



Chương trình quản lý sử dụng kháng sinh

Hướng dẫn thực hành triển khai chương trình quản lý sử dụng kháng sinh tại bệnh viện

Nội dung

Phần 1: Tại sao công tác quản lý sử dụng kháng sinh tại bệnh viện lại quan trọng?

▶ trang 07

Phần 2: Cách thức triển khai chương trình quản lý sử dụng kháng sinh tại bệnh viện

▶ trang 15

Phần 3: Tác động của dấu ấn sinh học procalcitonin trong chương trình quản lý sử dụng kháng sinh

▶ trang 29



Mục đích của tài liệu này

Bằng chứng từ khắp nơi trên thế giới cho thấy sự suy giảm hiệu quả của kháng sinh trên toàn cầu. Việc sử dụng kháng sinh không hợp lý đã thúc đẩy gia tăng đáng kể tình trạng kháng thuốc đối với tất cả các loại kháng sinh điều trị đầu tay và dự trữ cuối cùng.

Kháng kháng sinh (AMR) đã được WHO xác định là mối đe dọa y tế toàn cầu vì nó hạn chế khả năng chống lại các bệnh hiểm nghèo.

Quản lý sử dụng kháng sinh (ABS) là một chiến lược then chốt được sử dụng để duy trì hiệu quả kháng sinh bằng cách thúc đẩy và giám sát việc sử dụng kháng sinh có trách nhiệm. Nếu được sử dụng một cách hiệu quả có thể giúp giảm và tối ưu hoá việc kê đơn kháng sinh trong một số trường hợp y tế.

Tài liệu ngắn này đóng vai trò là một hướng dẫn thực tiễn để hỗ trợ triển khai chương trình ABS trong bệnh viện, tóm tắt các bước quan trọng cần thiết để thực hiện thành công. Hầu hết các thông tin về thực hiện chương trình ABS đều được áp dụng từ các khuyến cáo và hướng dẫn của IDSA¹, CDC2, WHO3, BSAC4 và CDDEP.⁵ Trong đó có thảo luận về vai trò của chẩn đoán in vitro trong một chương trình ABS, và đặc biệt nhấn mạnh vai trò dấu ấn sinh học procalcitonin (PCT), khi WHO công nhận giá trị của PCT đối với các tuyến cơ sở chăm sóc cấp ba trở lên nhằm "hướng dẫn điều trị kháng sinh hoặc ngừng điều trị trong sepsis và nhiễm trùng đường hô hấp dưới".⁶

Chúng tôi xin chân thành cảm ơn sự giúp đỡ của Tiến sĩ Broyles, Giáo sư Kwa và Giáo sư Giamarellos-Bourboulis đã cung cấp các ví dụ cho việc triển khai thực tế procalcitonin trong chương trình quản lý sử dụng kháng sinh

Giới thiệu

Quản lý sử dụng kháng sinh - quản lý chất lượng điều trị kháng sinh

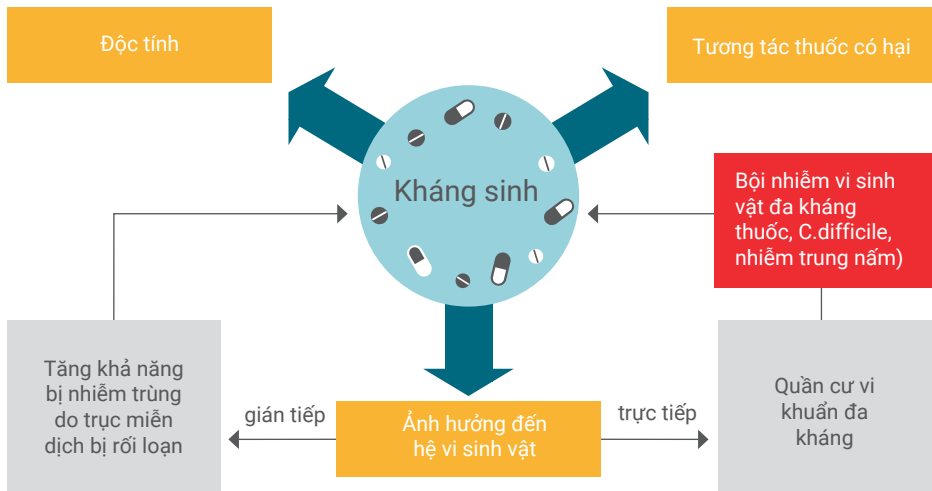
Kháng sinh là con dao hai lưỡi. Kể từ khi xuất hiện trong y khoa, kháng sinh đã cứu được hàng triệu sinh mạng. Tuy nhiên, kháng sinh có thể gây ra độc tính, tương tác thuốc có hại tiềm ẩn và có thể làm rối loạn nghiêm trọng hệ vi sinh vật (Hình 1). Trong những thập kỷ qua, chúng ta đã biết rằng nếu liệu pháp kháng sinh được sử dụng khi không được chỉ định hoặc nếu sử dụng quá lâu, quá nhiều, thì không những gây ra tình trạng kháng thuốc mà còn có thể làm tăng tỷ lệ tử vong.

Điều này gây ra tình trạng tiến thoái lưỡng nan trên lâm sàng: nếu chúng ta không dùng kháng sinh, hoặc nếu không nhắm vào đúng các tác nhân gây bệnh tiềm ẩn, chúng ta sẽ khiến bệnh nhân gặp nguy hiểm, đặc biệt là trong sepsis.

Mặt khác, số liệu cho thấy việc sử dụng nhanh chóng các kháng sinh phổ rộng không đặc hiệu làm tăng tỷ lệ tử vong.⁸ Cách tiếp cận lý tưởng là điều trị hướng đến mục tiêu sớm. Tuy nhiên, điều này không thể thực hiện được ở nhiều bệnh nhân vì không thể xác định được tác nhân gây bệnh tiềm ẩn, đặc biệt là trong vài ngày đầu nhiễm bệnh.

Giải pháp cho vấn đề này được gọi là “quản lý sử dụng kháng sinh” (ABS). ABS có thể được hiểu là công cụ quản lý chất lượng cho việc kê đơn và quản lý sử dụng kháng sinh, bao gồm đánh giá thường xuyên và có cấu trúc việc điều trị bằng kháng sinh. ABS có hai cấp độ: cấp độ dựa vào bệnh viện đa khoa,

Mặt tối của liệu pháp kháng sinh



Hình 1 Mặt tối của liệu pháp kháng sinh (phỏng theo Pletz M, Der Klinikarzt 2019)⁷

tức là thực hiện chương trình ABS và cấp độ lấy bệnh nhân làm trung tâm, tức là sử dụng đúng loại thuốc, đúng lúc, đúng liều lượng và đúng thời điểm.

Tài liệu này đề cập đến cả hai khía cạnh của chương trình ABS và tổng hợp các bằng chứng quan trọng về ABS, bao gồm các nghiên cứu gần đây nhất. Trong đó trình bày tư vấn thực tiễn về cách thành lập một nhóm ABS, một chương trình ABS và cách áp dụng các nguyên tắc ABS vào thói quen khám bệnh hàng ngày. Trong số này, sự hỗ trợ của các dấu ấn sinh học trong các quyết định điều trị là một trong những chiến lược hữu ích.

Procalcitonin (PCT) không phải là dấu ấn sinh học duy nhất được sử dụng để hỗ trợ các quyết định điều trị bằng kháng sinh nhưng là dấu ấn hiện đang được nghiên cứu rộng rãi nhất. PCT giúp đưa ra quyết định bắt đầu hoặc ngừng sử dụng kháng sinh, đặc biệt là trong khoa cấp cứu cho những bệnh nhân bị nhiễm trùng đường hô hấp nhẹ. Cũng có nhiều nghiên cứu cho thấy PCT có thể giúp rút ngắn thời gian điều trị kháng sinh.

Do không có dấu ấn sinh học nào là hoàn hảo nên PCT không được dùng thay thế cho đánh giá trên lâm sàng nhưng đây có thể xem như là công cụ bổ sung. Cần xét đến các hạn chế của PCT và không được sử dụng PCT để rút ngắn thời gian điều trị kháng sinh dưới khoảng thời gian điều trị tối thiểu theo các hướng dẫn cụ thể tương ứng với từng loại bệnh loại nhiễm trùng khác nhau.

Tuy nhiên, trong bối cảnh thích hợp, việc rút ngắn thời gian điều trị kháng sinh bằng PCT thậm chí có thể làm giảm tỷ lệ tử vong như kết quả trong một thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng theo cụm.⁹

Tài liệu này có thể là một hướng dẫn để thiết lập một chương trình ABS hiệu quả. Tài liệu có sự đóng góp của một số nhà khoa học tiên phong trong lĩnh vực này, do đó đảm bảo chất lượng nội dung của tài liệu. Tôi hy vọng tài liệu này được lan truyền rộng rãi để giúp mọi người sử dụng kháng sinh đúng cách: “Khi cần thiết và càng ít càng tốt.” theo Giáo sư Tiến sĩ y khoa. Mathias W. Pletz.



Giáo sư Tiến sĩ y khoa. Mathias W. Pletz

Giáo sư về các bệnh truyền nhiễm và là chủ tịch quỹ tài trợ của Viện các bệnh truyền nhiễm và kiểm soát nhiễm trùng tại Bệnh viện Đại học ở Jena (Đức).

Giáo sư Pletz là người dẫn đầu một nhóm nghiên cứu lâm sàng tập trung vào các chiến lược chẩn đoán và điều trị mới chống lại các tác nhân gây bệnh do vi khuẩn đa kháng thuốc (MDR). Ông đã xuất bản hơn 300 bài báo được bình duyệt về nhiễm trùng đường hô hấp, sepsis, đề kháng kháng sinh, quản lý sử dụng kháng sinh và làm việc trong ban biên tập của các tạp chí CHEST, Clinical Infectious Diseases, và Infection. Ông đã nhận được nhiều giải thưởng khoa học.

Ông là chủ tịch kế nhiệm của Hiệp hội Trị liệu Chống nhiễm trùng Paul-Ehrlich, Phó Giám đốc CAPNETZ của Đức, và là cố vấn khoa học cho Viện Robert Koch của Đức và WHO. Ông làm việc trong ban chỉ đạo của Chương trình Nghiên cứu Quốc gia “Đề kháng kháng sinh” (NRP 72) do Quỹ Quốc gia Thụy Sĩ tài trợ.



Tại sao quản lý sử dụng kháng sinh tại bệnh viện lại quan trọng?

- 1.1 Lạm dụng kháng sinh dẫn đến gia tăng tình trạng kháng kháng sinh
- 1.2 Hậu quả trên bệnh nhân mắc tình trạng kháng kháng sinh
- 1.3 Quản lý sử dụng kháng sinh là chiến lược then chốt nhằm khắc phục tình trạng kháng kháng sinh
- 1.4 Thông điệp chính

1.1 Lạm dụng kháng sinh dẫn đến gia tăng tình trạng kháng kháng sinh

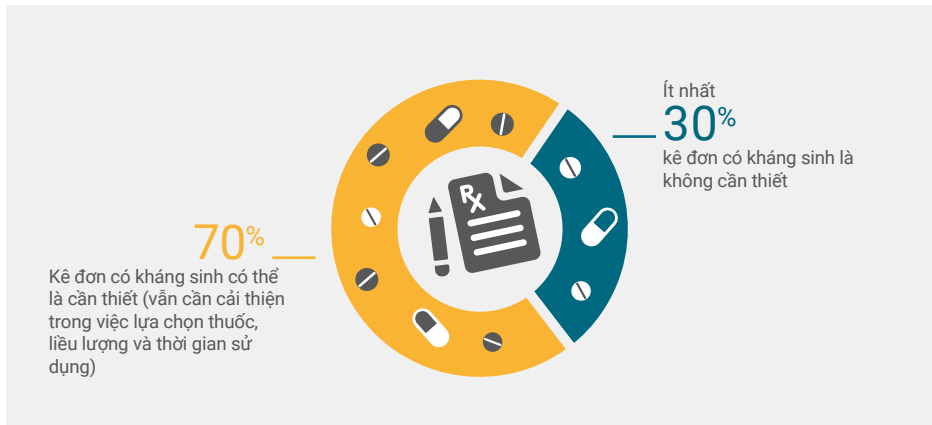
Người ta ước tính rằng một phần ba trong số các loại kháng sinh được kê đơn ở các nước có thu nhập cao có thể là không cần thiết. Hai phần ba số còn lại có cơ hội tối ưu hóa việc lựa chọn về loại liều lượng và thời gian dùng để giảm tổng mức sử dụng kháng sinh (Hình 2).

