

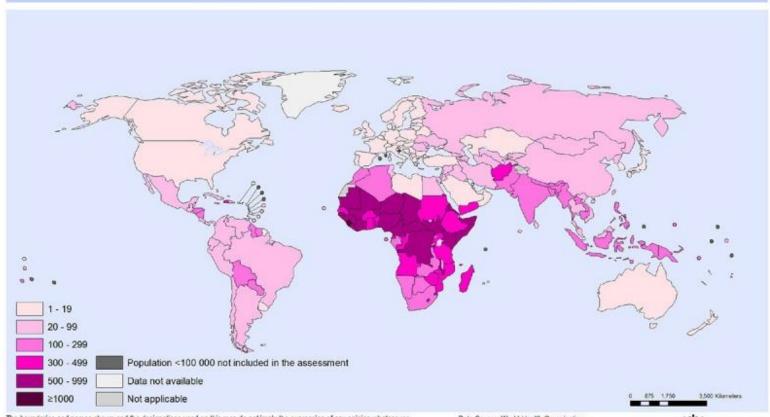


Úng dụng của sFlt-1 và PlGF trong quản lý Tiền sản giật

PGS.TS. Huỳnh Nguyễn Khánh Trang
Chủ nhiệm Bm Sản Phụ khoa, ĐHYK Phạm Ngọc Thạch
Trưởng khối Sản, BV Hùng vương

Maternal mortality ratio (per 100 000 live births), 2015





The boundaries and names shown and the designations used on this map do not imply the expression of any opinion whatsoever on the part of the World Health Organization concerning the legal status of any country, territory, city or area or of its authorities, or concerning the delimitation of its frontiers or boundaries. Dotted and dashed lines on maps represent approximate border lines for which there may not yet be full agreement.

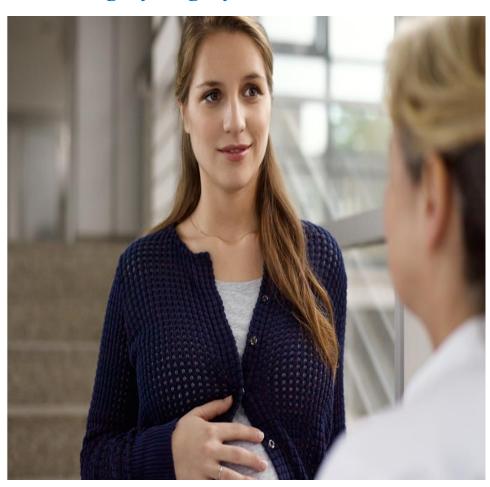
Data Source: World Health Organization Map Production: Health Statistics and Information Systems (HSI) World Health Organization World Health Organization

World Health Organization
Source - WHO Trends in Maternal Mortality 1990 to 2015. All rights reserved.

Tại sao cần tập trung vào TSG?

TSG gây nguy hiểm cho mẹ và bé



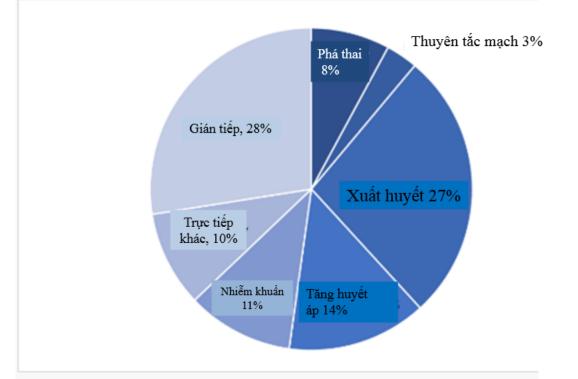


TSG được định nghĩa là khởi phát mới của CHA+ proteinuria HOẶC khi không có protein niệu, TSG được ĐN là CHA với mối liên hệ như sau: Giảm tiểu cầu, suy thận, suy gan, phù phổi, triệu chứng não hoặc thị giác ⁶

Cùng với các rối loạn CHA khác của thai kỳ, TSG là 1 trong các nguyên nhân hàng đầu gây bệnh suất và tử suất cho Mẹ và bé ²

- Tỉ lệ lưu hành TSG thế giới là 3-8% ¹ và tỉ lệ hiện hành là 3-5% ². Ở cùng thời điểm, **20-25% thai phụ có dấu hiệu và triệu chứng** TSG.^{4,5}
- Ở Anh, TSG là nguyên nhân trực tiếp gây tử vong mẹ thứ hai trong thai kỳ và số ca tử vong liên quan đến TSG / sản giật không giảm từ năm 1997 đến 2008²

