

Sàng lọc sớm tiền sản giật và chậm phát triển trong tử cung



Katia Bilardo

University Medical Centre Groningen,
The Netherlands



umcg

Nguyên nhân chậm phát triển trong TC

Do phôi thai:

- Rối loạn NST
- Các hội chứng do gen, các bất thường bẩm sinh

Do mẹ:

- Vô căn
- Bệnh lý mãn tính
- Bất thường phát triển bánh rau (PIH, TSG, HELLP) **Chậm phát triển trong tử cung**

SFD/ SGA

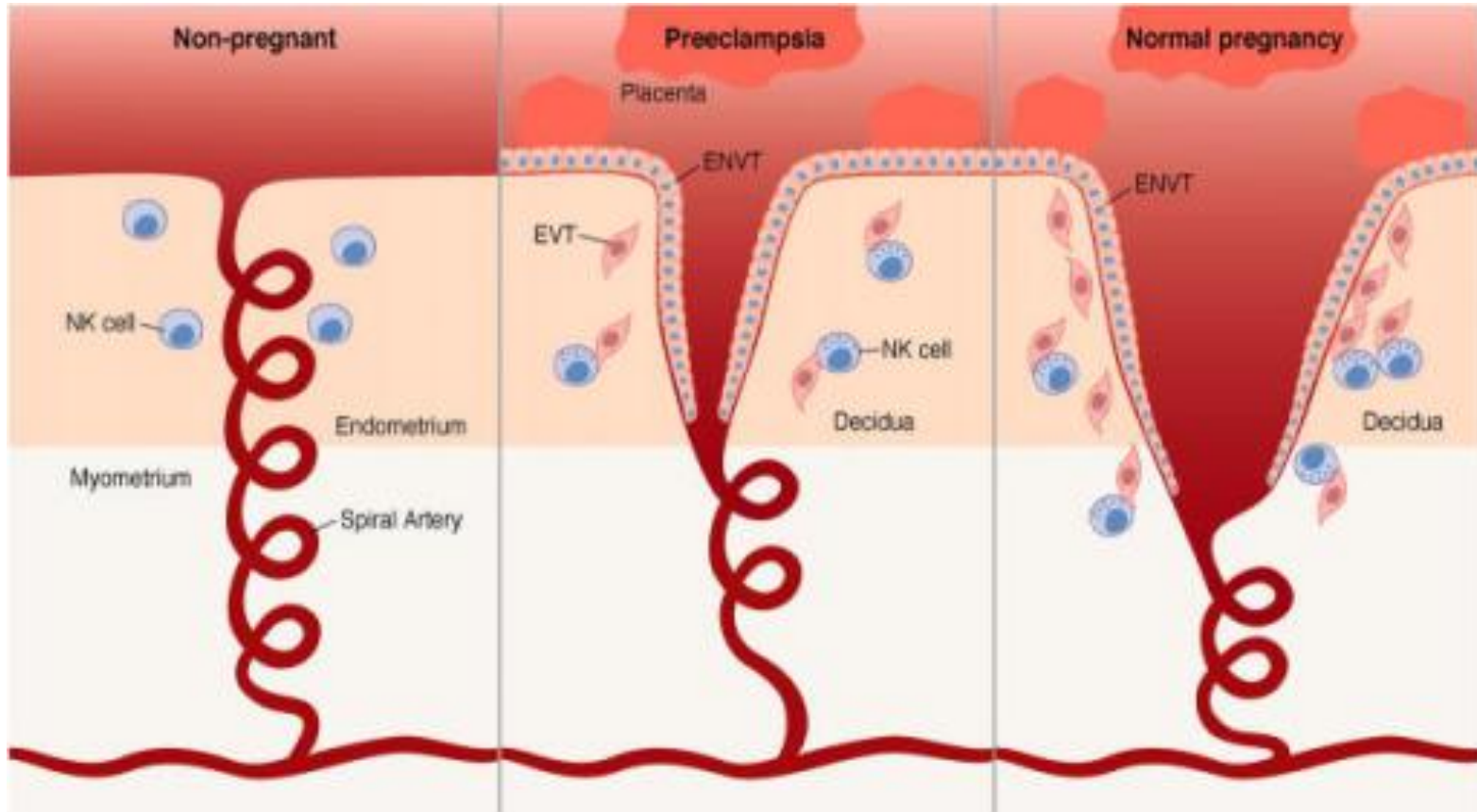
Bánh rau

- Thể khảm (CPM)
- Bất thường tử cung
- Rau bám màng

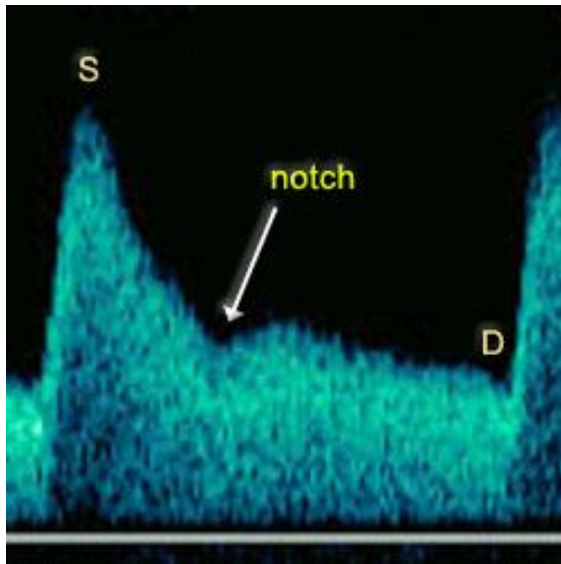
Nguyên nhân bên ngoài:

- Hút thuốc, uống rượu, hút thuốc
- Nhiễm trùng
- Tâm lý, xã hội

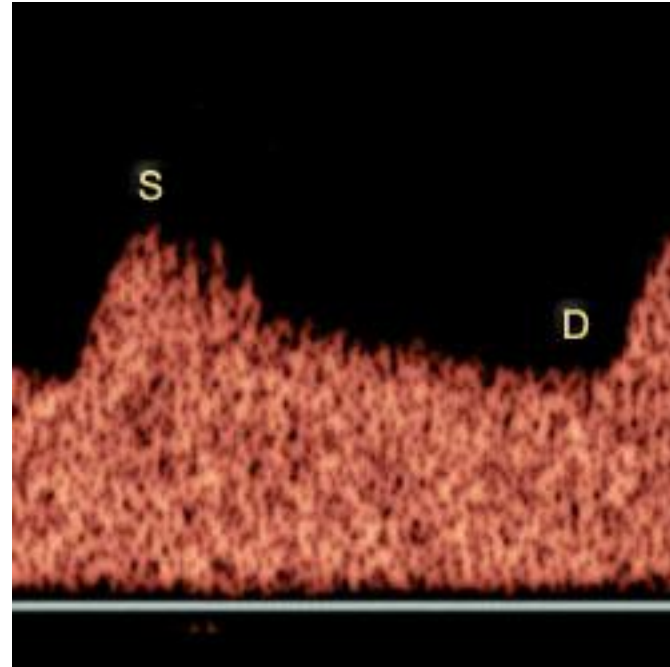
Suy bánh rau



Động mạch tử cung từ 22-24 tuần



Nguy cơ cao TSG/ Thai CPT trong TC



Nguy cơ thấp TSG/ Thai CPT trong TC

CPT sớm



CPT muộn



Thai nhi không thể đạt được tiềm năng tăng trưởng tối ưu



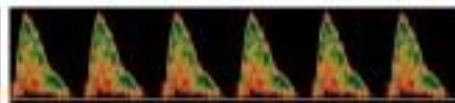
Khí máu và chuyển hóa ở thai CPT Trong TC :

- ↓ PO₂
- ↑ PCO₂
- ↓ CH Đường
- ↑ Triglycerids
- ↓ Aminoacids thiết yếu

Normal umbilical artery

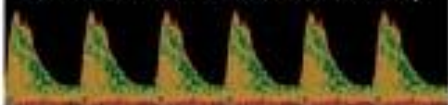
Elevated Doppler index

Absent/reversed end-diastolic velocity



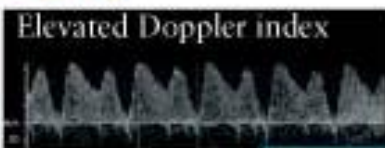
Normal middle cerebral artery

'Brain sparing'



Early-onset FGR

Evolution over 4-6 weeks



FHR variation loss

Late decelerations

Declining amniotic fluid volume

Loss of breathing

Loss of movement

Loss of tone

CPT sớm

Đễ chẩn đoán, khó điều trị

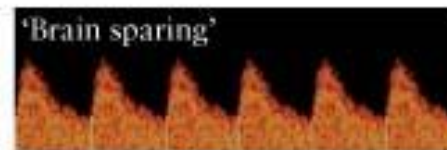
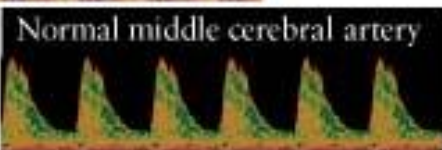
Normal umbilical artery

Elevated Doppler index



Late-onset FGR

Evolution over 6-9 weeks



Non-reactive FHR

Declining AFI

Loss of breathing

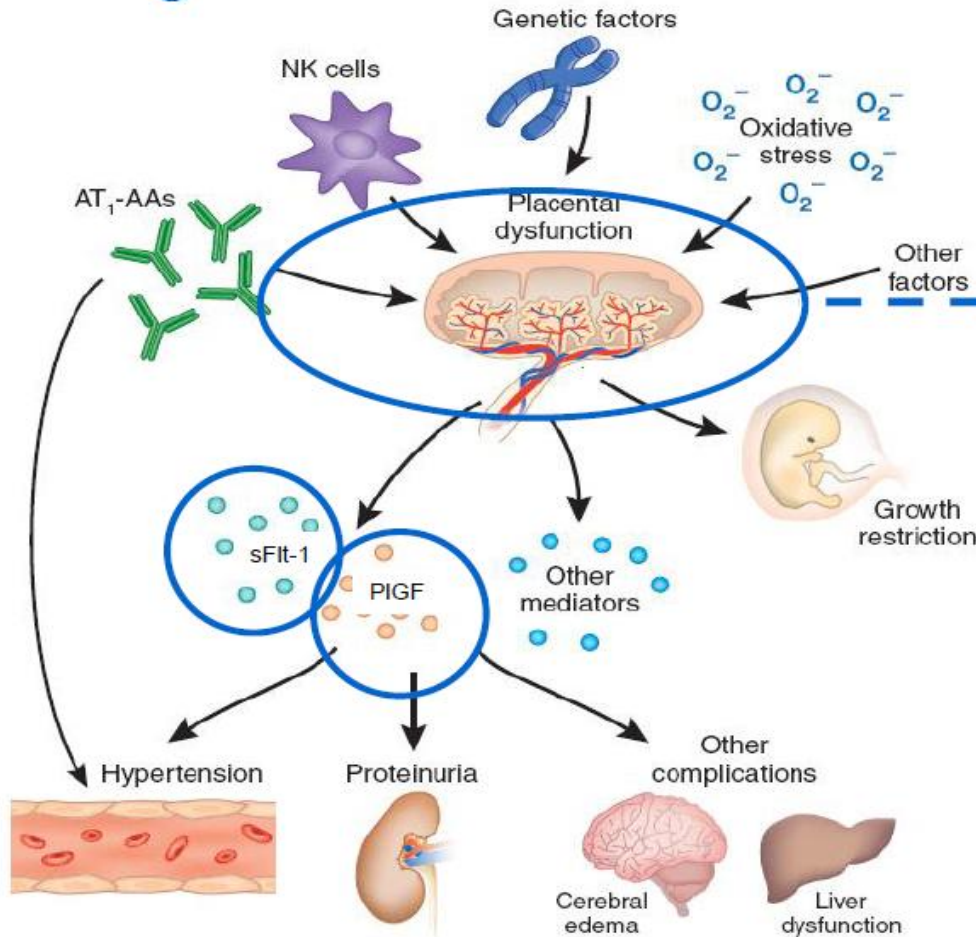
CPT muộn

Khó chẩn đoán, dễ điều trị



Central role placenta

Pathogenesis of PE



Initial lesion, localized
in the placenta

1st and early
2nd trimester

Preeclamptic syndrome,
generalized defects

late 2nd and 3rd
trimester

- PE
- IUGR
- Preterm delivery
- Placental abruption
- IUFD

Giá trị tiên đoán của yếu tố tạo mạch và Doppler động mạch tử cung để chẩn đoán sự khởi phát sớm so với khởi phát muộn của TSG và chậm phát triển trong tử cung