Sử dụng kháng sinh đang gia tăng trên toàn cầu do tỷ lệ kê đơn cao liên tục ở các nước có thu nhập cao, kết hợp với việc tiếp tục tăng tỷ lệ kê đơn ở các nước có mức thu nhập thấp và trung bình (Hình 3).

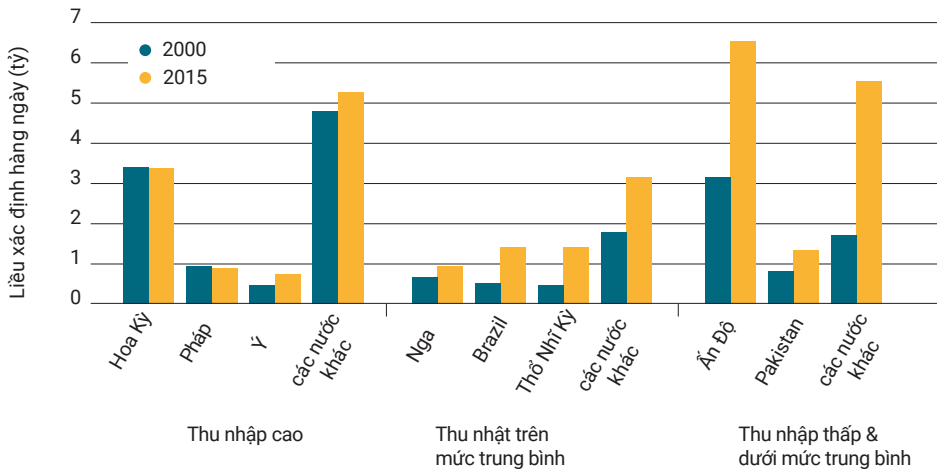
Sử dụng quá mức và lạm dụng kháng sinh ở cả người và động vật làm tăng tiến trình kháng thuốc tự nhiên do chọn lọc các chủng kháng thuốc. Phòng ngừa và kiểm soát nhiễm trùng không đầy đủ tại các bệnh viện và phòng khám

thúc đẩy sự lây lan của vi khuẩn kháng thuốc. Điều này đã dẫn đến gia tăng tình trạng đề kháng với các loại kháng sinh cứu mạng trên khắp thế giới, làm giảm đáng kể các lựa chọn điều trị. Một số chủng vi khuẩn đã trở nên đề kháng với nhiều loại kháng sinh hàng thứ nhất và hàng thứ hai. Các chủng đa kháng (MDR) này chỉ có thể được điều trị bằng các kháng sinh dự trữ hàng cuối cùng, nếu chúng hoàn toàn có thể điều trị được (Hình 4).

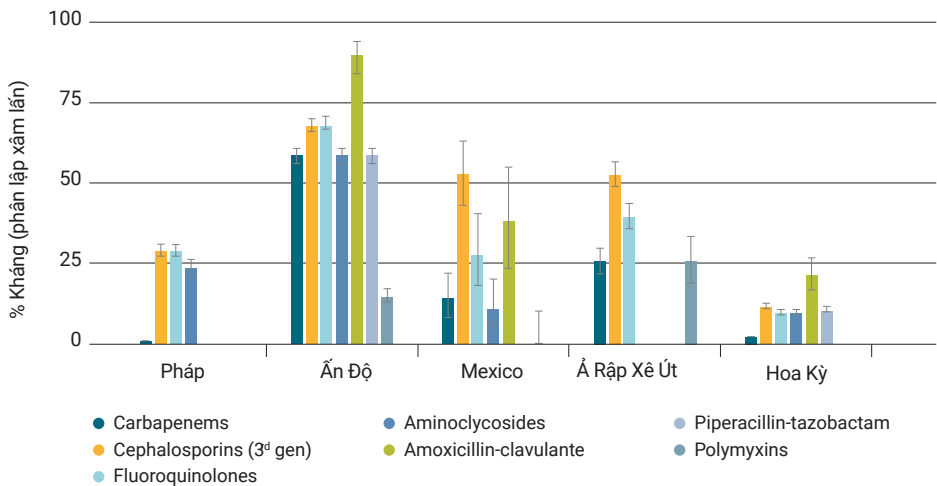
Do kháng sinh mới chỉ cho thấy hiệu quả hạn chế đối với các chủng đề kháng và vẫn còn thiếu kháng sinh mới được đưa ra thị trường, nên việc kiểm soát tỷ lệ đề kháng với kháng sinh hiện tại trở nên rất quan trọng nhằm điều trị hiệu quả các bệnh nhiễm trùng trong tương lai.



Hình 2 Kê đơn có kháng sinh tại các văn phòng bác sĩ và khoa cấp cứu Hoa Kỳ (phỏng theo CDC. Antibiotic Use in the United States, Bản cập nhật năm 2018, 2019) ¹⁰



Hình 3 Kê đơn kháng sinh theo tỷ liều xác định hàng ngày ở mỗi quốc gia trong năm 2000 và 2015 (phỏng theo Klein EY và cộng sự, PNAS 2018)¹²





Hình 4 Tình trạng kháng kháng sinh của bệnh nhân bị viêm phổi do Klebsiella ở một số quốc gia (phỏng theo Bản đồ kháng thuốc của CDDEP:Resistance Map: Antibiotic resistance, tháng 10 năm 2020)¹³

1.2 Hậu quả trên bệnh nhân mắc tình trạng kháng kháng sinh

Ngày càng nhiều ca nhiễm trùng như viêm phổi, lao, lậu và nhiễm salmonella, trở nên khó điều trị hơn do các loại kháng sinh được sử dụng để điều trị các bệnh này trở nên kém hiệu quả hơn do tình trạng kháng thuốc. Điều này có nghĩa là khi các bác sĩ lâm sàng cần kê thêm kháng sinh hàng thứ hai và thứ ba để điều trị các bệnh nhiễm trùng thông thường, thì sẽ có nguy cơ gia tăng kháng thuốc đối với các loại kháng sinh dự trữ này.

Sử dụng liệu pháp không phù hợp dẫn đến tăng tỷ lệ tử vong và tỷ lệ mắc bệnh cũng như tăng các biến cố có hại như nhiễm khuẩn *Clostridioides difficile* (Hình 5).

Tình trạng kháng kháng sinh tác động không cân xứng đến một số nhóm nguy cơ nhất định. Gánh nặng nhiễm trùng do vi khuẩn kháng kháng sinh cao nhất ở trẻ nhỏ (<1 tuổi) và người từ 65 tuổi trở lên.¹⁵

	Liên minh Châu Âu Dân số 450 triệu người	Hoa Kỳ* Dân số 300 triệu người	
	Vi khuẩn kháng kháng sinh gây ra...**	Vi khuẩn và nấm kháng kháng sinh gây ra...**	Nhiễm khuẩn liên quan đến <i>Clostridioides difficile</i> ...***
	>670,000 nhiễm khuẩn	2,868,700 nhiễm khuẩn	223,900 ca
	>33,000 trường hợp tử vong	35,900 trường hợp tử vong	12,800 trường hợp tử vong
	>74.000 mất DALYs#	5.75 tỷ chi phí trực tiếp	

Hình 5 Số ca nhiễm khuẩn kháng kháng sinh hàng năm và tử vong liên quan, DALYs (Số năm sống được điều chỉnh hàng ngày) và chi phí xã hội, tại EU và Hoa Kỳ (điều chỉnh từ CDC. Antibiotic Resistance Threats in the United States, 2019, và Cassini và cộng sự, Lancet Infectious Disease 2019)^{14,15}

* Gánh nặng quốc gia phản ánh ước tính số trường hợp tử vong và nhiễm khuẩn không trùng lặp

** Ước tính tối thiểu hàng năm

*** Các ca nhiễm khuẩn *Clostridioides difficile* từ bệnh nhân nhập viện năm 2017

1.3 Quản lý sử dụng kháng sinh là chiến lược then chốt nhằm khắc phục tình trạng kháng kháng sinh

Chương trình ABS là một trong những trụ cột góp phần vào cuộc chiến chống kháng kháng sinh, bao gồm cả MDR, đã được chứng minh là có hiệu quả cao.

Trong một phân tích gộp gần đây với hơn 9 triệu bệnh nhân, các chương trình ABS đã giúp giảm đáng kể tỷ lệ nhiễm khuẩn

và quần cư với vi khuẩn gram âm MDR và nhiễm khuẩn do *Clostridioides difficile* ở bệnh nhân nhập viện.¹⁶

Tuy nhiên, nên triển khai chương trình ABS trên quy mô lớn hơn nhằm giảm tình trạng kháng kháng sinh (Hình 6).



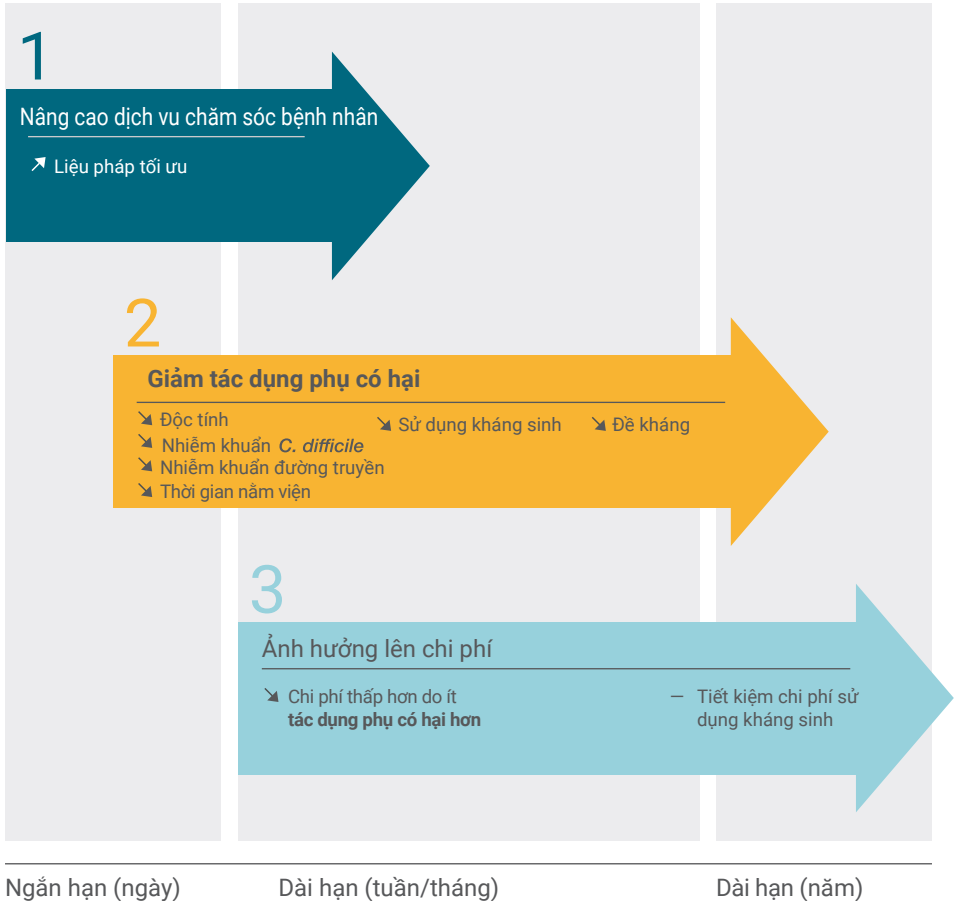
Hình 6 Các chiến lược cần thiết trong các chính sách quốc gia về kháng sinh (điều chỉnh từ CDDEP 2015 State of the world's antibiotics 2015)⁵

1.4 Thông điệp chính

Kháng kháng sinh là một mối đe dọa lớn đối với y tế toàn cầu khi ngày càng có nhiều căn bệnh nhiễm khuẩn đang trở nên khó điều trị và tốn kém hơn. Tình trạng này làm tăng tỷ lệ tử vong, tỷ lệ mắc bệnh và các biến cố có hại, đặc biệt là ở những nhóm dân số dễ bị tổn thương như trẻ nhỏ và người cao tuổi.

