

"Journal Club" là chuyên mục mới của Y HỌC SINH SẢN, nhằm giới thiệu đến độc giả các bài báo, đề tài quan trọng xuất hiện trên y văn trong thời gian gần đây.



TIÊM NGỪA VACCINE HPV: 2 LIỀU CÓ HIỆU QUẢ NHƯ 3 LIỀU?

Immunogenicity of 2 Doses of HPV Vaccine in Younger Adolescents vs 3 Doses in Young Women: A Randomized Clinical Trial

Simon RM Dobson, MD; Shelly McNeil, MD; Marc Dionne, MD; et al.

JAMA. 2013;309(17):1793-1802. doi:10.1001/jama.2013.1625

BS. Bùi Quang Trung

Ở phụ nữ trẻ tuổi, tiêm ngừa 2 liều vaccine HPV có đáp ứng miễn dịch với HPV 16 và HPV 18 không thua kém hơn so với khi được tiêm ngừa đủ 3 liều. Đây là kết quả trong một nghiên cứu mới vừa được TS. Dobson (Khoa Nhi, Đại học British Columbia và Trung tâm Đánh giá vaccine ở Vancouver, British Columbia, Canada) và đồng nghiệp công bố trong một bài viết trên tạp chí JAMA (Journal of the American Medical Association, số 01/05/2013) <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=1682939>.

Ung thư cổ tử cung chiếm vị trí thứ 2 trong các loại ung thư ở phụ nữ, trong đó, HPV 16 và 18 gây ra 70% các trường hợp ung thư cổ tử cung này. Tuy nhiên, trong buổi thảo luận về nghiên cứu, TS. Dobson lưu ý 2 type virus này hiện nay hoàn toàn có thể phòng ngừa được bằng vaccine.

"Một trong những rào cản đối với loại vaccine đặc biệt này là giá thành cao của nó", TS. Dobson cho biết trong cuộc họp báo. Ngoài ra, việc phải tiêm đến 3 liều là một rào cản khác. "Có rất nhiều cô gái tham gia chủng ngừa nhưng sau đó không hoàn thành được liệu trình. Lợi ích của việc giảm liều thuốc là có thể giúp cho mọi người dễ tuân thủ liệu trình chủng ngừa hơn", TS. Dobson nói thêm.

Nghiên cứu lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng được tiến hành 08/2007-02/2011 trên 830 trẻ em gái và phụ nữ trẻ tuổi ở Canada. Kết quả phân tích cuối cùng dựa trên các mẫu máu được lấy từ 675 người tham gia (81%).

Các trẻ em gái 9-13 tuổi được phân chia ngẫu nhiên theo tỉ lệ 1:1 thành 2 nhóm. Nhóm 1 được tiêm ngừa

3 liều vaccine HPV tú giá (phòng ngừa 4 type HPV 6, 11, 16 và 18) vào thời điểm 0, 2 và 6 tháng ($n=261$) và nhóm 2 được tiêm ngừa 2 liều vào thời điểm 0 và 6 tháng ($n=259$). Những phụ nữ 16-26 tuổi được tiêm ngừa 3 liều vaccine HPV tú giá vào thời điểm 0, 2 và 6 tháng ($n=310$) được các nhà nghiên cứu đo nồng độ kháng thể vào thời điểm 0, 7, 18, 24, và 36 tháng sau tiêm ngừa.

Kết quả quan trọng nhất mà nghiên cứu hướng tới chính là tỉ số hiệu giá kháng thể trung bình (GMT ratio) (với khoảng tin cậy 95% [CI] cận dưới 0,5) của HPV 16 và HPV 18 ở những trẻ em gái được tiêm 2 liều không thua kém hơn so với ở những phụ nữ trẻ được tiêm 3 liều tại thời điểm 1 tháng sau liều cuối cùng và độ bền vững của tỉ số này kéo dài đến 36 tháng.

Kết quả của nghiên cứu cho thấy:

- Tỉ số GMT ở trẻ em gái (tiêm 2 liều) là không thua kém hơn ở phụ nữ trẻ (tiêm 3 liều) cho tất cả 4 type HPV được tiêm ngừa. Tỉ số GMT là 2,07 (95% CI 1,62-2,65) đối với HPV 16 và 1,76 (95% CI 1,41-2,19) đối với HPV 18. Ngoài ra, nghiên cứu còn cho thấy tỉ số GMT không thua kém hơn này còn duy trì đến 36 tháng cho cả 4 type HPV được tiêm ngừa.
- Đối với trẻ em gái, tỉ số GMT không thua kém hơn khi tiêm 2 liều so với tiêm 3 liều. Đối với HPV 16 tỉ số là 0,95 (95% CI 0,73-1,23) và đối với HPV 18 là 0,68 (95% CI 0,54-0,85). Ở nhóm tuổi này, tỉ số GMT không thua kém hơn còn duy trì đến tháng thứ 7 cho cả 4 type HPV được tiêm ngừa, nhưng không duy trì đối với HPV 18 ở thời điểm 24 tháng và HPV 6 ở thời điểm 36 tháng.

