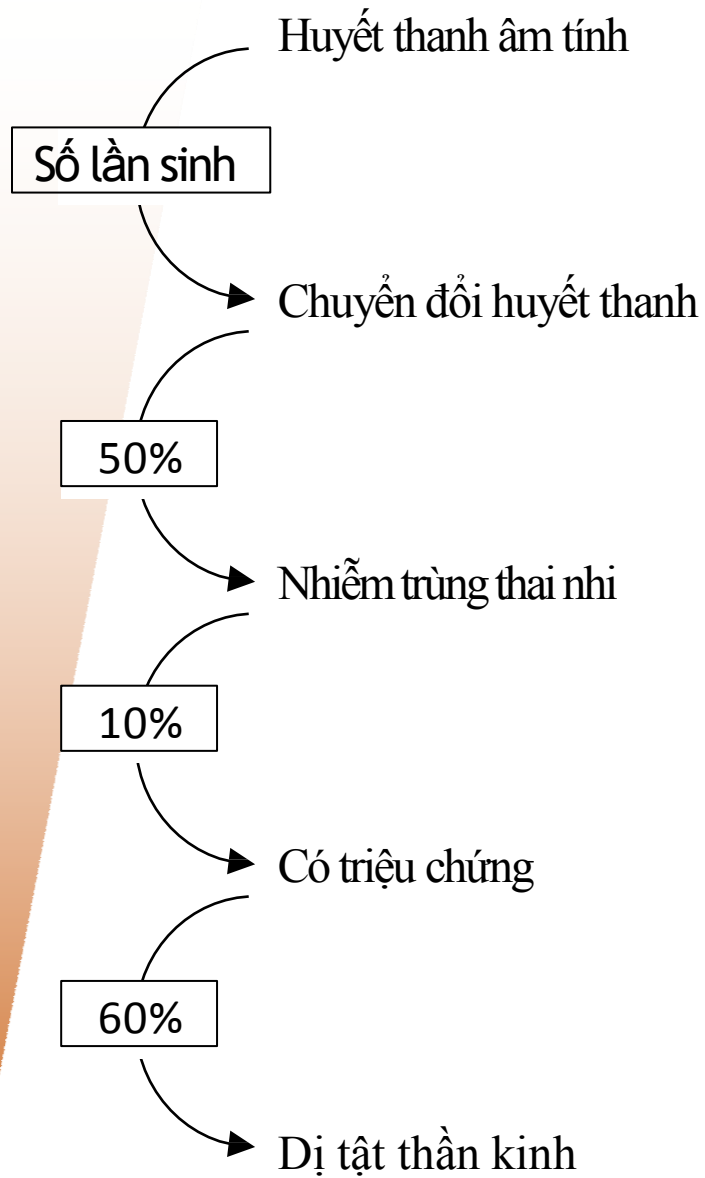


CMV tại PHÁP



0,37% * trẻ sơ sinh nhiều bệnh

2960/năm

12,7% có triệu chứng 60% có khiếm

376/năm

khuyết nhận thức ± thính giác

225/năm

87,3% không triệu chứng

2584/năm

13,5%** có khiếm khuyết nhận thức

349/năm

Huyết thanh âm tính

Số lần sinh

Chuyển đổi huyết thanh

50%

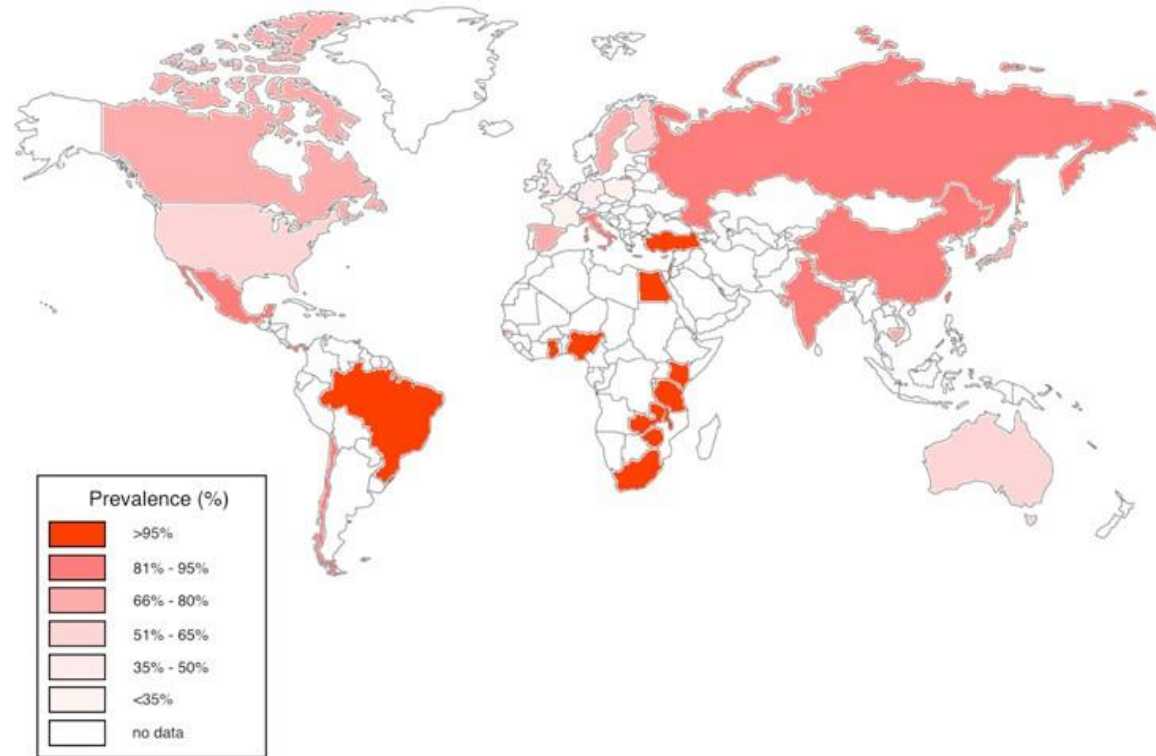
Nhiễm trùng thai nhi

10%

Có triệu chứng

60%

Dị tật thần kinh



Huyết thanh âm tính

Số lần sinh

Chuyển đổi huyết thanh

50%

Fetal infection

10%

Symptomatic

60%

neurological impairment

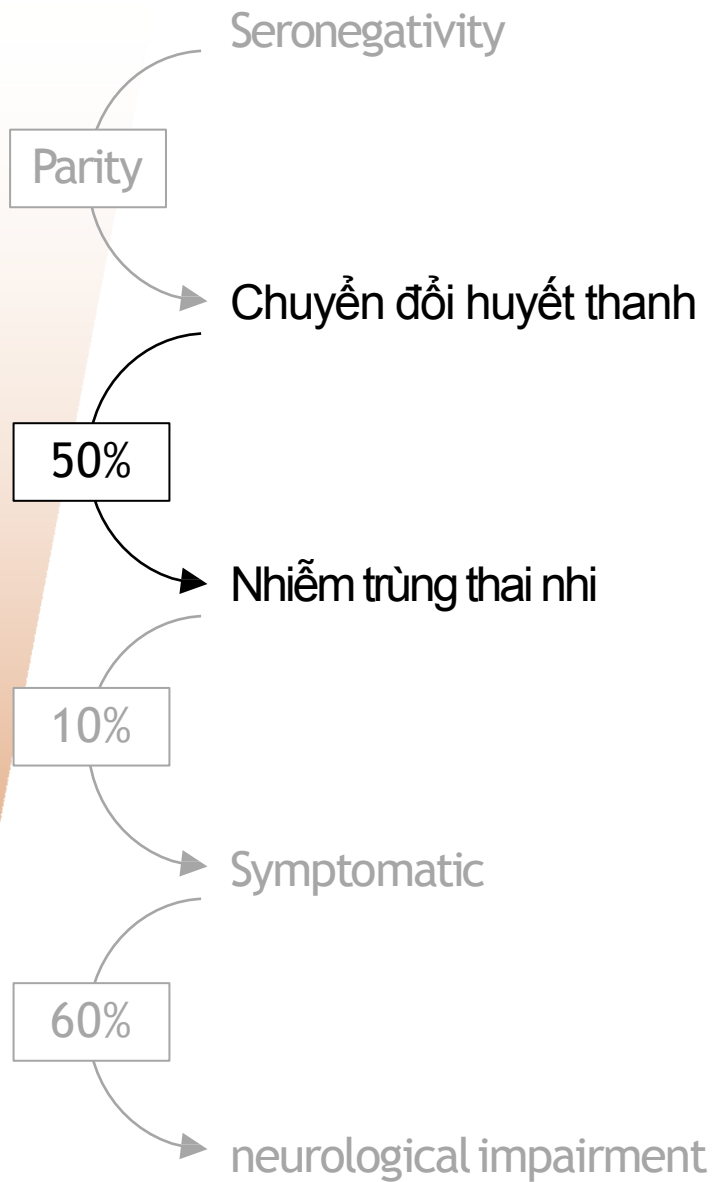
