



SỬ DỤNG KHÁNG SINH DỰ PHÒNG VÀ ĐIỀU TRỊ LIÊN QUAN ĐẾN PHẪU THUẬT TRONG THỰC HÀNH LÂM SÀNG

Nguyễn Hoàng Anh

- Trung tâm Quốc gia về Thông tin thuốc và Theo dõi ADR
- Bộ môn Dược lý, Trường Đại học Dược Hà nội
- Đơn vị Dược lâm sàng - Thông tin thuốc, Khoa Dược, bệnh viện Bạch mai

Sinh hoạt khoa học tại bệnh viện Đà Nẵng, tháng 5/2018

NHIỄM KHUẨN VẾT MỒ CHIẾM VỊ TRÍ QUAN TRỌNG TRONG NHIỄM KHUẨN BỆNH VIỆN

A Point-Prevalence Study on Healthcare-Associated Infections in Vietnam: Public Health Implications

Truong Anh Thu, MD, MPH;^{1,2}

Nguyen Viet Hung, MD, PhD;²

Nguyen Ngo Quang, MD, MPH;³

Lennox K. Archibald, MD, PhD, FRCP;⁴

Le Thi Thanh Thuy, MD;²

Md. Harun-Or-Rashid, MBBS, MS;¹

Junichi Sakamoto, MD, PhD, FACS¹

- Nghiên cứu cắt ngang (2008) tại 36 bệnh viện trên 7571 bệnh nhân nội trú
- 590 bệnh nhân (7,8%) có NKBV trong đó viêm phổi (41,9%), **NKVM (27,5%)**
- VK Gram âm chiếm ưu thế, sử dụng vật tư/trang thiết bị là yếu tố nguy cơ

NGUY CƠ NHIỄM KHUẨN VẾT MỒ TĂNG LÊN TRONG ĐIỀU KIỆN THỰC HÀNH TẠI VIỆT NAM

SURGICAL INFECTIONS
Volume 17, Number 2, 2016
© Mary Ann Liebert, Inc.
DOI: 10.1089/sur.2015.073

Surgical Site Infection Rates in Seven Cities in Vietnam: Findings of the International Nosocomial Infection Control Consortium

Nguyen Viet Hung,¹ Truong Anh Thu,¹ Victor D. Rosenthal,³ Do Tat Thanh,² Nguyen Quoc Anh,¹
Nguyen Le Bao Tien,² and Nguyen Ngo Quang⁴

- Nghiên cứu cắt ngang tại 7 bệnh viện (2008-2010)
- 241/4413 ca NKVM (5,5%)
- 11/26 loại phẫu thuật có nguy cơ cao hơn CDC-NHSN: nạo vét hạch RR = 20,0; ruột thừa RR = 2,54; túi mật RR=7,76; đại tràng RR = 4,56; vết thương hở RR = 4,70; dạ dày RR = 4,26; thận RR = 10,2; tuyến tiền liệt RR = 5,71; tuyến giáp và cận giáp RR = 9,27; cắt tử cung qua ngã âm đạo RR = 12,3

VIỆT NAM CÓ NHIỀU YẾU TỐ THUẬN LỢI TĂNG NGUY CƠ NHIỄM KHUẨN VẾT MỒ

<i>Patient Factors</i>	<i>Procedural Factors</i>
Diabetes mellitus/perioperative hyperglycemia	Shaving of site the night prior to procedure
Concurrent tobacco use	Use of razor for hair removal
Remote infection at time of surgery	Improper preoperative skin preparation
Obesity	Improper antimicrobial prophylaxis (wrong drug, wrong dose, wrong time of administration)
Malnutrition	Failure to timely redose antibiotics in prolonged procedures
Low preoperative serum albumin	Inadequate OR ventilation
Concurrent steroid use	Increased OR traffic
Prolonged preoperative stay*	Poor surgical technique (poor hemostasis, tissue trauma)
Prior site irradiation	Break in sterile technique and asepsis
Colonization with <i>S. aureus</i>	Perioperative hypothermia, hypoxia
	Improper use of flash sterilization of instruments

Guideline for prevention of surgical site infection. Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. Infect. Control Hosp. Epidemiol. 1999, 20: 250-278.

KHÁNG SINH TRONG NGOẠI KHOA: THÁCH THỨC CỦA VI KHUẨN KHÁNG THUỐC

	Standard prophylactic antibiotic	Main infecting organisms (proportions of total infections)	Proportion of infections caused by pathogens resistant to standard prophylactic antibiotics	Resistance data source (patients, location, year)
Caesarean section, hysterectomy	Cefazolin	<i>Staphylococcus aureus</i> (19.7%), <i>Escherichia coli</i> (12.9%), coagulase-negative staphylococci (7.1%), <i>Enterococcus faecalis</i> (8.3%), <i>Streptococcus</i> spp (7.6%)	38.7%	NHSN data for 16 019 surgical site infections, USA, 2009–10 ⁵
Transrectal prostate biopsy	Fluoroquinolone	<i>E coli</i> (91.0%), <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (9.0%) ¹³	Clinical isolates: 50.0–90.0%; pre-biopsy rectal cultures: 20.5%	Various (review); ⁷ data from 2673 men in five countries ⁸
Spinal surgery, total hip replacement, hip fracture surgery	Cefazolin	<i>S aureus</i> (47.1%), coagulase-negative staphylococci (11.0%), <i>Streptococcus</i> spp (5.6%), <i>E faecalis</i> (4.6%), <i>P aeruginosa</i> (4.4%)	47.7%	NHSN data for 16 019 surgical site infections, USA, 2009–10 ⁵
Pacemaker implantation	Cefazolin	<i>S aureus</i> (30.7%), coagulase-negative staphylococci (13.4%), <i>P aeruginosa</i> (7.9%), <i>E coli</i> (6.4%), <i>Klebsiella pneumoniae</i> / <i>Klebsiella oxytoca</i> (5.9%)	50.9%	NHSN data for 16 019 surgical site infections, USA, 2009–10 ⁵
Appendectomy, colorectal surgery	Cefazolin and metronidazole	<i>E coli</i> (18.6%), <i>S aureus</i> (11.5%), <i>E faecalis</i> (9.3%), <i>Enterococcus</i> spp (5.9%), <i>P aeruginosa</i> (5.6%)	43.2%	NHSN data for 16 019 surgical site infections, USA, 2009–10 ⁵
Cancer chemotherapy	Fluoroquinolone	Meticillin-resistant <i>S aureus</i> (11.3%), multidrug-resistant <i>E coli</i> (8.0%), vancomycin-resistant enterococci (4.2%), multidrug-resistant <i>P aeruginosa</i> (3.3%)	26.8%	Data from 622 patients with bacteraemia at the University of Texas Cancer Center, 2005–06 ⁶

NHSN=National Healthcare Safety Network.

CÓ NHIỀU ĐIỂM THÁCH THỨC VỚI SỬ DỤNG KHÁNG SINH DỰ PHÒNG TRONG THỰC HÀNH

- Tỷ lệ nhiễm trùng vết mổ cao: **10,9%** (Bệnh viện Bạch mai và Hữu Nghị) (Nguyen D. Infect. Control. Hosp. Epidemiol. 2001, 22: 485-492), **5,5%** (nghiên cứu cắt ngang trên 7 bệnh viện, Hung NV et al. Surg. Infect. 2016; 17: 243-249), trở thành một trong các căn nguyên hàng đầu NK bệnh viện.
- Kết quả phân lập vi khuẩn: vi khuẩn Gram âm chiếm ưu thế: **64,9%** (BV Bạch mai và một số BV tỉnh phía Bắc. Đoàn Mai Phương, Nguyễn Việt Hùng. Tạp chí Y học lâm sàng 2011, 7, 64-69)
- Tỷ lệ đề kháng kháng sinh ở mức độ báo động: bệnh viện Chợ rẫy 90% tụ cầu là MRSA, 91% *P. aeruginosa* kháng ceftazidim, 38% *E. coli* kháng cefotaxim (Le AT et al. Infect. Control Hosp. Epidemiol. 2006, 27: 855-862)



Thay đổi chỉ định, lựa chọn kháng sinh dự phòng?

SỬ DỤNG KHÁNG SINH DỰ PHÒNG TRONG THỰC HÀNH

Tình trạng sử dụng kháng sinh		Số bệnh nhân	Tỷ lệ %
Không sử dụng		0	0
Sử dụng	Trước mổ	42	21,65
	Theo kiểu “dự phòng”	194	100
	Trong khi mổ	29	14,95
	Sau mổ	194	100

Nguyễn Thị Thu Hương. Triển khai thí điểm chương trình kháng sinh dự phòng trong cắt túi mật nội soi tại bệnh viện Đại học Y Hà nội. Luận văn Ths Dược học 2012

SỬ DỤNG KHÁNG SINH DỰ PHÒNG TRONG THỰC HÀNH

Nhóm kháng sinh	Thời điểm mổ (tỷ lệ bệnh nhân có sử dụng kháng sinh %)			
	Trước mổ	“Dự phòng”	Trong mổ	Sau mổ
Nhóm Penicillin				
- Amoxicillin	0	0	0	6,7
- Amoxicillin + a.clavulanic	3,6	53,09	10,31	25,77
- Piperacillin + tazobactam	0	2,06	0	2,06
- Ticarcillin + kali clavulanat	0	0,52	0	0
Nhóm cephalosporin				
- Cefuroxim	0	22,68	2,58	19,59
- Ceftriaxon	2,06	8,76	0	11,34
- Ceftazidim	5,15	12,37	0,52	18,04
- Cefoperazon	3,6	28,87	1,55	32,47
Nhóm aminoglycosid				
- Gentamicin	0,52	1,03	0	1,03
- Netilmicin	0,52	11,34	0	12,37
Nhóm 5 – nitro imidazol				
- Metronidazol	4,12	12,89	0	16,49
Nhóm lincosamid				
- Clindamycin	0,52	2,06	0	0
Nhóm quinolon				
- Ciprofloxacin	1,54	2,58	0	3,61
- Levofloxacin	0,52	0,52	0	0,52

Nguyễn Thị Thu Hương. Triển khai
thí điểm chương trình kháng sinh
dự phòng trong cắt túi mật nội soi
tại bệnh viện Đại học Y Hà nội.
Luận văn Ths Dược học 2012

Tiêu chí cân nhắc trong lựa chọn và sử dụng kháng sinh

Vì khuẩn

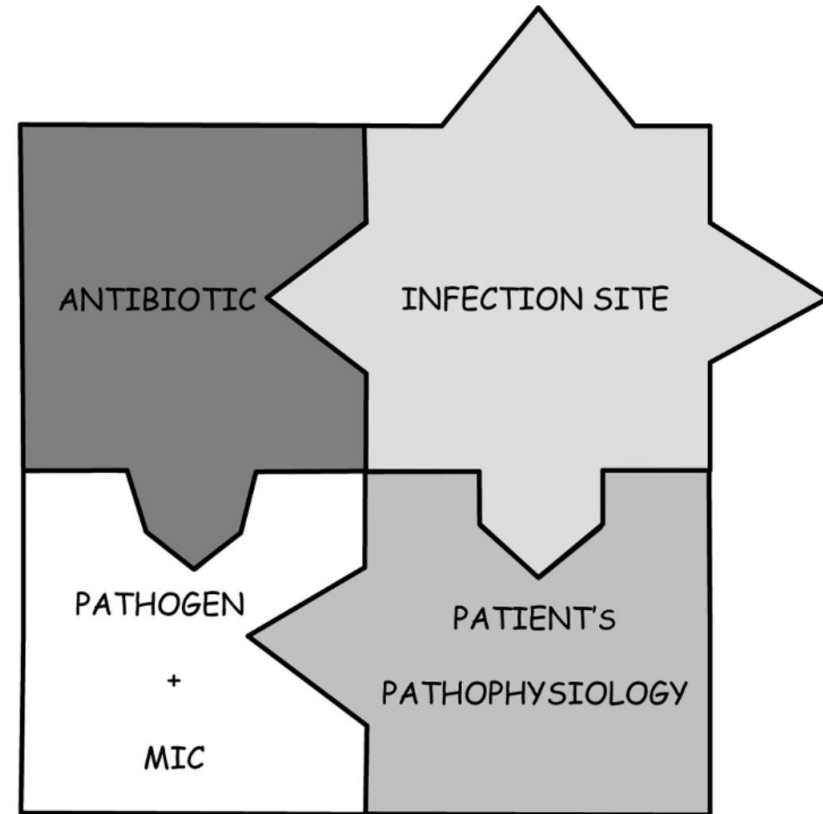
- Độ nhạy cảm với kháng sinh
- Tần suất đề kháng

