to the background population before 39 weeks gestation when bile acids were <100µmol/L. However, it is important to notice that the high number of iatrogenic preterm birth may have biased these numbers.

It seems that ursodeoxycholic acid (UDCA) is effective against pruritus (6), but it is not clear whether ursodeoxycholic acid reduces neonatal morbidity and mortality. The recent PITCHES study (a double-blind, multicenter, randomized placebo-controlled trial at 33 hospital maternity units in England and Wales) showed that the treatment with UDCA does not reduce adverse perinatal outcomes, in women affected by ICP, and suggest reconsidering its routine use for this condition (7).

There is no standard management for ICP (8): there is no strong evidence that monitoring by US/cardiogram can reduce adverse fetal outcomes (2). There is no consensus on bile acid level dosage, or on the right gestational age for termination of the pregnancy (8, 9, 10).

As a result of the above key points, there is scope for improvement in the outcome of ICP through a better understanding and awareness of the problem

With this study we want to investigate intermediate (bile acids 40-99 µmol/L) and severe (bile acids ≥ 100µmol/L) ICP in Belgium: to determine the incidence of this pregnancy complication, the diagnosis and management in Belgian hospitals and the maternal and fetal outcomes of pregnancies complicated with ICP.

Further, we want to compare Belgian incidence, management and outcome of ICP with our neighboring countries.

CASE DEFINITION

Every pregnant woman identified as having

- Intermediate (bile acids 40-99µmol/L)
- or
- Severe intrahepatic cholestasis of pregnancy (bile acids ≥ 100µmol/L),

Defined as:

- Pruritus without rash associated with elevated serum bile acid levels ≥ 40 µmol/L
- At any stage of the pregnancy,
- Not explained by other pathologies,
- Disappearing after the delivery.

Exclusion criteria:

- Serum bile acid levels less than 40µmol/L
- Other hepatic/infectious/dermatologic/pregnancy disease, which could explain the symptoms

STUDY PERIOD

January 2020 – December 2023

METHODS

B.OSS is a national registration- and evaluation system of rare severe obstetric conditions and complications (11), set up in 2011 with the support of the Doctors College of Mother and Newborn, of the Belgian Public Health Service. The B.OSS methodology was approved by the Medical Ethics Committee of Ghent University Hospital (EC UZG 2012/734; B670201215359) and by the Medical Ethics Committee of the Erasme University Hospital, Brussels (EC ULB 2012/111; B406201213660) at the beginning. The Medical Ethics Committee of the Ghent University Hospital became Central Ethics Committee in 2015 (EC UZG 2015/1470; B670201526875).

A responsible contact person is appointed in every Belgian maternity, mostly a gynaecologist, sometimes a senior midwife and rarely a secretary. Every month this person is invited by an automatically generated email to register for the past month: they are asked to report if a case of intrahepatic cholestasis of pregnancy has occurred and also to reply if no case has occurred. This is done on the basis of an online reporting form. When there is a reported case, the contactperson will be asked to complete an extensive questionnaire (Bijlage 2). The questionnaire is drawn up based on the UK Obstetric Surveillance System (UKOSS) questionnaire and adjusted where necessary to allow comparison with similar population-based studies. (UKOSS is the British counterpart of B.OSS launched in 2005. In 2011 UKOSS did a prospective population-based case-control study on ICP published in 2014. This enables to compare Belgian data with the UK). The questionnaire is filled in by the contact person or by the treating gynaecologist, eventually with the help of a member of the B.OSS team. When registering or completing the questionnaire is postponed for a longer period of time, the contacts are encouraged by email or by telephone by the B.OSS team.

B.OSS operates via web-based data collection through the website www.b-oss.be, for monthly reporting and completion of the questionnaires. Irreversible HASH-codes are used for pseudonymisation of the cases. The exported database contains only HASH codes, with no details on the reporting hospital and gynaecologist, to guarantee anonymity of patients and health care providers.

References:

1. Williamson C, Geenes V. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2014;124(1):120–33.
2. Herrera CA, Manuck TA, Stoddard GJ, et al. Perinatal outcomes associated with intrahepatic cholestasis of pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2018; 31(14): 1913–1920.

