



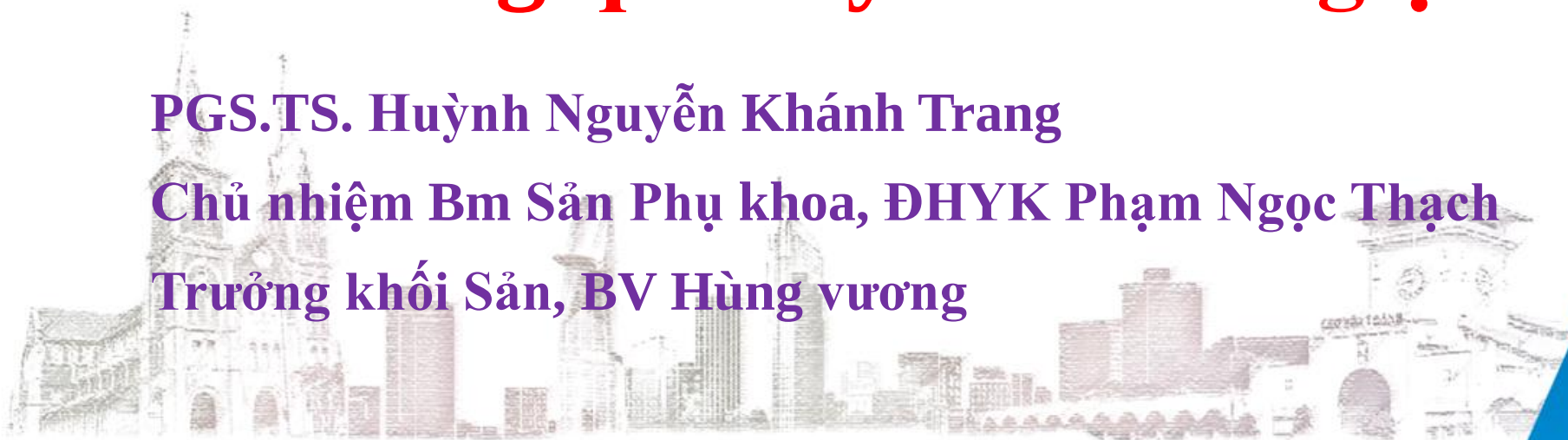
HỘI NGHỊ SẢN PHỤ KHOA LẦN THỨ
VIỆT - PHÁP - CHÂU Á 19
THÁI BÌNH DƯƠNG

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

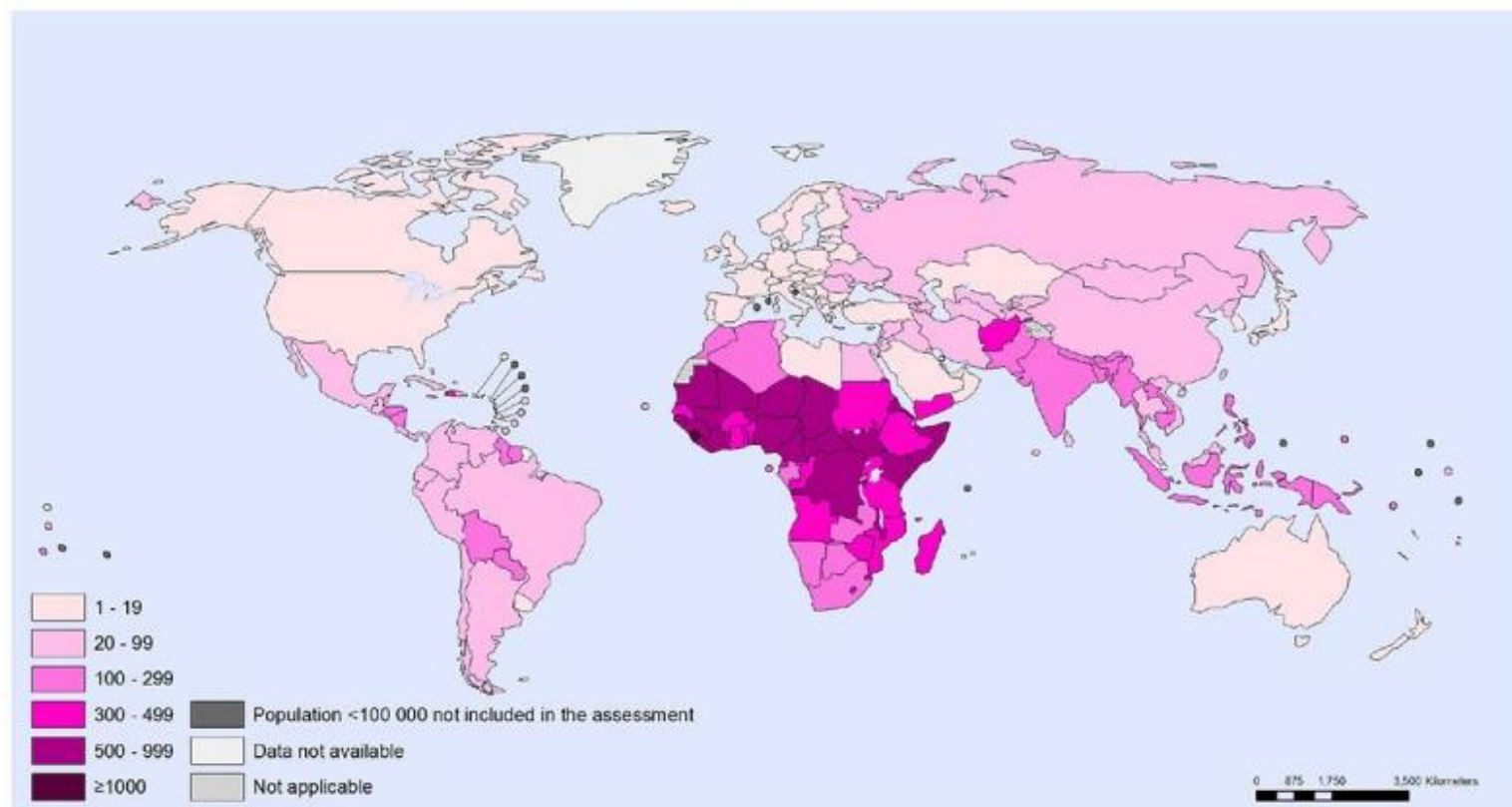
PGS.TS. Huỳnh Nguyễn Khánh Trang

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.