Quản lý sử dụng kháng sinh là một công cụ hữu hiệu chống lại tình trạng AMR nhằm đảm bảo “dùng đúng loại kháng sinh cho đúng bệnh nhân, đúng lúc, đúng liều, đúng cách và ít gây hại nhất cho bệnh nhân, kể cả những bệnh nhân sau này”.⁴

Chương trình ABS hiệu quả có thể giúp...



Hình 7 Tác động của quản lý sử dụng kháng sinh (phỏng theo Dik và Cộng sự, Expert review of Anti-infective Therapy 2016)¹⁷



Cách thức thực hiện chương trình quản lý sử dụng kháng sinh trong bệnh viện

- 2.1 Yếu tố cốt lõi của chương trình quản lý sử dụng kháng sinh
- 2.2 Bộ công cụ quản lý sử dụng kháng sinh
 - 2.2.1 Thành phần của bộ công cụ quản lý sử dụng kháng sinh
 - 2.2.2 Đội ngũ chương trình ABS đa ngành
 - 2.2.3 Xây dựng hướng dẫn điều trị tại cơ sở
 - 2.2.4 Đào tạo, tập huấn
 - 2.2.5 Phê duyệt đơn trước và hạn chế hoặc giám sát việc kê đơn và phản hồi thông tin
- 2.3 Các biện pháp cải tiến quan trọng
- 2.4 Thông điệp chính

2.1 Yếu tố cốt lõi của chương trình quản lý sử dụng kháng sinh

Không có khuôn mẫu dành riêng cho chương trình quản lý sử dụng kháng sinh (ABS) nhằm tối ưu hoá việc kê đơn kháng sinh. Việc đưa ra các quyết định y tế phức tạp xung quanh việc sử dụng kháng sinh, sự khác biệt về quy mô bệnh viện và các chương trình chăm sóc có thể khiến cho các chương trình ABS cũng khác nhau. Tuy nhiên, các chương trình hiệu quả vẫn có thể được thực hiện ở các loại

bệnh viện khác nhau với điều kiện là phải có cam kết bền vững đối với chương trình. Sự hỗ trợ và lãnh đạo tích cực cũng như phương pháp tiếp cận đa ngành là những yếu tố then chốt để thành công. Trung tâm Kiểm soát và Phòng ngừa Dịch bệnh (CDC) đã liệt kê bảy yếu tố cốt lõi để cấu thành khuôn khổ cho một chương trình ABS thành công (Hình 8).



Cam kết của Ban lãnh đạo bệnh viện

Tập trung các nguồn nhân lực, tài chính và công nghệ thông tin cần thiết.



Trách nhiệm giải trình

Chỉ định người lãnh đạo hoặc đồng lãnh đạo, như bác sĩ và dược sĩ, chịu trách nhiệm về quản lý chương trình và các kết quả nhận được.



Chuyên môn về dược

Chỉ định một dược sĩ, tốt nhất là đồng lãnh đạo của chương trình quản lý, để giúp dẫn dắt việc thực hiện các nỗ lực nhằm cải thiện việc sử dụng kháng sinh.



Hành động

Thực hiện các biện pháp can thiệp, như giám sát việc kê đơn và phản hồi hoặc phê duyệt trước, để cải thiện việc sử dụng kháng sinh



Theo dõi

Theo dõi việc kê đơn kháng sinh, tác động của các biện pháp can thiệp và các kết quả quan trọng khác, như tình hình nhiễm *C. difficile* và các mô hình kháng thuốc.



Báo cáo

Báo cáo thường xuyên thông tin về tình hình sử dụng và kháng kháng sinh cho người kê đơn, dược sĩ, điều dưỡng và lãnh đạo bệnh viện.



Đào tạo

Hướng dẫn người kê đơn, dược sĩ, điều dưỡng và bệnh nhân về các phản ứng có hại của kháng sinh, tình trạng kháng kháng sinh và cách kê đơn tối ưu.

Hình 8 Các yếu tố cốt lõi của chương trình quản lý sử dụng kháng sinh tại bệnh viện (phỏng theo CDC.Core Elements of Hospital Antibiotic Stewardship Programs. 2019)²

2.2 Bộ công cụ quản lý sử dụng kháng sinh

2.2.1 Thành phần của bộ công cụ quản lý sử dụng kháng sinh

Trong khuôn khổ chương trình ABS, có nhiều biện pháp can thiệp có thể cải thiện việc đưa ra quyết định về kháng sinh (Hình 9). Khi khởi động một chương trình ABS, khuyến cáo nên thực hiện các biện pháp

can thiệp cốt lõi của chương trình ABS ngay từ đầu. Một khi đã thiết lập thành công một chương trình ABS, có thể bổ sung thêm các chiến lược khác nếu thấy thích hợp.

Cốt lõi	Bổ sung
Đội ngũ ABS đa ngành ▶ trang 19	Xuống thang kháng sinh dựa trên kết quả nuôi cấy
Xây dựng hướng dẫn ▶ trang 20	Tối ưu hóa liều dùng
Hạn chế danh mục với các kháng sinh cần được phê duyệt trước khi sử dụng ▶ trang 22	Chuyển từ đường tiêm (IV) sang uống (PO)
VÀ/HOẶC	Đào tạo ▶ trang 21
Giám sát việc kê đơn và phản hồi thông tin ▶ trang 22	Phiếu yêu cầu sử dụng kháng sinh
	Luân phiên các kháng sinh
	Liệu pháp phối hợp kháng sinh
	CNTT hỗ trợ đưa ra quyết định và gia tăng giám sát
	Kháng sinh đồ ở cấp độ bệnh nhân và tổ chức

Hình 9 Khung triển khai chương trình quản lý sử dụng kháng sinh (phỏng theo: BSAC. Quản lý sử dụng kháng sinh: Antimicrobial Stewardship: From Principles to Practice – eBook 2018)⁴

2.2.2 Đội ngũ chương trình ABS đa ngành

Mặc dù việc triển khai chương trình ABS trên quy mô toàn bệnh viện là rất quan trọng, nhưng cần có một đội ngũ nòng cốt chịu trách nhiệm về quản lý và kết quả của chương trình. Thành phần của đội ngũ này phụ thuộc vào các nguồn lực sẵn có trong từng bệnh viện vì không phải bệnh viện nào cũng có đủ nhân sự ở mọi vị trí. Tốt nhất, thành viên đội ngũ phải có ít nhất một bác sĩ chuyên khoa bệnh truyền nhiễm, một chuyên gia vi sinh lâm sàng và một dược sĩ lâm sàng (Hình 10).

Các thành viên trong nhóm cần phải xác định rõ vai trò và trách nhiệm cũng như được đào tạo và cung cấp nguồn lực phù hợp để họ hoàn thành nhiệm vụ của mình. Đội ngũ đa ngành chịu trách nhiệm xây dựng các hướng dẫn tại cơ sở, thực hiện các biện pháp can thiệp cốt lõi và đào tạo, **tập huấn cho toàn bộ nhân viên bệnh viện.**

Hàng ngày, đội ngũ ABS sẽ:⁴

- Tư vấn về quản lý bệnh nhân theo từng cá thể dựa trên yêu cầu của bác sĩ lâm sàng
- Xem xét các đơn thuốc đối với liệu pháp sử dụng kháng sinh
- Tư vấn tối ưu hóa liệu pháp sử dụng kháng sinh
- Thúc đẩy chuyển đổi kháng sinh từ đường tiêm (IV) sang đường uống (PO).
- Đào tạo thông qua các buổi tập huấn chính thức hoặc thông qua việc đi buồng

Đội ngũ chủ chốt

- Bác sĩ chuyên khoa bệnh truyền nhiễm
- Chuyên gia vi sinh lâm sàng
- Dược sĩ lâm sàng

Thành viên tự chọn

- Điều dưỡng
- Chuyên gia dịch tễ học
- Chuyên gia kiểm soát nhiễm khuẩn
- IT resources

Hình 10 Các thành viên của Đội ngũ ABS (phỏng theo BSAC. Antimicrobial Stewardship: From Principles to Practice – eBook 2018 2018)⁴

2.2.3 Xây dựng hướng dẫn điều trị tại cơ sở

Xây dựng hướng dẫn điều trị tại cơ sở là cách hiệu quả để chương trình ABS thu hút các bên liên quan đến kê đơn và khuyến khích họ đồng thuận về việc sử dụng kháng sinh.

Hướng dẫn tại các cơ sở đưa ra các quy định về việc áp dụng và thời gian điều trị kháng sinh tối thiểu và nên:

- ▶ **Đưa ra các khuyến cáo rõ ràng về việc sử dụng kháng sinh tối ưu** dành riêng cho bệnh viện và dựa trên các hướng dẫn quốc gia
- ▶ **Phản ánh các ưu tiên điều trị** của bệnh viện dựa trên tính nhạy cảm của vi khuẩn tại cơ sở điều trị, các lựa chọn trong danh mục thuốc và số lượng bệnh nhân
- ▶ **Tối ưu hóa việc lựa chọn kháng sinh và thời gian sử dụng kháng sinh đối với các chỉ định thường gặp** như CAP, UTI, IAI, nhiễm trùng da - mô mềm và dự phòng phẫu thuật
- ▶ **Bao gồm các phương pháp chẩn đoán (nếu có thể)** chẳng hạn như thời điểm gửi mẫu chẩn đoán và những xét nghiệm cần thực hiện, bao gồm các chỉ định để chẩn đoán nhanh và xét nghiệm không phải vi sinh (ví dụ: hình ảnh, procalcitonin)

Hình 11 Hướng dẫn tại cơ sở (phỏng theo: CDC. Core Elements of Hospital Antibiotic Stewardship Programs 2019)²

2.2.4 Đào tạo

Để chương trình ABS thành công, cộng đồng, bệnh nhân và nhân viên y tế cần được đào tạo về tình trạng kháng kháng sinh, các phản ứng có hại

tiềm ẩn từ kháng sinh và việc kê đơn tối ưu. Ngoài ra, toàn bộ nhân viên y tế cần được đào tạo để chứng tỏ năng lực của mình trong:

- ▶ Phòng ngừa và kiểm soát nhiễm khuẩn
- ▶ Đề kháng kháng sinh và các kháng sinh
- ▶ Kê đơn kháng sinh và quản lý sử dụng kháng sinh
- ▶ Theo dõi và học hỏi: tiếp tục phát triển chuyên môn trong việc kê đơn và quản lý sử dụng kháng sinh

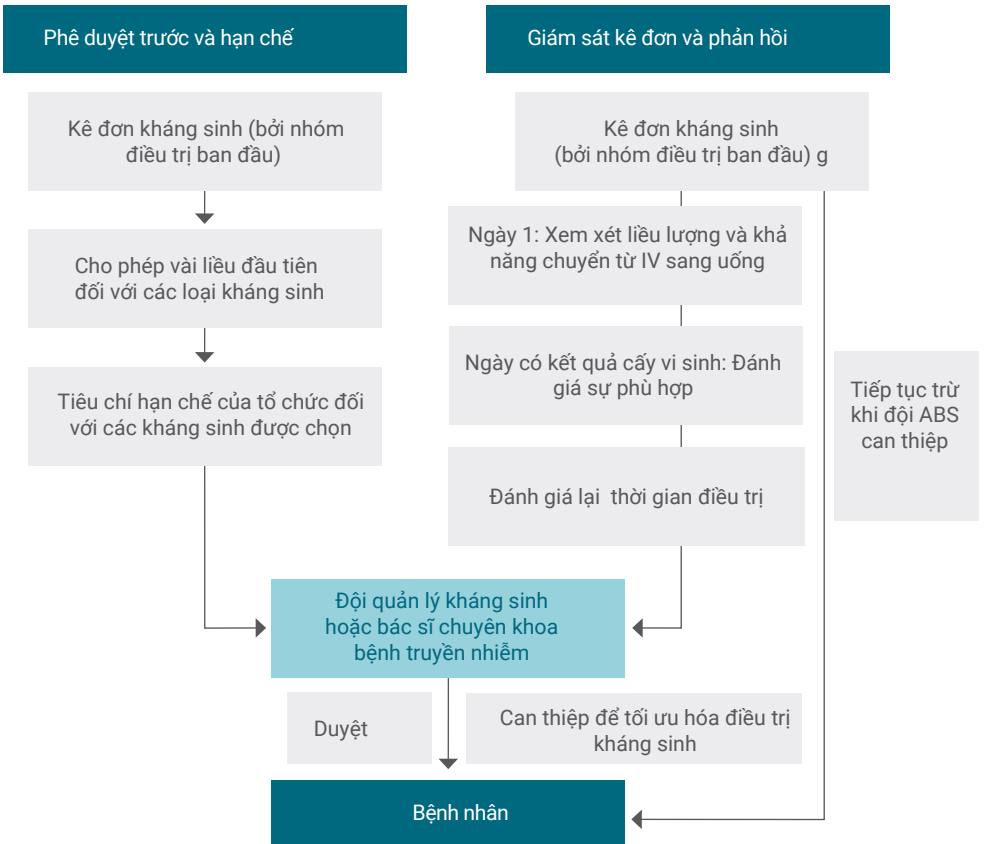
Hình 12 Đào tạo chương trình ABS cho nhân viên y tế (phỏng theo Public Health England, Antimicrobial prescribing and stewardship competencies , Trực tuyến tháng 10 năm 2013)¹⁸