3. Geenes V, Williamson C, Chappell LC. Intrahepatic cholestasis of pregnancy. *The Obstetrician & Gynaecologist* 2016;18:273–81
4. Glantz A, Marschall HU, Mattsson LA: Intrahepatic cholestasis of pregnancy: Relationships between bile acid levels and fetal complication rates. *Hepatology*. 2004, 40: 467-474. 10.1002/hep.20336.
5. Ovidia C, Seed PT, Sklavounos A, et al. Association of adverse perinatal outcomes of intrahepatic cholestasis of pregnancy with biochemical markers: results of aggregate and individual patient data meta-analyses. *Lancet*. 2019;393(10174):899-909
6. Chappell LC, Gurung V, Seed PT, Chambers J, Williamson C, Thornton JG. Ursodeoxycholic acid versus placebo, and early term delivery versus expectant management, in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy: semifactorial randomised clinical trial. *BMJ*.2012;344:e3799.
7. Chappell LC, Bell JL, Smith A, et al. Ursodeoxycholic acid versus placebo in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy (PITCHES): a randomised controlled trial. *Lancet* 2019; 394:849.
8. Bicocca MJ, Sperling JD, Chauhan SP. Intrahepatic cholestasis of pregnancy: Review of six national and regional guidelines, *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, Volume 231, December 2018, Pages 180-187
9. American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG committee opinion no. 560: Medically indicated late-preterm and early-term deliveries. *Obstet Gynecol*. 2013;121:908–910
10. Royal College of Obstetricians & Gynaecologists. Obstetric Cholestasis (Green Top Guidelines n°43). Accessed online October 2019 via <https://www.rcog.org.uk/en/guidelines-research-services/guidelines/gtg43/>.
11. Vandenberghe G, Roelens K, Van Leeuw V, Englert Y, Hanssens M, Verstraelen H. The Belgian Obstetric Surveillance System to monitor severe maternal Morbidity. *Facts Views Vis Obgyn*; 2017 Dec;9(4): 181-188
12. Geens V, Chappell LC, Seed PT, Steer PJ, Knight M, Williamson C. Association of severe intrahepatic cholestasis of pregnancy with adverse pregnancy outcomes: a prospective population-based case-control study. *Hepatology*. 2014 Apr;59(4):1482-91. doi: 10.1002/hep.26617. Epub 2014 Feb 26.

10. Gegevens over

- Volwassenen in staat om toestemming te geven
- Volwassenen niet in staat om toestemming te geven
- Minderjarigen
- Studie in urgentiesituatie

11. De deelnemers zijn

- gezonden
- zieken
lijdend aan: Intrahepatic cholestasis of pregnancy
- personeel, studenten
- geslacht
 - man
 - vrouw

12. Hoe worden deze deelnemers gerekruteerd?

A monthly email to the B.OSS-contactperson in all Belgian maternities involved in the B.OSS project is sent to ask to report the cases of intrahepatic cholestasis of pregnancy of the last month.

**Opgelet: het experiment is enkel verzekerd voor het aantal dat hier is opgegeven.
Indien men extra deelnemers wil includeren, zal men dat via een amendement moeten aanvragen.**

13. Totaal aantal deelnemers in de studie?

- In het UZ Gent:
- Extern in België:

Based on the incidence of 9.2 / 10.000 deliveries in the UK and estimated 124.000 annual deliveries in Belgium, we estimate to collect 456 cases during a 4-year study period.

14. Verzekering

Door welke verzekeringspolis bent u gedekt? UZ Gent/UGent

(wanneer de verzekering niet is afgesloten door UZ Gent/UGent, gelieve dan de verzekeringspolis bij te voegen)

Datum: Klik of tik om een datum in te voeren.

15. Einddatum experiment

31 december 2023

4 years from the start of the study, estimated starting point is 1 Januari 2020

**Let wel op: elk experiment op mensen na de einddatum is niet meer gedekt door de verzekering zodat u op dat ogenblik in overtreding bent met de wettelijke beschikkingen.
U kan een verlenging van het experiment bij de commissie voor medische ethiek aanvragen.**

16. Wordt voor dit onderzoek een informed consent gevraagd aan de patiënt/wettelijke vertegenwoordiger voor inzage van dossier, afname vragenlijsten/interview (steeds het IC ter goedkeuring aan het CME voor leggen)?

- ja
 neen (Argumenteren waarom niet)

The women eligible for inclusion are informed by their gynaecologist and offered an information letter with included informed consent form. Informed consent forms are, available in three languages (Dutch, French and English) on the website: <https://www.b-oss.be/patient-information-letter>.

They must be obtained and saved by the B.OSS contactperson at the local hospitals.

Indien neen, zal de Commissie voor Medische Ethiek dat bespreken en als het aanvaardbaar is, aan de onderzoekers vragen de informatie- en waarschuwingsnota over de verwerking van informatie voor wetenschappelijk onderzoek te ondertekenen (zie bijlage).

Ik verklaar de gehele verantwoordelijkheid van het hierboven vermeld project op mij te nemen en bevestig dat, voor zover de huidige kennis het toelaat, de inlichtingen met de werkelijkheid overeenstemmen.

De hoofdonderzoeker

datum

20/12/2019

naam

Vandenberghe Griet

handtekening



**Het UZ-diensthoud of de vakgroepvoorzitter
(voor akkoord)**

datum

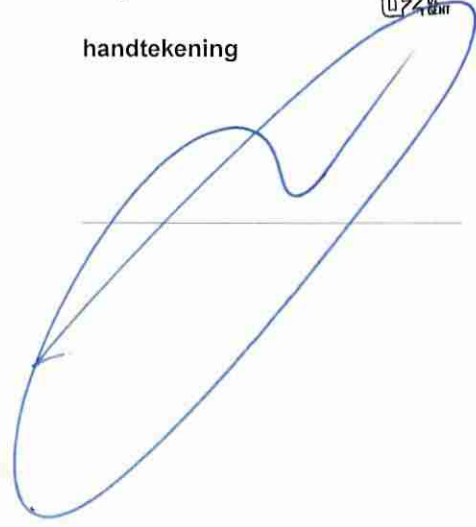
20/12/19

naam

Weyers Steven

handtekening

PROF. DR. S. WEYERS
1.46619-45-340
Diensthoud
Vrouwenkliniek
UZ
VUB



Medewerkers aan het onderzoek

datum

24/12/2019

naam

Roelens Kristien

handtekening