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

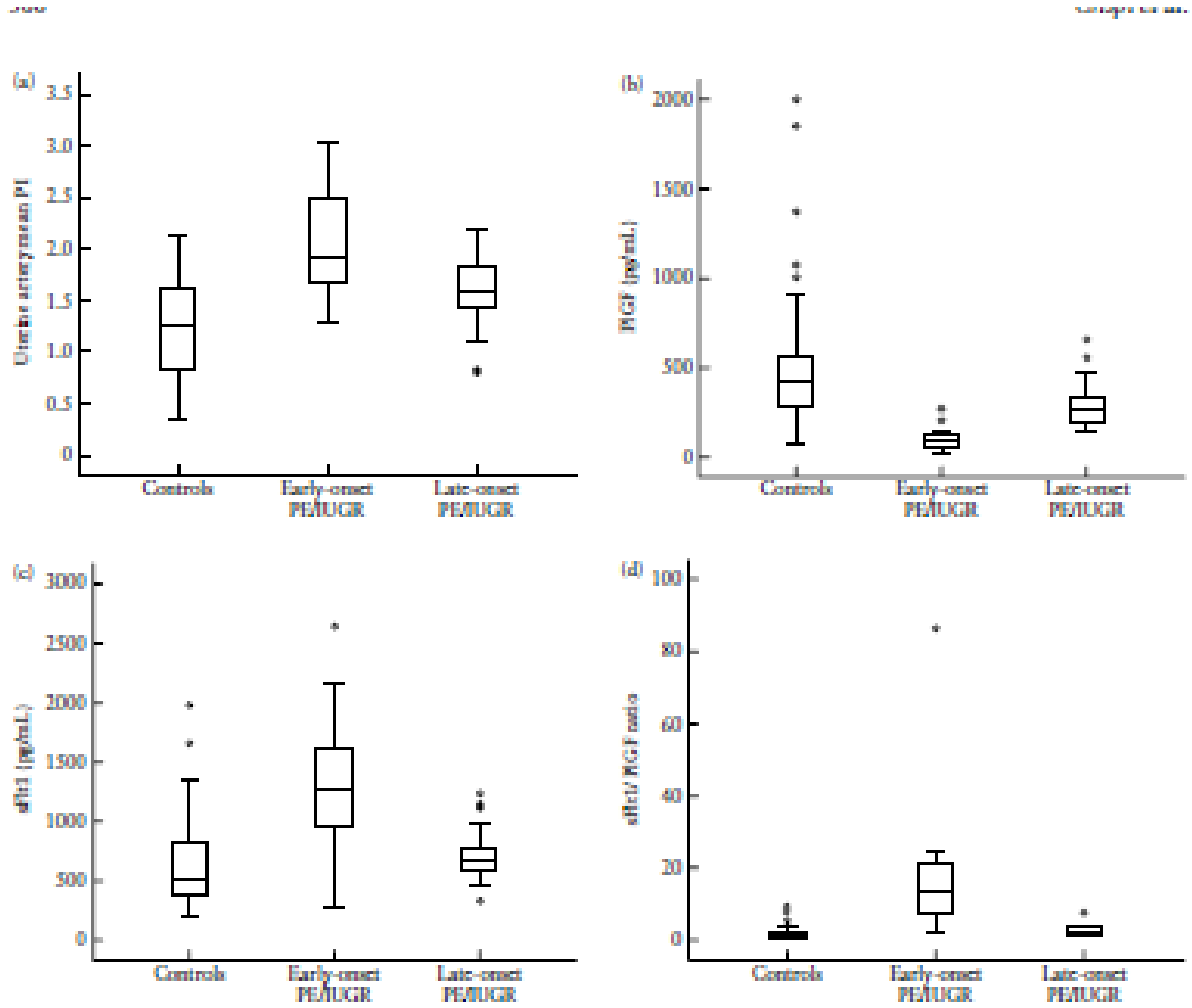


Figure 1 Uterine artery mean pulsatility index (PI) (a), maternal serum placental growth factor (PGF) levels (b), soluble fms-like tyrosine kinase 1 (sFlt-1) levels (c) and sFlt-1/PGF ratio (d) in healthy pregnant women (controls), those with early-onset (< 32 weeks) pre-eclampsia (PE) and/or intrauterine growth restriction (IUGR) and those with late-onset (\geq 32 weeks) PE/UGR. 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

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)	84.4	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>	94.7
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>	100
Uterine artery mean PI, PIGF and sFlt1	<u>0.981 (0.957–1)</u>	<u>89.5</u>	<u>89.5</u>	100

PI, pulsatility index.

Kết luận: Yếu tố tạo mạch và đánh giá Doppler ĐM tử cung giúp sàng lọc khởi phát sớm TSG và CPT trong TC ở 3 tháng giữa của thai kỳ, không sàng lọc khởi phát muộn