Kháng sinh

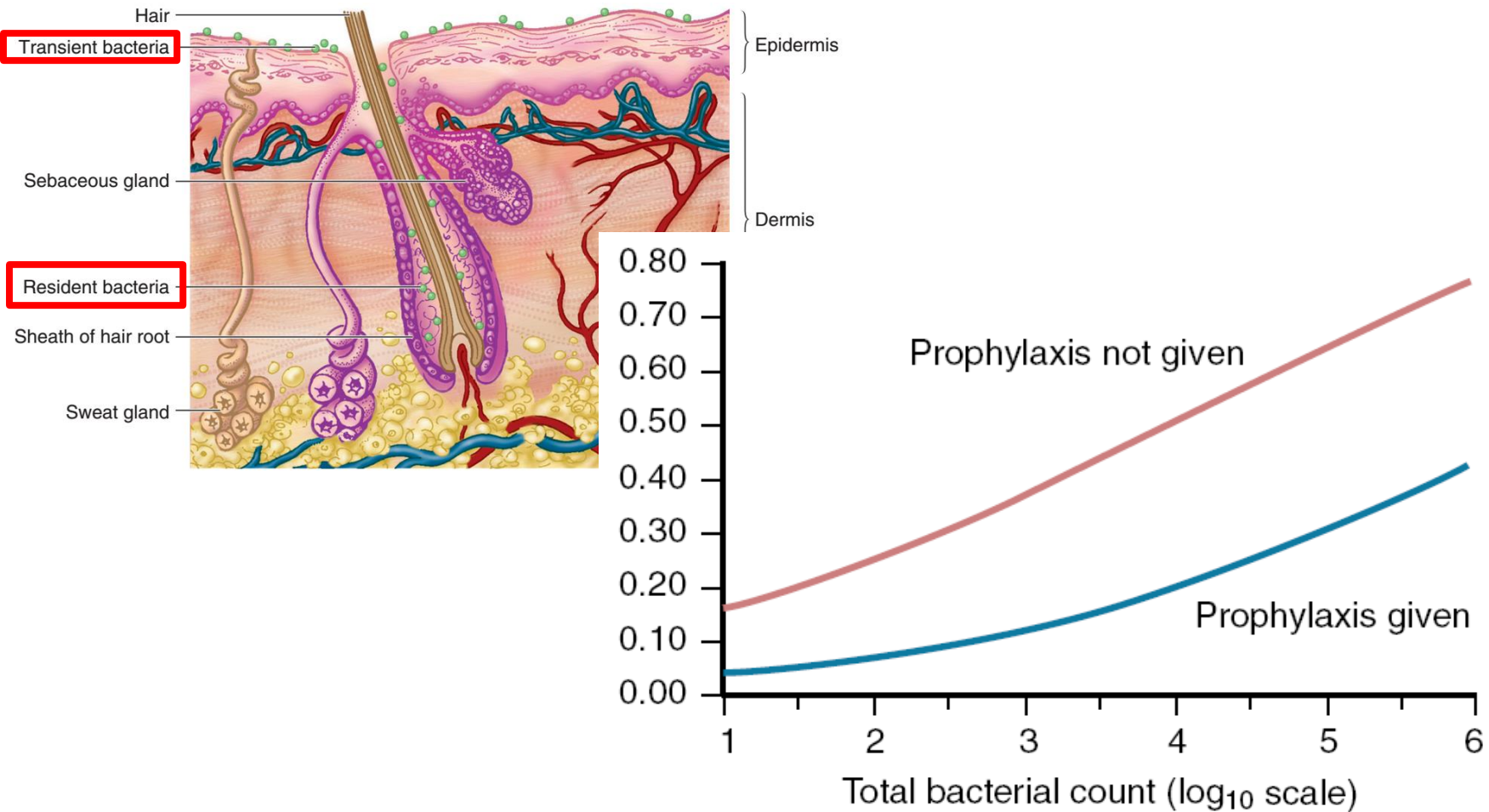
- PK: xâm nhập của KS vào vị trí nhiễm khuẩn
- Liên quan PK/PD
- Độc tính, tương tác thuốc
- Giá thành

Người bệnh

- Sinh lý: trẻ em, người già, PN có thai, cho con bú
- Bệnh lý: suy gan, suy thận, suy giảm miễn dịch, tiền sử dị ứng...
- Tình trạng nhiễm khuẩn



KHÁNG SINH DỰ PHÒNG PHẪU THUẬT



Kháng sinh dự phòng làm giảm đến mức thấp nhất lượng vi khuẩn (thường trú hoặc thoáng qua) trên bề mặt da xuống dưới mức có thể gây nhiễm trùng và kiểm soát được bởi hệ miễn dịch

CHỈ ĐỊNH KHÁNG SINH DỰ PHÒNG PHẪU THUẬT

Phụ thuộc vào các yếu tố nguy cơ

1. Tình trạng bệnh nhân
2. Loại phẫu thuật
3. Độ dài cuộc phẫu thuật
4. Yếu tố nguy cơ khác

Modified from Mangram AJ, Horan TC, Pearson ML, et al. Guideline for prevention of surgical site infection, 1999. Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. Infect Control Hosp Epidemiol. 1999;20:250-278; quiz 279-280.

CHỈ ĐỊNH KHÁNG SINH DỰ PHÒNG PHẪU THUẬT

Yếu tố thuộc về bệnh nhân

TABLE 318-2 Selected Factors Associated with an Increased Risk for Surgical Site Infection

Patient Factors

Diabetes mellitus/perioperative hyperglycemia

Concurrent tobacco use

Remote infection at time of surgery

Obesity

Low preoperative serum albumin

Malnutrition

Concurrent steroid use

Prolonged preoperative stay*

Prior site irradiation

Colonization with *Staphylococcus aureus*

Modified from Mangram AJ, Horan TC, Pearson ML, et al. Guideline for prevention of surgical site infection, 1999. Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. Infect Control Hosp Epidemiol. 1999;20:250-278; quiz 279-280.

CHỈ ĐỊNH KHÁNG SINH DỰ PHÒNG PHẪU THUẬT

Khám và đánh giá bệnh nhân trước mổ (hội chẩn): điểm ASA đánh giá toàn trạng bệnh nhân

TABLE 127-4 American Society of Anesthesiologists Physical Status Classification

Class	Description
1	Normal healthy patient
2	Mild systemic disease
3	Severe systemic disease that is not incapacitating
4	Incapacitating systemic disease that is a constant threat to life
5	Not expected to survive 24 hours with or without operation

Data from Owens WD, Felts JA, Spitznagel EL: ASA physical status classifications: A study of consistency of ratings. Anesthesiology 1978;49:239–243.

CHỈ ĐỊNH KHÁNG SINH DỰ PHÒNG PHẪU THUẬT

Yếu tố thuộc về loại phẫu thuật

TABLE 318-1 Classification of Operative Wounds by Level of Bacterial Contamination

Class I: Clean Wound

An uninfected operative wound in which no inflammation is encountered, and the respiratory, alimentary, genital, or uninfected urinary tract is not entered. In addition, clean wounds are primarily closed and, if necessary, drained with closed drainage. Operative incisional wounds that follow nonpenetrating (blunt) trauma should be included in this category if they meet the criteria.

Class II: Clean-Contaminated Wound

An operative wound in which the respiratory, alimentary, genital, or urinary tracts are entered under controlled conditions and without unusual contamination. Specifically, operations involving the biliary tract, appendix, vagina, and oropharynx are included in this category, provided no evidence of infection or major break in technique is encountered.

Class III: Contaminated Wound

Open, fresh, accidental wounds. In addition, operations with major breaks in sterile technique (e.g., open cardiac massage) or gross spillage from the gastrointestinal tract, and incisions in which acute, nonpurulent inflammation is encountered are included in this category.

Class IV: Dirty-Infected Wound

Old traumatic wounds with retained devitalized tissue and those that involve existing clinical infection or perforated viscera. This definition suggests that the organisms causing postoperative infection were present in the operative field before the operation.

Modified from Mangram AJ, Horan TC, Pearson ML, et al. Guideline for prevention of surgical site infection, 1999. Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. Infect Control Hosp Epidemiol. 1999;20:250-278; quiz 279-280.

KHÁNG SINH DỰ PHÒNG TRONG PT TIẾT NIỆU

Phân loại thủ thuật nội soi Tiết niệu chẩn đoán và điều trị

Mức độ nhiễm	Khuẩn niệu	Thủ thuật chẩn đoán	TURBT và TURP	URS PNL	SWL	KSDP
Sạch (I)	Không	Soi bàng quang XN niệu động học	Đốt bướu bàng quang nhỏ	Nội soi niệu quản chẩn đoán (đơn giản) Không tiền sử NKĐTN	Sỏi thận hoặc sỏi niệu quản đơn giản	Không
Sạch nhiễm (II)	Không	Sinh thiết tuyến tiền liệt xuyên tầng sinh môn	TURBT với bướu lớn TURP	Sỏi không phức tạp (không bế tắc, không đặt stent, sỏi không khảm) Có tiền sử NKĐTN	Sỏi thận hoặc niệu quản đơn giản, bế tắc mức độ vừa và/hoặc có tiền sử NKĐTN	1 liều trước (uống) hoặc trong (tiêm TM) phẫu thuật

Nguồn: PGS Nguyễn Phúc Cẩm Hoàng, BV Bình dân, TP Hồ Chí Minh

KHÁNG SINH DỰ PHÒNG TRONG PT TIẾT NIỆU

Phân loại thủ thuật nội soi Tiết niệu chẩn đoán và điều trị

Mức độ nhiễm	Khuẩn niệu	Thủ thuật chẩn đoán	TURBT và TURP	URS PNL	SWL	KSDP
Nhiễm (III)	Có	Sinh thiết TTL xuyên tầng sinh môn có tiền sử NKĐTN / xuyên trực tràng	TURBT với bướu hoại tử Khuẩn niệu TURP người đang mang ống thông tiểu hoặc có khuẩn niệu	Sỏi phức tạp (bể tắc mức độ vừa, sỏi khảm)	Sỏi phức tạp Có bể tắc Có thông mở thận ra da / thông JJ	Kiểm soát khuẩn niệu trước PT (3-5 ngày) 1 liều KS lúc phẫu thuật Xem xét dùng KS kéo dài
Nhiễm khuẩn / Bẩn (IV)	Có	Sinh thiết TTL ở người mang thông tiểu / nhiễm khuẩn tiết niệu	Dấu hiệu LS của nhiễm khuẩn tiết niệu Dẫn lưu nếu cần thiết TUR-BT, TUR-P cấp cứu			KS điều trị dựa vào độ nhạy cảm của VK

Nguồn: PGS Nguyễn Phúc Cẩm Hoàng, BV Bình dân, TP Hồ Chí Minh

KHÁNG SINH DỰ PHÒNG TRONG PT TIẾT NIỆU

Phân loại PT Tiết niệu liên quan đến các mức độ nhiễm khuẩn vết mổ

Mức độ nhiễm khuẩn của vùng phẫu thuật	Mô tả	Phẫu thuật mở hoặc NSOB	KSDP
Sạch (I)	Vùng mổ không bị nhiễm Không đi vào đường niệu-sinh dục Không có bằng chứng viêm Kỹ thuật mổ không gây phá vỡ cấu trúc	Cắt thận đơn giản Phẫu thuật bìu chương trình Thắt ống dẫn tinh Phẫu thuật dẫn tĩnh mạch tinh	Không
Sạch nhiễm (IIA)	Đi vào đường niệu sinh dục mà không có hoặc có ít trào nước tiểu ra ngoài Không làm đứt ống dẫn tiểu Kỹ thuật mổ không gây phá vỡ cấu trúc	Tạo hình khúc nối bể thận – niệu quản Cắt một phần thận có bướu Cắt tuyến tiền liệt tận gốc Phẫu thuật bàng quang, cắt một phần bàng quang	1 liều trước (uống) hoặc trong (tiêm tĩnh mạch) phẫu thuật
Sạch nhiễm (liên quan đến ruột) (IIB)	Đi vào đường tiêu hóa mà không hoặc rất ít trào dịch tiêu hóa Kỹ thuật mổ không gây phá vỡ cấu trúc	Chuyển lưu nước tiểu (ruột non) Bàng quang thay thế trực vị, ống hồi tràng	1 liều trước (u) hoặc trong (tiêm TM) phẫu thuật

Nguồn: PGS Nguyễn Phúc Cẩm Hoàng, BV Bình dân, TP Hồ Chí Minh

KHÁNG SINH DỰ PHÒNG TRONG PT TIẾT NIỆU

Phân loại PT Tiết niệu liên quan đến các mức độ nhiễm khuẩn vết mổ

Mức độ nhiễm khuẩn của vùng phẫu thuật	Mô tả	Phẫu thuật mở hoặc NSOB	KSDP
Nhiễm (III)	Đi vào đường niệu-sinh dục và/hoặc ống tiêu hóa, làm trào dịch tiêu hóa, mô viêm Có khuẩn niệu Kỹ thuật mổ gây phá vỡ cấu trúc nhiều Các vết thương hở mới	Chuyển lưu nước tiểu (ruột già) Trào dịch tiêu hóa (từ ruột non và ruột già) Bệnh ống tiêu hóa đồng thời Phẫu thuật chấn thương	Kiểm soát khuẩn niệu trước mổ 1 liều KS lúc phẫu thuật Xem xét dùng KS kéo dài
Bẩn (IV)	Có nhiễm khuẩn trước Thủng tạng Vết thương do chấn thương cũ	Dẫn lưu apxe. PT chấn thương bẩn lớn.	Điều trị theo tính nhạy của VK

Nguồn: PGS Nguyễn Phúc Cẩm Hoàng, BV Bình dân, TP Hồ Chí Minh

CHỈ ĐỊNH KHÁNG SINH DỰ PHÒNG PHẪU THUẬT

Yếu tố thuộc về độ dài của cuộc mổ

Procedure Category	Number of Operations	Percentiles (Minutes)		
		25th	50th	75th
Coronary artery bypass graft	7,553	190	240	293
Cardiac surgery	1,042	134	204	285
Other cardiovascular system	1,032	38	62	110
Thoracic surgery	1,191	67	105	160
Other respiratory system	170	25	50	86
Appendectomy	1,569	32	49	70
Bile duct, liver, or pancreatic surgery	210	105	149	224
Cholecystectomy	4,508	50	73	110
Colon surgery	2,285	84	125	180
Gastric surgery	802	55	95	152
Small bowel surgery	533	80	125	199
Laparotomy	2,630	45	75	113
Other digestive system	638	58	94	150
Limb amputation	1,292	31	55	85
Spinal fusion	5,657	65	100	150
Open reduction of fracture	4,419	50	82	130
Joint prosthesis	5,696	82	123	165
Other musculoskeletal system	5,552	40	75	123
Cesarean section	7,171	35	45	57
Abdominal hysterectomy	4,002	70	90	120
Vaginal hysterectomy	847	59	83	118
Other obstetrical procedures	27	20	35	60
Nephrectomy	321	99	137	188

Phẫu thuật được coi là dài nếu độ dài cuộc mổ > tứ phân vị 75% độ dài của phẫu thuật đó

CHỈ ĐỊNH KHÁNG SINH DỰ PHÒNG PHẪU THUẬT

Khám và đánh giá bệnh nhân trước mổ (hội chẩn): điểm nguy cơ NNIS

Risk factor	Score ascribed	
	0	1
Physical condition of patient according to the ASA classification	<3	=3
Class of contamination of surgical wound according to the NRC classification	Clean or potentially contaminated	Contaminated or infected
Length of surgery (in terms of the 75 percentile for the procedure)	≤75	>75

CHỈ ĐỊNH KHÁNG SINH DỰ PHÒNG PHẪU THUẬT

Khám và đánh giá bệnh nhân trước mổ (hội chẩn): điểm nguy cơ SENIC

Risk factors	Exact coefficient	Score	<i>p</i>
Surgery longer than 2 h	1.04	1	<0.0001
Contaminated/infected surgery	1.04	1	<0.0001
Abdominal surgery	1.12	1	<0.0001
More than 3 discharge diagnoses	0.86	1	<0.0001

Haley R.W., Culver D.H., Morgan W.M., et al. Identifying patients at high risk of surgical wound infection. A simple multivariate index of patient susceptibility and wound contamination. Am J Epidemiol **1985**;121:206-15.