Tuy nhiên, đây mới chỉ là những kết quả ban đầu. Vì tỉ số GMT không thua kém hơn ở trẻ em gái được tiêm 2 liều so với tiêm 3 liều không tiếp tục duy trì ở một vài type HPV tại thời điểm 24-36 tháng, do đó cần thiết phải có thêm nhiều dữ liệu nữa về thời gian bảo vệ của vaccine trước khi có thể xem xét đưa ra khuyến cáo giảm liều. Tiến sĩ Dobson cho biết "Hiện tại, người ta không biết được thời gian bảo vệ của vaccine sẽ kéo dài đến bao lâu khi tiêm ngừa đủ 3 liều cũng như khi chỉ tiêm 2 liều. Cũng không biết được liệu tiêm 2 liều có tác dụng phòng ngừa

tổn thương tiền ung thư cổ tử cung đầy đủ như khi tiêm 3 liều hay không?" Ông cũng cho biết thêm: "Một nghiên cứu 10 năm đã được lên kế hoạch".

Trong một bài thảo luận đi kèm trên JAMA, các bác sĩ Jessica A. Kahn và David I. Bernstein (Khoa Nhi, Bệnh viện Trẻ em Trung tâm Cincinnati và Khoa Y, Đại học Cincinnati, Ohio) cho rằng "Nếu các nghiên cứu trong tương lai khẳng định rằng việc tiêm 2 liều tạo ra một đáp ứng miễn dịch bền vững và có hiệu quả ngăn ngừa được bệnh ung thư liên quan đến HPV ở cả nam và nữ, sẽ có rất nhiều lợi ích trong việc giảm gánh nặng toàn cầu do ung thư cổ tử cung và các bệnh khác liên quan đến HPV".

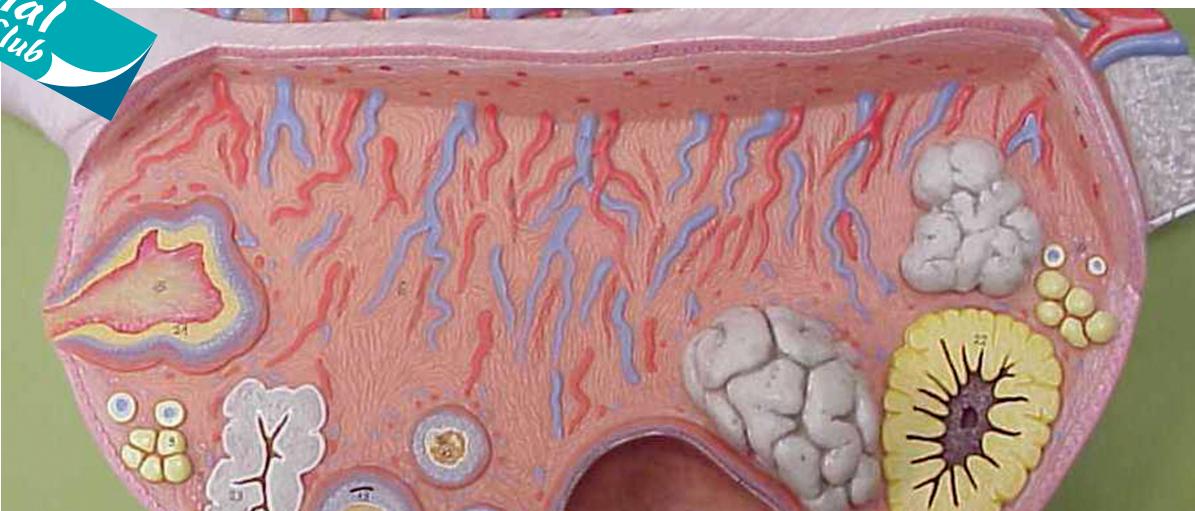
Tóm lại, những kết quả ban đầu này cho thấy rằng:

- Tiêm 2 liều vaccine HPV tú giá ở các trẻ em gái (9-13 tuổi) có thể có đáp ứng miễn dịch (và có lẽ có tác dụng bảo vệ) tương tự như khi tiêm 3 liều ở phụ nữ 16-26 tuổi. Tuy nhiên, nghiên cứu không xác định xem nồng độ kháng thể ở trẻ em gái được tiêm 2 liều có đủ cao để tiếp tục bảo vệ cho họ qua tuổi vị thành niên và thành niên hay không.
- Nghiên cứu không so sánh hiệu quả lâm sàng của hai phác đồ, và chưa giải thích được tại sao có sự giảm đáp ứng miễn dịch đối với HPV 18 và HPV 6.