NGUYÊN NHÂN TỬ VONG THAI PHỤ TRÊN THẾ GIỚI

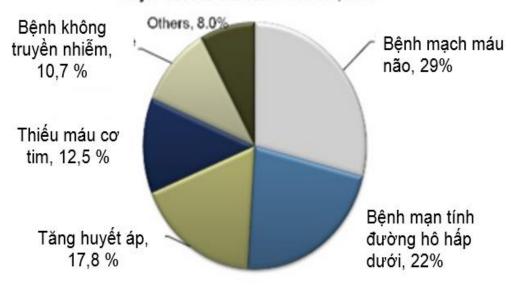


^{*} Gần 99% các ca tử vong do phá thai là do phá thai không an toàn



NGUYÊN NHÂN TỬ VONG THAI PHỤ TẠI VIỆT NAM

Major Causes of Death: Vietnam, 2010



Source: World Health Organization, 2009, Frost & Sullivan analysis

^{**}Bao gồm tử vong do chuyển dạ dình trệ hay thiếu máu Nguồn: Say L và cs. 2014

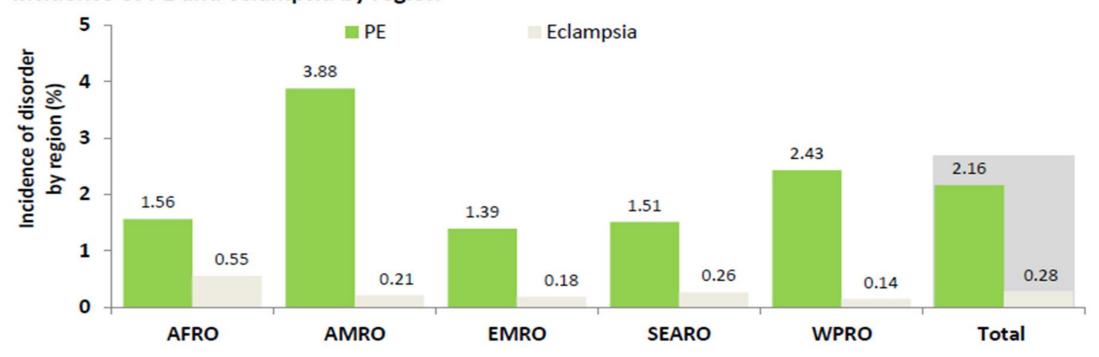
Khuynh hướng ước tính tử vong mẹ trên 100,000 trẻ sinh sống (MMR- 2010)



Quốc gia		Τỷ I	% thay đổi	% thay			
	1990	1995	2000	2005	2010	1990 và 2010	đổi/năm
Australia	10	13	9	7	7	-24	-1.4
Combodia	830	750	510	340	250	-70	-5.8
Finland	7	5	5	6	5	-30	-1.7
France	13	13	10	8	8	-35	-2.1
Japan	12	9	10	7	5	-56	-0.4
Malaysia	53	44	39	34	29	-45	-3.0
Philippines	170	140	120	110	99	-43	-2.8
Singarpore	6	6	15	9	3	-40	-2.5
Thailand	54	54	66	54	48	-11	-0.6
USA	12	12	14	18	21	65	2.5
Viet Nam	240	160	100	74	59	-76	-6.9



Incidence of PE and eclampsia by region



Across five WHO regions comprising 29 countries, the global incidence of PE and eclampsia was 2.16% and 0.28%, respectively

Rối loạn cao huyết áp thai kỳ tại BV Hùng Vương



	2012	2013	2014	2015	2016	Tổng
Tổng số sanh	52,053	44,118	40,404	39,817	36,817	213,209
CHA+TSG	645	376	427	438	798	2684
TSG nặng	111	117	160	90	128	606
Sản giật	12 (0,02%)	18 (0,04%)	11 (0,03%)	3 (0,001%)	11 (0,03%)	55