DỰ PHÒNG CHUYỂN ĐỔI HUYẾT THANH

- **Vacxin không có sẵn**
 - Hiệu quả trên 50% ¹
- **Vệ sinh và can thiệp hành vi**
 - Hợp lý nhưng hiệu quả không chắc chắn về chuyển đổi huyết thanh^{2,3}

¹ Pass RF, N Engl Jof Medicine, 2009, 360:1191-99,

² Adler et al, JPediatrics, 2004, 145:485-91,

³ Vauloup-Fellous C, JClin Virol, 2009, 46: S49-S53



DỰ PHÒNG THỬ PHÁT BẰNG TĂNG CƯỜNG GLOBULIN MIỄN DỊCH

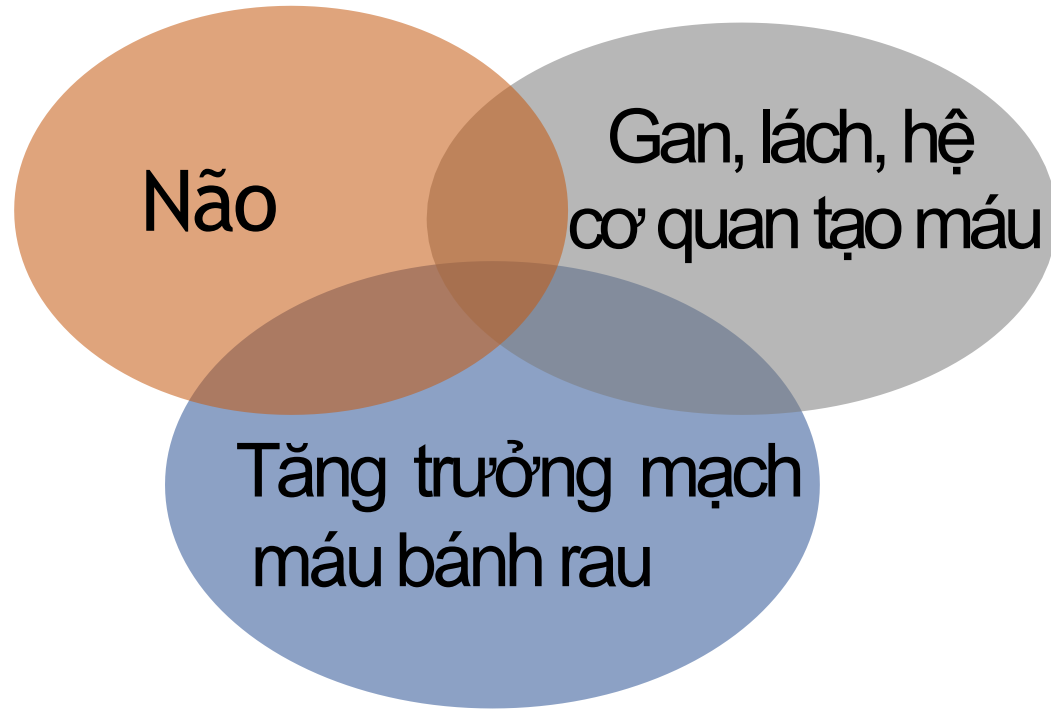
- Nghiên cứu: Giảm nguy cơ/ nhiễm trùng thai nhi 24%¹
- Nghiên cứu ngẫu nhiên, mù đôi, placebo có nhóm chứng: có giảm nguy cơ²
- Thử nghiệm đang tiến hành ở Mỹ³