Đề xuất:

- Nhìn chung, những dữ liệu này gợi ý rằng việc nghiên cứu thêm (về đáp ứng miễn dịch và hiệu quả lâm sàng, khả năng bảo vệ lâu dài ở các nhóm đối tượng đích) là cần thiết trước khi đưa ra một khuyến cáo về phác đồ tiêm ngừa 2 liều HPV thường qui thay cho phác đồ 3 liều hiện tại.
- Nghiên cứu các phác đồ tiêm ngừa 2 liều ở phụ nữ trên 13 tuổi cũng như ở nam giới là cần thiết, cũng như cần có thêm thiết lập nghiên cứu về việc tiêm ngừa 2 liều trên các nhóm dân số khác.

Như vậy, cho đến khi có đầy đủ dữ liệu cần thiết, thì hiện tại có lẽ còn quá sớm để chuyển sang tiêm ngừa HPV thường qui chỉ bằng 2 liều.



PHÁC ĐỒ CHẨN ĐOÁN VÀ ĐIỀU TRỊ XUẤT HUYẾT TỬ CUNG BẤT THƯỜNG DO RỐI LOẠN PHÓNG NOĀN

Management of Abnormal Uterine Bleeding Associated With Ovulatory Dysfunction

Practice Bulletin No. 136. American College of Obstetricians and Gynecologists

Obstetrics and Gynecology 2013;122:176-185

ThS. Hồ Mạnh Tường

Hiệp hội bác sĩ Sản Phụ khoa Hoa Kỳ vừa cập nhật hướng dẫn điều trị xuất huyết tử cung bất thường do rối loạn phóng noãn. Dạng xuất huyết tử cung này có liên quan đến rối loạn trực hạ đồi-tuyến yên-buồng trứng, thường gặp ở thiếu nữ vị thành niên và phụ nữ quanh tuổi mãn kinh. Theo phân loại của Liên đoàn Sản Phụ khoa Thế giới năm 2011, nhóm xuất huyết này được gọi là AUB-O. Hướng dẫn điều trị mới này được đăng tải trên Tạp chí *Obstetrics & Gynecology*, số tháng 07/2013.

Hướng dẫn lâm sàng được biên soạn dựa trên toàn bộ y văn hiện có trong vòng 24 năm qua, tính đến tháng 01/2013. Trong trường hợp không có dữ liệu trên y văn, Hội đồng biên soạn dựa vào ý kiến của các chuyên gia đầu ngành.

Hội đồng biên soạn thống nhất rằng, sau khi các bước chẩn đoán đã loại trừ các nguyên nhân thực thể, điều trị nội khoa là đầu tay cho xuất huyết tử cung bất thường do rối loạn phóng noãn (AUB-O). Các khuyến cáo chính bao gồm:

- Chỉ cân nhắc phẫu thuật nếu điều trị nội khoa thất bại hoặc bệnh nhân không thể điều trị nội khoa hay có chống chỉ định.
- Không nên sử dụng các kỹ thuật phá hủy nội mạc tử cung (endometrial ablation) là biện pháp đầu tay vì sau đó sẽ rất khó hoặc không thể dùng các biện pháp khác để theo dõi nội mạc tử cung.