2.2.5 Phê duyệt đơn trước và hạn chế hoặc giám sát việc kê đơn và phản hồi thông tin

Hai chiến lược hiệu quả nhất của chương trình ABS là phê duyệt đơn trước khi sử dụng đối với các kháng sinh cần hạn chế = và giám sát việc kê đơn cùng với phản hồi lại thông tin (Hình 13 và 14). Các tổ chức nên chọn thực hiện một hoặc kết hợp cả hai chiến lược tùy thuộc vào môi trường bệnh viện.

Ưu điểm chính của việc giám sát kê đơn và phản hồi thông tin là các bác sĩ không mất quyền tự chủ kê đơn do tính chất tự nguyện của chiến lược, tuy nhiên, nó có thể rất tốn công sức và tốn kém.

Ví dụ về quy trình giám sát kê đơn và phản hồi thông tin được trình bày trong Hình 15.



Hình 13 Hai chiến lược quản lý sử dụng kháng sinh hiệu quả nhất: Phê duyệt trước và hạn chế so với giám sát việc kê đơn và phản hồi thông tin (phỏng theo Chung GW và Cộng sự, Virulence 2013)¹⁹

Danh sách các biện pháp can thiệp được xem như là một phần của quản lý sử dụng kháng sinh`



Danh mục
kháng sinh cần
hạn chế

Các kháng sinh chỉ có thể được kê đơn:

- Đối với một số chỉ định lâm sàng nhất định đã được phê duyệt
- Bởi một số bác sĩ nhất định (ví dụ như bác sĩ chuyên khoa bệnh truyền nhiễm)

Cơ sở y tế: Nội trú/Ngoại trú



Phê duyệt
đơn trước
khi sử dụng

Cần có sự cho phép (từ thành viên đội ABS hoặc bác sĩ chuyên khoa bệnh truyền nhiễm) để sử dụng một số loại kháng sinh nhất định. Thường được thực hiện cùng với việc xây dựng danh mục kháng sinh cần hạn chế sử dụng.

Cơ sở y tế: Nội trú/Ngoại trú



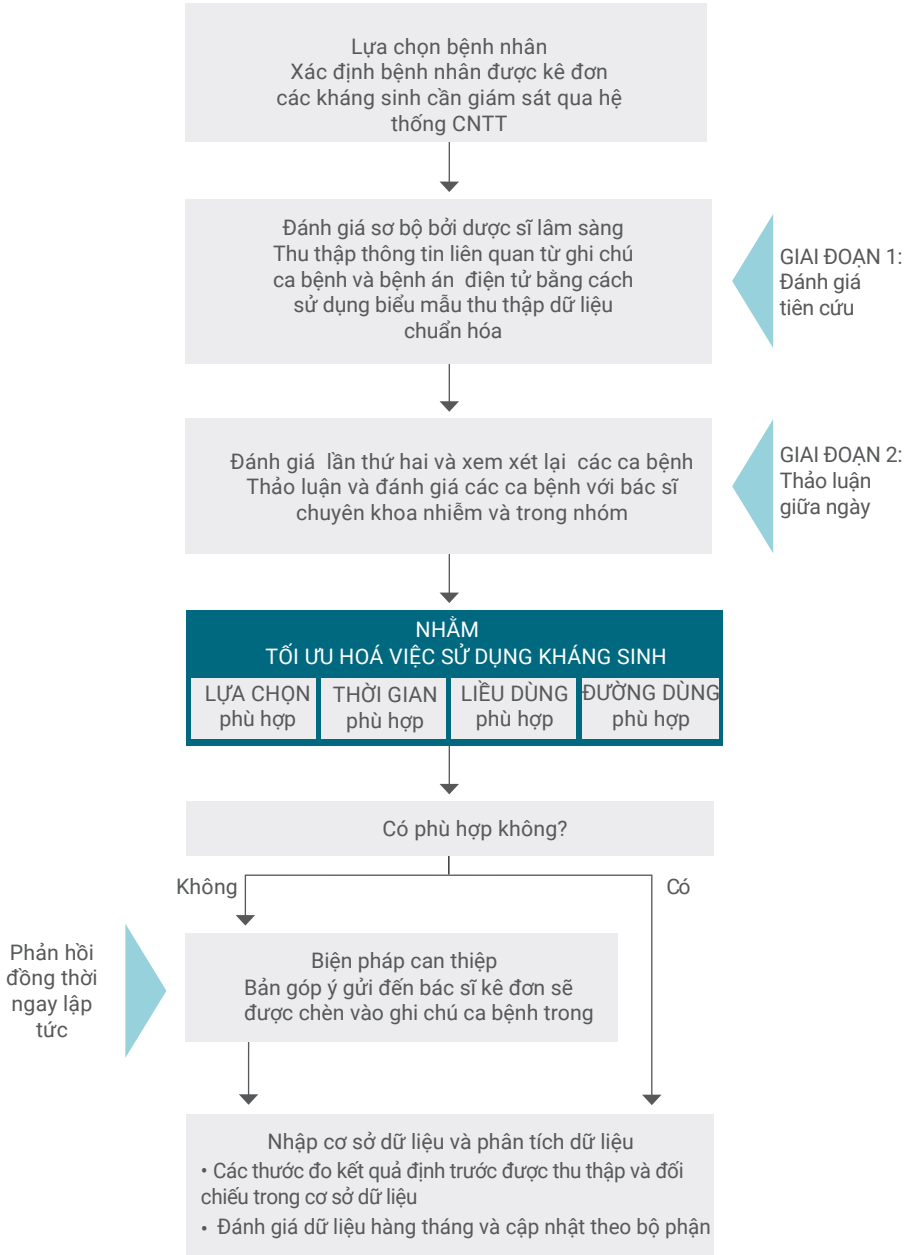
Giám sát kê đơn
và phản hồi
thông tin

Thành viên đội ABS đã được đào tạo cần đánh giá các trường hợp kê đơn và phản hồi các đề xuất nếu kháng sinh đã được đánh giá và được cho là kê đơn không phù hợp. Cần nhiều nhân lực

Cơ sở y tế: Nội trú/Ngoại trú

Hình 14 Mô tả các biện pháp can thiệp được xem như là một phần của quản lý sử dụng kháng sinh (phỏng theo Chung GW và Cộng sự, Virulence 2013)¹⁹

Giám sát-Can thiệp-Phản hồi đồng thời



Hình 15 Một ví dụ về quy trình giám sát kê đơn và phản hồi thông tin (phỏng theo Loo LW và Cộng sự, International Journal of Antimicrobial Agents 2019)²⁰

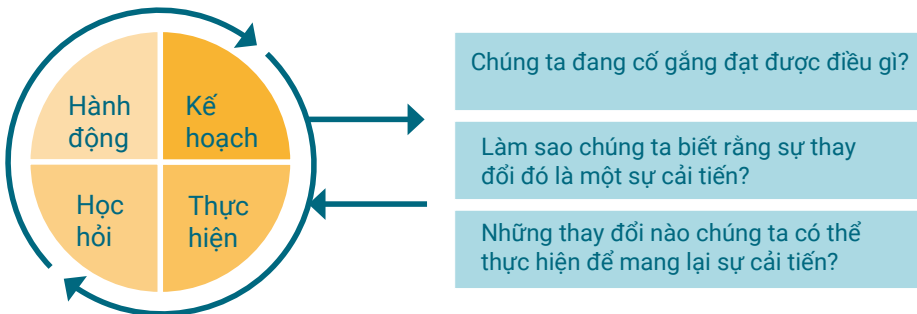
2.3 Các biện pháp cải tiến quan trọng

Việc đánh giá tác động của các biện pháp can thiệp trong quản lý kháng sinh đối với việc thực hành và kết quả trên lâm sàng rất quan trọng. Đội ngũ ABS phải xác định rõ mục tiêu cải tiến và thiết lập một kế hoạch hành động

rõ ràng để đạt được những mục tiêu đề ra. Chỉ khi nào đo lường được các chỉ số cải tiến thì đội ABS mới biết được liệu các biện pháp đã thực hiện có hiệu quả hay không.

- ▶ Đo lường việc sử dụng kháng sinh theo dõi và so sánh việc sử dụng kháng sinh thông qua các kết quả đầu ra được chuẩn hoá, ví dụ như ngày điều trị (DOT), tỷ lệ sử dụng kháng sinh tiêu chuẩn (SAAR) hoặc liều xác định hàng ngày (DDD)
- ▶ Đo lường về kết quả như tình trạng nhiễm *C. difficile*, kháng kháng sinh hoặc ảnh hưởng đến tài chính
- ▶ Đo lường quá trình thực hiện như việc theo dõi và chấp nhận các can thiệp đề xuất, theo dõi sự tuân thủ các hướng dẫn cụ thể ở đơn vị hoặc tỷ lệ chuyển đổi từ đường tiêm (IV) sang đường uống (PO) (tỷ lệ IV/PO)

Hình 16 Theo dõi các biện pháp cải tiến quan trọng (phỏng theo: CDC. Yếu tố cốt lõi của Chương trình Quản lý sử dụng kháng sinh tại Bệnh viện 2019)²



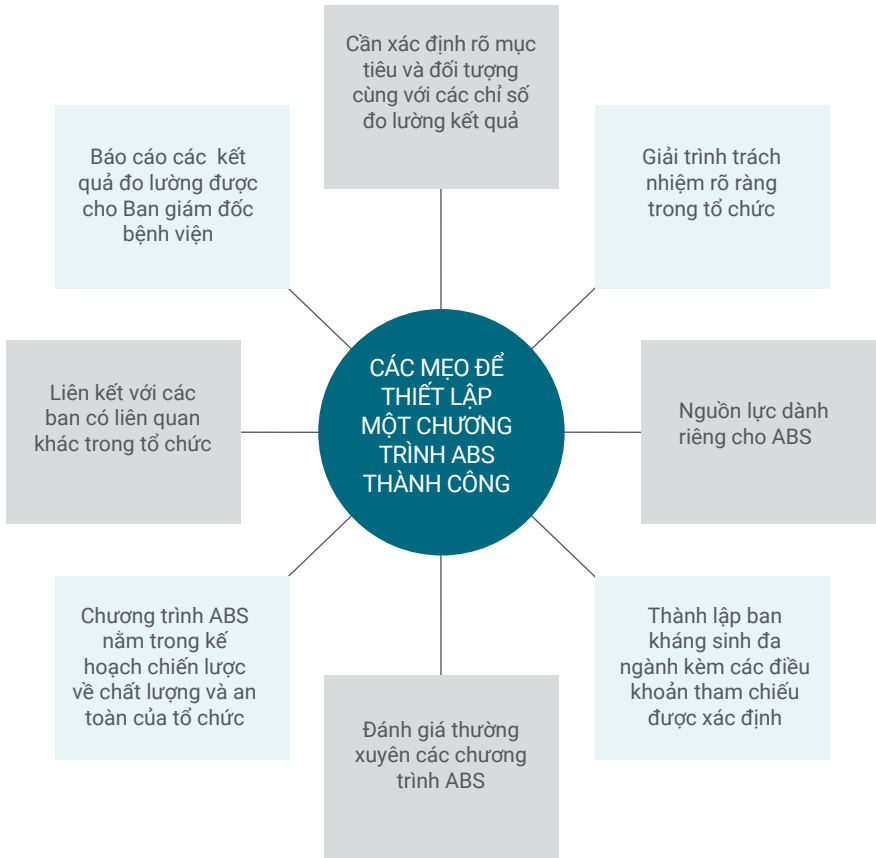
Hình 17 Sử dụng khung Kế hoạch, Thực hiện, Học hỏi và Hành động để triển khai hiệu quả (phỏng theo <https://improvement.nhs.uk/documents/2142/plan-do-study-act.pdf>)²¹

2.4 Thông điệp chính

Để thực hiện thành công một chương trình ABS tại các bệnh viện cần chỉ định một đội ngũ nòng cốt đa ngành và đội ngũ này phải được ban lãnh đạo bệnh viện trao quyền, cùng với nguồn nhân lực tận tâm, tài chính và CNTT.