CHA thai kỳ TSG nặng Sản giật 2684/ 213209 = **1,2%**

606/213209 = 0,28%

55/ 213209 = **0,026**%

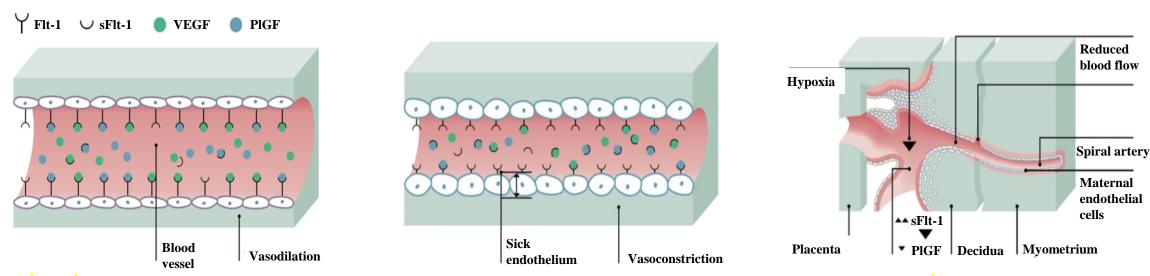
Sinh lý bệnh học của TSG



Thai Phụ bình thường

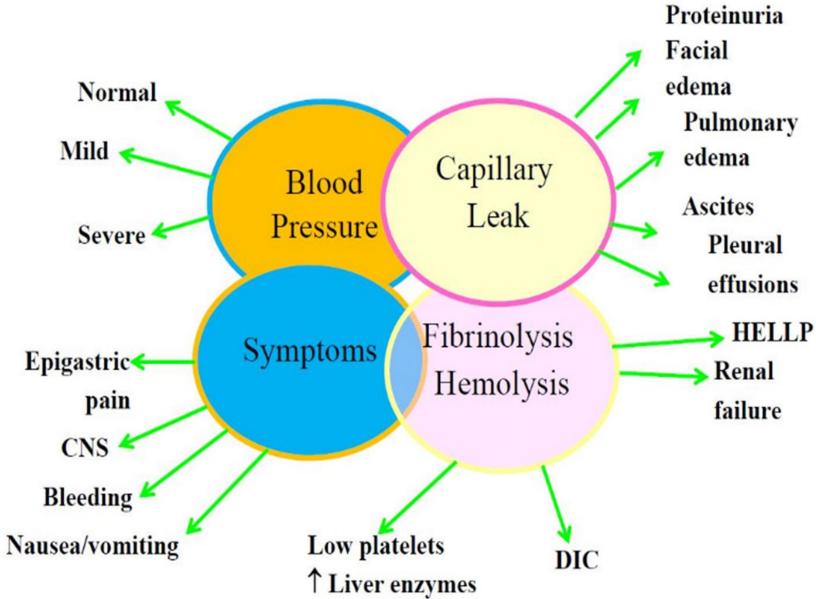
TSG

Nhau thiếu oxy



Yểu tổ tạo mạch PIGF và kháng tạo mạch sFlt-1 là markers có liên quan với rồi loạn chức năng nhau thai 1,2,3









Me



Hê TK

- Co giật
- Phù não
- Xuất huyết não
- Đột quy (huyết khối)



Gan

- Suy gan
- Vỡ gan
- Xuất huyết dưới bao gan



DIC HELLP



Thận

- Suy thận
- Thiểu niệu
- Đạm niệu >> giảm đạm máu (tổn thương cầu thận)