CHỈ ĐỊNH KHÁNG SINH DỰ PHÒNG PHẪU THUẬT

Mối liên quan giữa điểm NNIS và tỷ lệ NKVM

TABLE 127-3 Surgical Site Infection Incidence (%) Stratified by NRC Wound Classification and SENIC Risk Factors

No. of SENIC Risk Factors	Clean	Clean–Contaminated	Contaminated	Dirty
0	1.1	0.6	N/A	N/A
1	3.9	2.8	4.5	6.7
2	8.4	8.4	8.3	10.9
3	15.8	17.7	11.0	18.8
4	N/A	N/A	23.9	27.4

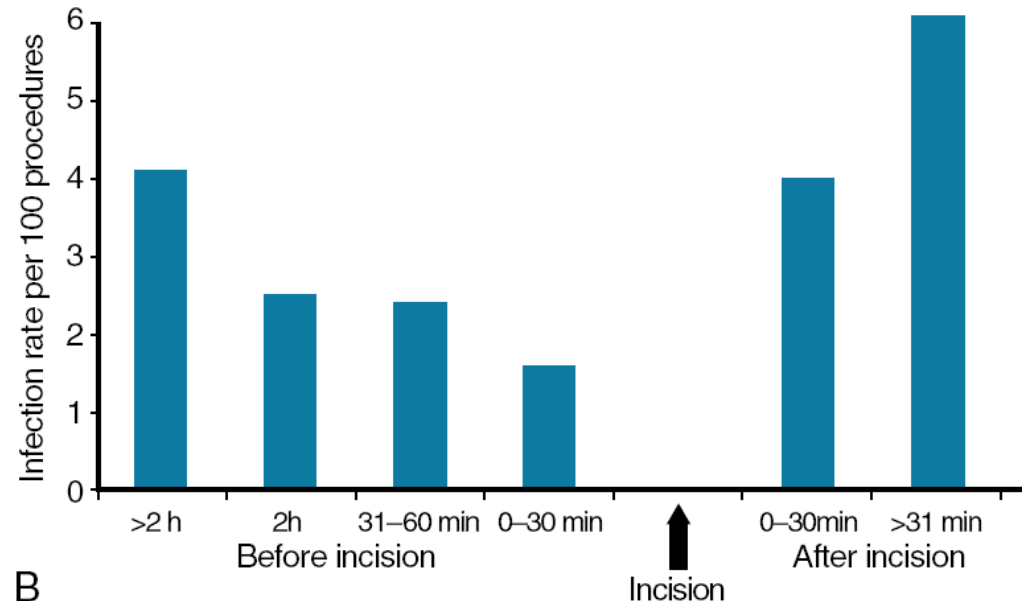
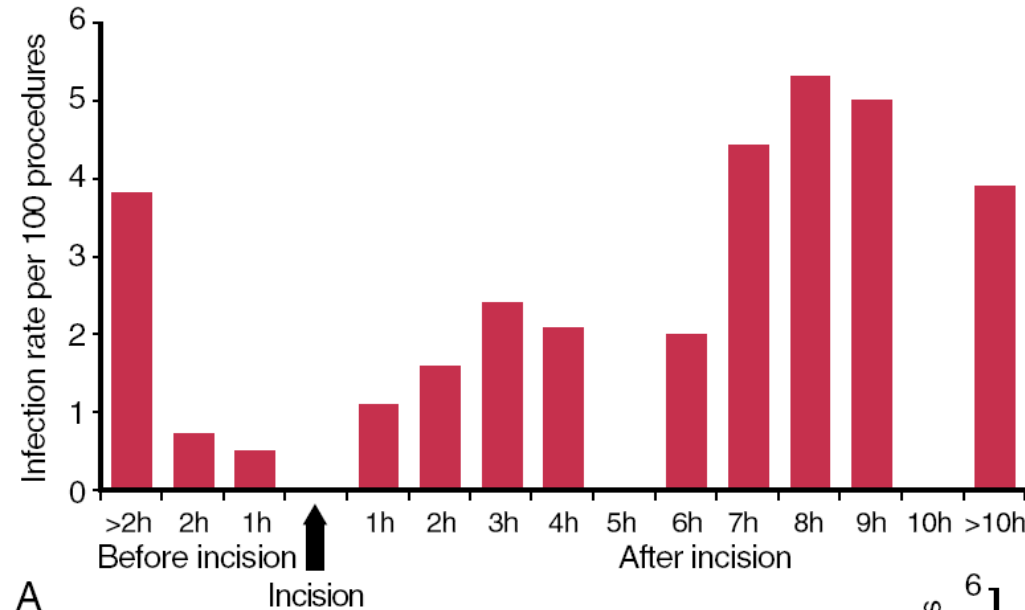
Gaynes RP, Culver DH, Horan TC, et al. Surgical site infection (SSI) rates in the United States, 1992–1998: The national nosocomial infections surveillance system basic SSI risk index. Clin Infect Dis 2001;33(Suppl 2):S69–S77. Copyright The University of Chicago Press.

CHỈ ĐỊNH KHÁNG SINH DỰ PHÒNG PHẪU THUẬT

Loại PT	Hướng dẫn ASHP/SIGN/NICE/ Australia	HD sử dụng kháng sinh của Bộ y tế
Sạch	Không dùng KSDP trừ nguy cơ cao/ biến chứng	Kháng sinh dự phòng
Sạch– Nhiễm	KS dự phòng	KS dự phòng
Nhiễm	KS dự phòng	KS điều trị + dự phòng
Bẩn	KS điều trị + dự phòng	KS điều trị + dự phòng

SỬ DỤNG KHÁNG SINH DỰ PHÒNG PHẪU THUẬT

1. Thời điểm sử dụng kháng sinh dự phòng

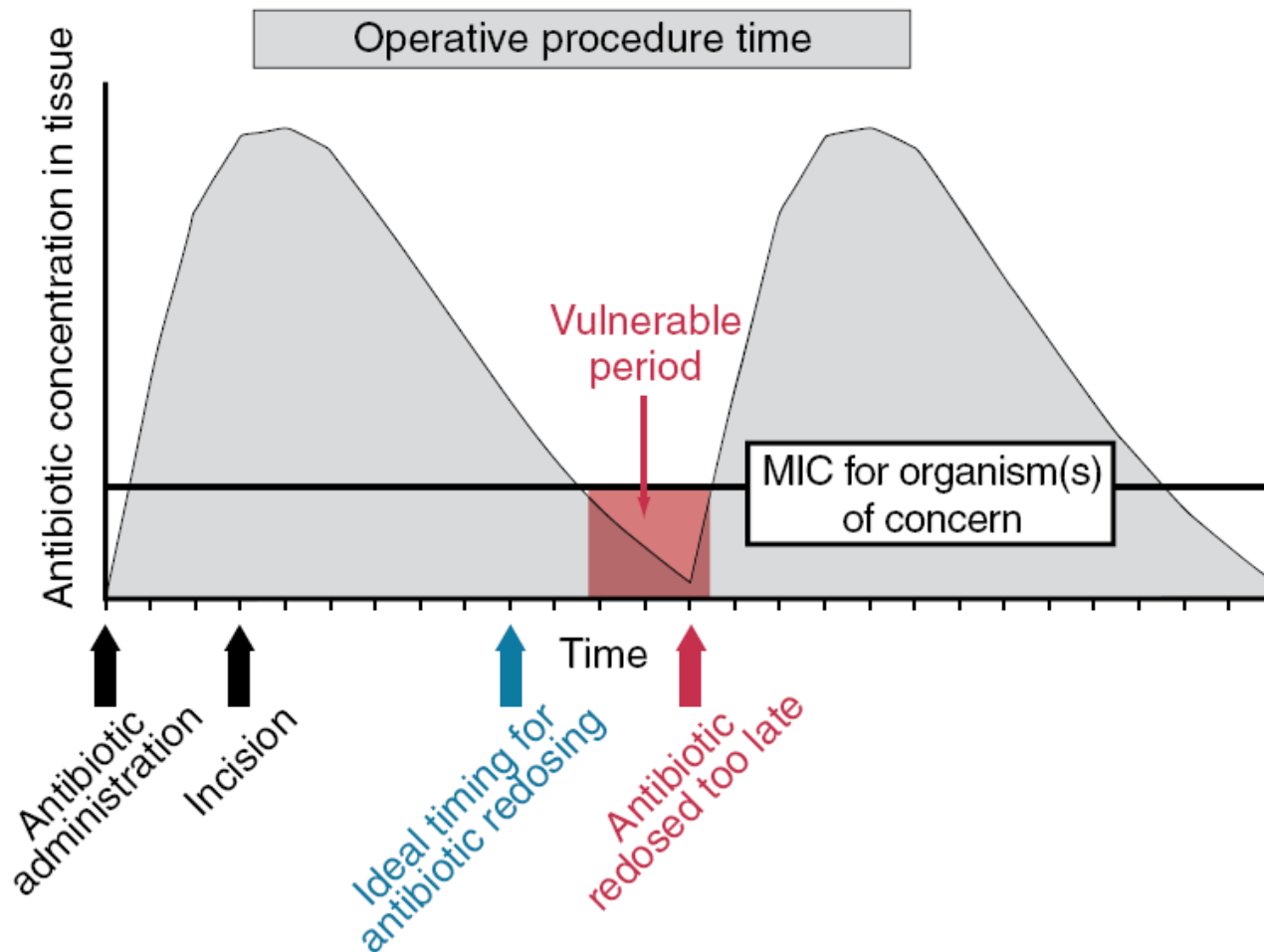


Thời điểm sử dụng kháng sinh dự phòng và tỷ lệ nhiễm trùng

A: 2847 bệnh nhân mổ phìên (Classen DC. NEJM 1992, 326: 282-186)

B: 3656 bệnh nhân phẫu thuật tim, khớp và phụ khoa. (Stenberg JP. Arch. Surg. 2009)

KHÁNG SINH DỰ PHÒNG TRONG PHẪU THUẬT



Mục tiêu: nồng độ kháng sinh tại tổ chức vượt qua MIC của vi khuẩn tại thời điểm rạch da và trong suốt thời gian phẫu thuật.

SỬ DỤNG KHÁNG SINH DỰ PHÒNG PHẪU THUẬT

1. Thời điểm sử dụng kháng sinh dự phòng

Meta-Analysis of Observational Studies in Epidemiology

Medicine®

OPEN

Timing of preoperative antibiotic prophylaxis in 54,552 patients and the risk of surgical site infection

A systematic review and meta-analysis

Stijn Willem de Jonge, MD^a, Sarah L. Gans, MD, PhD^a, Jasper J. Atema, MD, PhD^a, Joseph S. Solomkin, MD^b, Patchen E. Dellinger, MD^c, Marja A. Boermeester, MD, PhD^{a,*}

Medicine (2017) 96:29(e6903)

Received: 19 December 2016 / Received in final form: 18 April 2017 / Accepted: 19 April 2017

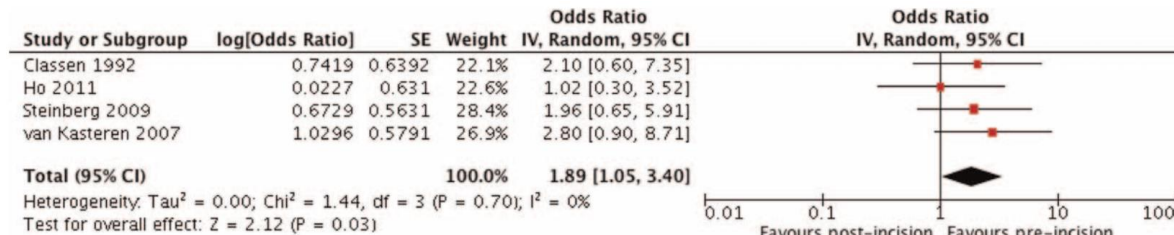
<http://dx.doi.org/10.1097/MD.0000000000006903>

Fourteen papers with 54,552 patients were included in this review. In a quantitative analysis, there was no significant difference when SAP was administered 120–60 minutes prior to incision compared to administration 60–0 minutes prior to incision. Studies investigating different timing intervals within the last 60 minutes time frame reported contradictory results. The risk of SSI almost doubled when SAP was administered after first incision (OR:1.89; 95%CI:[1.05–3.40]) and was 5 times higher when administered more than 120 minutes prior to incision (OR5.26; 95%CI:[3.29–8.39]).