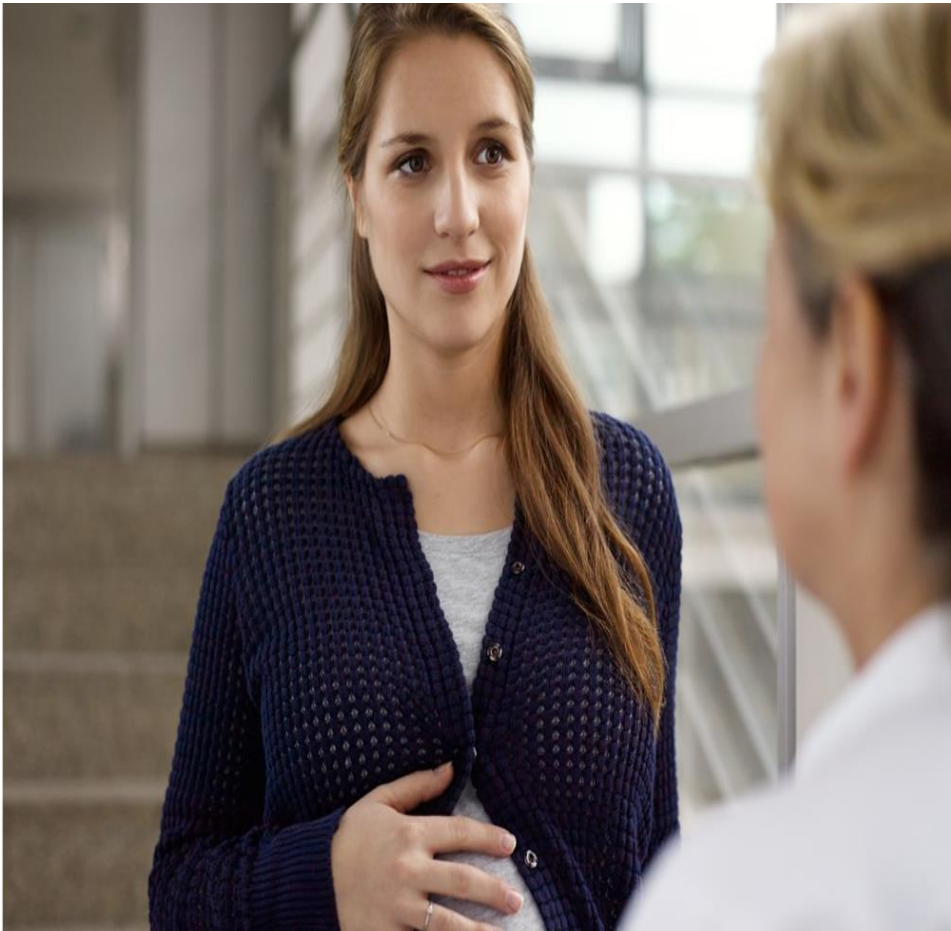
Data Source: World Health Organization
Map Production: Health Statistics and
Information Systems (HSIS)
World Health Organization
Source - WHO Trends in Maternal Mortality 1990 to 2015



© WHO 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

- Tỷ lệ lưu hành TSG thế giới là 3-8%¹ và tỷ 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

1.Brown, M., et al. (2001). Hypertens Pregnancy 20(1), IX-XIV; 3.Cantwell, R., et al. (2011). BJOG 118 (suppl 1), 1-203.

2.Verloren, S., et al. (2010). Am J Obstet Gynecol 202 (161), 4.Milne, F., et al. (2009), BMJ, 2009 Sep 9;339:b3129

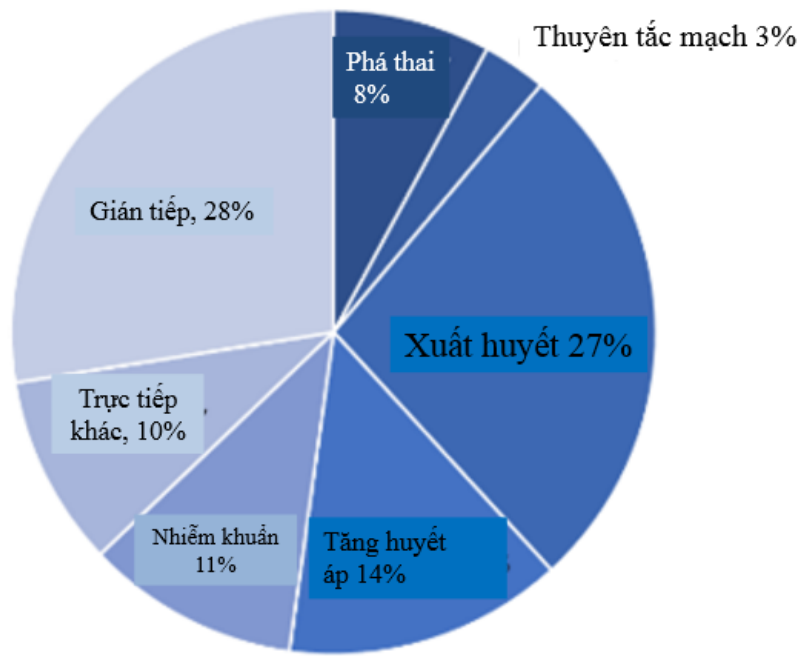
e1-11;

5.Suhag, A., et al. (2013), Curr Obstet Gynecol Rep (2013) 2:

102.