TSG: Tiên đoán từ 11-13 tuần

Tiền sử sản phụ: nguy cơ hàng đầu

+

Marker sinh lý

+

Marker sinh hóa

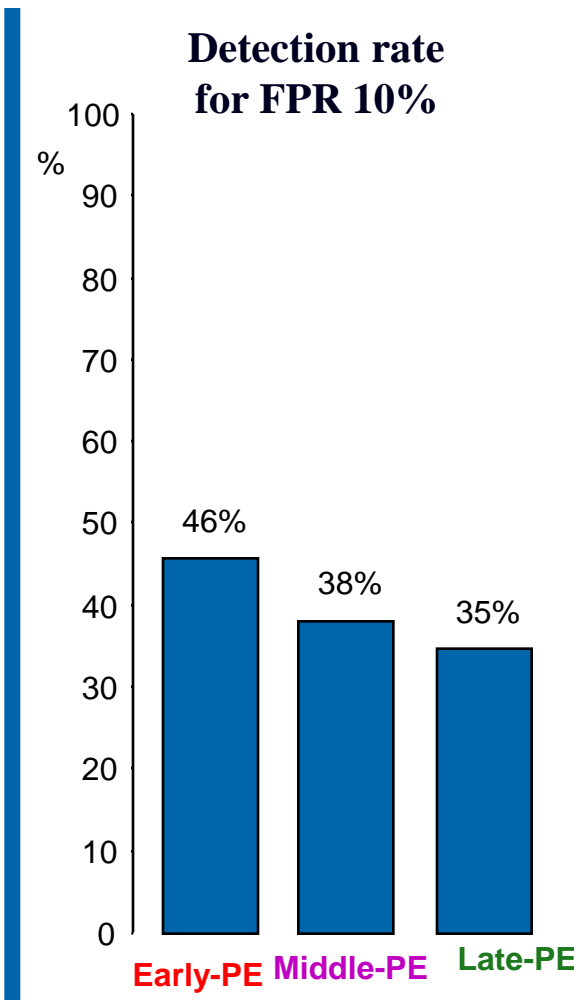
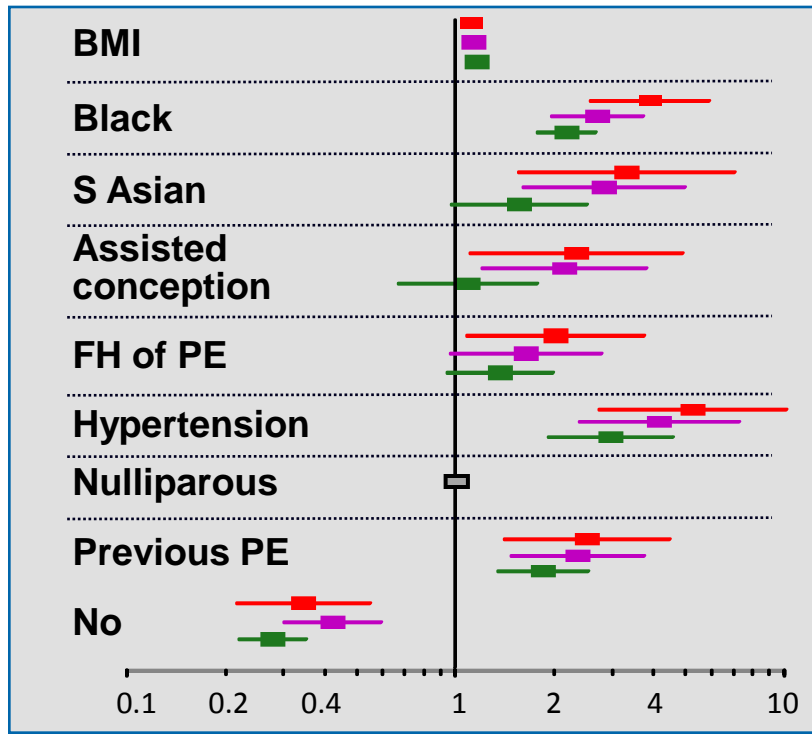


Adjusted risk

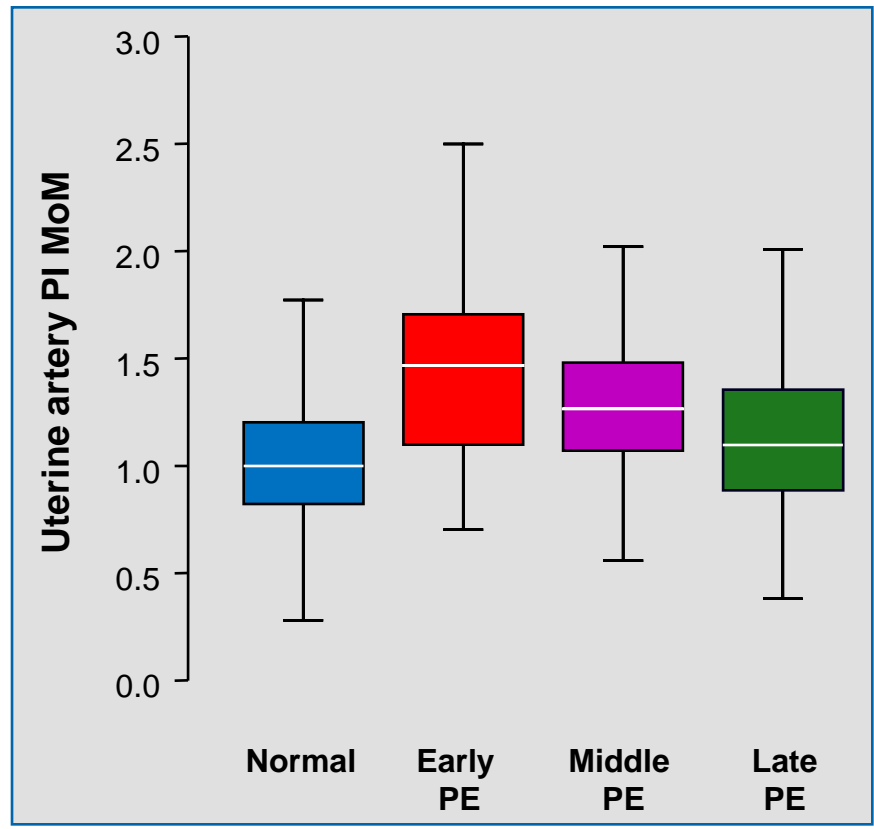
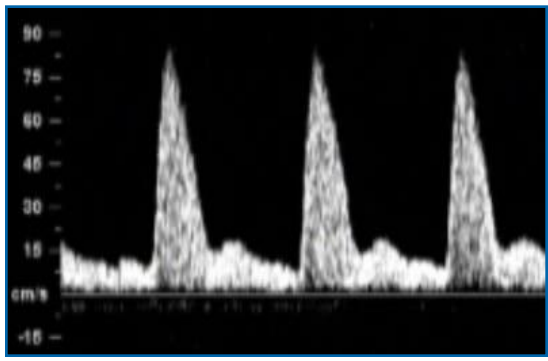
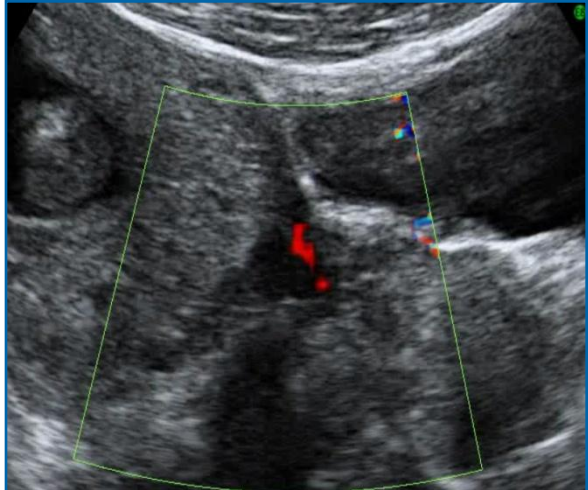
Tiền sử sản phụ: nguy cơ hàng đầu