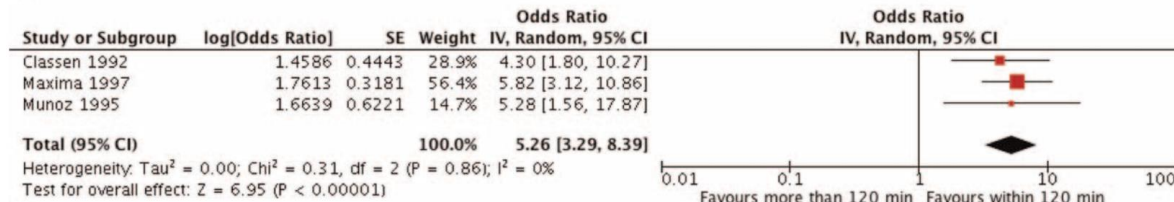
Administration of antibiotic prophylaxis more than 120 minutes before incision or after incision is associated a higher risk of surgical site infections than administration less than 120 minutes before incision. Within this 120-minute time frame prior to incision, no differential effects could be identified. The broadly accepted recommendation to administer prophylaxis within a 60-minute time frame prior to incision could not be substantiated.

SỬ DỤNG KHÁNG SINH DỰ PHÒNG PHẪU THUẬT

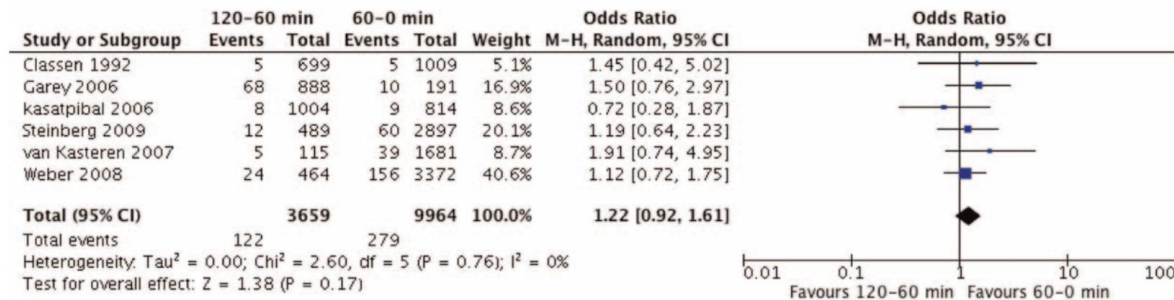
1. Thời điểm sử dụng kháng sinh dự phòng



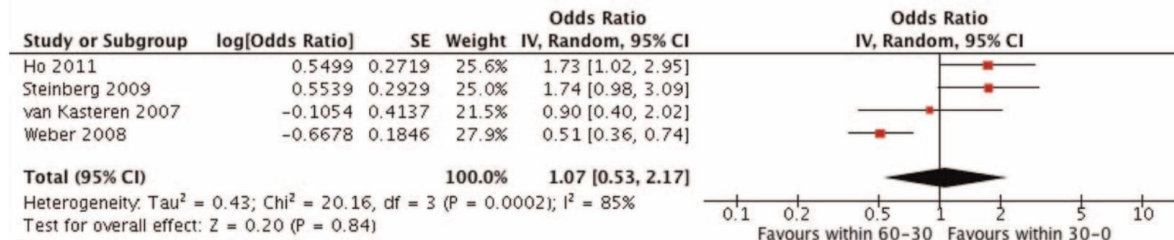
A



B



C



D

SỬ DỤNG KHÁNG SINH DỰ PHÒNG PHẪU THUẬT

1. Thời điểm sử dụng kháng sinh dự phòng: từ các hướng dẫn điều trị

Guidelines (date issued)	Recommendations on SAP and the related time of administration
SHEA/IDSA (2014) (8)	Administer only when indicated, within 1 hour before incision with superior efficiency between 0 and 30 minutes prior to incision compared with administration between 30 and 60 minutes.
NICE (2013) (11).	Single dose of antibiotic intravenously on starting anaesthesia. Prophylaxis should be given earlier for operations in which a tourniquet is used, that is, <i>after</i> rather than before tourniquet inflation.
ASHSP (2013) (4)	Administration of the first dose of the antimicrobial beginning within 60 minutes before surgical incision is recommended. Administration of vancomycin and fluoroquinolones should begin within 120 minutes before surgical incision because of the prolonged infusion times required for these drugs.
The Royal College of Physicians of Ireland (2012) (9)	At induction (within 60 minutes prior to incision surgery). If a <i>tourniquet</i> is to be applied, a 15-minute period is required between the end of antibiotic administration and tourniquet application. Single dose, except if blood loss (>1.5 L in adults or 25 mL/kg in children) and prolonged surgical procedures (4 hours).
USA Institute of Health Improvement: surgical site infection (2012) (12)	Within 60 minutes prior to incision. Discontinue within 24 hours (48 hours for cardiac patients).
Health Protection Scotland bundle (2013) (10)	Within 60 minutes prior to incision. Follow SIGN104 guideline.
UK High impact intervention care bundle (2011) (13)	Appropriate antibiotics administered within 60 minutes prior to incision and only repeated if there is excessive blood loss, a prolonged surgical procedure or during prosthetic surgery.

SỬ DỤNG KHÁNG SINH DỰ PHÒNG PHẪU THUẬT

1. Thời điểm sử dụng kháng sinh dự phòng

GLOBAL GUIDELINES
FOR THE PREVENTION OF
SURGICAL SITE INFECTION



Recommendations

The panel recommends the administration of SAP prior to the surgical incision when indicated (depending on the type of operation).

(Strong recommendation, low quality of evidence)

The panel recommends the administration of SAP within 120 minutes before incision, while considering the half-life of the antibiotic.

(Strong recommendation, moderate quality of evidence)

SỬ DỤNG KHÁNG SINH DỰ PHÒNG PHẪU THUẬT

2. Lựa chọn kháng sinh dự phòng có phổ tác dụng bao trùm VK gây NKVM

<i>Operation</i>	<i>Likely Pathogens*</i>
Placement of all grafts, prostheses, or implants	<i>Staphylococcus aureus</i> , CoNS
Cardiac	<i>S. aureus</i> , CoNS
Neurosurgery	<i>S. aureus</i> , CoNS
Breast	<i>S. aureus</i> , CoNS, streptococci
Ophthalmic	<i>S. aureus</i> , CoNS, streptococci, GNR
Orthopedic	<i>S. aureus</i> , CoNS, streptococci, GNR
Noncardiac thoracic	<i>S. aureus</i> , CoNS, <i>Streptococcus pneumoniae</i> , GNR
Vascular	<i>S. aureus</i> , CoNS
Appendectomy	GNR, anaerobes
Biliary tract	GNR, anaerobes
Colorectal	GNR, anaerobes
Gastroduodenal	GNR, streptococci, oropharyngeal anaerobes
Head and neck (with incision through oropharyngeal mucosa)	<i>S. aureus</i> , streptococci, oropharyngeal anaerobes
Obstetric and gynecologic	GNR, enterococci, group B streptococci, anaerobes
Urologic	GNR

Guideline for prevention of surgical site infection. Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. Infect. Control Hosp. Epidemiol. 1999, 20: 250-278.

SỬ DỤNG KHÁNG SINH DỰ PHÒNG PHẪU THUẬT

2. Lựa chọn KSDP có phổ tác dụng bao trùm VK gây NKVM

SURGICAL INFECTIONS
Volume 14, Number 1, 2013
Mary Ann Liebert, Inc.
DOI: 10.1089/sur.2013.9999

***Surgical Infection
Society Guidelines***

Clinical Practice Guidelines for Antimicrobial Prophylaxis in Surgery

Dale W. Bratzler,¹ E. Patchen Dellinger,² Keith M. Olsen,³ Trish M. Perl,⁴ Paul G. Auwaerter,⁵
Maureen K. Bolon,⁶ Douglas N. Fish,⁷ Lena M. Napolitano,⁸ Robert G. Sawyer,⁹ Douglas Slain,¹⁰
James P. Steinberg,¹¹ and Robert A. Weinstein¹²

THESE GUIDELINES WERE developed jointly by the American Society of Health-System Pharmacists (ASHP), the Infectious Diseases Society of America (IDSA), the Surgical Infection Society (SIS), and the Society for Healthcare Epidemiology of America (SHEA). This work represents an update

KSDP TRONG PHẪU THUẬT: LỰA CHỌN

Type of Procedure	Recommended Agents ^{a,b}	Alternative Agents in Pts With β -Lactam Allergy	Strength of Evidence ^c
Cardiac			
Coronary artery bypass	Cefazolin, cefuroxime	Clindamycin, ^d vancomycin ^d	A
Cardiac device insertion procedures (e.g., pacemaker implantation)	Cefazolin, cefuroxime	Clindamycin, vancomycin	A
Ventricular assist devices	Cefazolin, cefuroxime	Clindamycin, vancomycin	C
Thoracic			
Noncardiac procedures, including lobectomy, pneumonectomy, lung resection, and thoracotomy	Cefazolin, ampicillin–sulbactam	Clindamycin, ^d vancomycin ^d	A
Video-assisted thoracoscopic surgery	Cefazolin, ampicillin–sulbactam	Clindamycin, ^d vancomycin ^d	C
Gastroduodenal ^e			
Procedures involving entry into lumen of gastrointestinal tract (bariatric, pancreaticoduodenectomy ^f)	Cefazolin	Clindamycin or vancomycin + aminoglycoside ^g or aztreonam or fluoroquinolone ^{h,j}	A
Procedures without entry into gastrointestinal tract (antireflux, highly selective vagotomy) for high-risk patients	Cefazolin	Clindamycin or vancomycin + aminoglycoside ^g or aztreonam or fluoroquinolone ^{h,j}	A
Biliary tract			
Open procedure	Cefazolin, cefoxitin, cefotetan, ceftriaxone, ^k ampicillin–sulbactam ^h	Clindamycin or vancomycin + aminoglycoside ^g or aztreonam or fluoroquinolone ^{h,j} Metronidazole + aminoglycoside ^g or fluoroquinolone ^{h,j}	A
Laparoscopic procedure			
Elective, low-risk ^l	None	None	A
Elective, high-risk ^l	Cefazolin, cefoxitin, cefotetan, ceftriaxone, ^k ampicillin–sulbactam ^h	Clindamycin or vancomycin + aminoglycoside ^g or aztreonam or fluoroquinolone ^{h,j} Metronidazole + aminoglycoside ^g or fluoroquinolone ^{h,j}	A
Appendectomy for uncomplicated appendicitis	Cefoxitin, cefotetan, cefazolin + metronidazole	Clindamycin + aminoglycoside ^g or aztreonam or fluoroquinolone ^{h,j} Metronidazole + aminoglycoside ^g or fluoroquinolone ^{h,j}	A
Small intestine			
Nonobstructed	Cefazolin	Clindamycin + aminoglycoside ^g or aztreonam or fluoroquinolone ^{h,j}	C

KSDP TRONG PHẪU THUẬT: LỰA CHỌN

Type of Procedure	Recommended Agents ^{a,b}	Alternative Agents in Pts With β -Lactam Allergy	Strength of Evidence ^c
Obstructed	Cefazolin + metronidazole, cefoxitin, cefotetan	Metronidazole + aminoglycoside ^g or fluoroquinolone ^{h,j}	C
Hernia repair (hernioplasty and herniorrhaphy)	Cefazolin	Clindamycin, vancomycin	A
Colorectal ^m	Cefazolin + metronidazole, cefoxitin, cefotetan, ampicillin–sulbactam, ^h ceftriaxone + metronidazole, ⁿ ertapenem	Clindamycin + aminoglycoside ^g or aztreonam or fluoroquinolone ^{h,j} , metronidazole + aminoglycoside ^g or fluoroquinolone ^{h,j}	A
Head and neck			
Clean	None	None	B
Clean with placement of prosthesis (excludes tympanostomy tubes)	Cefazolin, cefuroxime	Clindamycin ^d	C
Clean-contaminated cancer surgery	Cefazolin + metronidazole, cefuroxime + metronidazole, ampicillin–sulbactam	Clindamycin ^d	A
Other clean-contaminated procedures with the exception of tonsillectomy and functional endoscopic sinus procedures	Cefazolin + metronidazole, cefuroxime + metronidazole, ampicillin–sulbactam	Clindamycin ^d	B
Neurosurgery			
Elective craniotomy and cerebrospinal fluid-shunting procedures	Cefazolin	Clindamycin, ^d vancomycin ^d	A
Implantation of intrathecal pumps	Cefazolin	Clindamycin, ^d vancomycin ^d	C
Cesarean delivery	Cefazolin	Clindamycin + aminoglycoside ^g	A
Hysterectomy (vaginal or abdominal)	Cefazolin, cefotetan, cefoxitin, ampicillin–sulbactam ^h	Clindamycin or vancomycin + aminoglycoside ^g or aztreonam or fluoroquinolone ^{h,j} Metronidazole + aminoglycoside ^g or fluoroquinolone ^{h,j}	A
Urologic			
Lower tract instrumentation with risk factors for infection (includes transrectal prostate biopsy)	Fluoroquinolone, ^{h,j} trimethoprim–sulfamethoxazole, cefazolin	Aminoglycoside ^g with or without clindamycin	A
Clean without entry into urinary tract	Cefazolin (the addition of a single dose of an aminoglycoside may be recommended for placement of prosthetic material [e.g., penile prosthesis])	Clindamycin, ^d vancomycin ^d	A
Involving implanted prosthesis	Cefazolin $\pm$ aminoglycoside, cefazolin $\pm$ aztreonam, ampicillin–sulbactam	Clindamycin $\pm$ aminoglycoside or aztreonam, vancomycin $\pm$ aminoglycoside or aztreonam	A
Clean with entry into urinary tract	Cefazolin (the addition of a single dose of an aminoglycoside may be recommended for placement of prosthetic material [e.g., penile prosthesis])	Fluoroquinolone, ^{h,j} aminoglycoside ^g with or without clindamycin	A
Clean-contaminated	Cefazolin + metronidazole, cefoxitin	Fluoroquinolone, ^{h,j} aminoglycoside ^g + metronidazole or clindamycin	A