Phổi

- Phù phổi

Thai



Sanh non



Thai lưu Suy thai trường diễn



Nhau bong non

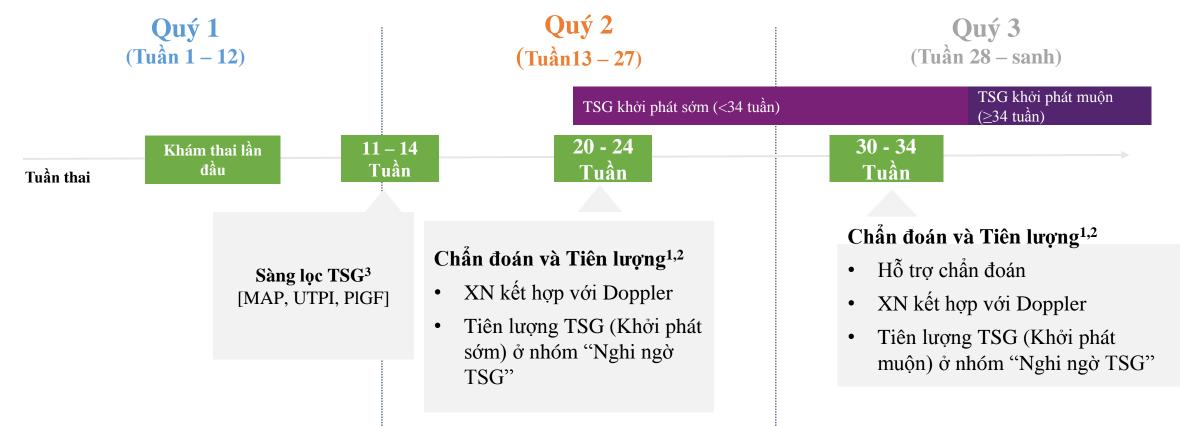


Giảm tuần hoàn TC-nhau

- Tổn thương não do thiếu oxy
- IUGR
- Thiểu ối

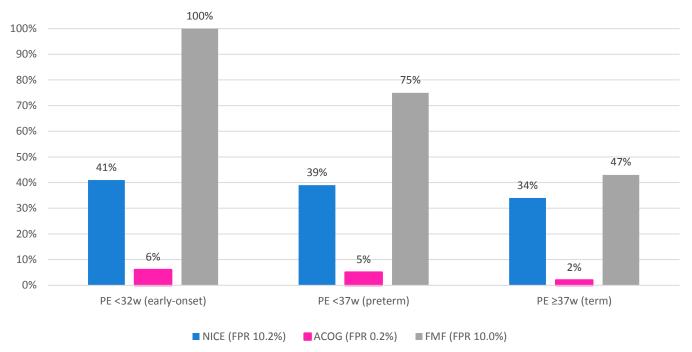
Thời điểm: kiểm soát TSG trong thai kỳ





Thuật toán FMF với triple test bao gồm PlGF cho tỉ lệ phát hiệm FAP TSG tốt hơn vs hướng dẫn NICE và ACOG với FPR thấp

Tỉ lệ phát hiện % trong phát hiện TSG2



"...việc sử dụng phương pháp của FMF vượt trội được khuyến cáo bởi NICE và ACOG giúp xác định nhóm thai phụ cần điều trị bằng aspirin liều thấp "²

FMF algorithm	Detection Rate (FPR = 10%)			
consisting of:	PE < 37w	$PE \ge 37w$		
- Maternal factors (Age, history etc.)				
- Mean Arterial Pressure	75% ¹	47%1		
- UtPI (Doppler)				
- PIGF measurement				
- Optional: PAPP-A	75%1	48%1		

FPR = False Positive Rate

^{1.} O'Gorman et al. Competing Risk Model In Screening for Preeclampsia. Am J Obstet Gynecol 2016

^{2.} O'Gorman N et al, Multicenter screening for pre-eclampsia by maternal factors and biomarkers at 11–13 weeks' gestation: comparison with NICE guidelines and ACOG recommendations, Ultrasound Obstet Gynecol 2017; 49: 756–760

Thuật toán FMF với triple test gồm PlGF cho tỉ lệ phát hiện TSG tốt hơn

Thuật toán 'Bayes Theorem' phát triển bởi FMF* tính toán nguy cơ phát triển TSG.

Triple hoặc quadruple test bao gồm:

- Do Mean Arterial Pressure (MAP)
- Uterine Artery Pulsatility Index (UTPI)
- Do PlGF
- Đo thêm PAPP-A ... kết hợp với các yếu tố của mẹ cho tỉ lệ phát hiện TSG tốt hơn với (FPR) chỉ 10%.

Phương pháp sàng lọc		DR in % at FPR of 10%		
	rnương pháp sang lọc	PE < 37w	$PE \ge 37w$	
Maternal factors (age, weight, history etc.)		49	38	
	MAP	59	43	
	UTPI	60	39	
	PAPP-A	53	39	
	PIGF	65	42	
	Biophysical testing: MAP + UTPI	70	44	
us:	Combined: MAP, PAPP-A	61	45	
Maternal factors plus:	MAP, PLGF	73	47	
acto	UTPI, PAPP-A	60	40	
nal f	UTPI, PIGF	70	42	
ateri	Biochemical testing: PIGF, PAPP-A	66	42	
M	Triple test: MAP, UTPI, PAPP-A	70	45	
	Triple test: MAP, PAPP-A, PIGF	73	48	
	Triple test: MAP, UTPI, PIGF	75	47	
	Triple test: UTPI, PAPP-A, PIGF	69	43	
	Quadruple test: MAP, UTPI, PAPP-A, PIGF	75	48	