6.ACOG taskforce on hypertension in Pregnancy. Obstet Gynecol. 2013 Nov;122(5):1122-31

NGUYÊN NHÂN TỬ VONG THAI PHỤ TRÊN THẾ GIỚI



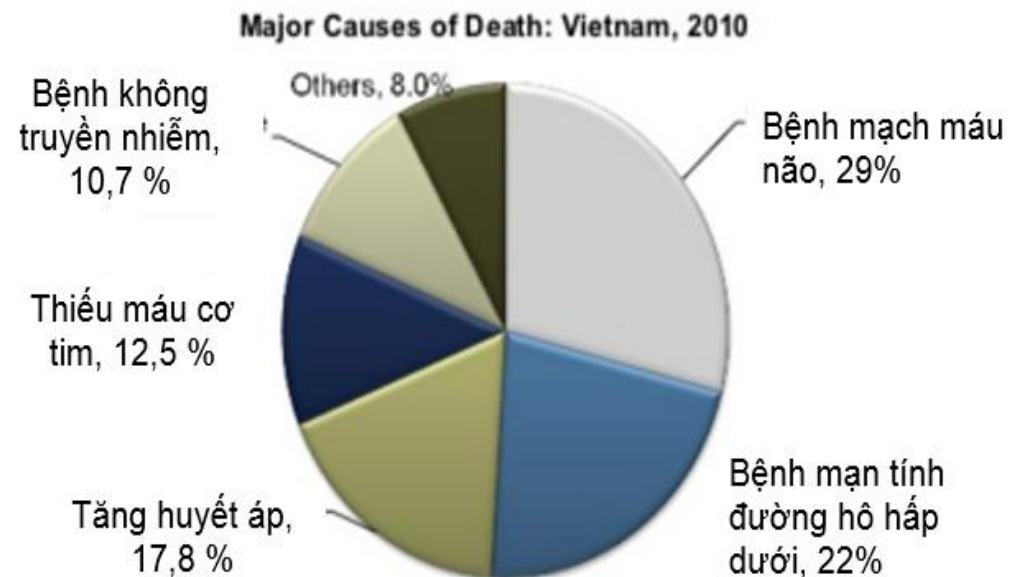
* Gần 99% các ca tử vong do phá thai là do phá thai không an toàn

** Bao gồm tử vong do chuyển dạ đình trệ hay thiếu máu

Nguồn: Say L và cs. 2014



NGUYÊN NHÂN TỬ VONG THAI PHỤ TẠI VIỆT NAM

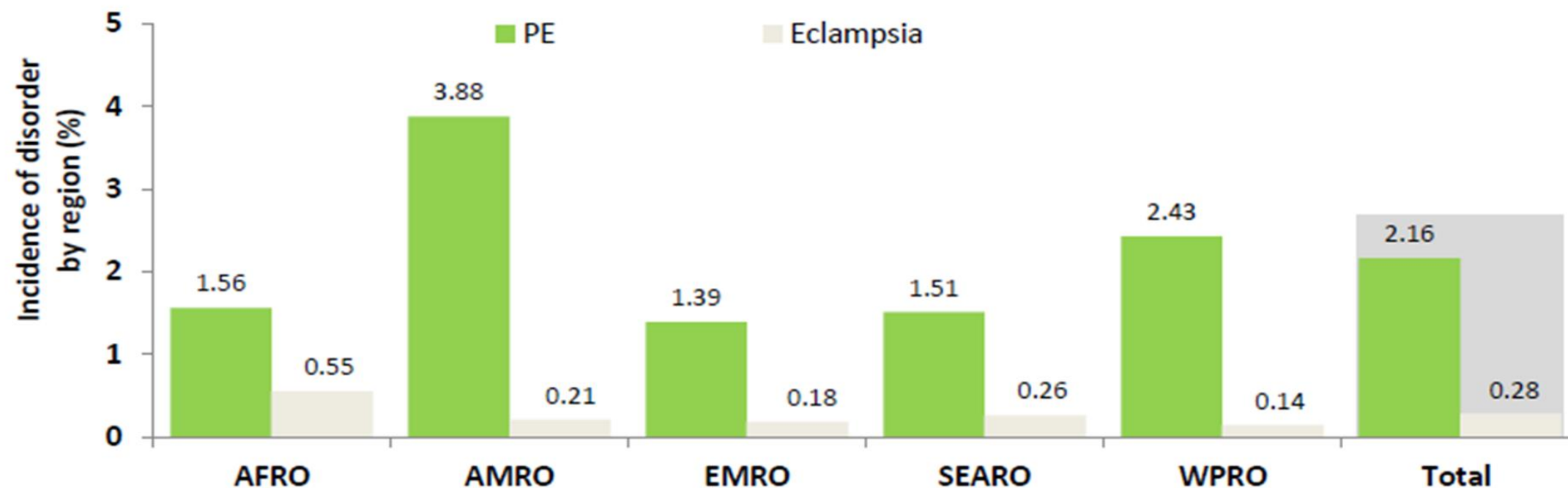


Khuyñh hướng ước tính tử vong mẹ trên 100,000 trẻ sinh sống (MMR- 2010)



Quốc gia	Tỷ lệ tử vong mẹ					% thay đổi 1990 và 2010	% thay đổi/năm
	1990	1995	2000	2005	2010		
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



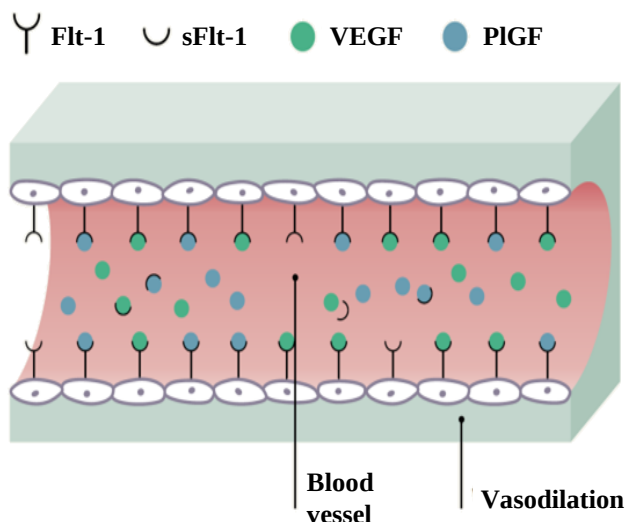
	2012	2013	2014	2015	2016	Tổng
Tổng số sanh	52,053	44,118	40,404	39,817	36,817	213,209
CHA+TSG	645	376	427	438	798	2684
TSG nặng	111	117	160	90	128	606
Sản giật	12 (0,02%)	18 (0,04%)	11 (0,03%)	3 (0,001%)	11 (0,03%)	55

CHA thai kỳ $2684 / 213209 = 1,2\%$
TSG nặng $606 / 213209 = 0,28\%$
Sản giật $55 / 213209 = 0,026\%$