¹ Nigro G, N Engl Jof Medicine, 2005, 353: 1350-1362,

² Revello MG, N Engl Jof Medicine, 2014, 370: 1316-26

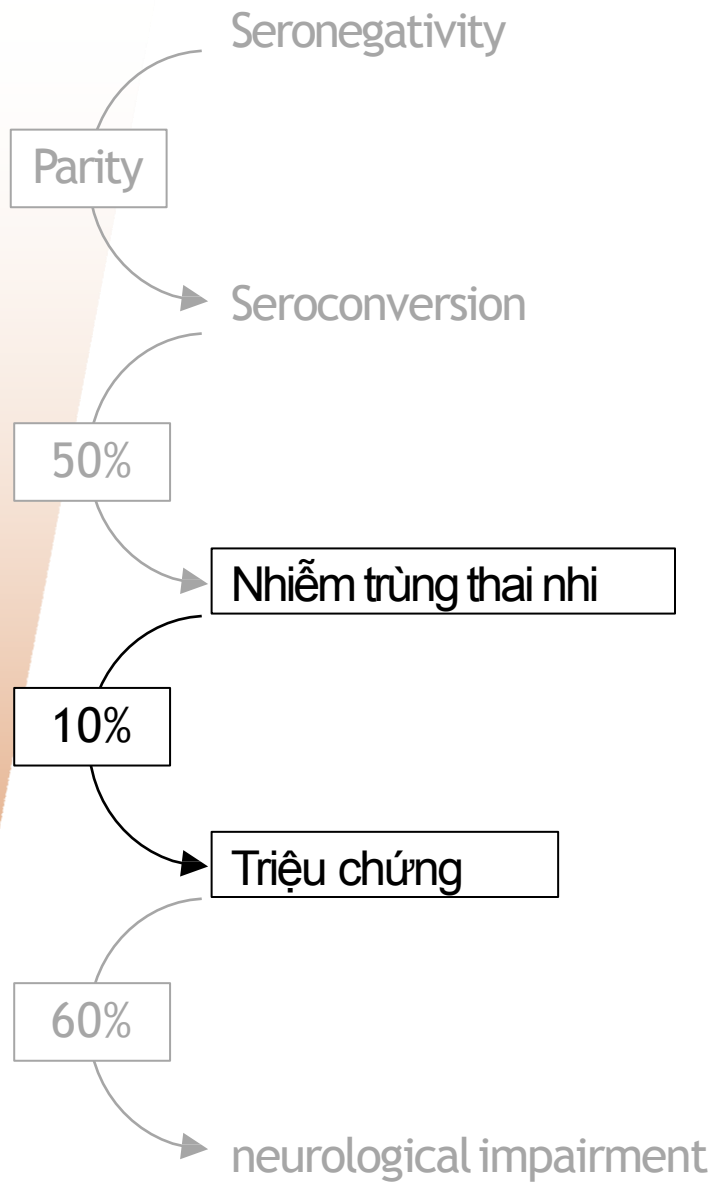
³ NCT01376778

BỆNH LÝ Ở NHIỀU CƠ QUAN

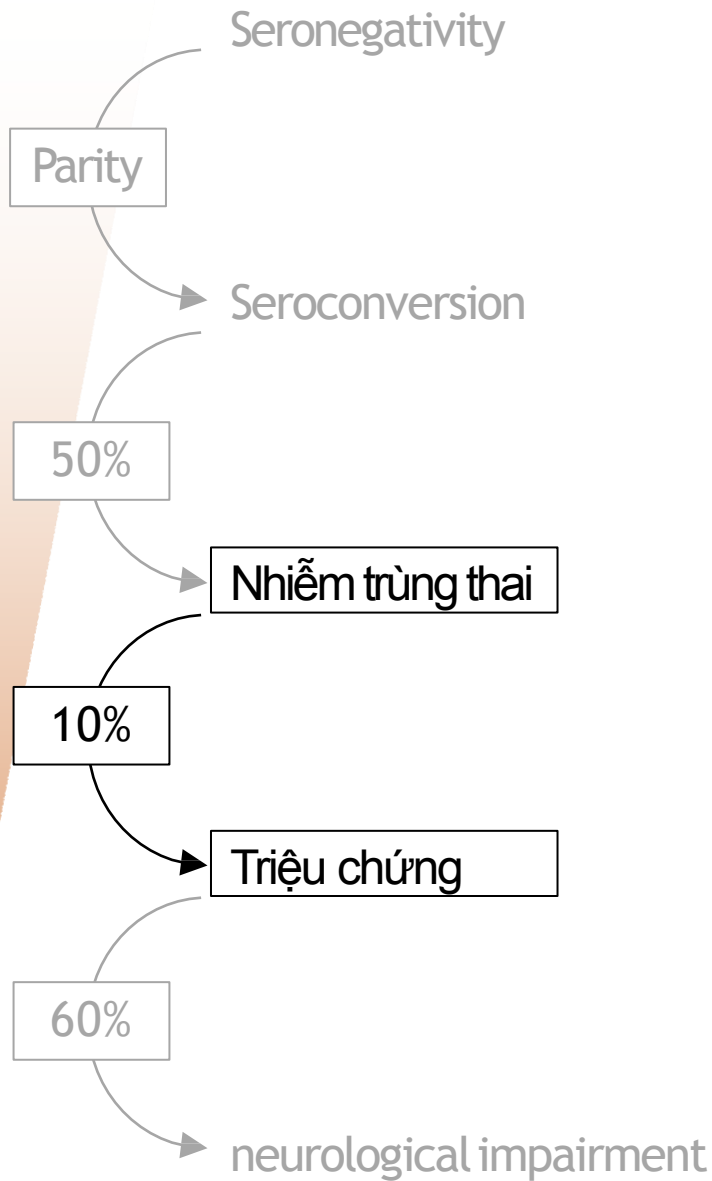


Đánh giá tiên lượng bệnh

- Siêu âm
- Chọc ối
- Xét nghiệm máu thai nhi
- Cộng hưởng từ



DẤU HIỆU Ở CÁC CƠ QUAN NGOÀI SỌ NÃO



