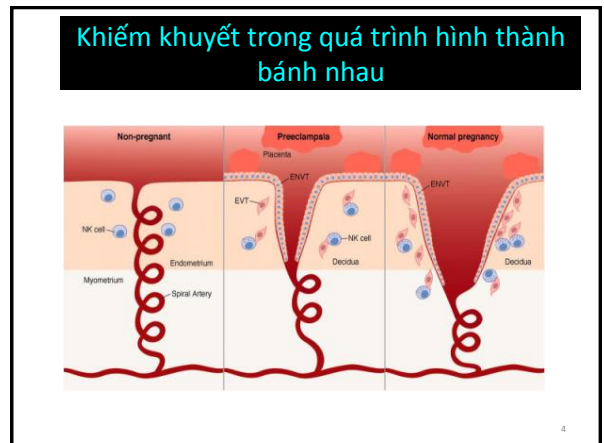


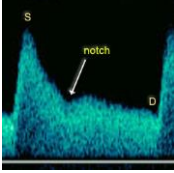

KATIA BILARDO
 Giáo sư
 Chuyên ngành Sản khoa - Chẩn đoán trước sinh và Điều trị bào thai
 Đại học Groningen - Hà Lan
 HỘI NGHỊ SẢN PHỤ KHOA
 VIỆT - PHÁP - CHÂU Á - THÁI BÌNH DƯƠNG
 TP Hồ Chí Minh, 14 & 15/5/2015


Tầm soát tiền sản giật và thai chậm tăng trưởng trong quý 1?

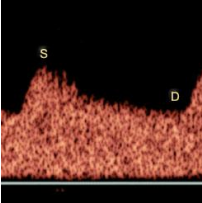
Katia Bilardo
 Viện trưởng Đại học Groningen – Hà Lan

Tầm soát động mạch tử cung lúc 22-24 tuần



nguy cơ cao PE/ GR



nguy cơ thấp PE và IUGR

5

IUGR sớm



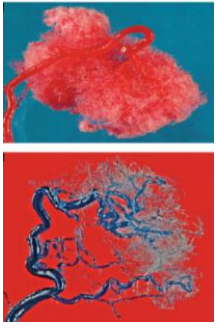
IUGR muộn




Thai không đạt được mức tiềm năng tăng trưởng tốt nhất

6

Soothill 1987, Economides 1989, Nicolaides 1989



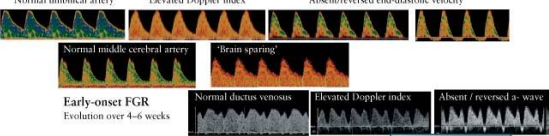


Khí máu và các chất chuyển hoá trong TCT:

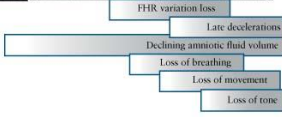
- ↓ PO2
- ↑ PCO2
- ↓ Glucose
- ↑ Triglycerids
- ↓ Essential Aminoacids

IUGR sớm

Dễ phát hiện, khó điều trị

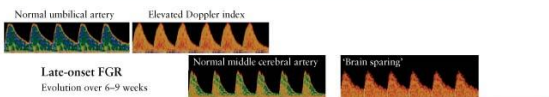


Early-onset FGR
Evolution over 4-6 weeks

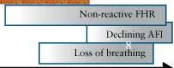


IUGR muộn


Khó phát hiện, dễ điều trị



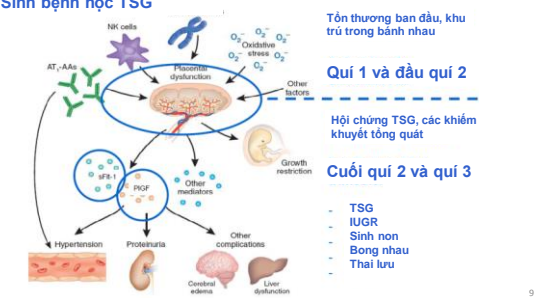
Late-onset FGR
Evolution over 6-9 weeks



Bánh nhau



Sinh bệnh học TSG



Tồn thương ban đầu, khu trú trong bánh nhau

Quý 1 và đầu quý 2

Hội chứng TSG, các khiếm khuyết tổng quát

Cuối quý 2 và quý 3

- TSG
- IUGR
- Sinh non
- Bong nhau
- Thai lưu

Giá trị tiên đoán của các yếu tố tạo mạch, Doppler động mạch tử cung trong TSG khởi phát sớm – muộn và TCTT trong tử cung