Các nhiệm vụ chính của đội ngũ đa ngành bao gồm xây dựng hướng dẫn điều trị tại cơ sở, triển khai phương thức kê đơn kháng sinh, ví dụ phê duyệt trước đối với các kháng sinh cần hạn chế và/hoặc giám sát việc kê đơn và phản hồi thông tin, đồng thời đào tạo cho toàn bộ nhân viên bệnh viện.

Tác động của các biện pháp can thiệp ABS trên thực hành lâm sàng cần chứng minh được lợi ích đối với bệnh nhân (Hình 18).



Hình 18 Các mẹo để thiết lập một chương trình ABS thành công (phỏng theo: BSAC. Antibiotic stewardship from principles to practice – Sách điện tử 2018)⁴

PCT



Tác động của dấu ấn sinh học procalcitonin như một phần của quản lý sử dụng kháng sinh

- 3.1 Chẩn đoán là một phần không thể thiếu của chương trình ABS
- 3.2 Thuật toán đồng thuận để sử dụng B-R-A-H-M-S PCT
- 3.3 Ví dụ về việc triển khai thành công PCT trong một chương trình ABS ở Mỹ
- 3.4 Ví dụ về việc triển khai thành công PCT trong chương trình ABS ở Singapore
- 3.5 Ví dụ về việc triển khai thành công PCT trong chương trình ABS ở Hy Lạp
- 3.6 Các bằng chứng khác ở một số chỉ định
- 3.7 Thông điệp chính

3.1 Chẩn đoán là một phần không thể thiếu của chương trình ABS

Chẩn đoán là một phần quan trọng và không thể thiếu của chương trình ABS. Cây máu và chẩn đoán phân tử cung cấp thông tin về loại tác nhân gây bệnh nếu có, từ đó có thể hướng dẫn kê đơn kháng sinh thích hợp.

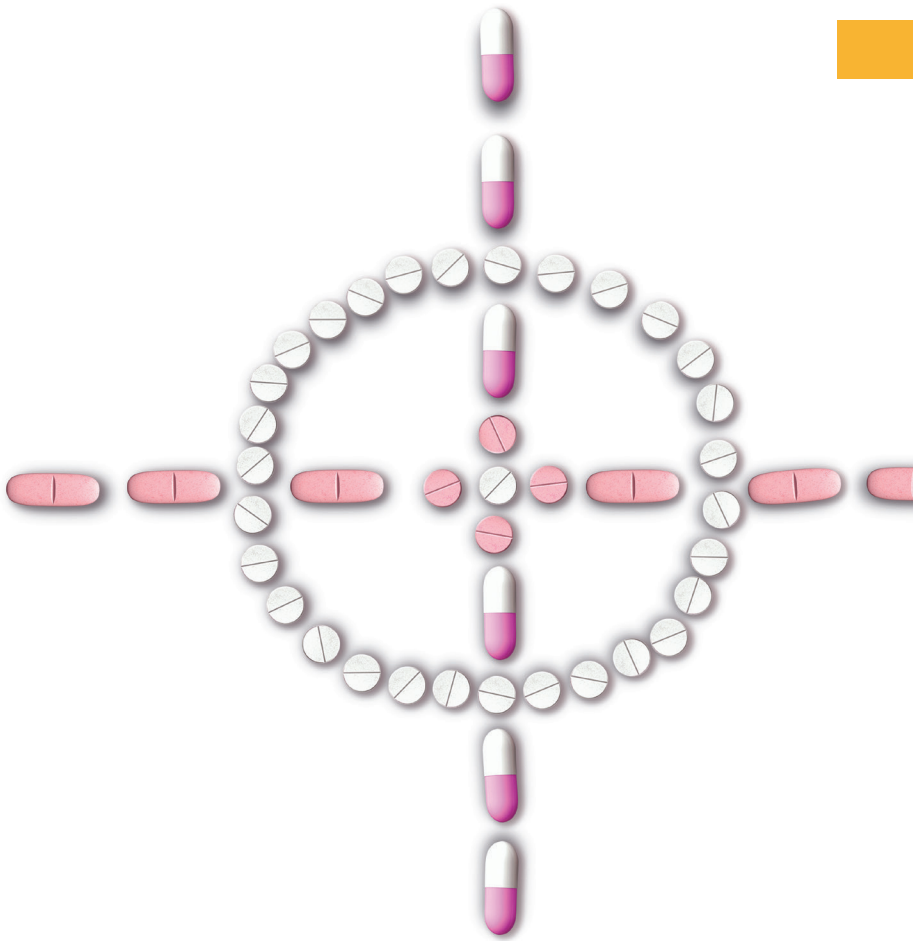
Ngoài ra, dấu ấn sinh học trong máu có thể cung cấp thông tin về cách vật chủ phản ứng như thế nào với tình trạng nhiễm khuẩn.

“Chẩn đoán thiết yếu: những chẩn đoán đáp ứng các nhu cầu chăm sóc sức khỏe ưu tiên của người dân và được lựa chọn phù hợp với tỷ lệ bệnh lưu hành và mức độ liên quan đến sức khỏe cộng đồng, bằng chứng về hiệu quả và độ chính xác cũng như tính chi phí-hiệu quả”²²

Procalcitonin (PCT) là dấu ấn sinh học phản ứng nhanh cho biết phản ứng của vật chủ đặc hiệu đối với tình trạng nhiễm khuẩn. PCT cung cấp thông tin về khả năng bị nhiễm trùng do vi khuẩn có liên quan về mặt lâm sàng và nguy cơ tiến triển thành sepsis và sốc nhiễm trùng, đồng thời hỗ trợ cho các quyết định điều trị bằng kháng sinh. Trong danh sách về những chẩn đoán in vitro thiết yếu (EDL3), WHO đã công nhận vai trò của PCT đối với các tuyến chăm sóc cấp ba trở đi nhằm “hướng dẫn việc điều trị kháng sinh hoặc ngừng thuốc trong sepsis

và nhiễm trùng đường hô hấp dưới.”⁶ **PCT là dấu ấn sinh học duy nhất trong EDL được công nhận là sự trợ giúp cho các quyết định điều trị bằng kháng sinh.**

Các nghiên cứu can thiệp ngẫu nhiên có đối chứng đã chỉ ra rằng việc tích hợp PCT vào quá trình ra quyết định lâm sàng có lợi cho bệnh nhân nhiễm trùng đường hô hấp và sepsis vì nó giúp làm giảm đáng kể việc tiếp xúc kháng sinh, các biến cố có hại liên quan đến nhiễm khuẩn và tỷ lệ tử vong.^{23,24,25}



Procalcitonin hiện được đề cập trong danh sách những chẩn đoán in vitro thiết yếu của WHO như là một giải pháp hỗ trợ để ra quyết định về liệu pháp kháng sinh hoặc ngừng sử dụng kháng sinh. ⁶

3.2 Thuật toán đồng thuận để sử dụng B·R·A·H·M·S PCT

Procalcitonin có thể được sử dụng một cách an toàn để bắt đầu điều trị kháng sinh và để theo dõi hiệu quả điều trị kháng sinh, cùng với thông tin được cung cấp từ bệnh sử, thăm khám và đánh giá vi sinh. Một thuật toán sử dụng Thermo Scientific™ BRAHMS PCT™ để giảm sử dụng kháng sinh một cách an toàn và hiệu quả đã được triển khai cho những bệnh nhân bị bệnh nhẹ (Hình 19a), trung bình (Hình 19b) và nặng (Hình 19c), dựa trên bằng chứng lâm sàng và kinh nghiệm thực tế.²⁶

Cần thận trọng đối với các bệnh nhân bị ức chế miễn dịch (bao gồm cả HIV), xơ nang, viêm tụy, chấn thương, mang thai và truyền máu lượng lớn. Việc quản lý kháng sinh được hỗ trợ bởi B-R-A-H-M-S PCT không nên áp dụng đối với những bệnh nhân bị nhiễm trùng mạn tính (ví dụ: áp xe, viêm tủy xương, viêm nội tâm mạc). Đối với nhiễm trùng huyết do *S. aureus* và nhiễm nấm candida, thời gian điều trị không nên rút ngắn hơn thời gian điều trị tối thiểu trong các hướng dẫn tương ứng. Cần tham khảo hướng dẫn sử dụng các xét nghiệm chẩn đoán in-vitro để sử dụng đúng mục đích và



Bệnh nhân mắc bệnh nhẹ ngoài ICU

Được xác định bằng các thang điểm cụ thể, ví dụ: qSOFA, MEDS, NEWSv

Đánh giá lâm sàng ban đầu (Bao gồm cả vi sinh)	Nhiễm khuẩn không chắc chắn		Nghĩ ngờ nhiễm khuẩn	
	<0.25	≥0.25	<0.25	≥0.25
Kết quả PCT [µg/L]	<0.25	≥0.25	<0.25	≥0.25
Xác suất nhiễm khuẩn dựa trên nồng độ PCT?	Xác suất thấp	Xác suất cao	Xác suất thấp	Xác suất cao
Diễn giải tổng thể	Không có khả năng nhiễm vi khuẩn	Có khả năng nhiễm vi khuẩn	Có thể nhiễm vi khuẩn	Khả năng nhiễm vi khuẩn cao
Quản lý kháng sinh	Ngưng ABx, xem xét các xét nghiệm chẩn đoán khác để thiết lập chẩn đoán	Sử dụng ABx dựa trên đánh giá lâm sàng	Sử dụng ABx theo kinh nghiệm dựa trên đánh giá lâm sàng, xem xét các xét nghiệm chẩn đoán khác	Sử dụng ABx dựa trên đánh giá lâm sàng
Các khuyến cáo khi theo dõi bệnh nhân	Xem xét thử lại PCT lần 2 trong vòng 6–24 giờ trước khi cho bệnh nhân về nhà	Thử lại PCT sau mỗi 24-48 giờ để theo dõi và ngưng Abx nếu PCT <0,25 µg/L hoặc giảm 80%	Xem xét thử lại PCT lần 2 trong vòng 24 giờ để ngưng Abx nếu PCT vẫn <0,25 µg/ L	Thử lại PCT sau mỗi 24-48 giờ để theo dõi và ngưng Abx nếu PCT <0,25 µg/L hoặc giảm 80%

Hình 19a Thuật toán B-R-A-H-M-S PCT cho việc bắt đầu và ngưng sử dụng kháng sinh ở những bệnh nhân mắc bệnh nhẹ ngoài ICU (phỏng theo Schuetz P và cộng sự, Clin Chem Lab Med 2019)²⁶

Bệnh nhân mắc bệnh mức độ trung bình ngoài ICU

Được xác định bằng các thang điểm cụ thể, ví dụ. qSOFA, MEDS, NEWS

Đánh giá lâm sàng ban đầu (Bao gồm cả vi sinh)

Nhiễm khuẩn không chắc chắn

Nghi ngờ nhiễm khuẩn

Kết quả PCT [$\mu\text{g/L}$]

<0.25

≥ 0.25

<0.25

≥ 0.25

Xác suất nhiễm khuẩn dựa trên nồng độ PCT?