Viêm màng ối

Thiếu ối/ đa ối

Ruột tăng âm vang

Viêm phúc mạc phân su/ dịch ổ bụng

Gan, lách to

Tình trạng canxi hóa cơ quan

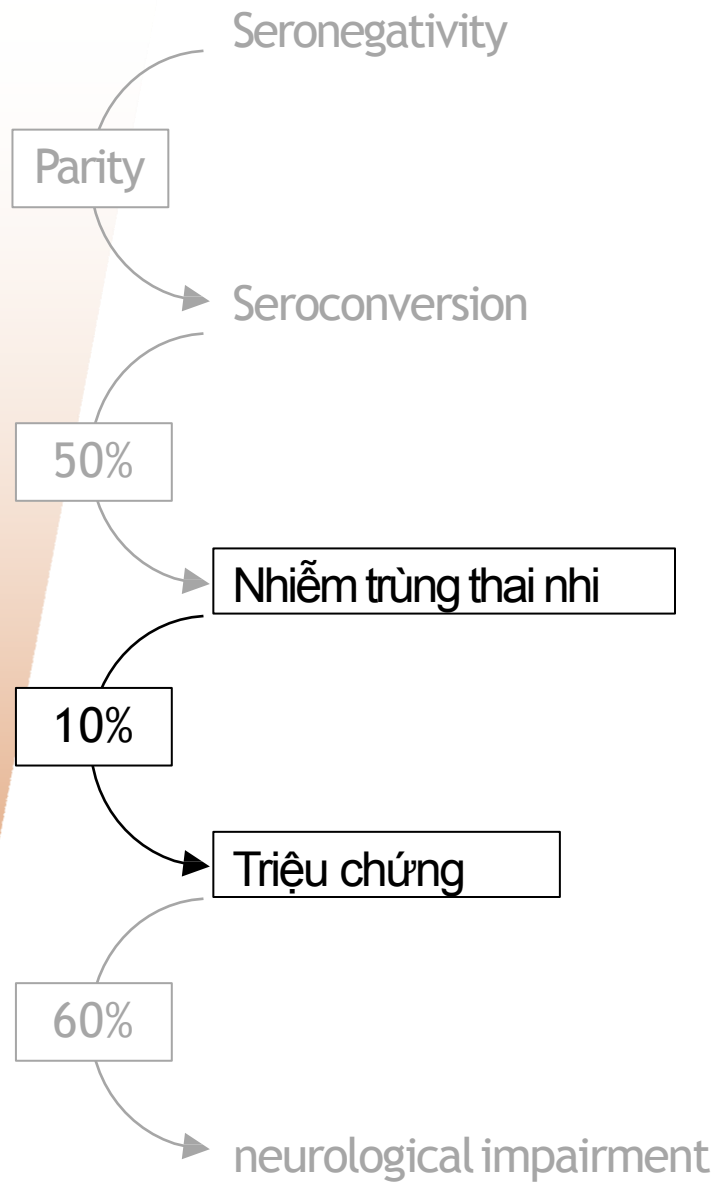
Tràn dịch màng phổi, màng tim

Bệnh cơ tim giãn

Canxi hóa tim

Phù thai

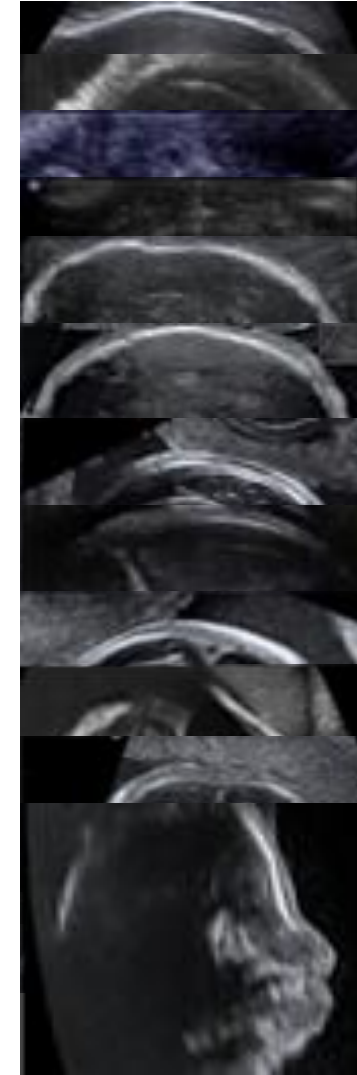
Thai chậm phát triển/ thai nhỏ so với tuổi thai