SỬ DỤNG KHÁNG SINH DỰ PHÒNG TRONG THỰC HÀNH

Các BS chọn kháng sinh gì

Table 3. Proportion of Patients Who Received a Prophylactic Antimicrobial

Type of Operation	No. of Patients Who Received Appropriate Antimicrobial No. of Patients Undergoing Operation†
All	30 866/33 229
Cardiac	7517/7843
Vascular	2886/3140
Hip or knee arthroplasty	14 605/14 996
Colon	3683/4855
Hysterectomy	2175/2395

Table 4. Most Commonly Prescribed Agents for Patients Who Received Any Antimicrobial or Combination of Antimicrobials Consistent With Surgical Antimicrobial Prophylaxis Guidelines*

Antimicrobial	No. (%)
Cardiac	7517 (100)
Cefazolin sodium	5270 (70.1)
Cefuroxime sodium	1751 (23.3)
Vancomycin hydrochloride†	1709 (22.7)
Gentamicin sulfate‡	299 (4.0)
Levofloxacin‡	149 (2.0)
Vascular	2886 (100)
Cefazolin	2570 (89.1)
Vancomycin†	257 (8.9)
Cefuroxime	176 (6.1)
Bacitracin‡	83 (2.9)
Clindamycin	69 (2.4)
Hip or knee arthroplasty	14 605 (100)
Cefazolin	13 491 (92.4)
Vancomycin†	946 (6.5)
Gentamicin‡	822 (5.6)
Tobramycin sodium‡	720 (4.9)
Clindamycin phosphate	377 (2.6)
Colon	3683 (100)
Cefotetan disodium	1944 (52.8)
Cefoxitin sodium	1131 (30.7)
Neomycin sulfate and erythromycin base	868 (23.6)
Metronidazole hydrochloride	435 (11.8)
Cefazolin	339 (9.2)
Hysterectomy	2175 (100)
Cefazolin	1369 (62.9)
Cefotetan	609 (28.0)
Cefoxitin	281 (12.9)
Gentamicin	74 (3.4)
Metronidazole	48 (2.2)

SỬ DỤNG KHÁNG SINH DỰ PHÒNG PHẪU THUẬT

2. Lựa chọn KSDP có phổ tác dụng bao trùm VK gây NKVM

Gia tăng đề kháng của các chủng vi khuẩn phân lập từ vết mổ: liệu có làm thay đổi lựa chọn kháng sinh dự phòng?

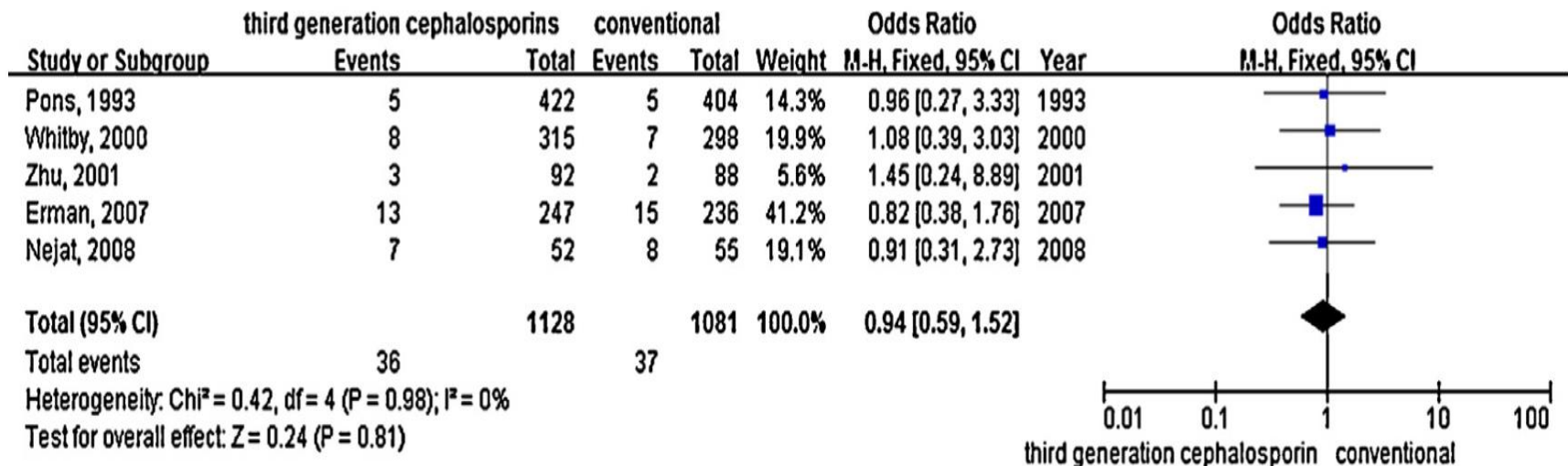
PATHOGEN	NO. OF ISOLATES TESTED	PERCENT OF ISOLATES RESISTANT
<i>Staphylococcus aureus</i>		
Resistant to oxacillin/methicillin (MRSA)	6304	43.7%
<i>Enterococcus faecium</i>		
Resistant to vancomycin (VRE)	509	62.3%
<i>Escherichia coli</i>		
Extended-spectrum cephalosporin resistant	1627	10.9%
Carbapenem resistant	1330	2.0%
Multidrug resistant	1390	1.6%
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>		
Extended-spectrum cephalosporin resistant	1097	10.2%
Fluoroquinolone resistant	1111	16.9%
Carbapenem resistant	872	11.0%
Multidrug resistant	1053	5.3%
<i>Enterobacter spp.</i>		
Extended-spectrum cephalosporin resistant	816	27.7%
Carbapenem resistant	594	2.4%
Multidrug resistant	648	1.7%
<i>Klebsiella spp.</i>		
Extended-spectrum cephalosporin resistant	710	13.2%
Carbapenem resistant	582	7.9%
Multidrug resistant	621	6.8%
<i>Acinetobacter spp.</i>		
Carbapenem resistant	102	37.3%
Multidrug resistant	114	43.9%

Modified from Sievert DM, Ricks P, Edwards JR, et al. Antimicrobial-resistant pathogens associated with healthcare-associated infections: summary of data reported to the National Healthcare Safety Network at the Centers for Disease Control and Prevention, 2009-2010. Infect Control Hosp Epidemiol. 2013;34: 1-14.

MRSA, methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*; VRE, vancomycin-resistant enterococci.

SỬ DỤNG KHÁNG SINH DỰ PHÒNG PHẪU THUẬT

2. Lựa chọn KSDP: cephalosporin thế hệ 3?



Phân tích gộp kết quả 5 TNLS ngẫu nhiên, đối chứng (2209 bệnh nhân). Không có sự vượt trội hơn về nguy cơ SSI ở nhóm dự phòng bằng C3G so với các phác đồ KSDP quy ước

SỬ DỤNG KHÁNG SINH DỰ PHÒNG PHẪU THUẬT

2. Lựa chọn KSDP: có nên sàng lọc ESBL trước phẫu thuật

GLOBAL GUIDELINES
FOR THE PREVENTION OF
SURGICAL SITE INFECTION

4.3 Screening for extended-spectrum beta-lactamase colonization and the impact on surgical antibiotic prophylaxis

Recommendation

The panel decided not to formulate a recommendation due to the lack of evidence.

Rationale for the recommendation

The literature search did not identify any relevant studies comparing the tailored modification of SAP for the prevention of SSI in areas with a high prevalence of extended spectrum beta-lactamase (ESBL)-producing Enterobacteriaceae (including patients with rectal colonization of ESBL) to no modification of standard antibiotic prophylaxis. Furthermore, no studies comparing routine screening for ESBL (irrespective of ESBL prevalence prior to surgery) with no screening that could inform a recommendation for this question were identified.

SỬ DỤNG KHÁNG SINH DỰ PHÒNG PHẪU THUẬT

2. Lựa chọn KSDP: carbapenem?

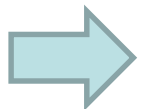
N Engl J Med 2006;355:2640-51.

ORIGINAL ARTICLE

Ertapenem versus Cefotetan Prophylaxis in Elective Colorectal Surgery

Kamal M.F. Itani, M.D., Samuel E. Wilson, M.D., Samir S. Awad, M.D.,
Erin H. Jensen, M.S., Tyler S. Finn, B.A., and Murray A. Abramson, M.D., M.P.H.

- TNLS ngẫu nhiên, đối chứng trên 1002 BN.
- Tỷ lệ SSI: 17,1% nhóm KSDP ertapenem vs 26,2% nhóm cefotetan
- Tăng nguy cơ nhiễm khuẩn do *Clostridium difficile* ở nhóm ertapenem (1,7% vs 0,6%)

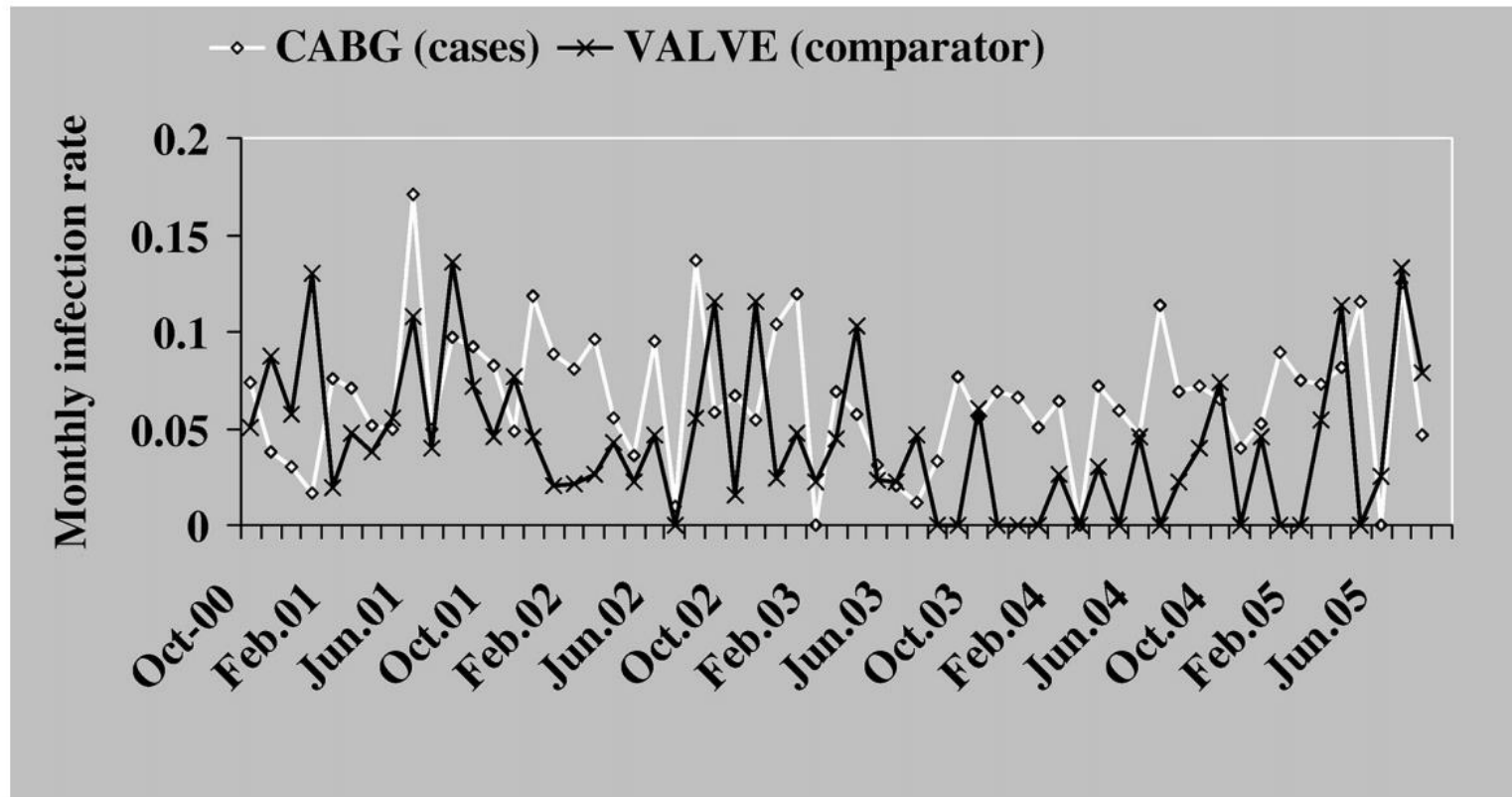


Chưa đưa chính thức ertapenem vào phác đồ khuyến cáo KSDP

Liu W et al. Clin. Neurol. Neurosurg 2014; 116: 13-19.