Nghiên cứu sàng lọc từ 11-13 tuần: 35,486 sản phụ

- Exclude miscarriage, termination, major defect, no FU n= 2,876
- Trong số n=32,610; không TSG n=31,884 (97.8%)
- **Early-PE** n=107 (0.3%), **Middle-PE** n=185 (0.6%), **Late-PE** n=434 (1.3%)



Doppler ĐM tử cung từ 11-13 tuần



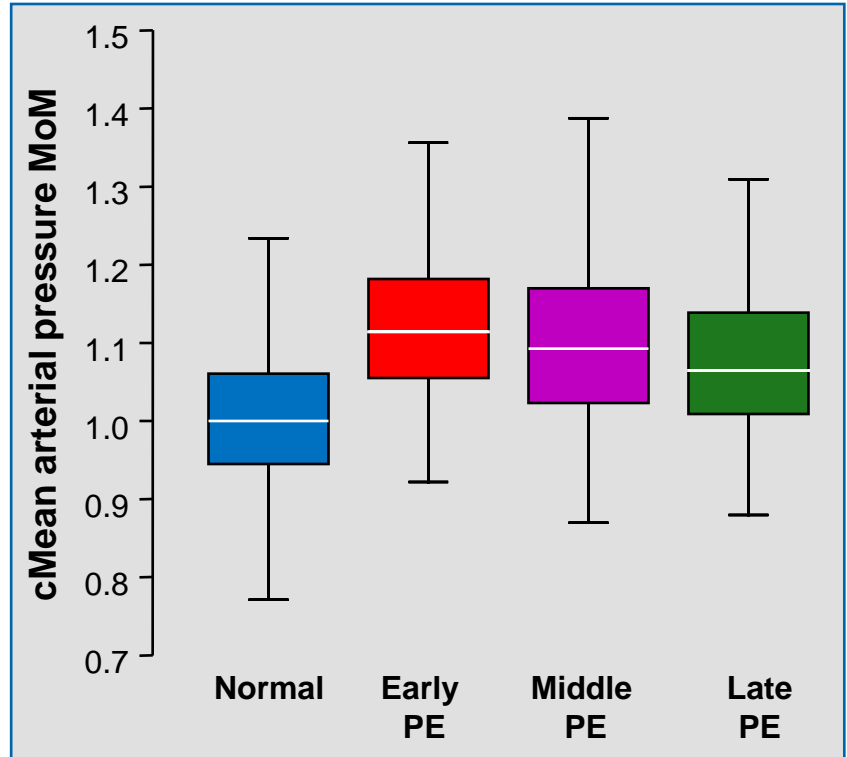
- 20,798 pregnancies; Early-PE n= 84 (0.4%), Middle-PE 144 (0.7%), Late-PE 342 (1.6%)
- Mean uterine PI, adjusted for CRL, BMI, age, race

TSG: Tiên đoán từ 11-13 tuần

Huyết áp từ 11-13 tuần



$MAP = \text{Diastolic BP} + (\text{Systolic BP} - \text{Diastolic BP}) / 3$

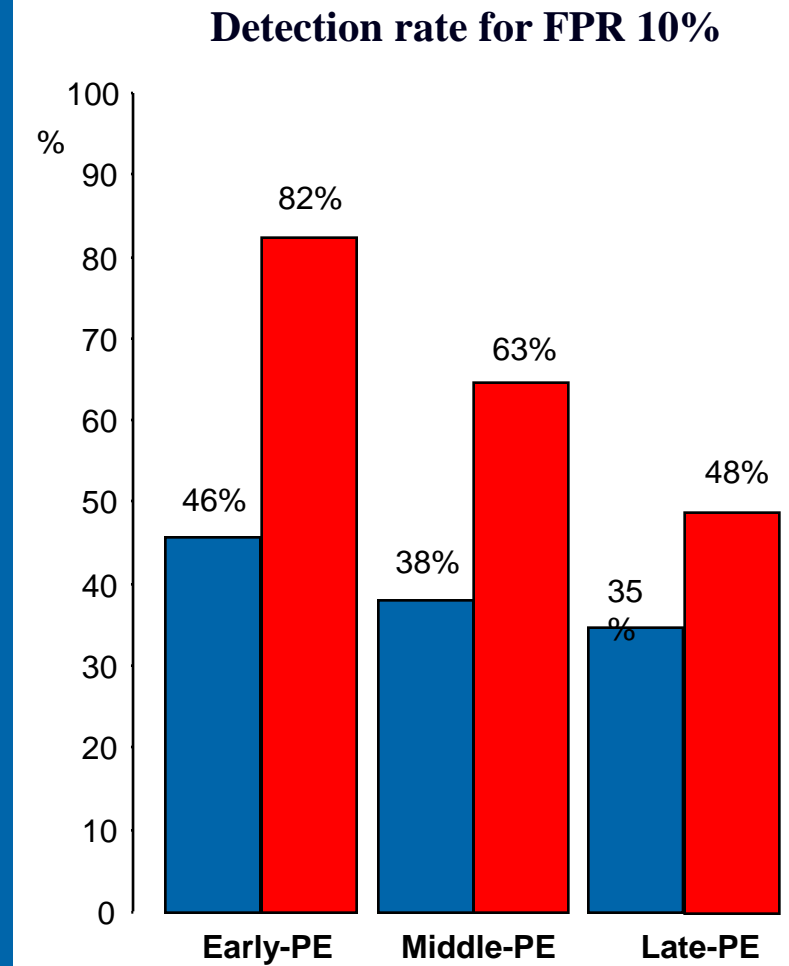
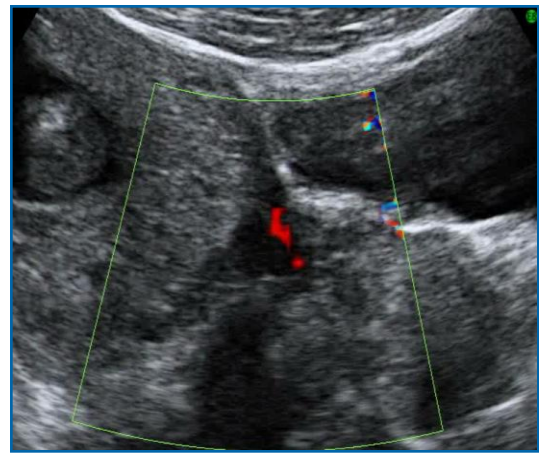