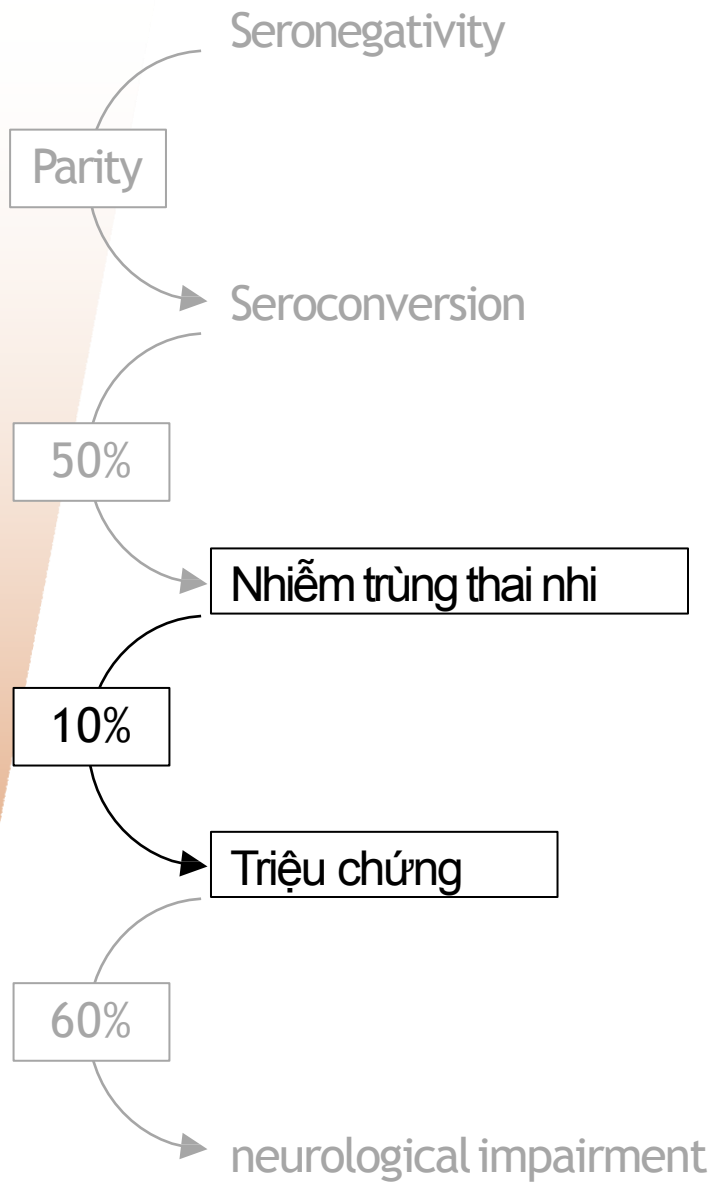
Intracranial symptoms imaging

Giãn não thất
 Canxi hóa nhu mô não
 Nang màng não thất
 Caxi hóa nhân đậu thể vân

Hình ảnh tăng âm quanh não thất
 Nang quanh não thất
 Loạn dưỡng chất trắng não
 thất dạng nang
 Bất thường chất trắng, nhãn
 não
 Đa hồi não
 Não bé
 Hộp sọ nhỏ

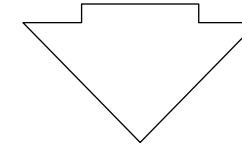


TRIỆU CHỨNG LÚC SINH



Fowler 1992

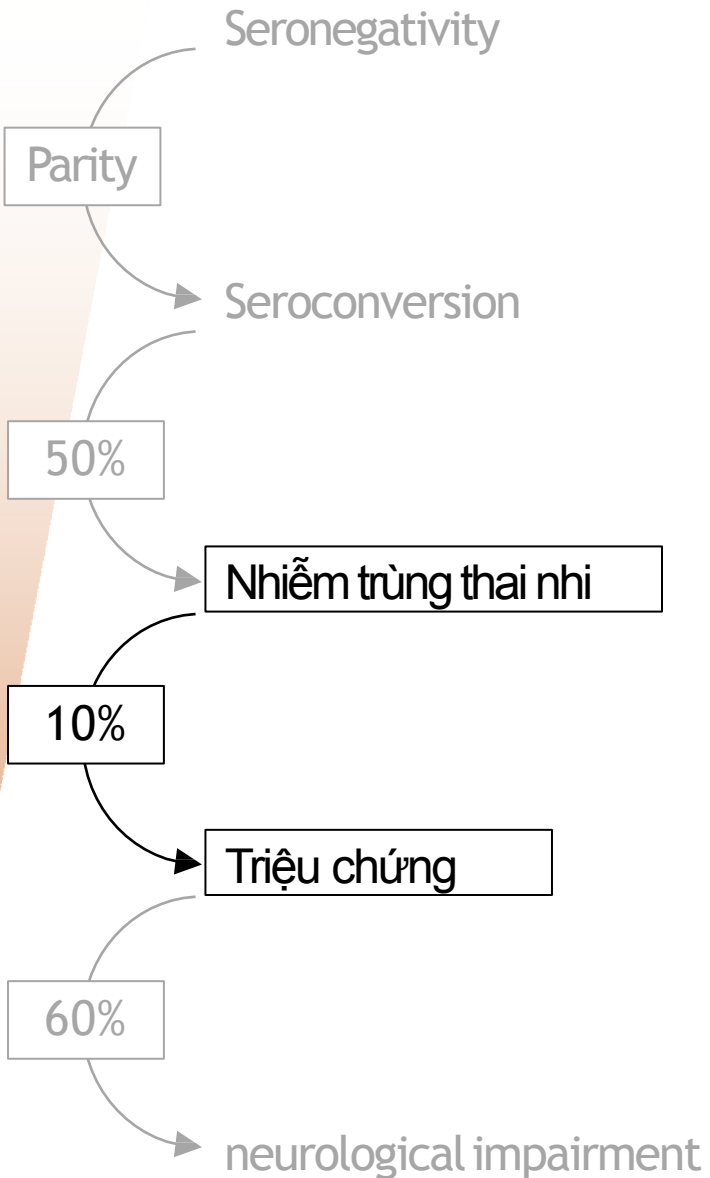
Xuất huyết
Thai chậm phát triển trong tử cung
Gan ,lách to
Hộp sọ nhỏ
Vàng da