SỬ DỤNG KHÁNG SINH DỰ PHÒNG PHẪU THUẬT

2. Lựa chọn KSDP: vancomycin?



Tần suất NKVM sau phẫu thuật tim ở 1 bệnh viện có tỷ lệ MRSA cao: phân tích chuỗi thời gian giai đoạn 2000-2005. Từ tháng 10/2002, vancomycin được thay thế cho cefuroxime trong phẫu thuật bắc cầu nối chủ vành. Bệnh nhân phẫu thuật thay van tim được sử dụng vancomycin dự phòng.

SỬ DỤNG KHÁNG SINH DỰ PHÒNG PHẪU THUẬT

2. Lựa chọn KSDP: vancomycin?

SURGICAL INFECTIONS
Volume 11, Number 5, 2010
© Mary Ann Liebert, Inc.
DOI: 10.1089/sur.2009.055

Glycopeptide vs. Non-Glycopeptide Antibiotics for Prophylaxis of Surgical Site Infections: A Systematic Review

Duncan Chambers,¹ Gillian Worthy,^{1,*} Lindsey Myers,¹ Helen Weatherly,² Rachel Elliott,^{3,†} Neil Hawkins,²
Mark Sculpher,² and Alison Eastwood¹

Conclusions: This systematic review did not find any evidence to support the use of glycopeptides in preference to other antibiotics for the prevention of MRSA infections and SSIs. The limitations of the evidence make it difficult to identify a threshold at which a switch from non-glycopeptide to glycopeptide prophylaxis should be recommended. Given the difficulties of addressing this issue through randomized trials, further research should focus on hospital infection control policies, MRSA screening, and the isolation and treatment of anyone infected with MRSA prior to surgery.

SỬ DỤNG KHÁNG SINH DỰ PHÒNG PHẪU THUẬT

2. Lựa chọn KSDP: vancomycin?

Glycopeptides Versus β -Lactams for the Prevention of Surgical Site Infections in Cardiovascular and Orthopedic Surgery

A Meta-Analysis

Anas Saleh, MD, Ashish Khanna, MD,† Kevin M. Chagin, MS,‡ Alison K. Klika, MS,* Douglas Johnston, MD,§ and Wael K. Barsoum, MD**

(Ann Surg 2015;261:72–80)

- 14 TNLS với 8952 bệnh nhân
- Glycopeptid vs beta-lactam: **giảm nguy cơ** NKVM do tụ cầu kháng thuốc: 48% (RR = 0,52, CI95%: 0,29-0,93, p=0,03), nguy cơ SSI do *Enterococcus* 64% (RR = 0,36, CI95% 0,16-0,80, p=0,01) nhưng làm **tăng nguy cơ** NK hô hấp 54% (p=1,54, CI95%: 1,19-2,01, p < 0,01)
- Beta-lactam vượt trội hơn trong NKVM ngực bề mặt hoặc sâu, NKVM do tụ cầu nhạy cảm

SỬ DỤNG KHÁNG SINH DỰ PHÒNG PHẪU THUẬT

2. Lựa chọn KSDP: vancomycin?

Original Investigation

Association of a Bundled Intervention With Surgical Site Infections Among Patients Undergoing Cardiac, Hip, or Knee Surgery

JAMA. 2015;313(21):2162-2171. doi:10.1001/jama.2015.5387

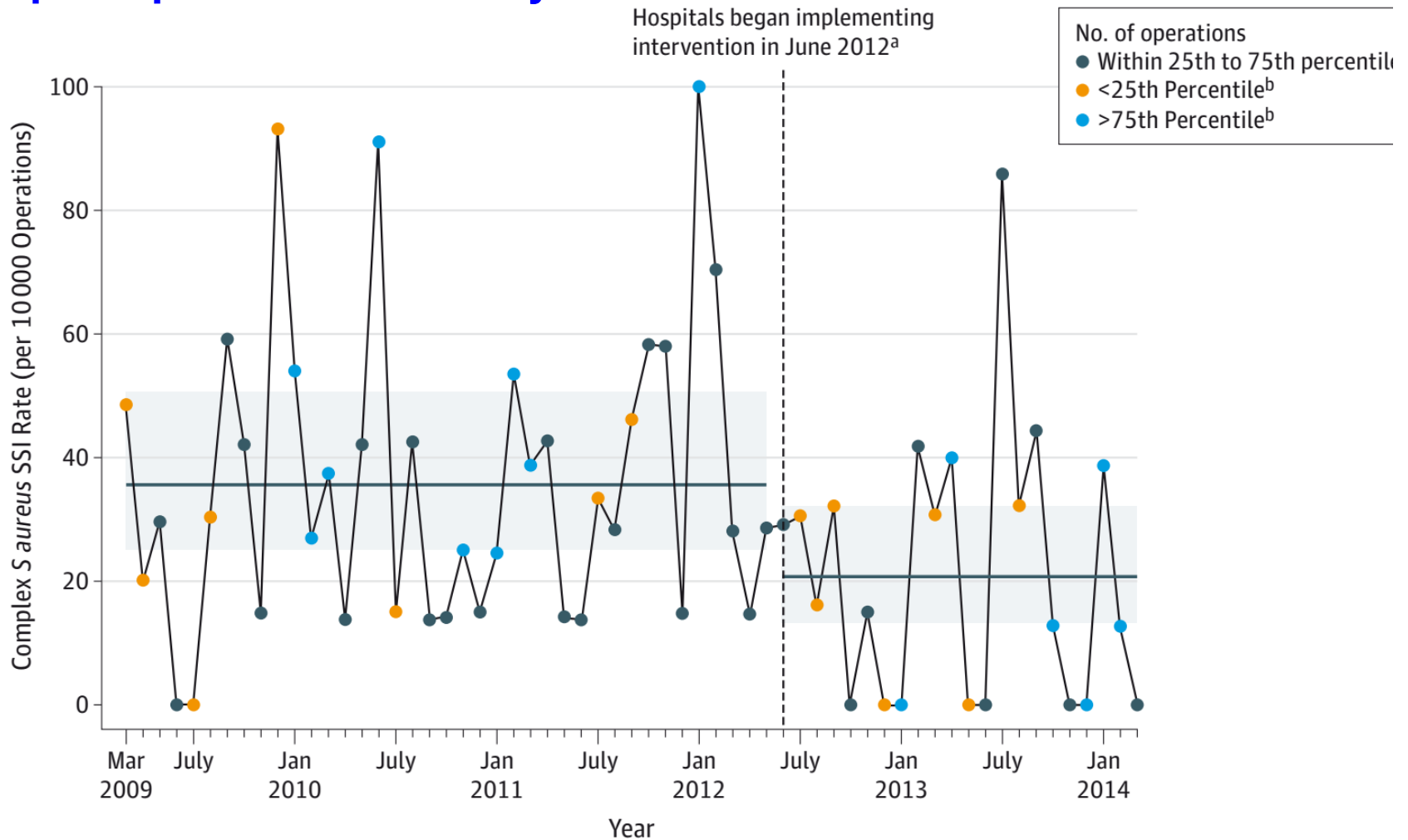
Marin L. Schweizer, PhD; Hsiu-Yin Chiang, MS, PhD; Edward Septimus, MD; Julia Moody, MS; Barbara Braun, PhD; Joanne Hafner, RN, MS; Melissa A. Ward, MS; Jason Hickok, MBA, RN; Eli N. Perencevich, MD, MS; Daniel J. Diekema, MD; Cheryl L. Richards, MJ, LPN, LMT; Joseph E. Cavanaugh, PhD; Jonathan B. Perlin, MD, PhD; Loreen A. Herwaldt, MD

Gói dự phòng:

- Tầm soát mang mầm MRSA/MSSA qua phết mũi
- Mupirocin xịt mũi 2 lần/ngày x 5 ngày + tắm hàng ngày x 5 ngày bằng xà phòng chứa chlorhexidin gluconat (CHG) trước PT.
- Mang mầm MRSA: dự phòng vanco+cefuroxim/cefazolin, BN khác dự phòng cefuroxim/cefazolin
- BN không mang mầm tụ cầu được tắm CHG tối hôm trước và sáng hôm PT.
- BN không có kết quả tầm soát được xử trí như MRSA (+)

SỬ DỤNG KHÁNG SINH DỰ PHÒNG PHẪU THUẬT

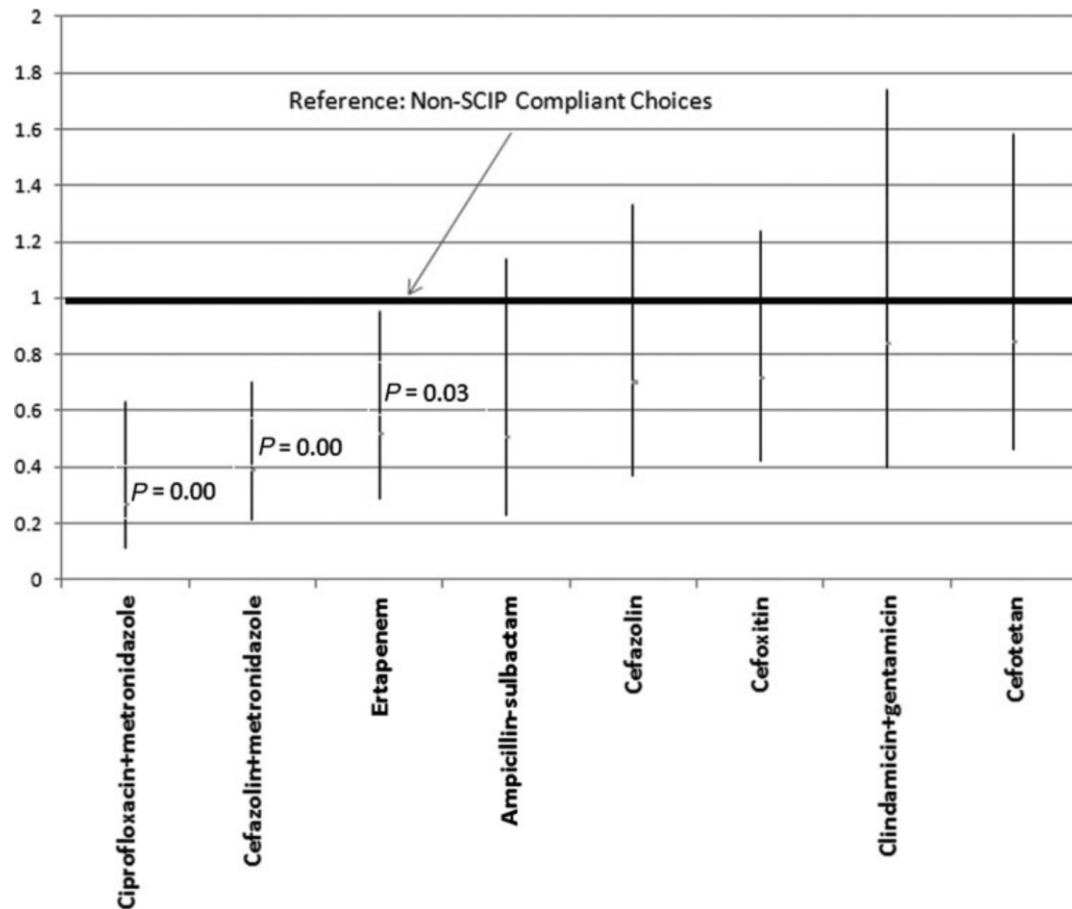
2. Lựa chọn KSDP: vancomycin?