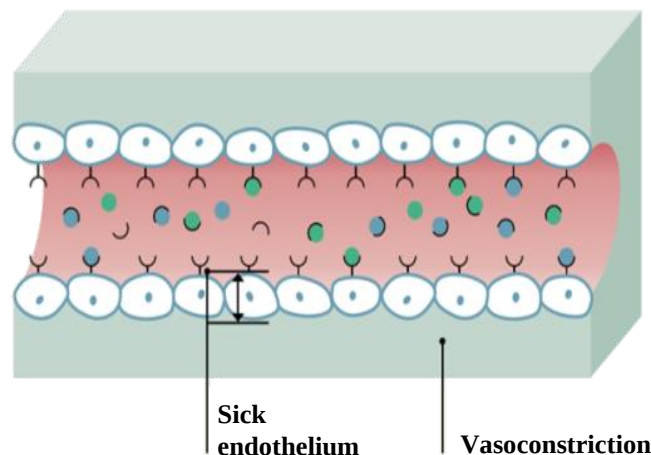
Sinh lý bệnh học của TSG



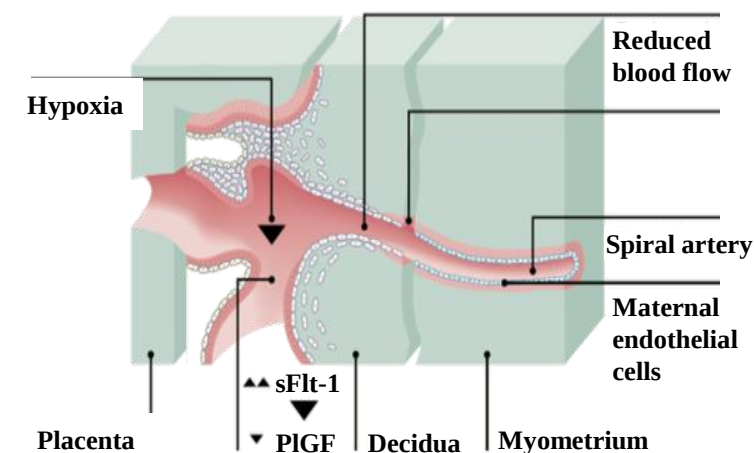
Thai Phụ bình thường



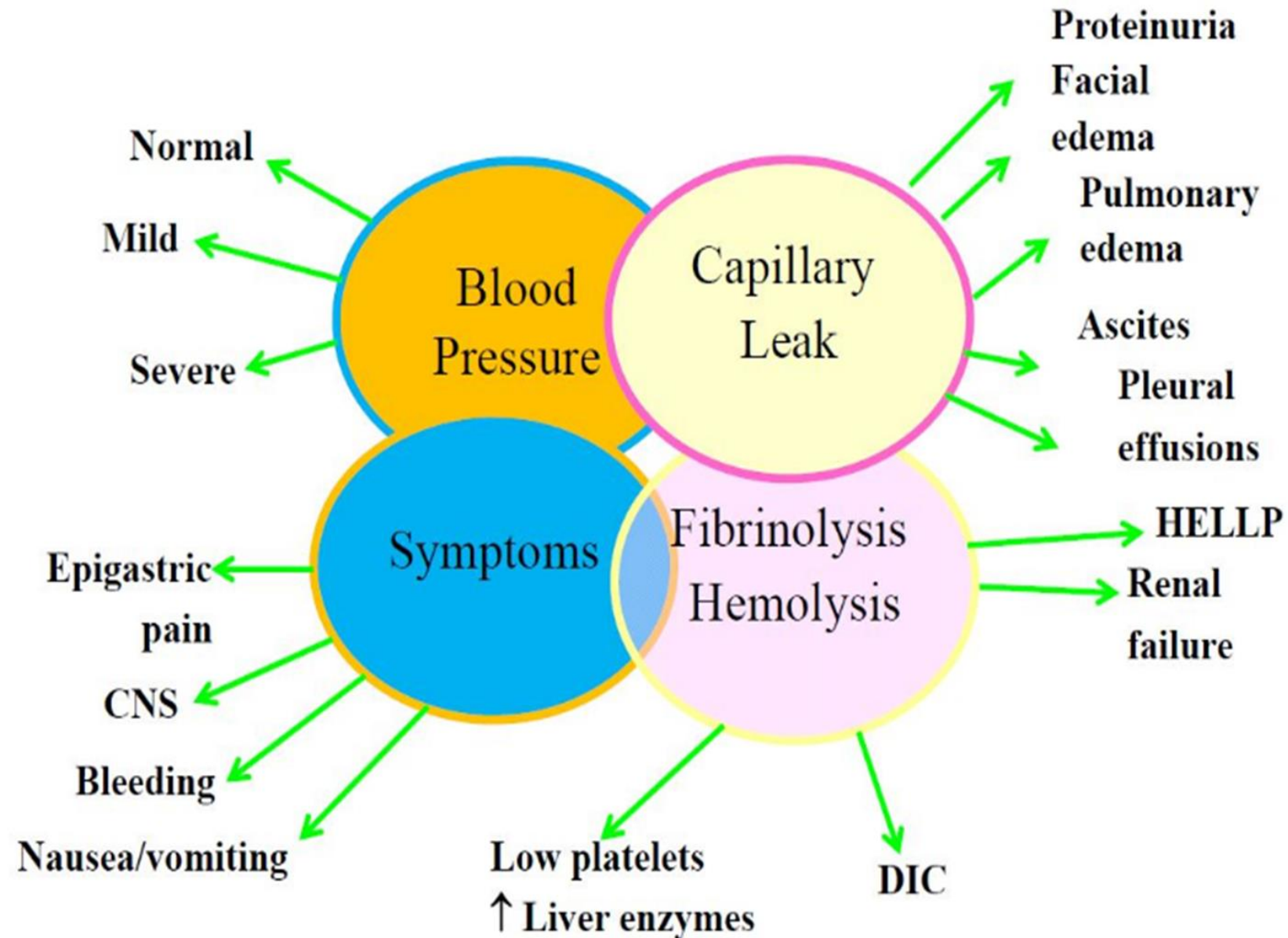
TSG



Nhau thiếu oxy

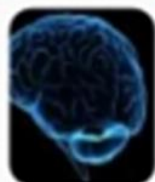


Yếu tố tạo mạch PlGF và kháng tạo mạch sFIt-1 là markers có liên quan với rối loạn chức năng nhau thai^{1,2,3}