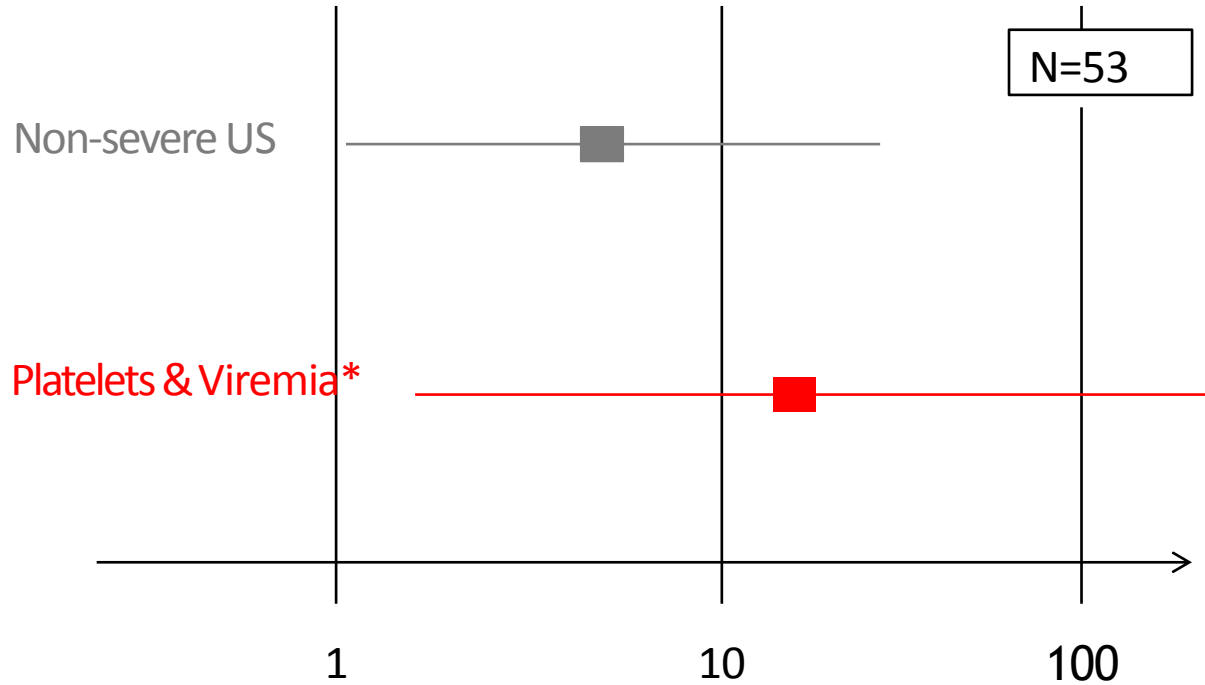
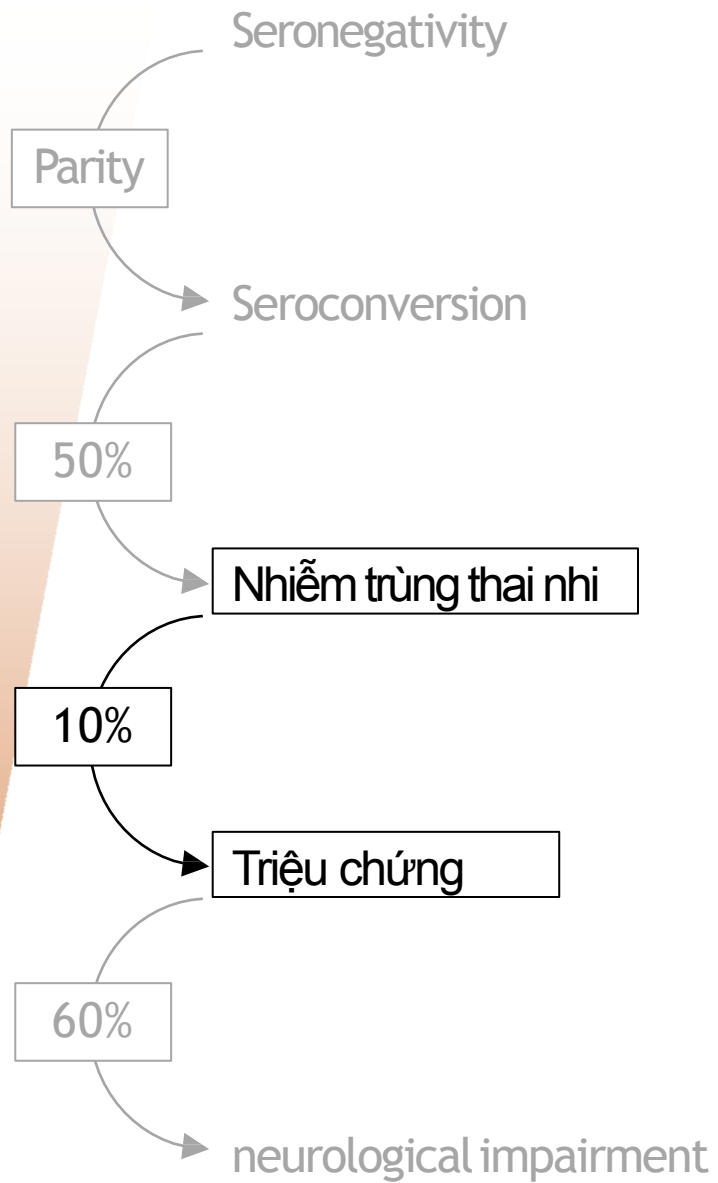
Revised definition

Xuất huyết
Thai chậm phát triển trong tử cung
Gan, lách to
Hộp sọ nhỏ
Vàng da
Kiểm tra thính lực
XN giảm tiểu cầu/ chức năng gan
Siêu âm sọ não