Tỷ lệ mang MRSA điều tra dịch tễ tại miền Bắc Việt nam: **7,9%** (80/1066).
Tuổi trẻ, kinh tế khá giả là yếu tố nguy cơ (Nguyen KV Trans R Soc Trop
Med Hyg 2014; 108: 783-790)

SỬ DỤNG KHÁNG SINH DỰ PHÒNG PHẪU THUẬT

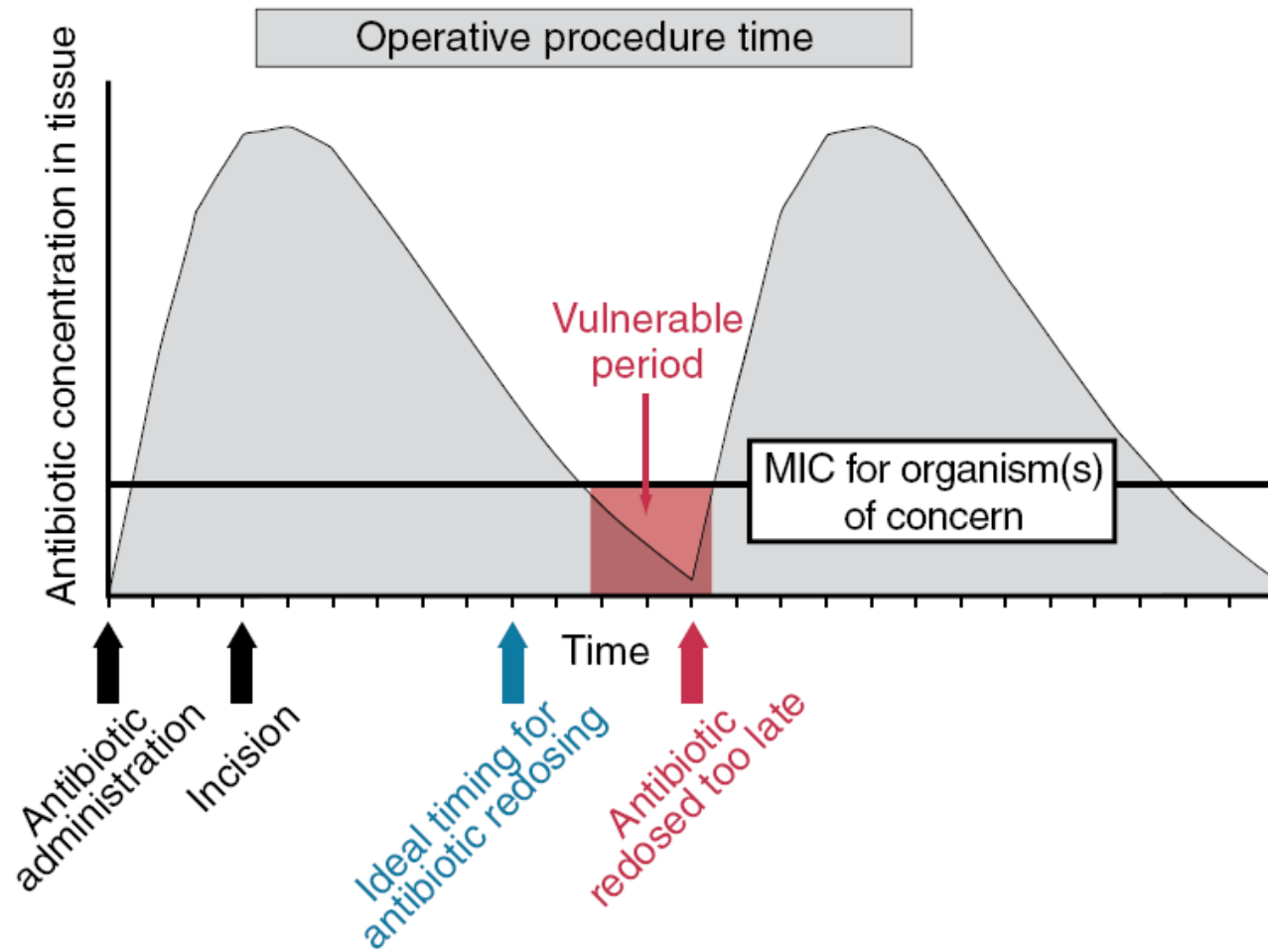
2. Lựa chọn KSDP: cefoxitin/clindamycin không đủ để dự phòng kỵ khí



Cohort hồi cứu trên 4331 bệnh nhân được phẫu thuật ĐTT trong chương trình Michigan Surgical Quality Collaborative (MSQC): nguy cơ NKVM liên quan đến lựa chọn KSDP có hiệu chỉnh với các yếu tố liên quan đến bệnh nhân, phẫu thuật, KSDP uống

SỬ DỤNG KHÁNG SINH DỰ PHÒNG PHẪU THUẬT

3. Liều kháng sinh dự phòng



Mục tiêu: nồng độ kháng sinh tại tổ chức vượt qua MIC của vi khuẩn tại thời điểm rạch da và trong suốt thời gian phẫu thuật.

SỬ DỤNG KHÁNG SINH DỰ PHÒNG PHẪU THUẬT

3. Liều kháng sinh dự phòng

ANTIMICROBIAL	RECOMMENDED DOSE FOR ADULTS	RECOMMENDED REDOSING INTERVAL (FROM INITIATION OF PREOPERATIVE DOSE) (hr)
Intravenous Agents		
Ampicillin-sulbactam	3 g (ampicillin 2 g/ sulbactam 1 g)	2
Ampicillin	2 g	2
Aztreonam	2 g	4
Cefazolin	2 g; 3 g for persons with weight ≥ 120 kg	4
Cefotaxime	1 g	3
Cefoxitin	2 g	2
Cefotetan	2 g	6
Ceftriaxone	2 g	NA
Ciprofloxacin	400 mg	NA
Clindamycin	900 mg	6
Ertapenem	1 g	NA
Fluconazole	400 mg	NA
Gentamicin	5 mg/kg	NA
Levofloxacin	500 mg	NA
Metronidazole	500 mg	NA
Moxifloxacin	400 mg	NA
Piperacillin-tazobactam	3.375 g	2
Vancomycin	15 mg/kg	NA

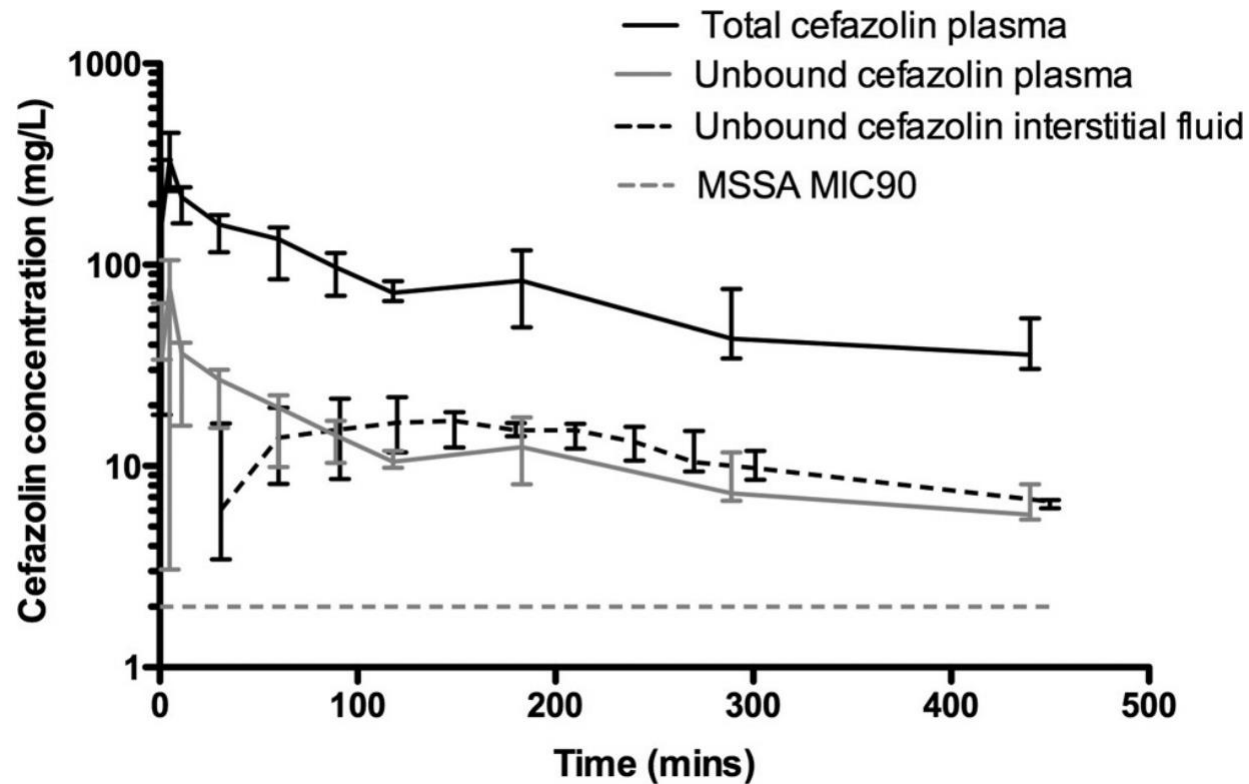
Modified from Bratzler DW, Dellinger EP, Olsen KM, et al. Clinical practice guidelines for antimicrobial prophylaxis in surgery. Am J Health Syst Pharm. 2013;70:195-283.

Liều và số lần dùng beta-lactam trong kháng sinh dự phòng phẫu thuật cho trẻ em

Gastrointestinal			
Gastroduodenal Enteric gram-negative bacilli, respiratory tract gram-positive cocci	Cefazolin	30 mg/kg	4
Biliary Procedure, Open Enteric gram-negative bacilli, enterococci, <i>Clostridia</i>	Cefazolin, OR	30 mg/kg	4
	Cefoxitin	40 mg/kg	2
Appendectomy, non-perforated	Cefoxitin, OR	40 mg/kg	2
	Cefazolin and metronidazole	30 mg/kg cefazolin and 10 mg/kg metronidazole	4 for cefazolin 8 for metronidazole
Complicated appendicitis or other ruptured viscus Enteric gram-negative bacilli, enterococci, anaerobes. May require additional therapy for treatment of infection.	Cefoxitin, OR	40 mg/kg	2
	Cefazolin and metronidazole, OR	30 mg/kg cefazolin and 10 mg/kg metronidazole	4 for cefazolin 8 for metronidazole
	Meropenem, OR	20 mg/kg	4
	Imipenem, OR	20 mg/kg	4
	Ertapenem	30 mg/kg	8

SỬ DỤNG KHÁNG SINH DỰ PHÒNG PHẪU THUẬT

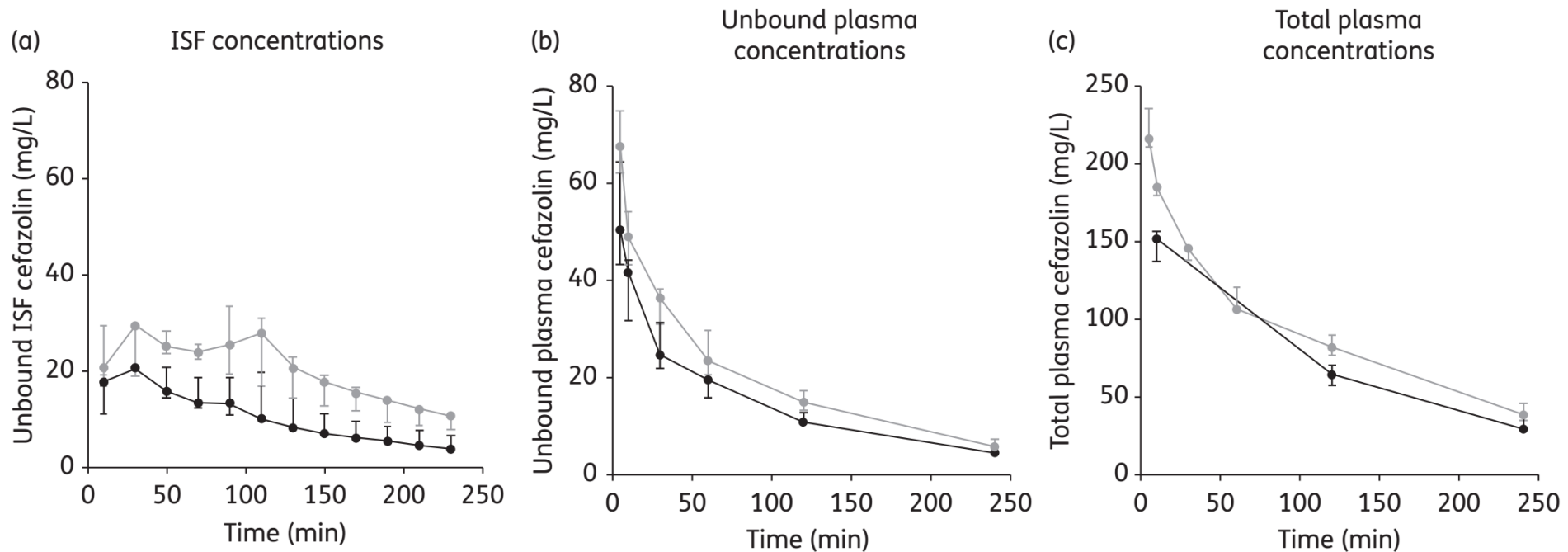
3. Liều kháng sinh dự phòng



Nồng độ cefazolin trong huyết thanh và trong dịch gian bào mô cơ sau liều 2g IV 30 phút trước rạch da trong PT ổ bụng

SỬ DỤNG KHÁNG SINH DỰ PHÒNG PHẪU THUẬT

3. Liệu kháng sinh dự phòng: bệnh nhân thừa cân



Nồng độ cefazolin trong huyết thanh, dịch gian bào mô cơ ở BN béo phì (BMI=47±6) so với không béo phì (BMI=28±3) sau liều 2 g IV trước trong PT