ACOG COMMITTEE OPINION

Table 1. Clinical Risk Assessment for Preeclampsia*

Risk Level	Risk Factors	Recommendation				
High [†]	 History of preeclampsia, especially when accompanied by an adverse outcome 	Recommend low-dose aspirin if the patient has one or more of these high-risk factors				
	 Multifetal gestation 					
	Chronic hypertension					
	Type 1 or 2 diabetes					
	Renal disease					
	 Autoimmune disease (systemic lupus erythematosus, antiphospholipid syndrome) 					
Moderate [‡]	Nulliparity	Consider low-dose aspirin if the patient has				
	 Obesity (body mass index greater than 30) 	more than one of these moderate-risk factors				
	 Family history of preeclampsia (mother or sister) 					
	 Sociodemographic characteristics (African American race, low socioeconomic status) 					
	Age 35 years or older					
	 Personal history factors (eg, low birthweight or small for gestational age, previous adverse pregnancy outcome, more than 10-year pregnancy interval) 					
Low	Previous uncomplicated full-term delivery	Do not recommend low-dose aspirin				

^{*}Includes only risk factors that can be obtained from the patient's medical history. Clinical measures, such as uterine artery Doppler ultrasonography, are not included.

Modified from LeFevre, ML. U.S. Preventive Services Task Force. Low-dose aspirin use for the prevention of morbidity and mortality from preeclampsia: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. Ann Intern Med 2014;161:819–26.



Single risk factors that are consistently associated with the greatest risk of preeclampsia. The preeclampsia incidence rate would be approximately 8% or more in a pregnant woman with one or more of these risk factors.

A combination of multiple moderate-risk factors may be used by clinicians to identify women at high risk of preeclampsia. These risk factors are independently associated with moderate risk of preeclampsia, some more consistently than others.

⁵Moderate-risk factors vary in their association with increased risk of preeclampsia.

ASPIRIN DỰ PHÒNG TRONG TSG



Study or subgroup	ASA Con		Control			Risk ratio		Risk ratio			
	events	total	events	total	- %	M-H, random, 95%	6 CI M-H, random, 95% CI				
August, 1994	0	24	5	25	15.2	0.09 (0.01, 1.62)	-				19.
Bakhti, 2011	1	82	9	82	29.4	0.11 (0.01, 0.86)	-				
Ebrashy, 2005	0	73	23	63	15.9	0.02 (0.00, 0.30)	4=	72			
Vainio, 2002	0	43	1	43	12.2	0.33 (0.01, 7.96)	-		-		
Villa, 2010	1	61	5	60	27.4	0.20 (0.02, 1.63)	-	-			
Total (95% CI)		283		273	100.0	0.11 (0.04, 0.33)		-	s 33 34 X		
Total events	2		43								
Heterogeneity: τ ²	The state of the s		** * * * * * * * * * * * * * * * * * *	59), $I^2 = 0\%$			0.01	0.1	1	10	100
Test for overall eff	ect: Z = 3.9	∌2 (p < 0.	0001)					s experime	ntal	Favors cont	



	Sample baseline event rate	PARIS relative risk (95%CI)	Number needed-to-treat (95% CI)
Pre-eclampsia	18%	0-90 (0-84-0-97)	56 (35-185)
	6%		167 (104-556)
	2%		500 (313-1667)
Preterm <34 weeks	20%	0-90 (0-83-0-98)	50 (29-250)
	10%		100 (59-500)
	2%		500 (294-2500)
Perinatal death	7%	0.91 (0.81-1.03)	159 (75-476)
	4%		278 (132-833)
	1%		1111 (526-3333)
Small for gestational age baby	15%	0.90 (0.81-1.01)	67 (35-667)
	10%		100 (53-1000)
	1%		1000 (526-10000)
Pregnancy with serious adverse outcome	25%	0-90 (0-85-0-96)	40 (27–100)
	15%		67 (44-167)
	7%		143 (95-357)



Đối tượng sử dụng Xét nghiệm sFlt-1/PlGF – TCN 2 &3



Thai phụ với dấu hiệu/ triệu chứng TSG

(Nghi ngờ lâm sàng TSG hoặc đã có triệu chứng)

- CHA mới/tiến triển
- Proteinuria mới/ tiến triển
- Đau thượng vị
- Phù
- Phù nặng
- Đau đầu
- Rối loạn thị giác
- Tăng cân đột ngột

- Bằng chứng / XN bất thường
- Giảm tiểu cầu
- Tăng men gan
- Nghi ngờ IUGR
- UtA Doppler bất thường (≥ 95th percentile)

Nhu cầu lâm sàng và giá trị của sFlt-1/PlGF Tiên lượng ngắn hạn





Hỗ trợ tiên lượng ngắn hạn TSG

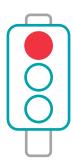
Giá trị của sFlt-1/PlGF



Cải thiện tiên lượng ngắn hạn TSG khởi phát sớm ^{3,4}



Loại trừ TSG trong 1-4 tuần ^{1,2}



Xác định TSG trong vòng 4 tuần^{1,2}

HELLP syndrome: Hemolysis, Elevated Liver Enzyme and Low Platelet syndrome, HE: Health economics

¹ Zeisler, H., et al. (2016), N Engl J Med 374(1), 13-22:

² Stepan, H., et al. (2015). Ultrasound Obstet Gynecol 45(3), 241-246;

³ Perales, A., et al. (2016). Ultrasound Obstet Gynecol Epub ahead of print;

⁴ Sovio, U., et al. (2017). Hypertension 69(4), 731-738;.