TIỀN SẢN GIẬT – BIẾN CHỨNG

Mẹ



Hệ TK

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



Gan

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



DIC HELLP



Thận

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



Phổi

- Phù phổi

Thai



Sanh non



Thai lưu Suy thai trường diễn



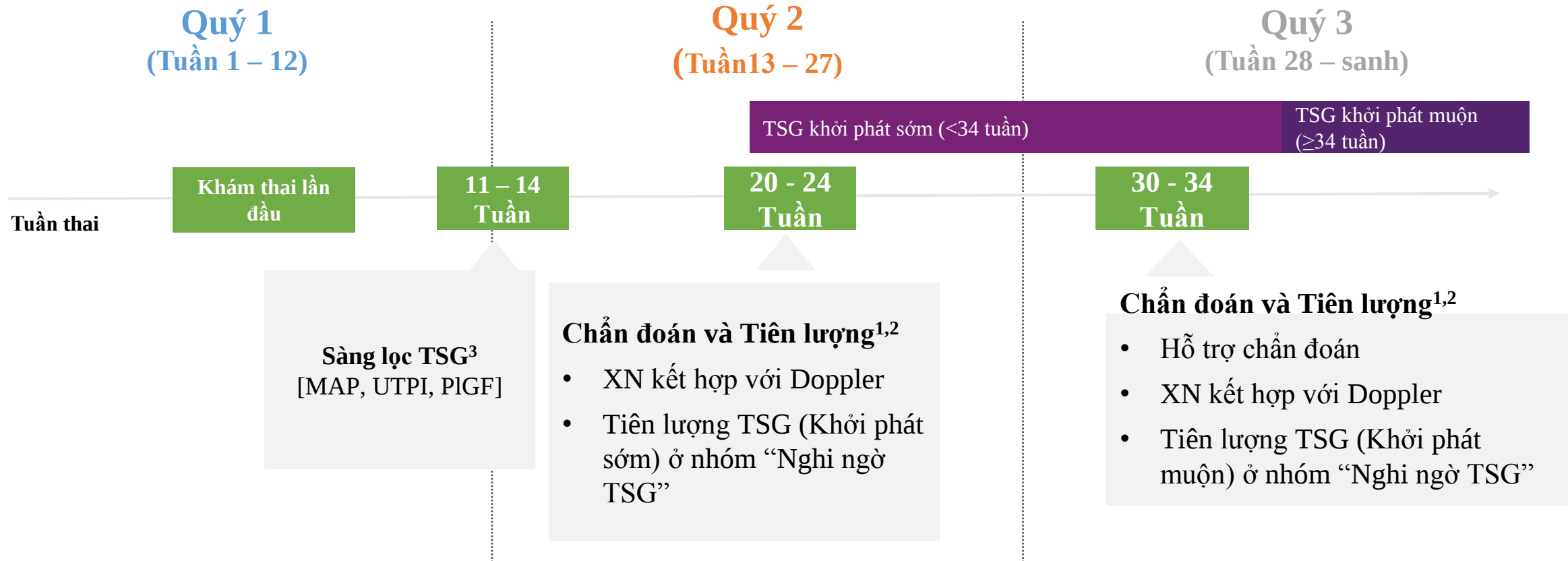
Nhau bong non



Giảm tuần hoàn TC-nhau

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

Thời điểm : kiểm soát TSG trong thai kỳ



MAP: Mean Arterial Pressure, UTPI: Uterine Artery Pulsatility Index, PlGF: Placental Growth Factor

1.Poon, L. C., and Nicolaides, K. H. (2014). First-trimester maternal factors and biomarker screening for preeclampsia. *Prenat. Diagn.* 34, 618-627.

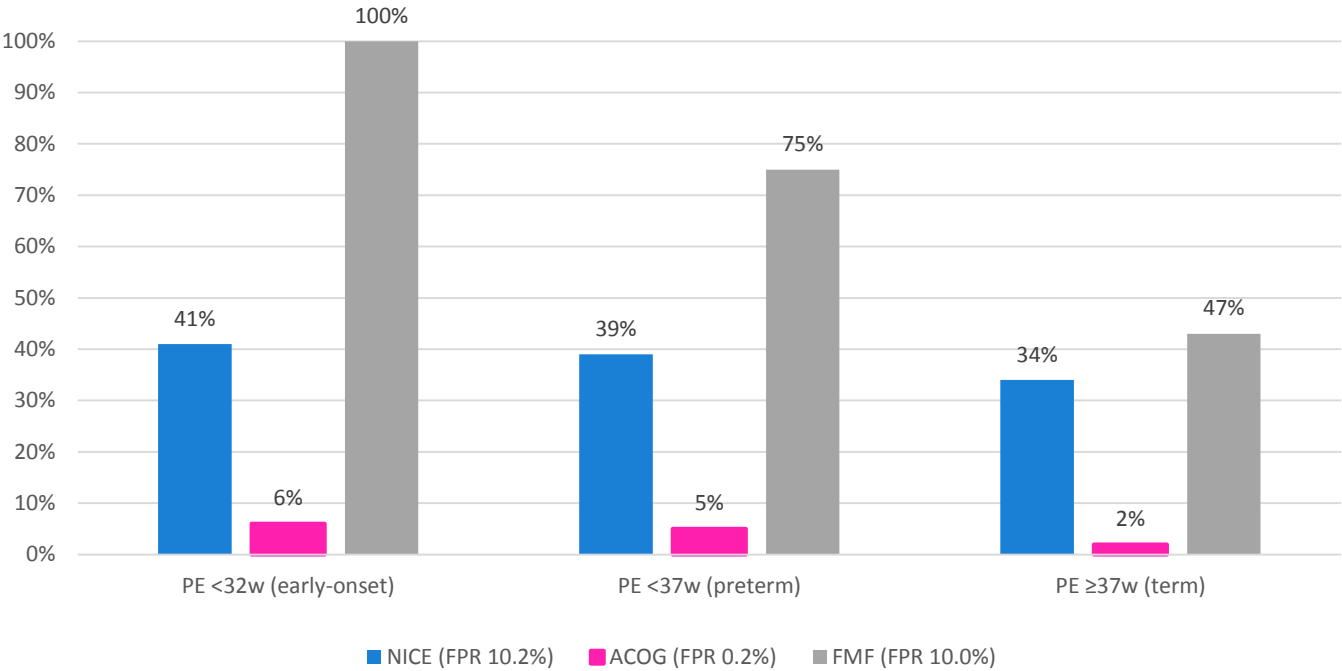
2.Scazzocchio, E., Figueras, F., Crispi, F., Meler, E., Masoller, N., Mula, R., and Gratacos, E. (2013). Performance of a first-trimester screening of preeclampsia in a routine care low-risk setting. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 208, 203 e201-203 e210