TRIỆU CHỨNG KHI SINH



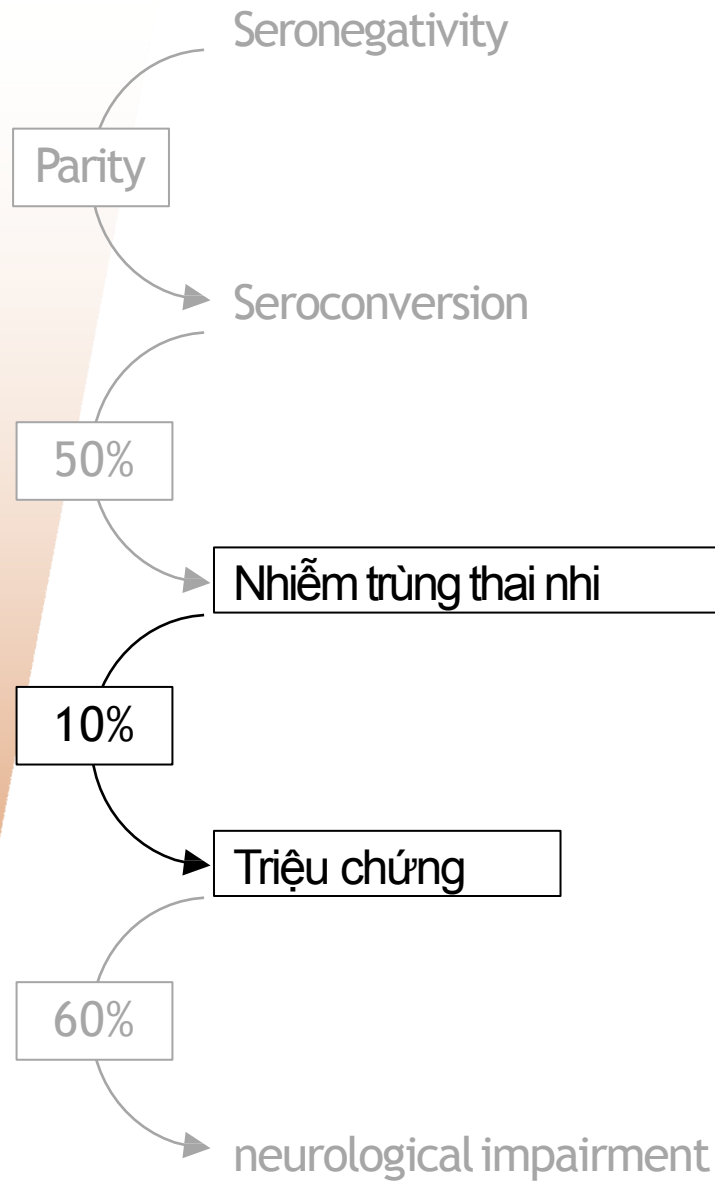
BẤT THƯỜNG KHI SINH ĐÁNH GIÁ GIỮA QUÝ III THAI NGHÉN



Siêm âm và xét nghiệm sinh học với giá trị tiên đoán độc lập
GT tiên đoán dương = 50%
GT tiên đoán âm tính = 100%

*Tải lượng Virus > 5 log₁₀ tiểu cầu < 115000/mm³

NÊN ĐIỀU TRỊ ĐỐI TƯỢNG NÀO



Đánh giá giữa quý III thai nghén
AF PCR+



Không có hình ảnh bất thường trên siêu âm*

Bất thường mức độ nhẹ trên siêu âm

Bệnh não mức độ nặng N=19

Không có hình ảnh bất thường trên siêu âm*

* Tải lượng virus cao hoặc tiêu còi thấp

In vitro: ValACV không phải thuốc có hiệu quả cao nhất để điều trị CMV

Nhưng

Clinical efficacy: liều cao valACV (2gx4/day) có hiệu quả phòng bệnh CMV ở bệnh nhân lây nhiễm [Lowance et al, N Engl J Med 1999].

PK/PD [Jacquemard, BJOG 2009]:

Thuốc hấp thu qua bánh rau

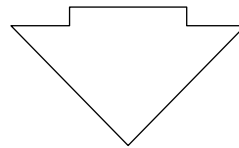
Tác động lên tải lượng virus và tiểu cầu ở thai nhi nhiễm CMV

Độ an toàn:

Không biến đổi tế bào, không tăng nguy cơ tăng sản trong vitro.

Không làm tăng nguy cơ dị tật bẩm sinh ở hàng ngàn phụ nữ phơi nhiễm trong thời kỳ mang thai [Stone et al, 2004; Pasternak, JAMA, 2010]

Dung nạp tốt



ValACV 2g x 4 /ngày > 6 tuần

BAO GỒM

Extra-cerebral anomalies

Bất thường ngoài não (thai thai chậm PTTTC)

Bất thường thể tích nước ối

Tràn dịch ổ bụng/ tràn dịch các màng

Phù da/ Phù thai

Bánh rau dày > 40mm

Ruột tăng âm vang

Gan to > 40mm

Lách to > 30 mm

Canxi hóa gan

Bất thường não không nghiêm trọng

Giãn não thất mức độ vừa (<15 mm)

Canxi hóa não khu trú

Dải dính khu trú não thất

Canxi hóa nhân xám

Xét nghiệm sinh học bất thường

Nồng độ virus thai nhi > 3000 bản copy/ml

Tiểu cầu thai nhi < 100000/mm³

LOẠI TRỪ

Bất thường cấu trúc não mức độ nặng

Giãn não thất ≥ 15 mm

Não úng thủy

Hộp sọ nhỏ (chu vi đầu < độ lệch chuẩn)