- 13,712 pregnancies; Early-PE n=69 (0.5%), Middle-PE n=112 (0.8%), Late-PE n=246 (1.8%)
- MAP, adjusted for CRL, BMI, age, race and smoking

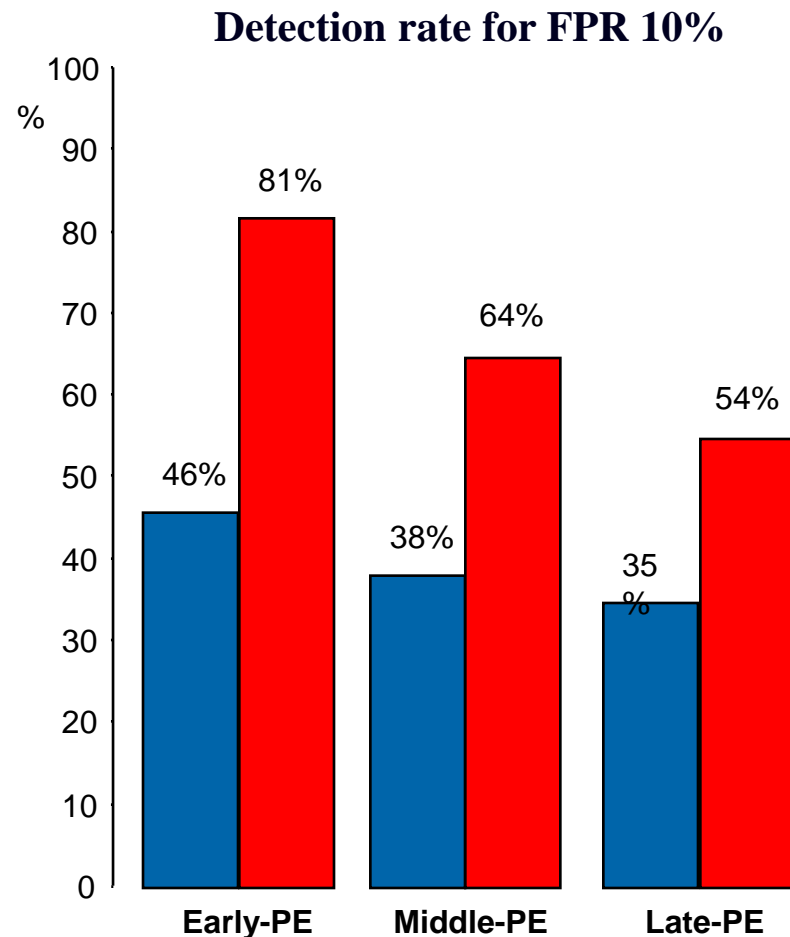
Tiền sử của sản phụ và Test sinh lý

History

BMI (Kg/m ²)
Racial origin
White
Black
S Asian
Parous
No previous PE
Previous PE
Maternal history of PE
History of hypertension
Ovulation drugs



Tiền sử sản phụ Papp-A, PIGF

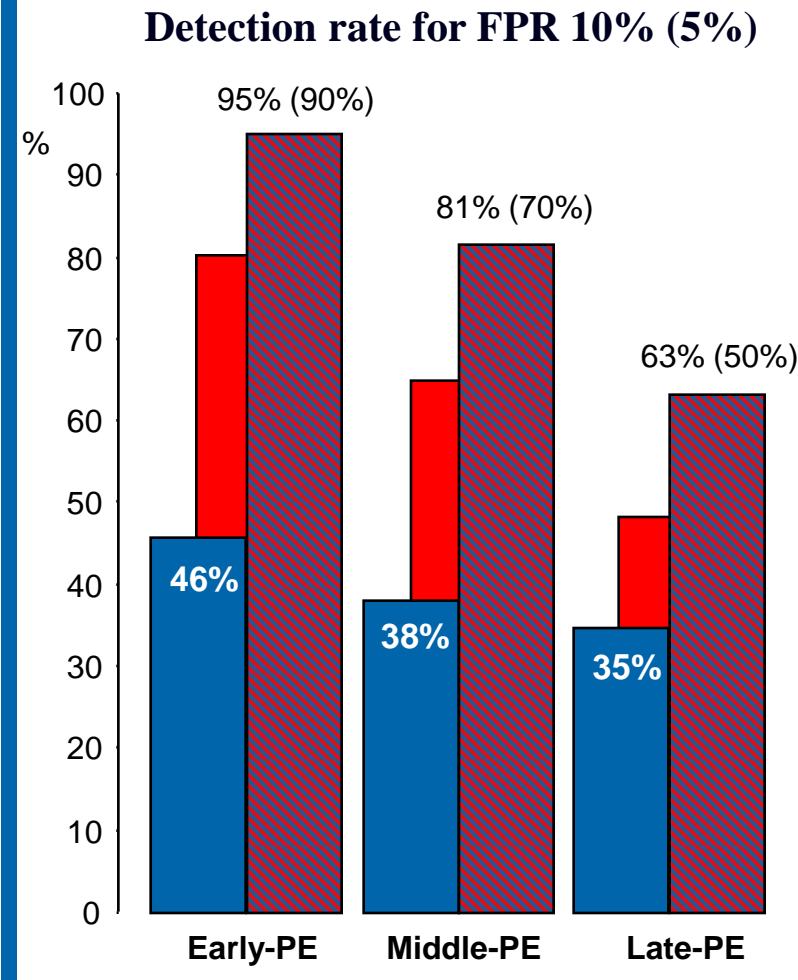
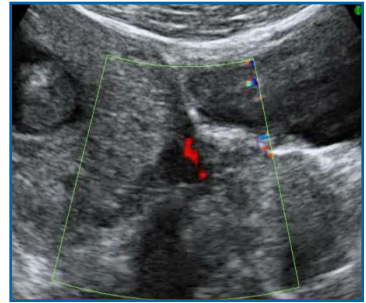


TSG: Tiên đoán từ 11-13 tuần

Test kết hợp

History

BMI (Kg/m ²)
Racial origin
White
Black
S Asian
Parous
No previous PE
Previous PE
Maternal history of PE
History of hypertension
Ovulation drugs



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 quy logistic đa biến chứng minh rằng that significant prediction for **early PE** was provided by **maternal factors, MAP, uterine artery L-PI and serum PIGF**. Significant prediction of **late PE** was provided by **maternal factors, MAP, uterine artery L-PI, PIGF, activin-A and P-selectin**. Tỷ lệ phát hiện ước tính, là **88.5%** (95% CI, 69.8–97.4%) với TSG sớm và **46.7%** (95% CI, 36.1–57.5%) với TSG muộn .