Xác suất thấp

Xác suất cao

Xác suất thấp

Xác suất cao

Diễn giải tổng thể

Không có khả năng nhiễm vi

Có khả năng nhiễm vi khuẩn

Có thể nhiễm vi khuẩn

Khả năng nhiễm vi khuẩn cao

Quản lý kháng sinh

Sử dụng ABx theo kinh nghiệm dựa trên đánh giá lâm sàng, xem xét các xét nghiệm chẩn đoán khác

Sử dụng ABx dựa trên đánh giá lâm sàng

Sử dụng ABx theo kinh nghiệm dựa trên đánh giá lâm sàng, xem xét các xét nghiệm chẩn đoán khác

Sử dụng ABx dựa trên đánh giá lâm sàng

Các khuyến cáo khi theo dõi bệnh nhân

Thử lại PCT trong vòng 6–24h để sớm ngưng ABx nếu PCT vẫn <0,25 $\mu\text{g/L}$

Thử lại PCT sau mỗi 24-48 giờ để theo dõi và ngưng ABx nếu PCT <0,25 $\mu\text{g/L}$ hoặc giảm 80%

Xem xét thử lại PCT lần 2 trong vòng 24 giờ để ngưng ABx nếu PCT vẫn <0,25 $\mu\text{g/L}$

Thử lại PCT sau mỗi 24-48 giờ để theo dõi và ngưng ABx nếu PCT <0,25 $\mu\text{g/L}$ hoặc giảm 80%

Hình 19b Thuật toán B-R-A-H-M-S PCT cho việc bắt đầu và ngưng sử dụng kháng sinh ở những bệnh nhân mắc bệnh mức độ trung bình ngoài ICU (phỏng theo Schuetz P và cộng sự, Clin Chem Lab Med 2019)

ABx Kháng sinh

Bệnh nhân mắc bệnh nặng ngoài ICU

Được xác định bằng các thang điểm cụ thể, ví dụ: qSOFA, MEDS, NEWS

Đánh giá lâm sàng ban đầu (Bao gồm cả vi sinh)	Nhiễm khuẩn không chắc chắn		Nghĩ ngờ nhiễm khuẩn	
	<0.5	≥0.5	<0.5	≥0.5
Kết quả PCT [$\mu\text{g/L}$]	<0.5	≥0.5	<0.5	≥0.5
Xác suất nhiễm khuẩn dựa trên nồng độ PCT?	Xác suất thấp	Xác suất cao	Xác suất thấp	Xác suất cao
Diễn giải tổng thể	Không có khả năng nhiễm vi	Có khả năng nhiễm vi khuẩn	Có thể nhiễm vi khuẩn	Khả năng nhiễm vi khuẩn cao
Quản lý kháng sinh	Sử dụng ABx theo kinh nghiệm dựa trên đánh giá lâm sàng, xem xét các xét nghiệm chẩn đoán khác	Sử dụng ABx dựa trên đánh giá lâm sàng	Sử dụng ABx theo kinh nghiệm dựa trên đánh giá lâm sàng, xem xét các xét nghiệm chẩn đoán khác	Sử dụng ABx dựa trên đánh giá lâm sàng
Các khuyến cáo khi theo dõi bệnh nhân	Thử lại PCT trong vòng 24-48 giờ để theo dõi và ngưng ABx nếu PCT vẫn <0,5 $\mu\text{g/L}$	Thử lại PCT sau mỗi 24-48 giờ để theo dõi và ngưng ABx nếu PCT <0,5 $\mu\text{g/L}$ hoặc giảm 80%	Xem xét thử lại PCT lần 2 trong vòng 24 giờ để ngưng ABx nếu PCT vẫn <0,5 $\mu\text{g/L}$	Thử lại PCT sau mỗi 24-48 giờ để theo dõi và ngưng ABx nếu PCT <0,5 $\mu\text{g/L}$ hoặc giảm 80%

Hình 19c Thuật toán B-R-A-H-M-S PCT cho việc bắt đầu và ngưng sử dụng kháng sinh ở những bệnh nhân mắc bệnh nặng ngoài ICU (phỏng theo Schuetz P và cộng sự, Clin Chem Lab Med 2019) ²⁶

3.3 Ví dụ về việc triển khai thành công PCT trong một chương trình ABS ở Mỹ

Một nghiên cứu đoàn hệ hồi cứu, so sánh trước sau, đơn trung tâm đã được thực hiện tại Trung tâm Y tế Five Rivers, một bệnh viện cộng đồng ở Arkansas, để đánh giá tác động của việc bổ sung PCT đối với các chương trình ABS hiện tại.²⁷ Dữ liệu trong vòng bốn năm được thu thập trước và sau khi triển khai

PCT và được so sánh ở những bệnh nhân cấp tính và nguy kịch ở mọi lứa tuổi. Sau khi triển khai, một xét nghiệm PCT nền ban đầu đã được thực hiện tại thời điểm bệnh nhân nhập viện có nghi ngờ nhiễm khuẩn kèm theo và xét nghiệm PCT được lặp lại hàng ngày để đánh giá hiệu quả của việc điều trị.

“Mục tiêu là cung cấp các quy trình tư duy hàng đầu trong quản lý bệnh nhân và sử dụng công nghệ để nâng cao năng lực bác sĩ nhằm đưa ra các lựa chọn tốt nhất cho tình trạng lâm sàng của bệnh nhân, hỗ trợ ra quyết định và cải thiện kết quả điều trị thông qua quy trình chăm sóc lâm sàng tốt hơn.”



Tiến sĩ Dược, Mike Broyles

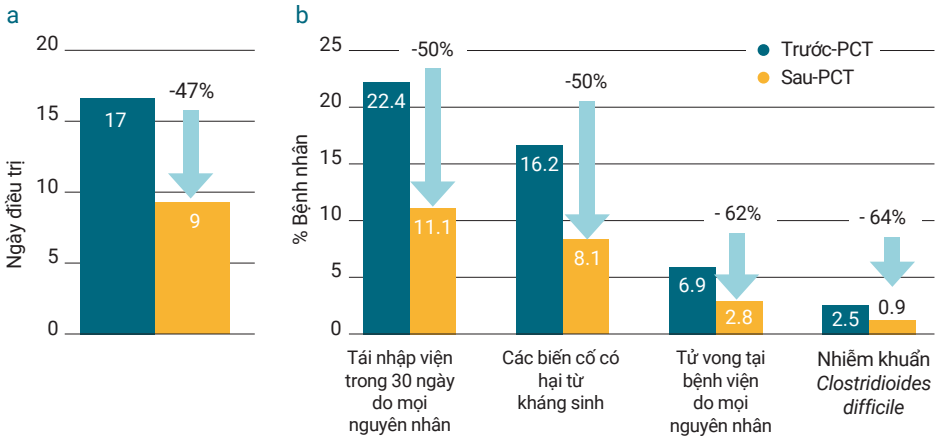
Trưởng khoa Dược tại Trung tâm Y tế Five River ở Pochahontas, Arkansas (Hoa Kỳ)

Tiến sĩ Broyles có hơn 30 năm kinh nghiệm với tư cách là Trưởng khoa Dược và Phòng xét nghiệm của Bệnh viện, cung cấp cho bệnh nhân những hiểu biết cơ bản khi sử dụng thuốc trên lâm sàng với trọng tâm là quản lý sử dụng kháng sinh.

Ông đã tư vấn cho hơn 25 trong số 40 Hệ thống Y tế tích hợp lớn nhất ở Hoa Kỳ. Ông đã làm việc trong ban cố vấn và thường xuyên có những bài báo cáo về chuyên ngành, làm việc cho các bệnh viện có quy mô từ 35 đến 1200 giường. Gần đây nhất, ông là thành viên đồng thuận chuyên gia toàn cầu về liệu pháp sử dụng kháng sinh được hỗ trợ bởi PCT tại các bệnh viện và đã làm việc với FDA trong công bố phê duyệt gần đây nhất về việc sử dụng PCT đối với sepsis và LRTI.

Việc bổ sung PCT vào thực hành quản lý sử dụng kháng sinh hiện có tại rung tâm Y tế Five Rivers đã góp phần giảm đáng kể số ngày điều trị kháng sinh trung vị, tái nhập viện do mọi nguyên nhân, các biến cố có hại từ kháng sinh, tử vong do mọi nguyên nhân tại bệnh viện và nhiễm khuẩn *C. difficile* (Hình 20).

Ngoài ra, việc triển khai phác đồ PCT đã giúp giảm đáng kể chi phí cho mỗi bệnh nhân sepsis và nhiễm trùng đường hô hấp dưới (LRTI) (Hình 21).



Hình 20 Số ngày điều trị trung vị 4 năm trước khi triển khai PCT (trước PCT, 985 bệnh nhân) và 4 năm sau khi triển khai PCT (sau PCT, 1167 bệnh nhân). (b) Tỷ lệ bệnh nhân bị các biến chứng trước và sau triển khai PCT (phỏng theo Broyles MR và cộng sự, Open Forum Infect Dis 2017)²⁷

	Trước-PCT	Sau-PCT	Chênh lệch
Chi phí điều trị cho mỗi bệnh nhân sepsis	\$52,055	\$26,433	-\$25,611
Chi phí điều trị cho mỗi bệnh nhân LRTI	\$15,738	\$12,109	-\$3,629

Hình 21 Chi phí điều trị cho mỗi bệnh nhân trong bốn năm trước khi triển khai PCT (trước PCT) và bốn năm sau khi triển khai PCT (sau PCT) (phỏng theo Voermans AM và cộng sự, OMICS 2019)²⁸ Chênh lệch âm cho biết chi phí tiết kiệm trong giai đoạn sau.²⁸

Để tận dụng tối đa thuật toán hỗ trợ PCT, cần xem xét những điều sau để tích hợp PCT vào quy trình làm việc của bệnh viện:

- ▶ Cần có các quy trình rõ ràng được nhân viên y tế và khoa dược chấp thuận để bắt đầu điều trị, sửa đổi và ngưng liệu pháp kháng sinh
- ▶ Quy trình PCT nên được ưu tiên thực hiện đối với các chẩn đoán bệnh viện cần hoặc có thể cần phải sử dụng kháng sinh
- ▶ Đối với các ca nghi ngờ nhiễm khuẩn, PCT nên là một ô cần phải đánh dấu trước trên bộ trình tự nhập viện và là một mục cần ưu tiên thực hiện
- ▶ ABS được hỗ trợ bởi PCT bắt đầu với bộ trình tự nhập viện tại khoa cấp cứu (nơi mà hầu hết người bệnh nhập vào) và tiếp tục với tất cả các ca nhập viện bằng cách sử dụng hệ thống hồ sơ bệnh án điện tử
- ▶ Khoa Dược xem xét tất cả các trường hợp sử dụng kháng sinh hoặc các chẩn đoán có thể cần sử dụng để sử dụng kháng sinh thích hợp
- ▶ Dược sĩ có thể chỉ định và tuân theo quy trình PCT nếu bác sĩ lâm sàng bỏ sót hoặc không kiểm tra hoặc đối với một chẩn đoán ít phổ biến hơn không theo thứ tự

Hình 22 Cần nhắc trước khi tích hợp PCT vào chương trình ABS (phỏng theo Broyles MR và cộng sự, Open Forum Infect Dis 2017)²⁷

3.4 Ví dụ về việc triển khai thành công PCT trong một chương trình ABS ở Singapore

Bệnh viện Đa khoa Singapore đã tiến hành chương trình ABS đa ngành từ năm 2006. Thành công của chương trình này chủ yếu nhờ vào sự hỗ trợ từ ban giám đốc bệnh viện cấp cao, chính phủ và đội ngũ lâm sàng của các khoa tham gia. Việc thực hiện thành công chương trình ABS dựa trên sự tham gia đồng thời của các bên liên quan.

Đưa ra phản hồi kịp thời và tham gia thường xuyên với các khoa lâm sàng về những cải tiến tiếp theo là rất quan trọng để áp dụng. PCT được giới thiệu vào năm 2008 như một phần của chương trình ABS. Nó được sử dụng như một công cụ hỗ trợ, kết hợp với đánh giá lâm sàng, đây được xem như một dấu ấn khách quan cho các quyết định ngưng sử dụng kháng sinh một cách an toàn.