Nhu cầu lâm sàng và giá trị của sFlt-1/PlGF Tiên lượng ngắn hạn



Roche nghiên cứu hỗ trợ:

PROGNOSIS¹

Đánh giá tỉ số sFlt-1/PlGF trong tiên lượng ngắn hạn TSG/SG/HELLP syndrome ở thai phụ nghi ngờ TSG

PreOS²

Đánh giá ảnh hưởng của tỉ số sFlt-1/PlGF trên quyết định của BS trên bệnh nhân nghi ngờ TSG

Những nghiên cứu kinh tế y tế (UK³ Italy⁴)

Đánh giá kinh tế y tế của tỉ số sFlt-1/PIGF trong thực hành lâm sàng

PROGNOSIS Asia (Expected 2018)

Đánh giá tỉ số sFlt-1/PlGF trong tiên lượng ngắn hạn TSG/SG/Hội chứng HELLP ở thai phụ nghi ngờ TSG

HELLP syndrome: Hemolysis, Elevated Liver Enzyme and Low Platelet syndrome, HE: Health economics

¹ Zeisler, H., et al. (2016), N Engl J Med 374(1), 13-22;

² Klein, E., et al. (2016). PLoS ONE 11(5), e0156013;

³ Vatish, M., et al. (2016). Ultrasound Obstet Gynecol 48, 765-771;

Nhu cầu lâm sàng và giá trị của sFlt-1/PlGF Tiên lượng kết cục xấu

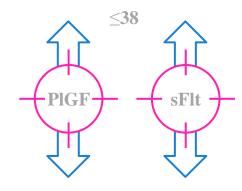


Nhu cầu lâm sàng

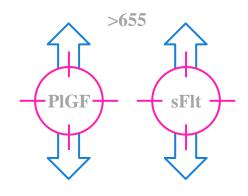


Hỗ trợ tiên lượng kết cục xấu

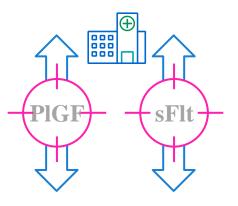
Giá trị của sFlt-1/PlGF



Tiên lượng TSG và/hoặc kết cục thai kỳ xấu của Mẹ và bé trong 1-4 tuần tới¹⁻⁷



Liên quan đến nhu cầu cho sanh trong 48 giò¹



Ảnh hưởng đến quyết định nhập viện của thai phụ.9

HE: Health economics

¹ Gómez-Arriaga, P.I., et al. (2014). Ultrasound Obstet Gynecol 43(5), 525-

² Verlohren, S., et al. (2012). Am J Obstet Gynecol 206, 58.e1-8;

³ Rana, S., et al. (2012). Circulation 125, 911-919:

⁴ Moore, A.G., et al. (2012). J Matern Neonatal Med 25(12), 2651-2657;

⁶ Rana, S., et al. (2013). Hypertens Pregnancy 32(2), 189-201;

⁷ Zeisler, H., et al. (2016). N Engl J Med 374(1), 13-22;

⁸ Zeisler, H., et al. (2016). Obstet Gynecol 128(2), 261-269;