Kết luận

Kết hợp test sinh lý và sinh hóa từ 11 đến 13 tuần có thể xác định có hiệu quả các sản phụ có nguy cơ cao của rối loạn THA thai kỳ.

Competing Risks Model in Early Screening for Preeclampsia by Biophysical and Biochemical Markers

Akolekar 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%

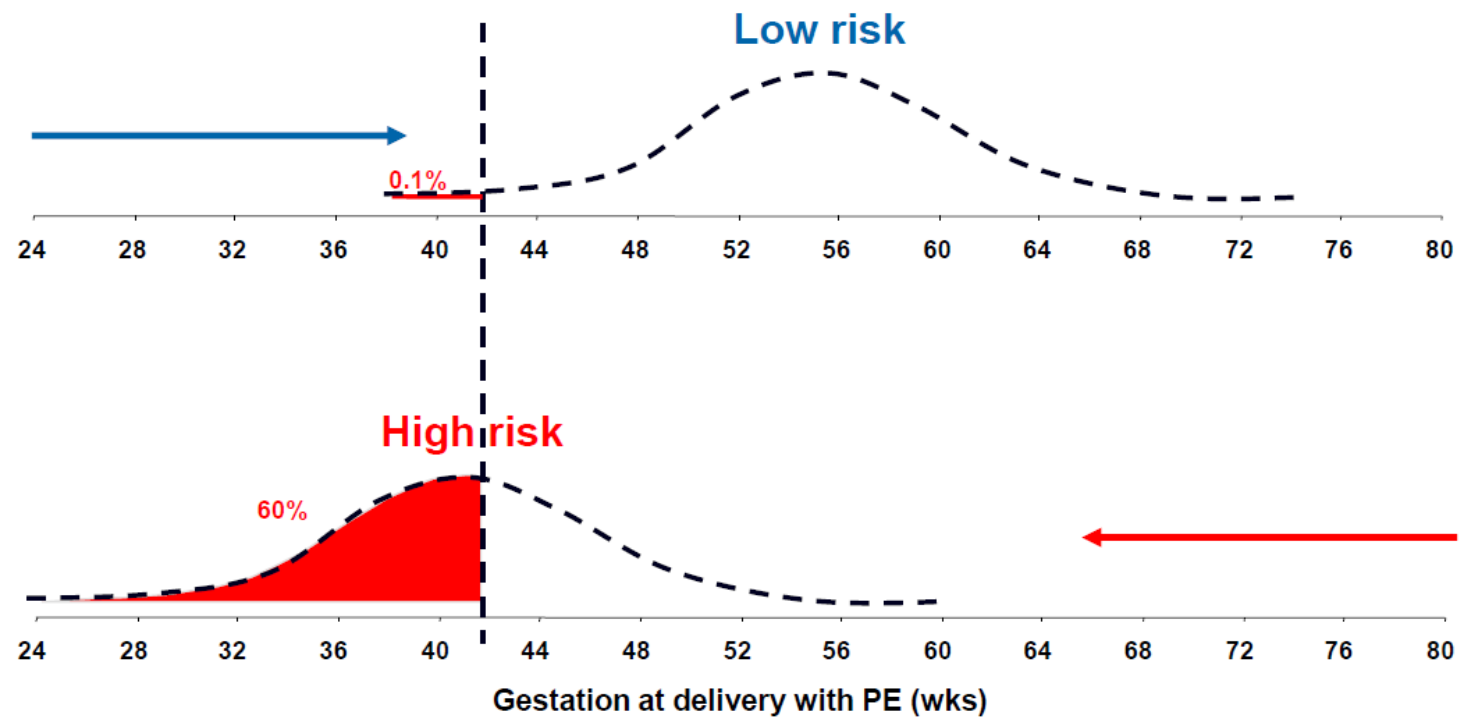
Screening test	FPR %	PE <34 weeks (n = 214)		PE <37 weeks (n = 568)		PE <42 weeks (n = 1,426)	
		risk cutoff	detection n (%)	risk cutoff	detection n (%)	risk cutoff	detection n (%)
Maternal characteristics	5.0	1:93	78 (35.5)	1:35	186 (32.7)	1:9	419 (29.4)
	10.0	1:143	108 (50.5)	1:51	246 (43.3)	1:12	574 (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	1:269	206 (96.3)	1:67	435 (76.6)	1:12	764 (53.6)

Competing risks



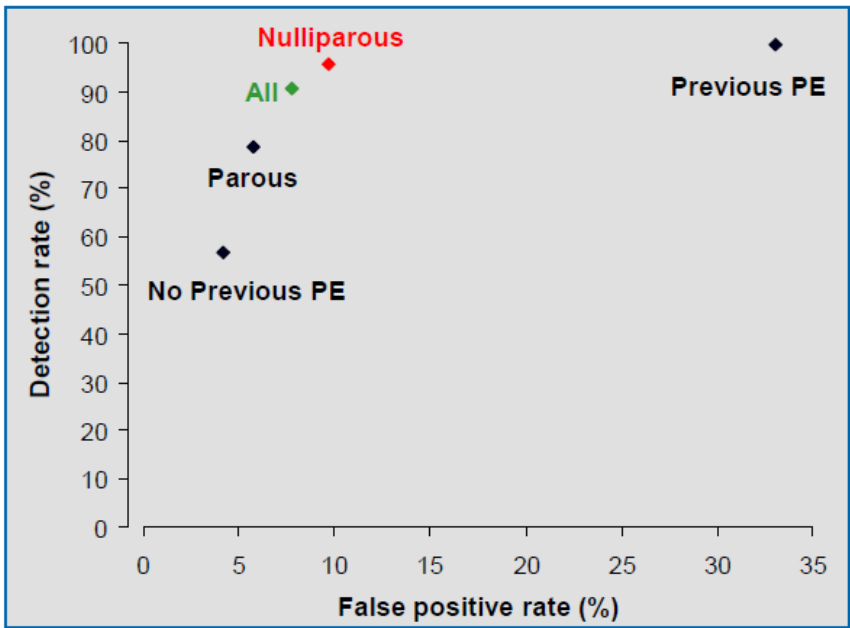
- Other cause birth (e.g. Normal birth no PE)
- PE event