3.O’Gorman et al. *Competing Risk Model In Screening for Preeclampsia. Am J Obstet Gynecol* 2016

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



Tỉ lệ phát hiện % trong phát hiện TSG2



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

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

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:

- Đo Mean Arterial Pressure (MAP)
- Uterine Artery Pulsatility Index (UTPI)
- Đo 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%	
		PE < 37w	PE ≥ 37w
Maternal factors (age, weight, history etc.)		49	38
Maternal factors plus:	MAP	59	43
	UTPI	60	39
	PAPP-A	53	39
	PlGF	65	42
	Biophysical testing: MAP + UTPI	70	44
	Combined: MAP, PAPP-A	61	45
	MAP, PlGF	73	47
	UTPI, PAPP-A	60	40
	UTPI, PlGF	70	42
	Biochemical testing: PlGF, PAPP-A	66	42
	Triple test: MAP, UTPI, PAPP-A	70	45
	Triple test: MAP, PAPP-A, PlGF	73	48
	Triple test: MAP, UTPI, PlGF	75	47
	Triple test: UTPI, PAPP-A, PlGF	69	43
	Quadruple test: MAP, UTPI, PAPP-A, PlGF	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 • Multifetal gestation • Chronic hypertension • Type 1 or 2 diabetes • Renal disease • Autoimmune disease (systemic lupus erythematosus, antiphospholipid syndrome)	Recommend low-dose aspirin if the patient has one or more of these high-risk factors
Moderate [‡]	• Nulliparity • Obesity (body mass index greater than 30) • 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)	Consider low-dose aspirin if the patient has more than one of these moderate-risk factors [§]
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.

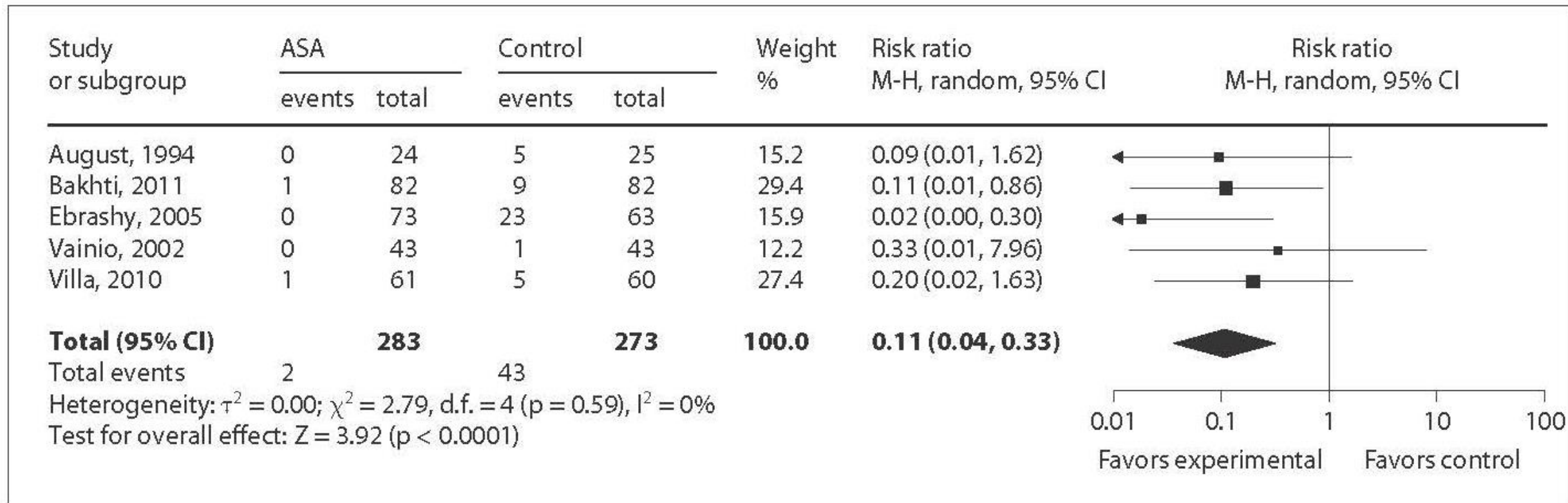
[†]Single risk factors that are consistently associated with the greatest risk of preeclampsia. The preeclampsia incidence rate would be approximately 8% or more in a pregnant woman with one or more of these risk factors.

[‡]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.

[§]Moderate-risk factors vary in their association with increased risk of preeclampsia.

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.

ASPIRIN DỰ PHÒNG TRONG TSG



Roberge et al., FDT 2012

Restricted to trials where treatment was started <16 weeks

NNT



	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 (526-10 000)
Pregnancy with serious adverse outcome	25%	0.90 (0.85-0.96)	40 (27-100)
	15%		67 (44-167)
	7%		143 (95-357)

Table 4: PARIS number needed-to-treat with sample baseline event rates

Askie *et al.*, Lancet 2007

N= 32,000 / 31 trials | Individual patient meta-analysis

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



Thai phụ với dấu hiệu/ triệu chứng TSG

(Nghỉ ngơi 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 ($\geq 95^{\text{th}}$ percentile)

Nhu cầu lâm sàng và giá trị của sFlt-1/PlGF

Tiên lượng ngắn hạn

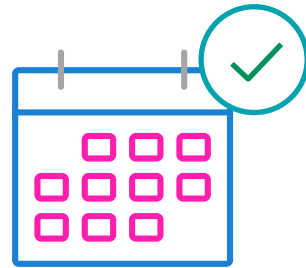


Nhu cầu lâm sàng

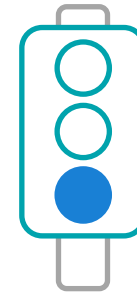


**Hỗ trợ tiên lượng
ngắn hạn TSG**

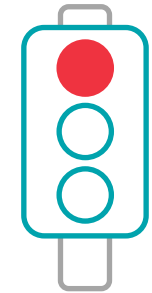
Giá trị của sFlt-1/PlGF



**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/PlGF 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 Vatis, M., et al. (2016). Ultrasound Obstet Gynecol 48, 765-771;

⁴ Frusca, T., et al. (2017). J Matern Fetal Neonatal Med Epub ahead of print.