- Do hiệu quả điều trị cao, progestin dưới dạng dụng cụ tử cung chứa levonorgestrel thường được sử dụng và có thể sử dụng cho các lứa tuổi khác nhau. Các dạng progestin khác có thể sử dụng là: medroxyprogesterone acetate (MPA) đường uống, megestrol acetate, norethindrone acetate và MPA tác dụng dài. Thuốc tránh thai nội tiết kết hợp cũng có hiệu quả điều trị.
- Ở trẻ vị thành niên đến 18 tuổi, thuốc tránh thai nội tiết kết hợp (chứa 20-35mcg ethinyl estradiol) là chọn lựa chính.
- Phụ nữ 19-39 tuổi thường đáp ứng tốt với thuốc tránh thai nội tiết kết hợp hoặc progestin. Nếu xuất huyết tử cung rất nhiều hoặc huyết động không ổn định, có thể sử dụng estrogen liều cao.
- Điều trị nội khoa cho phụ nữ từ 40 tuổi cho đến tuổi mãn kinh có thể dùng progestin theo chu kỳ, thuốc tránh thai nội tiết kết hợp, dụng cụ tử cung chứa levonorgestrel hoặc bổ sung nội tiết theo chu kỳ. Ngoài việc điều trị triệu chứng xuất huyết, các phác đồ trên còn có thể giúp giảm các triệu chứng xuất hiện quanh tuổi mãn kinh như bốc hỏa, đổ mồ hôi đêm, teo âm đạo.
- Nếu điều trị nội khoa thất bại, cần thực hiện thêm các kỹ thuật chẩn đoán hình ảnh, soi buồng tử cung.
- Có thể sinh thiết nội mạc tử cung.
- Nếu không còn nhu cầu mang thai, phụ nữ thất bại với điều trị nội khoa có thể cân nhắc cắt tử cung hoàn toàn.

Hướng dẫn lâm sàng này cũng đề cập đến các thông tin cơ bản về chẩn đoán và điều trị AUB-O và chi tiết về cách tiếp cận bệnh nhân ở các lứa tuổi khác nhau. Đây là một tài liệu cần thiết cho tất cả bác sĩ Phụ khoa.

Ban Biên tập

GS. Nguyễn Thị Ngọc Phượng (*Chủ biên*)

PGS. TS. Nguyễn Ngọc Thoa

ThS. Hồ Mạnh Tường

Ban Thư ký

BS. Huỳnh Thị Tuyết

Âu Thụy Kiều Chinh

Vũ Thị Hà

Nguyễn Ngọc Linh Phượng

Phạm Thị Thu Hiền

Văn phòng HOSREM

• HAN building (lầu 2),

số 301 Trần Hưng Đạo, phường Cô Giang, quận 1, TPHCM

ĐT: (08) 3507 9308 - 0933 456 650

• 84T/8 Trần Dinh Xu, phường Cô Giang, quận 1, TPHCM

ĐT: (08) 3920 9559 | Fax: (08) 3920 8788

hosrem@hosrem.vn

www.hosrem.org.vn

“Y học sinh sản” là nội san chuyên ngành của Hội Nội tiết sinh sản và Vô sinh TPHCM (HOSREM) được nhiều bác sĩ Sản Phụ khoa đón đọc.

Các thông tin của “Y học sinh sản” mang tính cập nhật, tham khảo cho hội viên và các đối tượng quan tâm. Trong những trường hợp lâm sàng cụ thể, cần tham khảo thêm y văn có liên quan.

“Y học sinh sản” xin cảm ơn và chân thành tiếp nhận các bài viết, phản hồi và những góp ý của hội viên cho nội san.



MỐI LIÊN HỆ GIỮA NỒNG ĐỘ 25-HYDROXYVITAMIN D TRONG HUYẾT THANH MẸ VÀ NGUY CƠ SINH NОН TRÊN SỐNG THAI

Maternal 25-Hydroxyvitamin D and Preterm Birth in Twin Gestations

Bodnar Lisa M, PhD; Rouse Dwight J, MD; Momirova Valenija, MS; Peaceman Alan M, MD; Sciscione Anthony, DO; Spong Catherine Y, MD; Varner Michael W, MD; Malone Fergal D, MD; Iams Jay D, MD; Mercer Brian M, MD; Thorp John M Jr, MD; Sorokin Yoram, MD; Carpenter Marshall W, MD; Lo Julie, MD; Ramin Susan M, MD; Harper Margaret, MDMSc

For the Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development (NICHD) Maternal-Fetal Medicine Units (MFMU) Network

Obstetrics & Gynecology; 122(1):91-98, July 2013. doi: 10.1097/AOG.0b013e3182941d9a

BS. Phạm Thị Phương Anh

Hiện tại, vai trò của Vitamin D trong thai kỳ vẫn còn là đề tài gây nhiều tranh luận. Các nhà nghiên cứu vẫn chưa biết được nồng độ 25-Hydroxyvitamin D tối ưu trong máu mẹ. Gần đây, 1/3 thai phụ ở Hoa Kỳ có nồng độ 25-Hydroxyvitamin D trong huyết thanh <50 nmol/l và các chuyên gia cho rằng điều này làm tăng