Competing risk model



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

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

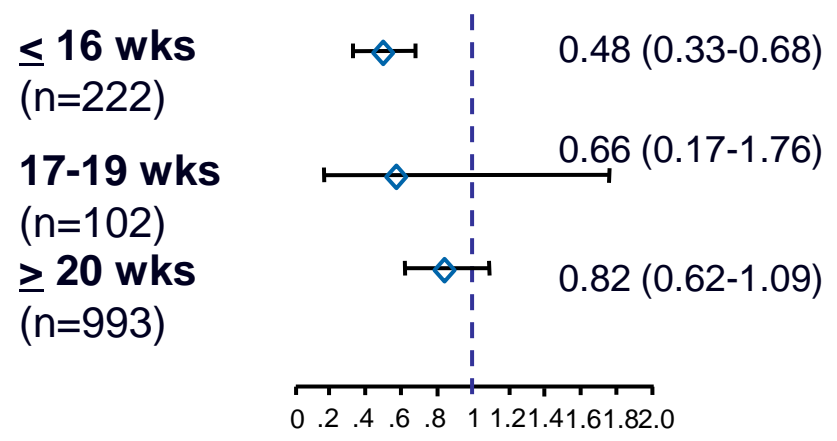
Performance of screening depends on patient characteristics

TSG: Tiên đoán từ 11-13 tuần

Phân tích gộp dùng aspirin dự phòng trên 31 nghiên cứu ngẫu nhiên, 32 217 bệnh nhân

- Tiền sản giật 0.90 (95% CI 0.84-0.97)

Askie et al, Lancet 2007



Bujold 2009

Aspirine bắt đầu từ 16 tuần giảm 50% nguy cơ phát triển TSG

Early Administration of Low-Dose Aspirin for the Prevention of Preterm and Term Preeclampsia: A Systematic Review and Meta-Analysis

Stéphanie Roberge^a Pia Villa^d Kypros Nicolaides^f Yves Giguère^c

Fetal Diagn Ther 2012

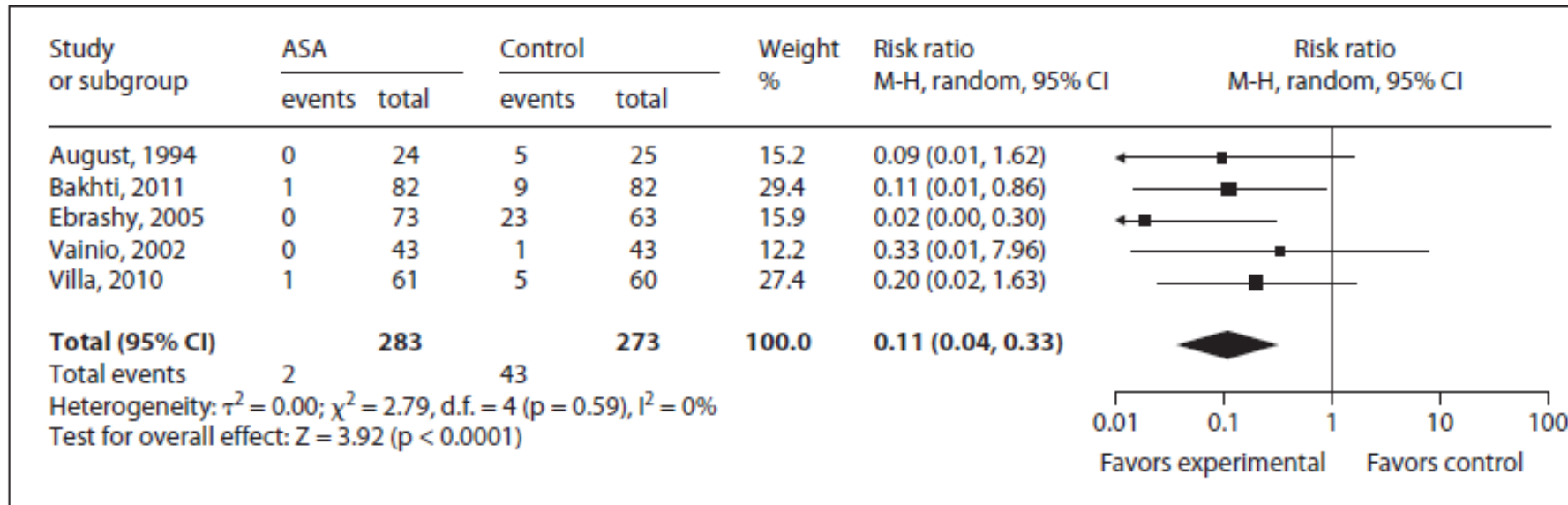


Fig. 2. Forest plot of the effect of low-dose aspirin initiated at or before 16 weeks' gestation on the risk of preterm preeclampsia.

Kết quả:
 chỉ 5 thử nghiệm gồm 556 sản phụ thỏa mãn tiêu chuẩn. ASPIRIN được chỉ định ở tuổi thai dưới 16 tuần làm giảm nguy cơ TSG ở thai non tháng (RR 0.11, 95% CI 0.04–0.33)

Kết luận:
 Liều thấp Aspirin được chỉ định trước 16 tuần của thai kỳ giảm nguy cơ TSG ở thai non tháng nhưng không giảm ở thai đủ tháng.

Thực trạng ở phương tây

- Sàng lọc TSG không được thực hiện một cách chuẩn hóa
- Nhiều nhà sản khoa chỉ định Aspirin cho phụ nữ mang thai một cách thường quy
- Nhiều phụ nữ mang thai tự ý sử dụng Aspirin không cần bác sĩ kê đơn và giám sát y tế
- Thông tin không đồng nhất về sử dụng, liều lượng
- Điều này khiến khó để tiến hành các thử nghiệm ngẫu nhiên lớn

Câu hỏi chưa được trả lời

- Thực tế sàng lọc TSG có hiệu quả?
- Đâu là thuật toán chi phí – hiệu quả tốt nhất?
- Aspirin có thực sự hiệu quả?
- Aspirin có an toàn?
- Aspirin có phải chiến lược điều trị tốt nhất?

Cần thêm nhiều bằng chứng, cần tiến hành một nghiên cứu thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng để đánh giá giá trị thực sự của Aspirin



Trial Identifiers

- **FP7-HEALTH-2013-INNOVATION-2**
- **EudraCT Number:** 2010-023659-26
- **ISRCTN:** ISRCTN13633058
- **WHO UTN:** U1111-1140-4837

Thanks!