Tiến sĩ Dược, Andrea Kwa

Nhà khoa học chuyên về Dược lâm sàng tại Bệnh viện Đa khoa Singapore, và là Phó Giáo sư của Đại học Duke-Đại học Quốc gia Singapore, Chương trình Các Bệnh Truyền nhiễm Mới nổi, Singapore.

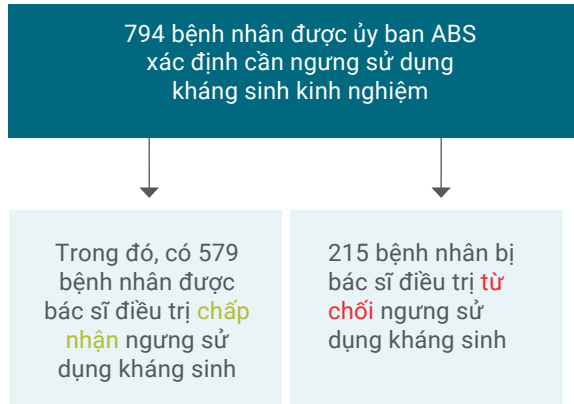
Tiến sĩ Kwa chuyên về chăm sóc y khoa tích cực và các bệnh truyền nhiễm. Bà có niềm đam mê mãnh liệt đối với mảng nghiên cứu liên quan đến kháng kháng sinh (in-vitro và in-vivo) và các dịch vụ y tế về quản lý sử dụng kháng sinh. Đến nay, bà là tác giả của hơn 90 ấn phẩm được bình duyệt và cung cấp hơn 150 bài thuyết trình.

Là một nhà phê bình nhiệt tình, bà đã đóng góp cho nhiều tạp chí khoa học bao gồm Clinical Infectious Disease và Clinical Microbiology & Infections.

“Thành công của mọi chương trình ABS là cuối cùng đều phải tác động tích cực liên tục đến việc chăm sóc bệnh nhân một cách an toàn.”

Việc triển khai PCT trong chương trình ABS có tác động đáng kể. Như trình bày trong Hình 23 dưới đây, khi bác sĩ chấp nhận các khuyến cáo của chương trình ABS được hỗ trợ bởi PCT và dựa trên đánh giá lâm sàng, chúng ta đã làm giảm đáng kể mức độ tiếp xúc với kháng sinh và giảm thời gian nằm viện mà không ảnh

hưởng tiêu cực đến kết quả của bệnh nhân (được đo lường dựa vào tỷ lệ tử vong trong 14 ngày do mọi nguyên nhân và tỷ lệ tái nhập viện trong vòng 14 ngày do nhiễm trùng). 20 Thuật toán được sử dụng để đánh giá phản hồi đồng thời từ Bệnh viện Đa khoa Singapore được thể hiện trong Hình 15.



Mean PCT* (µg/L)	0.18	0.16	n.s.
ABx duration (days)	2.72	5.33	-2.61**
LOS (days)	7.98	15.39	-7.41**

Hình 23 Phân tích kết quả cho những bệnh nhân mà ủy ban ABS khuyến nghị ngưng sử dụng thuốc kháng sinh theo kinh nghiệm trong vòng 24 giờ sau khi kê đơn dựa trên quy trình ABS bao gồm PCT (phỏng theo Loo LW và cộng sự, International Journal of Antimicrobial Agents 2019) ²⁰

* PCT được thu thập từ > 70% bệnh nhân

** p < 0,01 can thiệp được chấp nhận so với can thiệp bị từ chối

ABS Quản lý kháng sinh ABx Kháng sinh LOS Thời gian nằm viện NS Không đáng kể

3.5 Ví dụ về việc triển khai thành công PCT trong chương trình ABS ở Hy Lạp

Sử dụng kháng sinh trong thời gian dài có thể làm tăng nguy cơ nhiễm khuẩn do *Clostridioides difficile* (CDI) và các vi sinh vật đa kháng thuốc (MDRO) ở những bệnh nhân bị bệnh nặng, từ đó dẫn đến những kết cục xấu trên lâm sàng.

Theo nghiên cứu PROGRESS²⁵, một thử nghiệm thế giới thực, đa trung tâm tại Hy Lạp, cho thấy việc sử dụng PCT như một công cụ hỗ trợ cho quyết định ngừng điều trị kháng sinh sớm

ở bệnh nhân sepsis đã giúp làm giảm thời gian điều trị kháng sinh so với điều trị chuẩn. Tỷ lệ các biến cố có hại liên quan đến nhiễm trùng như nhiễm CDI, MDRO hoặc tử vong đã giảm ở nhóm sử dụng PCT, trong khi tỷ lệ sống sót trong 28 ngày được cải thiện đáng kể. Điều này chỉ ra rằng việc ra quyết định điều trị sepsis với sự hỗ trợ của PCT là an

Lợi ích của việc ra quyết định với sự hỗ trợ của PCT “có thể có tác động đáng kể đến sức khỏe cộng đồng, đặc biệt là đối với các quốc gia có mức tiêu thụ thuốc kháng sinh cao.”²⁵



Bác sĩ, Tiến sĩ Y Khoa, Evangelos J. Giamarellos-Bourboulis

Giáo sư Nội khoa tại Đại học Quốc gia và Kapodistrian của Athens, Trường Y khoa; Quản lý khoa Miễn dịch học của Bệnh truyền nhiễm tại Bệnh viện Đại học ATTIKON

Giáo sư Giamarellos-Bourboulis đặc biệt quan tâm nghiên cứu đến cơ chế bệnh sinh của sepsis với trọng tâm là sự tê liệt hệ thống miễn dịch, miễn dịch bẩm sinh và các hoạt động in-vitro cũng như dược động học của các loại thuốc kháng sinh và tương tác của chúng trên các chủng đa kháng.

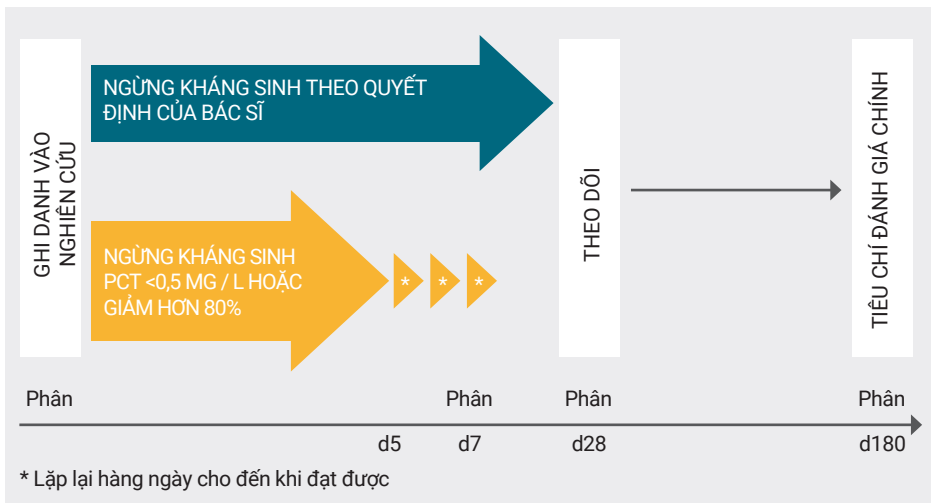
Ông là giáo sư khách mời tại Trung tâm Kiểm soát và Chăm sóc Sepsis của Bệnh viện Đại học Jena ở Đức, đồng thời là chủ tịch của Hiệp hội Sốc Nhiễm khuẩn Châu Âu và chủ tịch của Liên minh Sepsis Châu Âu. Ông đã xuất bản 400 bài báo được bình duyệt với hơn 17.000 trích dẫn.

Sử dụng thuật toán PCT trong quy trình nghiên cứu (Hình 24) giúp giảm khoảng 50% thời gian trung bình điều trị kháng sinh và không phụ thuộc vào nguyên nhân gây nhiễm khuẩn (Hình 25).

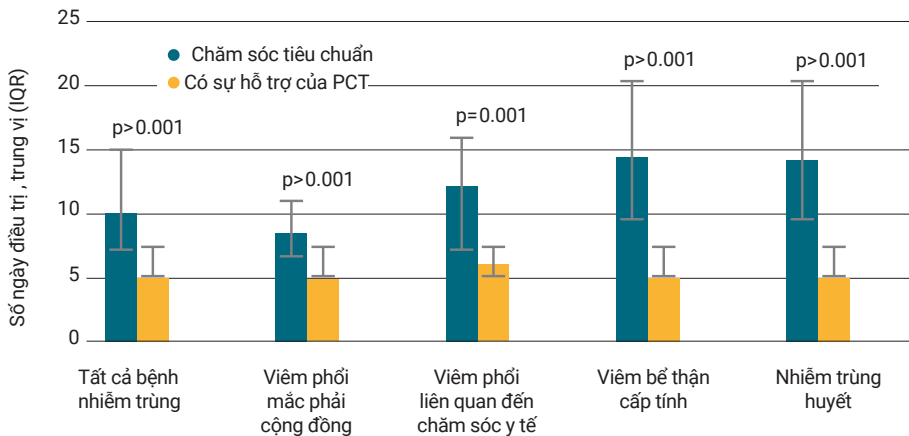
Điều này dẫn đến giảm gần 50% các biến cố có hại liên quan đến nhiễm khuẩn (15,3% so với 7,2%, p: 0,045) và tỷ lệ tử vong nội viên hoặc trong vòng 28 ngày (28,2% so với 15,2%, p: 0,02). Ở nhóm được hỗ trợ bởi PCT, tỷ số odds đối với các biến cố có hại liên quan đến nhiễm khuẩn được chứng minh là độc lập với sự tạo khuẩn lạc trong phân, khác biệt so với nhóm chăm sóc tiêu chuẩn.

Điều này chỉ ra rằng mặc dù có một số khuẩn lạc ban đầu nhưng sau khi tiếp xúc với kháng sinh ở nhóm được hỗ trợ bởi PCT, việc ngưng kháng sinh sớm không gây ra sự phát triển tình trạng nhiễm khuẩn trên lâm sàng. Tỷ lệ nhiễm khuẩn do MDRO và Clostridioides difficile tăng lên ở nhóm chăm sóc tiêu chuẩn có thể được giải thích là do tác động của việc tiếp xúc với kháng sinh lâu dài ở hệ vi sinh vật đường ruột.

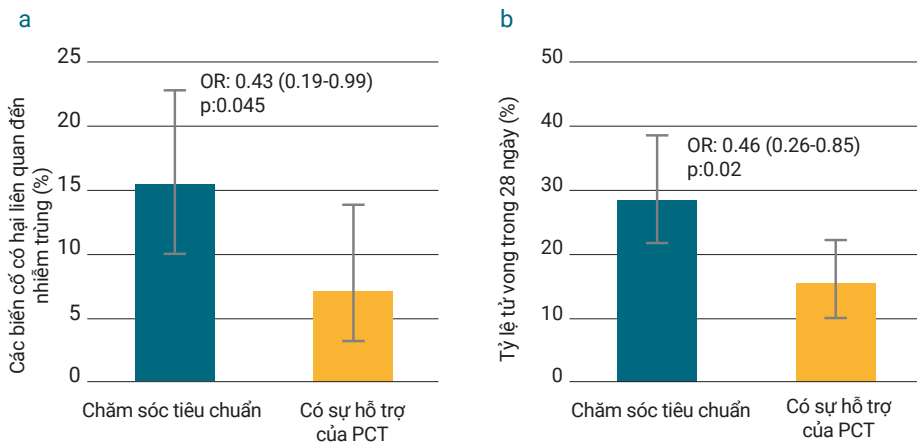
Thiết kế nghiên cứu



Hình 24 Thiết kế nghiên cứu của thử nghiệm PROCESS (phỏng theo Kyriazopoulou E và cộng sự, Am J Respir Crit Care Med 2020) ²⁵



Hình 25 Thời gian điều trị kháng sinh trung vị ở 266 bệnh nhân (phỏng theo Kyriazopoulou E và cộng sự, Am J Respir Crit Care Med 2020)²⁵



Hình 26: (a) Tiêu chí đánh giá chính của nghiên cứu, các biến cố có hại liên quan đến nhiễm trùng sau 6 tháng (tiêu chí gộp bao gồm tỷ lệ nhiễm mới CDI, tỷ lệ nhiễm mới MDRO và tử vong liên quan đến nhiễm trùng do CDI hoặc MDRO lúc đầu), và (b) tiêu chí đánh giá phụ, tỷ lệ tử vong trong 28 ngày (phỏng theo Kyriazopoulou E và cộng sự, Am J Respir Crit Care Med 2020)²⁵

IQR Khoảng tứ phân vị OR Tỷ số odds CDI Nhiễm khuẩn *Clostridioides difficile*
MDRO vi sinh vật đa kháng thuốc

3.6 Các bằng chứng khác ở một số chỉ định

Nhiễm trùng đường hô hấp dưới (LRTI)

Schuetz P và cộng sự, Lancet Infect Dis 2018²⁹



- ▶ Việc ra quyết định có sự hỗ trợ của PCT đã cho thấy làm giảm đáng kể nguy cơ phơi nhiễm kháng sinh ở bệnh nhân bị LRTI bằng cách giảm kê đơn kháng sinh ở các trường hợp và bệnh nhân có nguy cơ thấp và bằng cách giảm thời gian sử dụng kháng sinh ở những bệnh nhân có nguy cơ cao.
- ▶ Điều trị kháng sinh được hỗ trợ bởi PCT giúp làm giảm đáng kể các tác dụng phụ do kháng sinh và tỷ lệ tử vong.