F. CRISPI et al. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2008

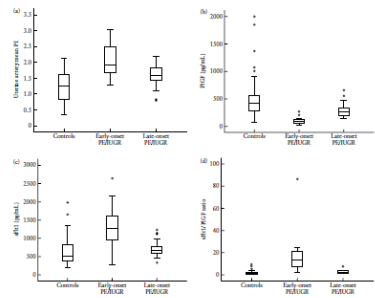


Figure 1 Uterine artery mean pulsatility index (MPI) (a), maternal serum placental growth factor (sFlt1) levels (b), soluble fms-like tyrosine kinase (sFlt1) levels (c) and sFlt1/PIGF ratio (d) in healthy pregnant women (controls), those with early-onset (< 32 weeks) pre-eclampsia (PE) and late-onset growth restriction (IGR) and those with late-onset (> 32 weeks) PE/IGR. Boxes show median and interquartile range (IQR). Whiskers represent either 1.5 x IQR or the extremes of the distribution, and circles represent values higher or lower than 1.5 x IQR.

Table 3 Area under the receiver–operating characteristics curve (AUC) and sensitivity of screening for early-onset pre-eclampsia and/or intrauterine growth restriction (< 32 weeks of gestational age) by uterine artery Doppler evaluation and maternal serum placental growth factor (PIGF) and soluble fms-like tyrosine kinase (sFlt1)

Screening method	AUC (95% CI)	Sensitivity (%) for a specificity of:		
		95%	90%	80%
Uterine artery mean PI	0.851 (0.761–0.942)	47.4	52.6	73.3
PIGF	0.963 (0.911–0.989)	94.4	84.2	94.7
sFlt1	0.847 (0.735–0.958)	36.8	52.6	78.9
sFlt1/PIGF ratio	0.963 (0.926–1)	78.9	84.2	94.7
Uterine artery mean PI and PIGF	<u>0.974 (0.944–1)</u>	<u>89.5</u>	<u>89.5</u>	<u>94.7</u>
Uterine artery mean PI and sFlt1	0.940 (0.897–0.984)	63.2	73.7	100
PIGF and sFlt1	0.972 (0.941–1)	84.2	94.7	94.7
Uterine artery mean PI and sFlt1/PIGF ratio	<u>0.979 (0.952–1)</u>	<u>84.2</u>	<u>89.5</u>	<u>100</u>
Uterine artery mean PI, PIGF and sFlt1	<u>0.981 (0.957–1)</u>	<u>89.5</u>	<u>89.5</u>	<u>100</u>

PI, pulsatility index.

Kết luận: các yếu tố tạo mạch và Doppler đánh giá động mạch tử cung có thể là phương pháp tầm soát hiệu quả trong quý 2 đ/v TSG khởi phát sớm nhưng không hiệu quả đ/v TSG khởi phát muộn, PE/IUGR

The Fetal Medicine Foundation **TSG: Tiên đoán lúc 11-13 tuần**

Tiền căn mẹ:
nguy cơ ban đầu

+

Các dấu ấn sinh trắc học

+

Các dấu ấn sinh hoá

}

Nguy cơ hiệu chỉnh

The Fetal Medicine Foundation **TSG: Tiên đoán lúc 11-13 t**

Tiền căn mẹ: nguy cơ ban đầu

N/cứu tiền cứu trên thai 11-13 t: 35,486 đơn thai
 • Loại trừ sảy thai, bỏ thai, dị tật nặng, no FU n= 2,876
 • Bao gồm n=32,610; không TSG n=31,884 (97.8%)
 • TSG sớm n=107 (0.3%), TSG trung bình n=185 (0.6%), TSG muộn n=434 (1.3%)

Ti lệ phát hiện Dương tính giả 10%

46% Early-PE, 38% Middle-PE, 35% Late-PE

The Fetal Medicine Foundation **TSG: Tiên đoán lúc 11-13 t**

Doppler động mạch tử cung lúc 11-13 tuần

• 20,798 thai; TSG sớm n= 84 (0.4%), TSG trung bình 144 (0.7%), TSG muộn 342 (1.6%)
 • Chỉ số xung ĐMTC trung bình, hiệu chỉnh theo CRL, BMI, tuổi, chủng tộc

The Fetal Medicine Foundation **TSG: Tiên đoán lúc 11-13 tuần**

Huyết áp lúc 11-13 tuần

MAP = HA Ltr* (HA Ltr- HA Ltr) / 3

• 13,712 thai; Early-PE n=69 (0.5%), Middle-PE n=112 (0.8%), Late-PE n=246 (1.8%)
 • MAP, hiệu chỉnh theo CRL, BMI, tuổi, chủng tộc và tình trạng hút thuốc

The Fetal Medicine Foundation **TSG: Tiên đoán lúc 11-13 tuần**

Tiền căn mẹ và XN sinh lý

Tiền căn
BMI (Kg/m ²)
Chủng tộc
Trắng
Đen
Châu Á
Tiền căn thai kỳ
Không TSG
Có TSG
Tiền căn mẹ
Tiền căn cao HA
Thuốc kích thích nở