Nhu cầu lâm sàng và giá trị của sFlt-1/PlGF

Tiên lượng kết cục xấu

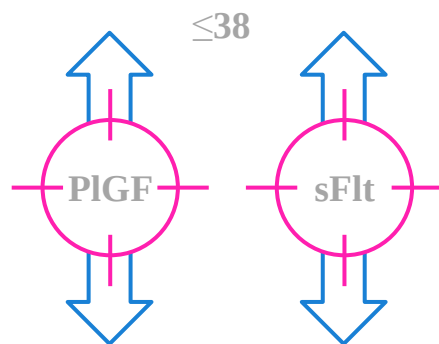


Nhu cầu lâm sàng

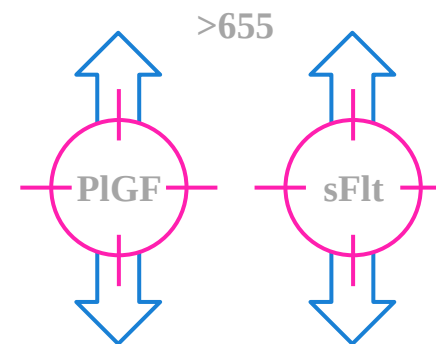


Hỗ trợ tiên lượng kết cục xấu

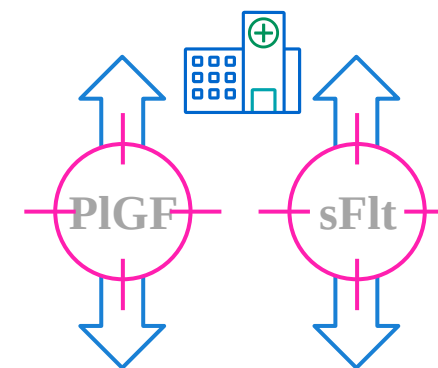
Giá trị của sFlt-1/PlGF



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 sinh trong 48 giờ¹



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), 525-532;

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;

⁵ Chaiworapongsa, T., et al. (2013). *Am J Obstet Gynecol* 208(4) 287, e1-15;

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;

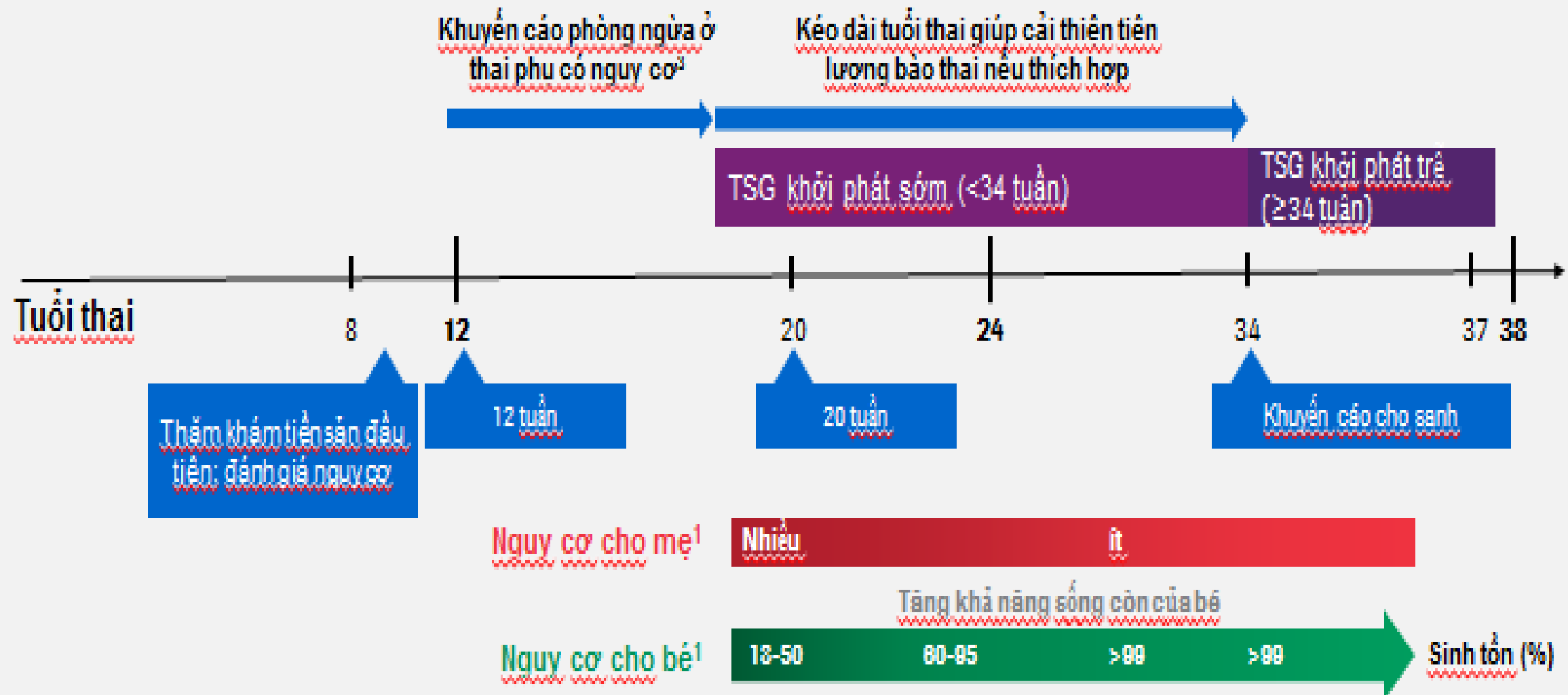
⁹ Klein, E., et al. (2016). *PLoS ONE* 11(5), e0156013;

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?