Khu chăm sóc tích cực ngoại khoa

Hohn A và cộng sự, Infection 2015³⁰



- ▶ Chương trình ABS có sự hỗ trợ của PCT đã làm giảm 21,2% mật độ sử dụng kháng sinh (liều hàng ngày/1.000 bệnh nhân-ngày) mà không làm tăng tỷ lệ tử vong.
- ▶ Dẫn đến giảm đáng kể việc tiêu thụ aminoglycoside, cephalosporines và quinolone.

Trẻ sơ sinh

Stocker M và cộng sự. và NeoPInS
Nhóm nghiên cứu, Lancet 2017³¹



Đánh giá nguy cơ được chuẩn hoá với PCT được chứng minh là vượt trội hơn so với chăm sóc tiêu chuẩn:

- ▶ Làm giảm thời gian điều trị kháng sinh và rút ngắn thời gian nằm viện
- ▶ Dẫn đến tỷ lệ tái nhiễm thấp và không có trường hợp tử vong nào liên quan đến nghiên cứu

Khu chăm sóc tích cực

de Jong E và cộng sự, The Lancet Infectious Diseases 2016⁹



- ▶ Việc điều trị kháng sinh được hỗ trợ bởi PCT làm giảm thời gian điều trị đi 2 ngày và giảm 19% lượng kháng sinh tiêu thụ khi so sánh với nhóm chăm sóc tiêu chuẩn trong môi trường đã có chế độ điều trị kháng sinh tương đối ngăn
- ▶ Việc điều trị kháng sinh được hỗ trợ bởi PCT ở những bệnh nhân nguy kịch có liên quan đến việc giảm đáng kể tỷ lệ tử vong trong 28 ngày và 1 năm khi so sánh với nhóm chăm sóc tiêu chuẩn

3.7 Thông điệp chính

Chẩn đoán là một phần không thể thiếu của chương trình ABS. Ngoài cấy máu và chẩn đoán phân tử, dấu ấn sinh học PCT có thể hỗ trợ trong việc quản lý bệnh nhân trên lâm sàng.

PCT có thể được sử dụng một cách an toàn để theo dõi hiệu quả điều trị kháng sinh, cùng với thông tin được cung cấp từ bệnh sử, việc thăm khám, và đánh giá vi sinh.

Bằng chứng từ các nghiên cứu đa trung tâm và phân tích gộp đã cho thấy thuật toán PCT an toàn và hiệu quả trong việc giảm kê đơn có kháng sinh và giảm các biến cố có hại ở người lớn, trẻ em và trẻ sơ sinh tại nhiều nơi trên toàn cầu.

Tài liệu tham khảo

1. Barlam TF et al., *Clinical Infectious Diseases* 2016; 62(10): e51-e77 IDSA Guideline. <https://doi.org/10.1093/cid/ciw118>
2. CDC. Core Elements of Hospital Antibiotic Stewardship Programs. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, CDC; 2019. Available at <https://www.cdc.gov/antibiotic-use/core-elements/hospital.html>. Date of access: 30.01.2021
3. WHO Competency Framework for Health Workers' Education and Training on Antimicrobial Resistance. Geneva: World Health Organization; 2018 (WHO/HIS/HWF/AMR/2018.1). License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. Available at <https://www.who.int/hrh/resources/WHO-HIS-HWF-AMR-2018.1/en/>. Date of access: 30.01.2021
4. BSAC. Antimicrobial Stewardship: From Principles to Practice – eBook 2018. Available at <https://bsac.org.uk/antimicrobial-stewardship-from-principles-to-practice-e-book/>. Date of access: 30.01.2021
5. CDDEP. 2015 The State of the World's Antibiotics, 2015. CDDEP: Washington, D.C. Available at https://cddep.org/publications/state_worlds_antibiotics_2015/. Date of access: 30.01.2021
6. World Health Organization (2021). The selection and use of essential in vitro diagnostics: report of the third meeting of the WHO Strategic Advisory Group of Experts on In Vitro Diagnostics, 2020 (including the third WHO model list of essential in vitro diagnostics). Geneva: World Health Organization; 2021 (WHO Technical Report Series, No. 1031). License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. Available at: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/339064/>. Date of access: 30.01.2021
7. Pletz M, *Der Klinikarzt* 2019; 48(11): 454-455. <https://doi.org/10.1055/a-1020-1071>
8. Schuts EC et al., *Lancet Infect Dis* 2016; 16: 847-856. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(16\)00065-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(16)00065-7)
9. de Jong E et al., *Lancet Infect Dis* 2016; 16 (7): 819-827. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(16\)00053-0](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(16)00053-0)
10. CDC. Antibiotic Use in the United States, 2018 Update: Progress and Opportunities. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, CDC; 2019. Available at <https://www.cdc.gov/antibiotic-use/stewardship-report/pdf/stewardship-report-2018-508.pdf>. Date of access: 30.01.2021
11. 2019 antibacterial agents in clinical development: an analysis of the antibacterial clinical development pipeline. Geneva: World Health Organization; 2019. License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. Available at <https://apps.who.int/iris/handle/10665/330420>. Date of access: 30.01.2021
12. Klein EY et al., *PNAS* 2018; 115:15:E3463-E3470. <https://doi.org/10.1073/pnas.1717295115>
13. CDDEP. Resistance Map: Antibiotic resistance. Available at <https://resistancemap.cddep.org/AntibioticResistance.php>. Date of access: 30.01.2021
14. CDC. Antibiotic Threats in the United States, 2019 Atlanta, GA: U.S. Department of Health and Human Services, CDC; 2019. <https://dx.doi.org/10.15620/cdc:82532>
15. Cassini A et al., *Lancet Infect Dis* 2019; 19: 56-66. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(18\)30605-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(18)30605-4)

16. Baur D et al., *Lancet Infect Dis* 2017; 17: 990-1001. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)30325-0](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30325-0)
17. Dik JWH et al. *Expert Review of anti-infective therapy* 2016, 14(6): 569-575. <https://doi.org/10.1080/14787210.2016.1178064>
18. Public Health England, *Antimicrobial prescribing and stewardship competencies*, Online October 2013. Available at <https://www.gov.uk/government/publications/antimicrobial-prescribing-and-stewardship-competencies>. Date of access: 30.01.2021
19. Chung GW et al., *Virulence* 2013; 4(2): 151-157. <https://doi.org/10.4161/viru.21626>
20. Loo LW et al., *International Journal of Antimicrobial Agents* 2019; 53: 606-611. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2019.01.008>
21. Plan, Do, Study, Act (PDSA) cycles and the model for improvement. Available at <https://improvement.nhs.uk/documents/2142/plan-do-study-act.pdf>. Date of access: 30.01.2021
22. *Second WHO Model List of Essential In Vitro Diagnostics*. Geneva: World Health Organization; 2019 (WHO/MVP/EMP/2019.05). License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. Available at https://www.who.int/medical_devices/publications/Second_WHO_Model_List_of_Essential_In_Vitro_Diagnostics/en/. Date of access: 30.01.2021
23. Hey J et al., *Clin Chem Med Lab* 2018: 56(8); 1200-1209. <https://doi.org/10.1515/cclm-2018-0126>
24. Wirz Y et al., *Critical Care* 2018; 22: 191. <https://doi.org/10.1186/s13054-018-2125-7>
25. Kyriazopoulou E et al., *Am J Respir Crit Care Med* 2020. <https://doi.org/10.1164/rccm.202004-12010C>
26. Schuetz P et al., *Clin Chem Lab Med* 2019; 57(9): 1308-1318. <https://doi.org/10.1515/cclm-2018-1181>
27. Broyles MR et al., *Open Forum Infect Dis* 2017; 4(4): ofx213. <https://doi.org/10.1093/ofid/ofx213>
28. Voermans AM et al., *OMICS A journal of integrative Biology* (2019); 23(10): 508-515. <https://doi.org/10.1089/omi.2019.0113>
29. Schuetz P et al., *Lancet Infect Dis* 2018; 18 (1): 95-107. [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)30592-3](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30592-3)
30. Hohn A et al., *Infection* 2015; 43(4): 405-412. <https://doi.org/10.1007/s15010-014-0718-x>
31. Stocker M et al. and the NeoPInS Study Group, *Lancet* 2017; 390: 871-881. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31444-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31444-7)

Tìm hiểu thêm tại các đường dẫn sau

Tìm hiểu thêm về ABS

- BSAC <https://bsac.org.uk/education/>
CDC <https://www.cdc.gov/antibiotic-use/healthcare/evidence.html>
IDSA https://academy.idsociety.org/course-catalog-table?f%255B0%255D=field_course_format%3A19&f%5B0%5D=field_course_format%3A19
WHO <https://www.who.int/activities/raising-awareness-and-educating-on-antimicrobial-resistance>

Tìm hiểu thêm về các chương trình ABS trong bệnh viện

- CDC <https://www.cdc.gov/antibiotic-use/healthcare/programs.html>

Tìm hiểu thêm về kháng thuốc tại địa phương

- CDDEP <https://resistancemap.cddep.org/>

Tìm hiểu thêm về hướng dẫn kê đơn có kháng sinh

- NICE <https://www.nice.org.uk/about/what-we-do/our-programmes/nice-guidance/antimicrobial-prescribing-guidelines>

Tìm hiểu thêm về phòng ngừa và kiểm soát nhiễm khuẩn

- ECDC <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/directory-guidance-prevention-and-control/training/training-courses-infection>

Tìm hiểu thêm về sử dụng procalcitonin trong chương trình ABS

- thermoscientific.com/procalcitonin



Dựa vào kết quả PCT chất lượng

Ra quyết định lâm sàng an toàn
với Thermo Scientific
B·R·A·H·M·S PCT

Chẩn đoán lâm sàng

Thermo Fisher Scientific
B·R·A·H·M·S GmbH
Neuendorfstr. 25
16761 Hennigsdorf
Đức

+49 (0)3302 883 0
+49 (0)3302 883 100 fax
info.pct@thermofisher.com
www.thermoscientific.com/brahms

Tìm hiểu thêm tại thermoscientific.com/procalcitonin



Không phải tất cả các sản phẩm đều được đánh dấu CE hoặc có thông quan 510 (k) để lưu hành tại Hoa Kỳ. Tính khả dụng của sản phẩm ở mỗi quốc gia tùy thuộc vào tình trạng ủy quyền tiếp thị theo quy định của địa phương.

© 2021 Thermo Fisher Scientific Inc. Mọi quyền được bảo lưu. B·R·A·H·M·S PCT và tất cả các nhãn hiệu khác là tài sản của Thermo Fisher Scientific và các công ty con của Thermo Fisher Scientific trừ khi có quy định khác.

Bảng sáng chế: www.brahms.de/patents

107803.1