Ti lệ phát hiện Dương tính giả 10%

46% Early-PE, 82% Middle-PE, 38% Middle-PE, 35% Late-PE, 48% Late-PE

The Fetal Medicine Foundation **TSG: Tiên đoán lúc 11-13 tuần**

Tiền căn mẹ và Papp-A, PIGF

Sự xâm nhập không hoàn thiện của lá nuôi phôi vào các động mạch xoắn của mẹ

↓

Thiếu oxy bánh nhau

↓

Giải phóng các cytokine của phản ứng viêm

↓

Hoạt hoá và tổn hại tế bào nội mạch và tiểu cầu

↓

Các triệu chứng lâm sàng của TSG

Tỷ lệ phát hiện Dương tính giả 10%

Loại PE	Tỷ lệ phát hiện (%)
Early-PE	46%
Middle-PE	38%
Late-PE	35%

The Fetal Medicine Foundation **TSG: Tiên đoán lúc 11-13 tuần**

XN kết hợp

Tiền căn

- BMI (Kg/m²)
- Chủng tộc
- White
- Black
- S Asian
- Tiền căn thai kỳ
- Không có TSG
- Có TSG
- Tiền căn mẹ
- Tiền căn cao HA
- Thuốc kích thích noãn

Tỷ lệ phát hiện Dương tính giả 10%

Loại PE	Tỷ lệ phát hiện (%)
Early-PE	46%
Middle-PE	38%
Late-PE	35%

The Fetal Medicine Foundation **Tầm soát trong quý 1**

Hypertensive disorders in pregnancy: screening by biophysical and biochemical markers at 11-13 weeks

L. C. Y. POON, R. AKOLEKAR, R. LACHMANN, J. BETA and K. H. NICOLAIDES **UOG 2010**

Kết quả:
 Phân tích hồi qui đa biến chứng minh là có thể tiên đoán TSG sớm dựa trên các yếu tố của mẹ, HA động mạch trung bình, động mạch từ cung L-PI và PIGF.
 Tiên đoán được TSG muộn dựa trên các yếu tố của mẹ, HA động mạch trung bình, động mạch từ cung L-PI và PIGF, activin-A và P-selectin.
 Với tỷ lệ dương tính giả 5%, các tỷ lệ phát hiện ước tính là, **88.5%** (95% CI, 69.8-97.4%) đ/v TSG sớm và **46.7%** (95% CI, 36.1-57.5%) đ/v TSG muộn.

Kết luận
XN kết hợp giữa sinh hoá và sinh lý ở tuần lễ 11-13 của thai kỳ có thể giúp xác định một cách hiệu quả những thai phụ có nguy cơ cao bị cao huyết áp trong thai kỳ

The Fetal Medicine Foundation **Mô hình nguy cơ cạnh tranh trong tầm soát sớm TSG bằng các dấu ấn sinh hoá và sinh lý** lekar et al.2012

Table 3. Estimated detection rates of PE requiring delivery before 34, 37 and 42 weeks' gestation, at false-positive rates (FPR) of 5 and 10%

Screening test	FPR %	PE <34 weeks (n = 214)		PE <37 weeks (n = 568)		PE <42 weeks (n = 1,426)	
		risk cutoff	detection n (%)	risk cutoff	detection n (%)	risk cutoff	detection n (%)
Maternal characteristics	5.0	1.93	78 (35.5)	1.35	186 (32.7)	1.9	419 (29.4)
	10.0	1.143	108 (50.5)	1.51	246 (43.3)	1.12	574 (40.3)
Uterine artery PI	5.0	1.88	127 (59.3)	1.31	227 (40.0)	1.9	445 (31.2)
	10.0	1.164	161 (75.2)	1.52	313 (55.1)	1.12	602 (42.2)
MAP	5.0	1.88	125 (58.4)	1.31	250 (44.0)	1.8	532 (37.3)
	10.0	1.159	156 (72.9)	1.52	337 (59.3)	1.12	763 (53.5)
PAPP-A	5.0	1.88	93 (43.6)	1.33	212 (37.3)	1.9	449 (31.5)
	10.0	1.151	117 (54.7)	1.52	274 (48.2)	1.12	601 (42.1)
PLGF	5.0	1.95	127 (59.3)	1.33	232 (40.8)	1.9	415 (29.1)
	10.0	1.170	155 (72.4)	1.55	309 (54.4)	1.12	572 (40.1)
Uterine artery PI and MAP	5.0	1.96	171 (79.9)	1.31	310 (54.6)	1.7	498 (34.9)
	10.0	1.197	192 (89.7)	1.57	406 (71.5)	1.12	807 (56.6)
PAPP-A and PLGF	5.0	1.101	129 (60.3)	1.34	243 (42.8)	1.9	433 (30.4)
	10.0	1.181	159 (74.3)	1.56	317 (55.8)	1.12	582 (40.8)
Uterine artery PI, MAP and PAPP-A	5.0	1.105	175 (81.8)	1.26	298 (52.5)	1.7	514 (36.0)
	10.0	1.216	198 (92.5)	1.65	424 (74.6)	1.12	811 (59.9)
Uterine artery PI, MAP and PLGF	5.0	1.126	187 (87.4)	1.36	344 (60.6)	1.8	536 (37.6)
	10.0	1.261	205 (95.8)	1.67	439 (77.3)	1.12	755 (52.9)
Uterine artery PI, MAP, PAPP-A and PLGF	5.0	1.128	200 (93.4)	1.36	347 (61.1)	1.8	539 (37.8)
	10.0	1.268	206 (96.3)	1.67	435 (76.6)	1.12	764 (53.6)