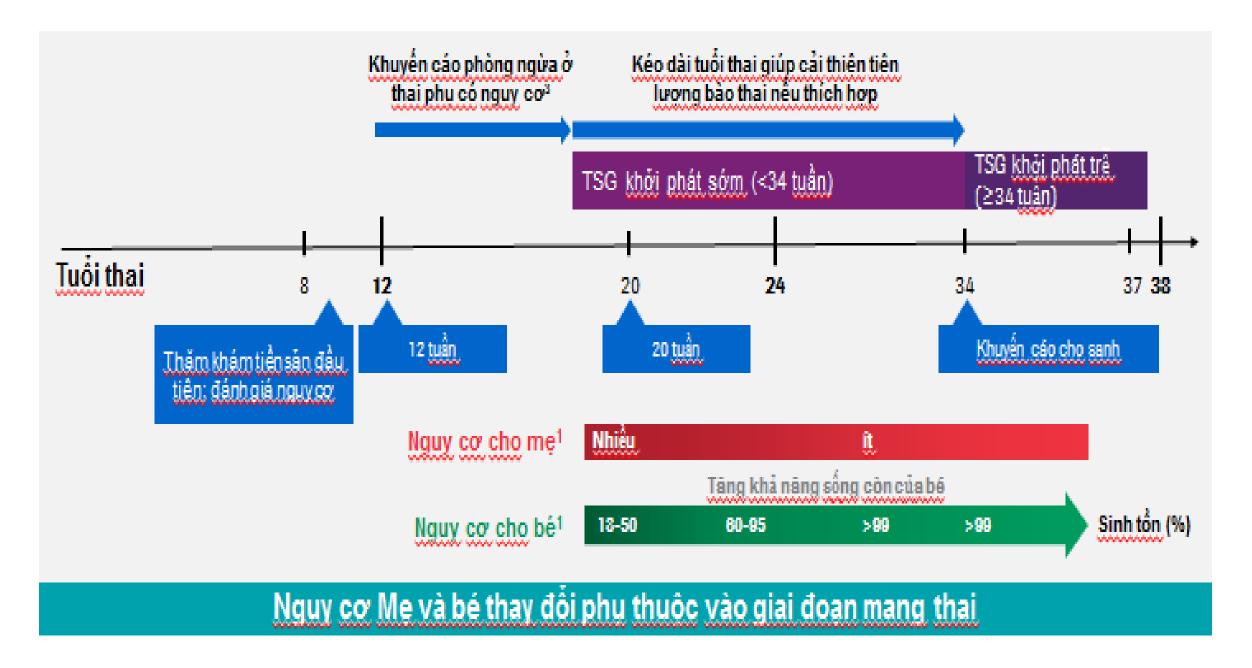
⁹ Klein, E., et al. (2016). PLoS ONE 11(5), e0156013;

⁵ Chaiworapongsa, T., et al. (2013). Am J Obstet Gynecol 208(4) 287, e1-15; ¹⁰ Vatish, M., et al. (2016). Ultrasound Obstet Gynecol 48, 765-771;

¹¹ Frusca, T., et al. (2017). J Matern Fetal Neonatal Med Epub ahead of print.



Thực hành – Chọn lựa?



^{2.50}CE guiddinas. Hypertension: in pregnancy. January 2011; 4. Grill, S., et al. (2009). Regred Biol Endocrinol. 7, 70





Định nghĩa Tiền sản giật và Tiêu chuẩn chọn bệnh

Khi nào tôi nên xác định tỷ số sFlt-1/PlGF? (Tuổi thai 20+0)

1. Nghi ngờ lâm sàng của Tiền sản giật: thai phụ có dấu hiệu và triệu chứng

Định nghĩa mới về Tiền sản giật 1,2 (sau 20 tuần thai)

Cao huyết áp (mới) Huyết áp tâm thu ≥140 mmHg Huyết áp tâm trương ≥90mmHg

VÀ

Đạm niệu > 300 mg/24 giờ (hoặc 1+que phân tích nước tiểu)

HOĂC

Không có đạm niệu¹ với 1 hoặc nhiều hơn các yếu tố sau:

- Giảm tiểu cấu
- Suy thận
- Suy gan
- Phù phổi
- Triệu chứng não hoặc thị giác

 Chẩn đoán Tiền sản giật không rõ ràng: thai phụ với các dấu hiệu và triệu chứng không đặc hiệu

Thai phụ có nguy cơ cao ²

- CHA măn
- 2. Bênh thân
- 3. CHA thai kỳ trước đó
- Bệnh tự miễn
- Tiểu đường type 1, 2
- Huyét khối

Thai phụ có nguy cơ trung bình²

- Thai lần đầu
- 2. Đa thai
- Khoảng cách giữa 2 lấn mang thai >10 năm
- Huyết áp tâm trương 80mmHg ở lần khám thai đầu tiên
- Đạm niệu ở lần khám thai đầu tiên
- 6. Đang điều trị bệnh làu dài
- 7. ≥40 tuổi
- Tiến sử gia đình bị Tiến sản giật
- 9. BMI>35
- 10. Bị Tiển sản giật trước đó

3. Thai phụ không có dấu hiệu và triệu chứng nhưng có nguy cơ bị Tiển sản giật tăng

- Siêu âm Doppler động mạch tử cung thay đổi sau 20 - 24 tuần
- Thai phụ đã được xác định có nguy cơ cao khi sàng lọc Tiến sản giật ở Quý 1 (Theo hướng dẫn của FMF)

Tài liều tham khảo:



¹ NICE (2011). Hypertension in pregnancy: the management of hypertensive disorders during pregnancy.