Hố sau > 10 mm

Thiếu sản thùy nhộng

Không phân chia não

Nhấn não

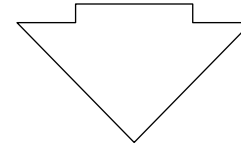
Bất thường thể chai

Chống chỉ định dùng Val AVC

Triệu chứng lúc sinh

Fowler 1992

Xuất huyết
Thai chậm phát triển trong tử cung
Gan, lách to
Hộp sọ nhỏ
Vàng da



Revised definition

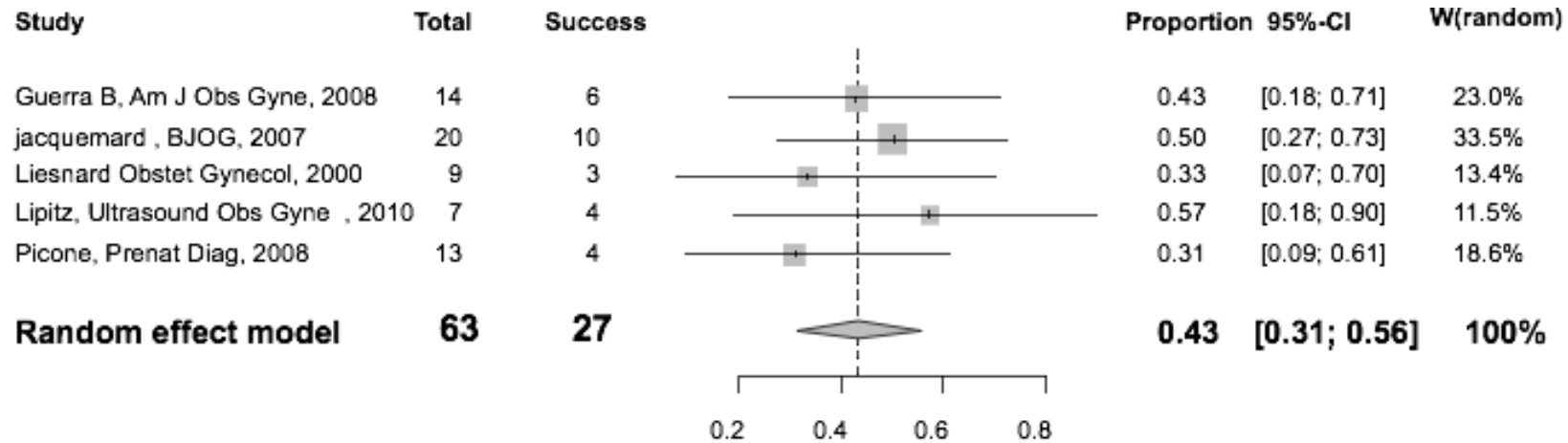
Xuất huyết
Thai chậm phát triển trong tử cung
Gan, lách to
Hộp sọ nhỏ
Vàng da
Kiểm tra thính lực
Xét nghiệm tiểu cầu/ chức năng gan
Siêu âm sọ não

Nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng, mù đôi, có đối chứng

ValACV vs với giả dược. Nghiên cứu trong trường hợp thai nhi nhiễm CMV mức độ vừa

Thất bại vì thai phụ từ chối trong trường hợp giả dược

Phase 2 design: Xem xét hiệu quả của ValACV với các kết quả mong đợi



P0: tỷ lệ không chấp nhận ở trẻ không triệu chứng < 60%

P1: tỷ lệ chấp nhận ở trẻ không triệu chứng \geq 80%

2- thiết kế ($\alpha=5\%$, lực mẫu=80%):

Bước đầu: 11 ca

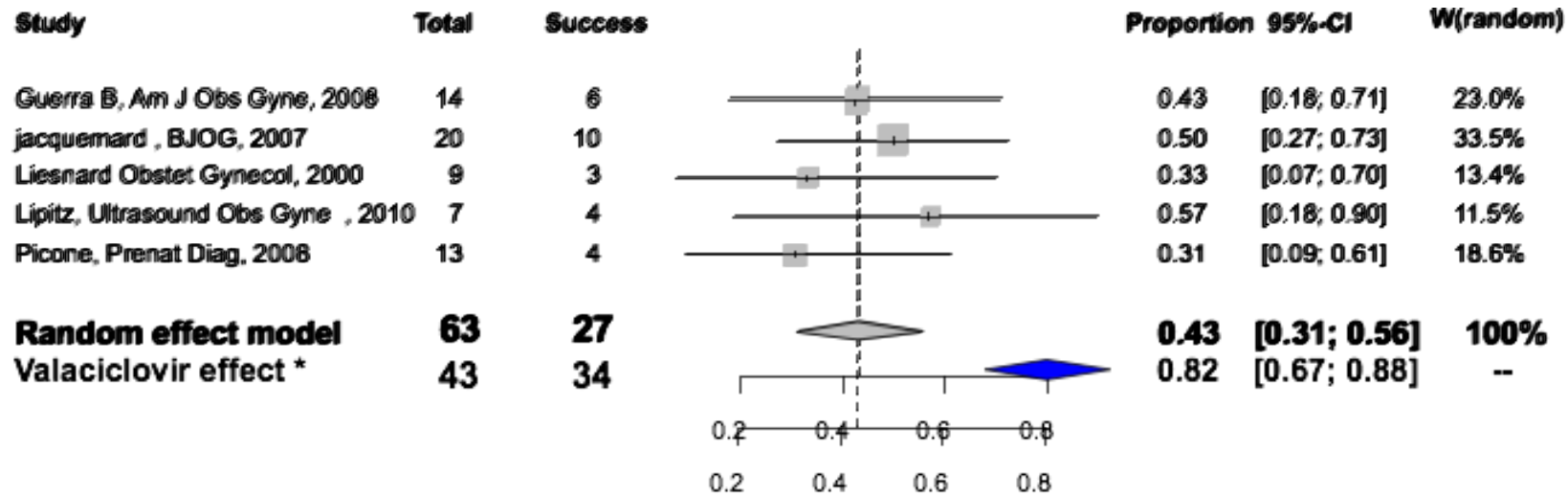
Nếu ít nhất là 7 ca/ không triệu chứng, tiếp tục nghiên cứu 43 ca

Đặc điểm	Trung vị
Thai phụ (N=41)	
Số con ≥ 1	30 (73.2)
Tuổi thai nhiễm virus tiên phát	10 [7.8-16.2]
Tuổi thai khi kết hôn	25.9 [24.1-31.7]
Thời gian từ khi phát hiện (tuần)	16 [12.1-18.6]

Thai nhi (N=43)

Tải lượng CMV-DNA thai nhi	3(7)
Số thai nhi chậm phát triển	3(7)
Số bất thường nước ối	3(7)
Trần dịch ổ bụng hoặc các màng	1(2.3)
Bánh rau dày	13(30.2)
Ruột tăng âm vang	25(58.1)
Gan to	6(14)
Lách to	9(20.9)
Canxi hóa gan	1(2.3)
Bất thường não mức độ vừa	5(11.6)

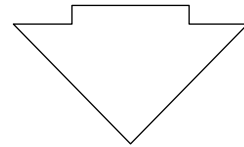
	Bước 1	Bước 2
Kết quả		
Trẻ sơ sinh không triệu chứng	8	34
Trẻ sơ sinh có triệu chứng	3	9
Total	11	43



ValACV có hiệu quả điều trị trong trường hợp thai nhi có triệu chứng mức độ vừa

Cymeval 2: hạn chế

1. ValACV không phải là thuốc chống virus tốt nhất
2. Không ngẫu nhiên
3. Đánh giá mức độ trầm trọng?

**Cymeval 3**

Thử nghiệm ngẫu nhiên ValACM

ValGanciclovir

Thai nhi có ít nhất hai triệu chứng