The Fetal Medicine Foundation

Nguy cơ cạnh tranh

PE occurs → Gestation

No PE occurs → Gestation

- Other cause birth (e.g. Normal birth no PE)
- PE event

21

The Fetal Medicine Foundation

Mô hình nguy cơ cạnh tranh

Low risk

High risk

60%

24 28 32 36 40 44 48 52 56 60 64 68 72 76 80

Gestation at delivery with PE (wks)

Wright et al., 2012: A competing risks model in early screening for preeclampsia. Fetal Diagn Ther

22

The Fetal Medicine Foundation

Algorithm for early-PE risk cut-off 1:200 and algorithm for preterm-FGR risk cut-off 1:150

	Caucasian		African	
	FPR	DR	FPR	DR
All	7.7	91	24.9	100
Nulliparous	9.6	96	30.8	100
Parous	5.7	79	21.1	100
Previous PE	33.0	100	64.1	100
No previous PE	4.1	57	18.3	100

Performance of screening depends on patient characteristics

23

The Fetal Medicine Foundation

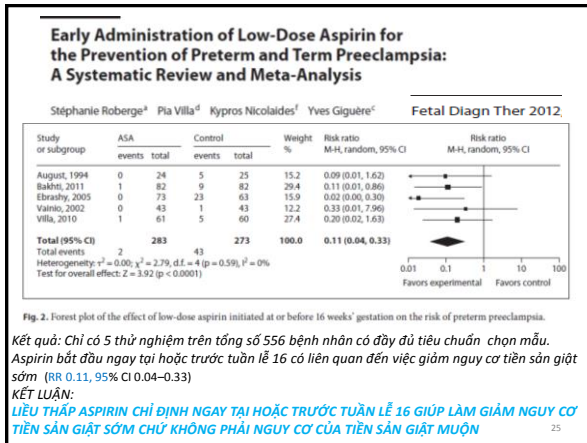
TSG: Tiên đoán lúc 11-13 tuần

Meta analysis on prophylactic aspirin
31 randomized studies, 32217 patients
• Preeclampsia 0.90 (95% CI 0.84-0.97)
Askie et al, Lancet 2007

Gestational Age	n	OR (95% CI)
≤ 16 wks	222	0.48 (0.33-0.68)
17-19 wks	102	0.66 (0.17-1.76)
≥ 20 wks	993	0.82 (0.62-1.09)

Bujold 2009

Aspirine bổ sung trước tuần 16 làm giảm nguy cơ TSG 50%



Chuyện gì xảy ra tại các nước phương Tây

- Sàng lọc TSG hiện chưa được thực hiện theo một hướng chuẩn
- Rất nhiều BS sản vẫn kê toa Aspirine cho thai phụ đơn giản như cho...uống nước
- Nhiều thai phụ tự dùng Aspirine ngay từ đầu khi biết có thai mà không cần có toa thuốc hay giám sát
- Không thống nhất hoặc không có thông tin về cách dùng, liều dùng và tương tác thuốc
- Điều này trở thành một thách thức khi thực hiện các thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên đối chứng lớn

Những câu hỏi vẫn chưa trả lời được

- Sàng lọc TSG có “thực sự” hiệu quả?
- Đầu là lưu đồ hiệu quả kinh tế nhất?
- Aspirin có hiệu quả thực sự?
- Có an toàn không?
- Là chiến lược điều trị tốt nhất?

Cần nhiều bằng chứng hơn, cần một RCT để đánh giá giá trị điều trị thực của Aspirine

ASPREE
project

Trial identifiers
 • PPR: HEALTH-INNOVATION-2
 • EudraCT Number: 2010-028599-20
 • ISRCTN: 15527815/155280
 • WHO UTM: U1111-1196-4077

Cảm ơn!