Nguy cơ Mẹ và bé thay đổi phụ thuộc vào giai đoạn mang thai

¹ Steegers, E.A.P., et al. (2010). *Lancet* 376, 631-644.
² Chakraborty, T., et al. (2014). *Nat Rev Nephrol* 10, 521-540.

³ NICE guideline: Hypertension in pregnancy. January 2011;
⁴ Gill, I., et al. (2009). *Reprod Med Endocrinol* 3, 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 ≥ 90 mmHg

VÀ

Đạm niệu > 300 mg/24 giờ

(hoặc 1+ que phân tích nước tiểu)

HOẶC

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

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

2. 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 cao²

1. CHA mãn
2. Bệnh thận
3. CHA thai kỳ trước đó
4. Bệnh tự miễn
5. Tiểu đường type 1, 2
6. Huyết khối

Thai phụ có nguy cơ trung bình²

1. Thai lần đầu
2. Đa thai
3. Khoảng cách giữa 2 lần mang thai > 10 năm
4. Huyết áp tâm trương 80 mmHg ở lần khám thai đầu tiên
5. Đạm niệu ở lần khám thai đầu tiên
6. Đang điều trị bệnh lâu dài
7. ≥ 40 tuổi
8. Tiền sử gia đình bị Tiền sản giật
9. BMI > 35
10. Bị Tiền sản giật trước đó

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

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

Tài liệu 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 Tiền sản giật:
 - Yếu tố của mẹ (tuổi, tiền sử,...)
 - Huyết áp động mạch trung bình (MAP)
 - Chỉ số xung tử cung (UtPI, Doppler)
 - Chỉ dấu huyết thanh: PIGF (yếu tố lựa chọn: PAPP-A)

Nguy cơ cao
Tiền sản giật
($>1:100$)

Điều trị với Aspirin liều thấp (150mg/ngày) cho đến tuần 36 (bắt đầu trễ nhất là tuần 14)
Theo dõi thai phụ $\geq 20+0^1$ 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 nguy cơ
cao Tiền sản giật

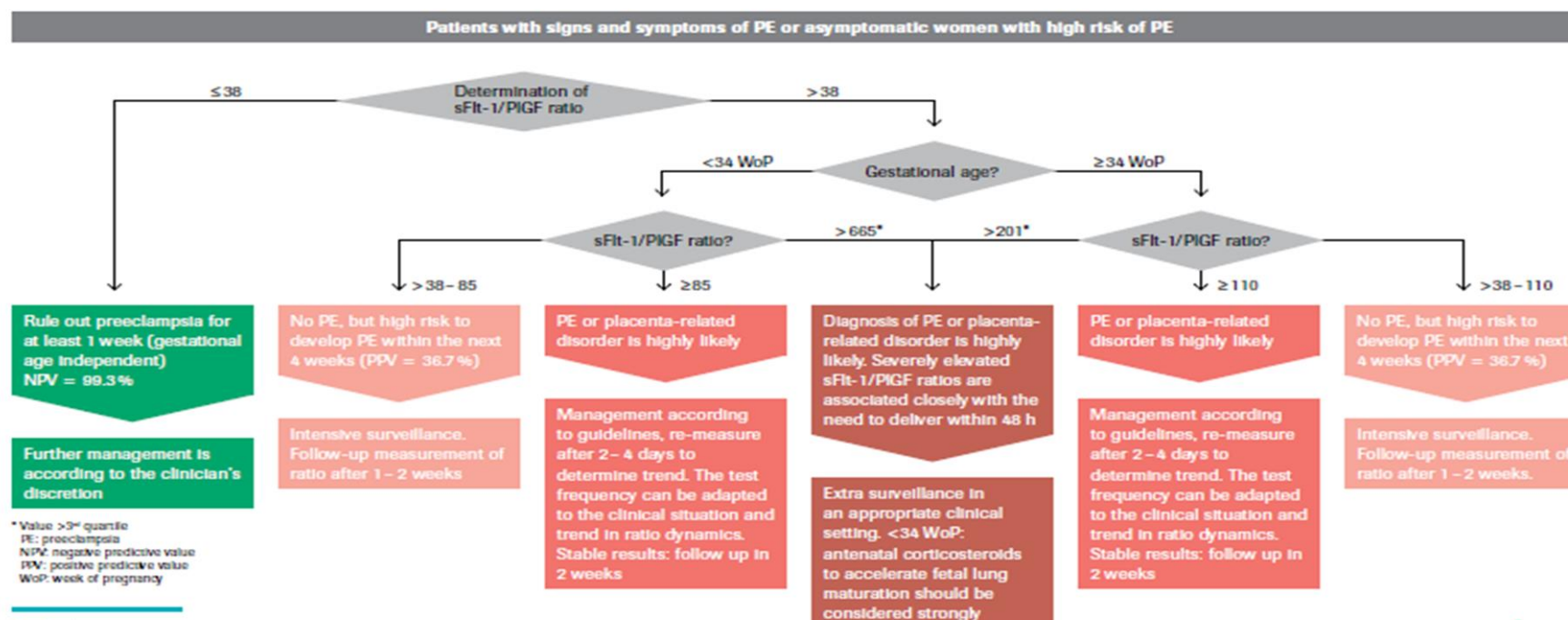
Không cần điều trị bằng Aspirin
Thai phụ cần được theo dõi sau 20 tuần xác định tỉ số sFlt-1/PIGF nếu có nghi ngờ Tiền sản giật (dấu hiệu và triệu chứng)⁵

Tài liệu tham khảo:

1. Robnik et al. (2017). *N Engl J Med*. 377(7), 613-622 (ASPREE).
2. O'Gorman, N. et al. (2016). *Am J Obstet Gynecol*. 214(1), 103.e1-103.e12.
3. Thiakkas, 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/PlGF ratio

Implications for clinical practice



Find out more on
cobas.com

This "Guidance for clinical Practice" sheet is based on
 Stepan, H. et al. (2015). *Ultrasound Obstet Gynecol* 45(3), 241-6.

Ứng dụng lâm sàng Elecsys® tỷ số tiền sản giật trên lâm sàng¹



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

¹Stepan et al. Ultrasound Obstet Gynecol 2015

TẠM KẾT



- TSG-SG hiện nay vẫn là một trong số những nguyên nhân liên quan tử vong mẹ và thai trực tiếp chiếm hàng đầu trong Sản khoa.
- PLGF giúp sàng lọc trong quý 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