nguy cơ các bệnh về xương của mẹ và thai nhi. Gần 2/3 thai phụ có nồng độ 25-Hydroxyvitamin D trong huyết thanh <75 nmol/l có liên quan đến các bệnh lý như: ung thư, đái tháo đường, tim mạch, bệnh tự miễn và những vấn đề sức khỏe khác không chỉ ở phụ nữ mang thai. Người ta vẫn chưa rõ việc thiếu vitamin D

gây ra nguy cơ gì cho kết quả thai kỳ. Tế bào màng rụng có khả năng chuyển đổi 25-Hydroxyvitamin D thành 1,25-Dihydroxyvitamin D, một dạng hoạt động của vitamin D. Đồng thời, sự hiện diện của các thụ thể vitamin D trên bánh nhau đã nhấn mạnh vai trò quan trọng của vitamin D trong kết quả thai kỳ, bao gồm cả sinh non nguyên phát. 1,25-Dihydroxyvitamin D có vai trò điều hòa miễn dịch, chống viêm, điều hòa những gene quan trọng trong việc bám dính của thai. Vài nghiên cứu đã khám phá ra mối liên hệ giữa 25-Hydroxyvitamin D và sinh non ở đơn thai. Đối với các trường hợp song thai thì chưa có nghiên cứu về vấn đề này. Chúng ta đã biết các trường hợp song thai có nhu cầu dinh dưỡng nhiều hơn và nguy cơ sinh non cũng cao hơn đáng kể so với đơn thai. Chính vì vậy, nghiên cứu về ảnh hưởng của việc thiếu hụt vitamin D, một yếu tố phổ biến và có thể bổ sung được, trên kết quả của song thai có thể cải thiện tình trạng sức khoẻ của mẹ và bé.

Tháng 07/2013, Obstetrics and Gynecology đã công bố nghiên cứu của TS. Bodnar Lisa và các cộng sự về "Mối liên hệ giữa nồng độ 25-Hydroxyvitamin D trong huyết thanh mẹ và nguy cơ sinh non trên song thai".

Mục đích nghiên cứu nhằm đánh giá mối liên hệ giữa nồng độ 25-Hydroxyvitamin D trong huyết thanh mẹ ở tuổi thai 24-28 tuần và nguy cơ sinh non của các trường



hợp song thai. Đây là nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có nhóm chứng đa trung tâm, được thực hiện tại Hoa Kỳ từ năm 2004 đến năm 2006.

Các trường hợp song thai 16-20 tuần 3 ngày tại 14 trung tâm nghiên cứu được lựa chọn ngẫu nhiên để chích 17 α -hydroxyprogesterone caproate hoặc giả dược mỗi tuần nhằm dự phòng sinh non cho đến khi thai được 34 tuần 6 ngày.

211 mẫu huyết thanh được lấy từ những thai phụ được tiêm 17 α -hydroxyprogesterone caproate khi tham gia nghiên cứu ở thời điểm 24-28 tuần tuổi thai. Sau đó, những mẫu này được đo nồng độ 25-Hydroxyvitamin D bằng kỹ thuật sắc ký lỏng phổ khói song song. Sinh non ở đây được định nghĩa là một trong 2 bé sinh hoặc tử vong trước 35 tuần.

Kết quả nghiên cứu cho thấy nồng độ trung bình 25-Hydroxyvitamin D là 82,7 nmol/l. 40,3% thai phụ có nồng độ 25-Hydroxyvitamin D <75 nmol/l. Ở nồng độ này có 49,4% các trường hợp song thai sinh non so với 26,2% các trường hợp sinh non ở thai phụ có nồng độ 25-Hydroxyvitamin D ≥75 nmol/l ($p<0,001$). Sau khi điều chỉnh các yếu tố như: chủng tộc, số lần sinh, địa điểm nghiên cứu, chỉ số khối cơ thể khi mang thai, mùa, tình trạng tinh thần, trình độ giáo dục, tuổi thai thời điểm lấy máu, tình trạng hút thuốc lá và việc điều trị 17 α -hydroxyprogesterone caproate thì khi nồng độ 25-Hydroxyvitamin D ≥75 nmol/l làm giảm 60% nguy cơ sinh non so với nồng độ <75 nmol/l ($OR=0,4$; 95% CI 0,2-0,8). Kết quả bảo vệ tương tự cũng được quan sát thấy khi nghiên cứu các trường hợp sinh non <32 tuần ($OR=0,2$; 95% CI 0,1-0,6).

Tóm lại, vào cuối tam cá nguyệt thứ 2, nồng độ 25-Hydroxyvitamin D trong huyết thanh mẹ <75 nmol/l làm tăng nguy cơ sinh non ở các trường hợp song thai.

Mức độ chứng cứ: độ II.