² American College of Obstetricians and Gynecologists (2013). Task Force on Hypertension in Pregnancy.





Sàng lọc Tiền sản giật quý 1

Sàng lọc Tiền sản giật quý 1 (cho tất cả thai phụ)¹-⁴

- Tuần thai: 10-14
- Loại mẫu: Huyết thanh
- Thuật toán FMF giúp tính nguy cơ Tiển sản giật:
 - Yếu tố của mẹ (tuổi, tiền sử,...)
 - Huyết áp động mạch trung bình (MAP)
 - Chi số xung tử cung (UtPl, Doppler)
 - Chỉ dấu huyết thanh:
 PIGF (yếu tố lưa chon: PAPP-A)

Nguy cơ cao Tiển sản giật (>1:100)

Không nguy cơ cao Tiền sản giật

Điều trị với Aspirin liều thấp (150mg/ngày) cho đến tuần 36 (bắt đầu trễ nhất là tuần 14) Theo dõi thai phụ ≥ 20+0¹ tuần Đo tỉ số sFlt-1/PIGF để xác định mức ban đầu và theo dõi khuynh hướng tiến triển bệnh để quản lý chặt chẽ hơn theo hướng dẫn và ngưỡng xác định / loại trừ

Không cần điều trị bằng Aspirin
Thai phụ cần được theo dõi sau 20 tuần
xác định tỉ số sF|t-1/P|GF nếu có nghi
ngờ Tiền sản giật (dấu hiệu và triệu
chứng)⁵

Tài liệu tham khảo:

- 1 Robnik et al. (2017). N Engl J Med. 377(7), 613-622 (ASPRE).
- 2 O'Gorman, N. et al. (2016). Am J Obstet Gynecol. 214(1), 103.e1-103.e12.
- 3 Tsiakkas, A. et al. (2016). Ultrasound Obstet Gynecol 47, 472-477.
- 4 O'Gorman, N. et al. (2017). Ultrasound Obstet Gynecol 49, 756-760.
- 5 Stepan, H. et al. (2015). Ultrasound Obstet Gynecol 45, 241-246.

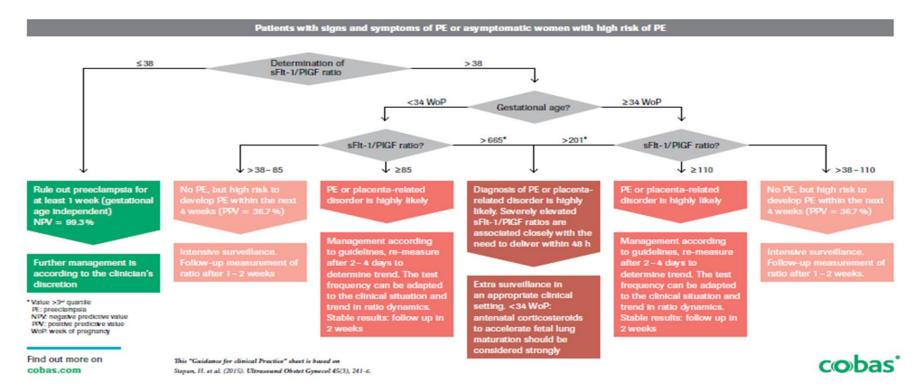






Preeclampsia: Implementation of the sFlt-1/PIGF ratio

Implications for clinical practice



$\acute{\mathbf{U}}$ ng dụng lâm sàng Elecsys®tỷ số tiền sản giật trên lâm sàng 1





PIGF, placental growth factor; sFlt-1, soluble fms-like tyrosine kinase-1

TẠM KẾT



- TSG-SG hiện nay vẫn là một trong số những nguyên nhân liên quan tử vong mẹ và thai trực tiếp chiếm hằng đầu trong Sản khoa.
- PLGF giúp sàng lọc trong qúy 1, cùng sFLT1 giúp tiên lượng ngắn và dự phòng kết cục xấu
- Phát hiện sớm, dự phòng kịp thời cùng theo dõi và kết thúc thai kỳ ở thời điểm thích hợp là mô hình giúp quản lý bệnh lý TSG _SG hiện nay.



Cảm ơn sự chú ý lắng nghe