KHUYẾN CÁO SỬ DỤNG KHÁNG SINH DỰ PHÒNG

4. Thời gian dùng kháng sinh dự phòng

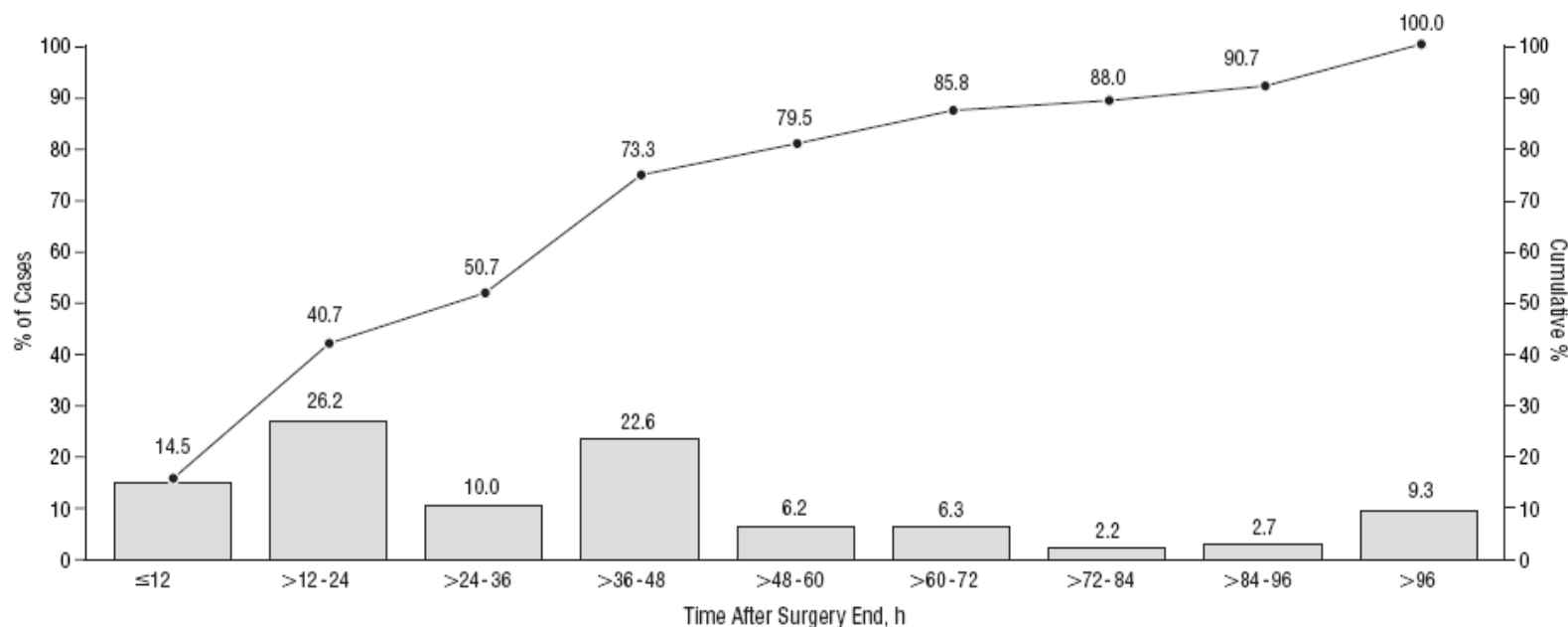
- Kháng sinh sử dụng sau khi khâu không cần thiết.
- Trong nhiều trường hợp hiệu quả dùng liều lặp lại không vượt trội hơn dùng đơn liều kháng sinh
- Sử dụng kéo dài kháng sinh làm gia tăng các chủng vi khuẩn kháng thuốc
- Khuyến cáo dùng kháng sinh dự phòng trong vòng 24 h sau kết thúc phẫu thuật với các phẫu thuật sạch, sạch/nhiễm, trên BN không có dấu hiệu NK trước phẫu thuật

SỬ DỤNG KHÁNG SINH DỰ PHÒNG TRONG THỰC HÀNH

Thời gian sử dụng kháng sinh dự phòng

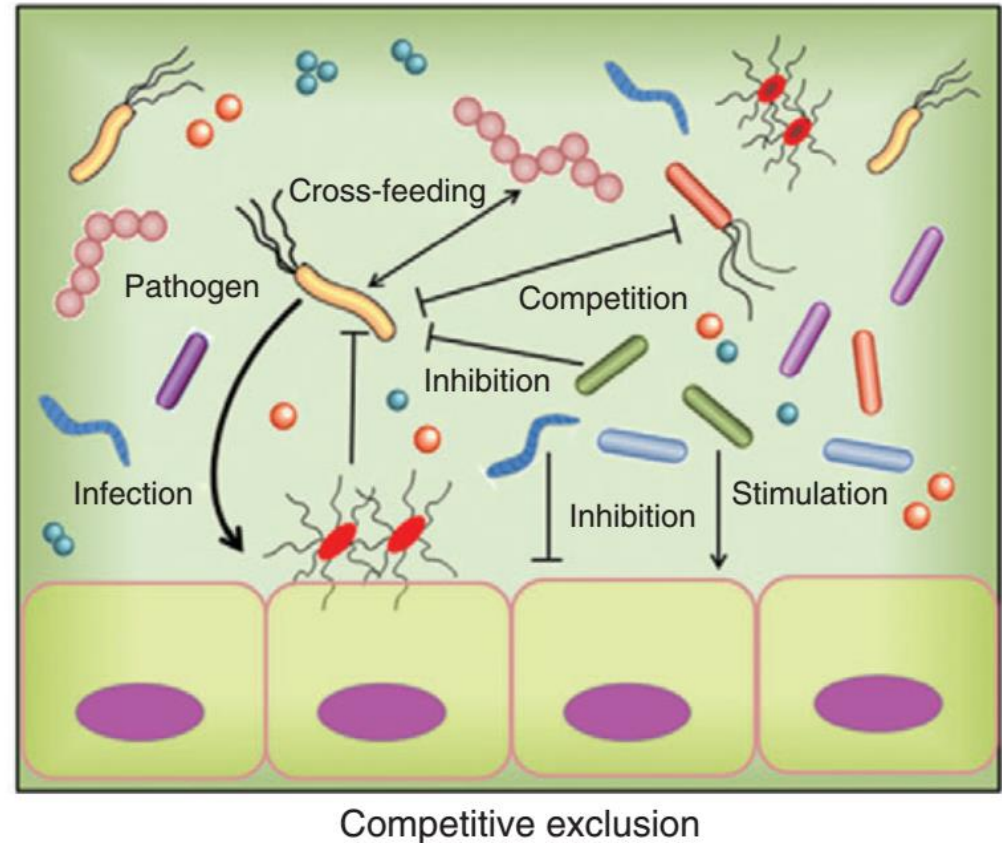
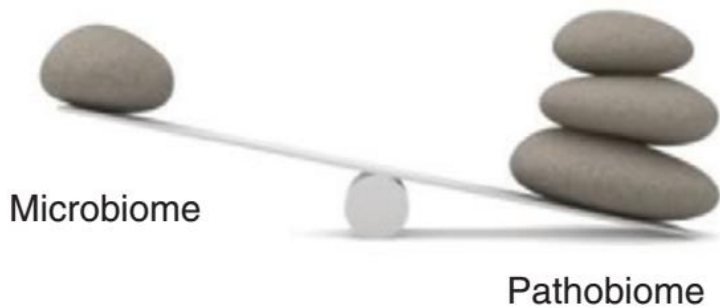
Table 5. Proportion of Patients Whose Antimicrobial Prophylaxis Was Discontinued Within 24 Hours of the End of Surgery*

Type of Operation	No. of Patients With Discontinued Antimicrobial Prophylaxis Within 24 h/No. of Patients Undergoing Operation†	Unweighted % (95% CI)	Weighted % (95% CI)‡	Median Time to Discontinuation, h
All	13 266/32 603	40.7 (40.2-41.2)	40.7 (40.2-41.2)	40.4
Cardiac	2621/7635	34.3 (33.3-35.4)	34.4 (33.4-35.5)	40.9
Vascular	1305/2913	44.8 (43.0-46.6)	45.2 (43.4-47.0)	42.7
Hip or knee arthroplasty	5295/14 575	36.3 (35.5-37.1)	36.7 (35.9-37.4)	39.0
Colon	2013/4911	41.0 (39.6-42.4)	40.8 (39.5-42.2)	57.0
Hysterectomy	2032/2569	79.1 (77.5-80.7)	77.9 (76.3-79.5)	21.4



KHUYẾN CÁO SỬ DỤNG KHÁNG SINH DỰ PHÒNG

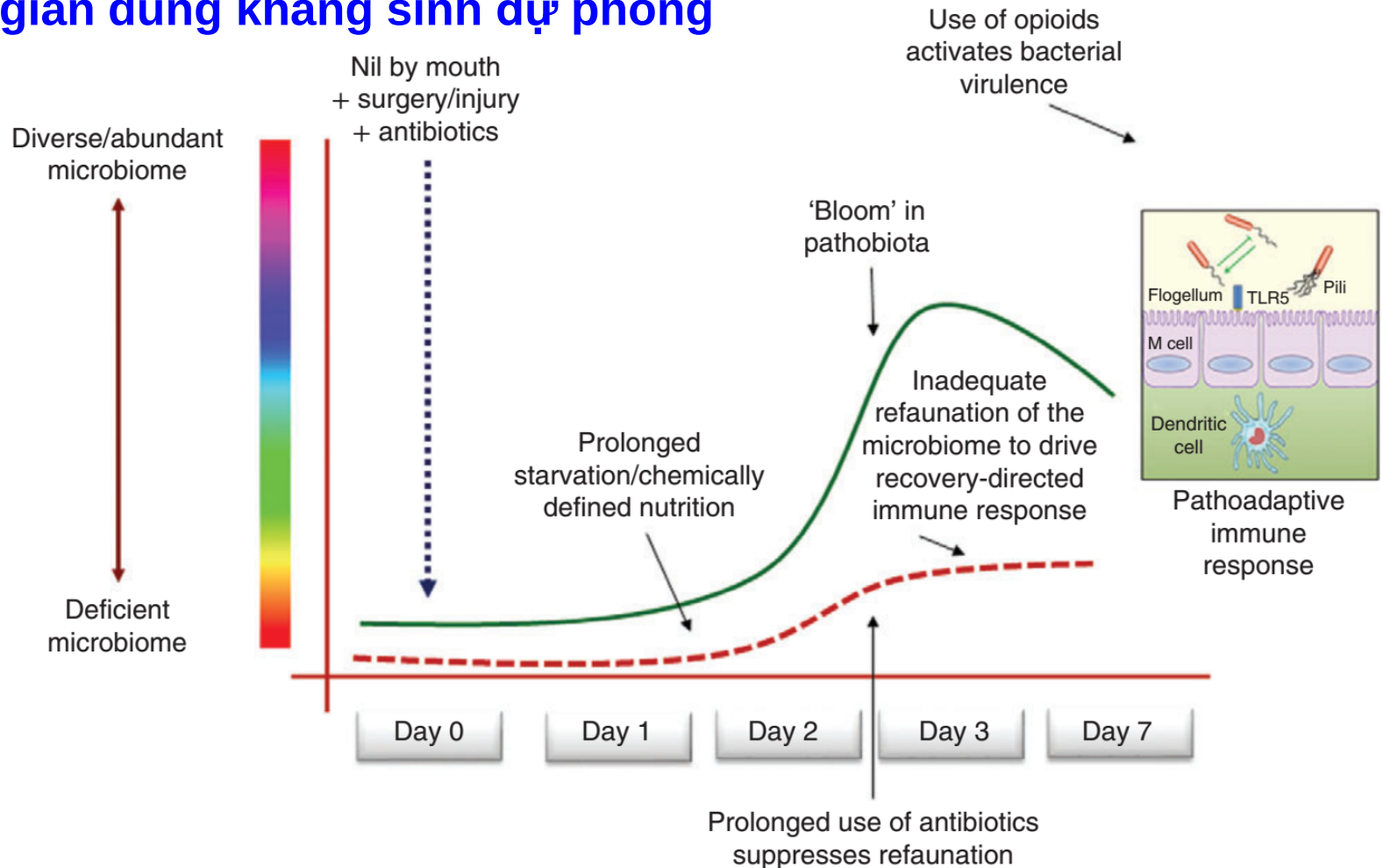
4. Thời gian dùng kháng sinh dự phòng



Tương tác giữa microbiome và pathobiome trong phẫu thuật

KHUYẾN CÁO SỬ DỤNG KHÁNG SINH DỰ PHÒNG

4. Thời gian dùng kháng sinh dự phòng



Tương tác vật chủ - microbiome trong phẫu thuật: ảnh hưởng bất lợi của tổn thương do phẫu thuật, nhịn ăn, kháng sinh, opioid đến stress và khả năng phục hồi đáp ứng miễn dịch của vi hệ đường ruột

KHUYẾN CÁO SỬ DỤNG KHÁNG SINH DỰ PHÒNG

4. Thời gian dùng kháng sinh dự phòng

Online Submissions: <http://www.wjgnet.com/esps/wjg@wjgnet.com>
doi:10.3748/wjg.v19.i13.2104

World J Gastroenterol 2013 April 7; 19(13): 2104-2109
ISSN 1007-9327 (print) ISSN 2219-2840 (online)
© 2013 Baishideng. All rights reserved.

META-ANALYSIS

Extended antimicrobial prophylaxis after gastric cancer surgery: A systematic review and meta-analysis

Chun-Dong Zhang, Yong-Ji Zeng, Zhen Li, Jing Chen, Hong-Wu Li, Jia-Kui Zhang, Dong-Qiu Dai

- 4 TNLS ngẫu nhiên, có đối chứng, 1095 bệnh nhân PT cắt dạ dày
- Không có sự khác biệt về tỷ lệ biến chứng chung, tỷ lệ NKVM, NK mô/khoang, tỷ lệ rò và tử vong giữa nhóm dùng KSDP kéo dài so với nhóm dùng KSDP trong mổ.
- Ngoại trừ nguy cơ NK xa thấp hơn ở nhóm KSDP kéo dài (RR = 0,54, CI95%: 0,34-0,86, p=0,01)

SỬ DỤNG KHÁNG SINH DỰ PHÒNG PHẪU THUẬT

4. Thời gian dùng kháng sinh dự phòng

- Sử dụng kéo dài kháng sinh làm gia tăng các chủng vi khuẩn kháng thuốc

RR = 1,43 (CI95%: 1,07-1,92) trong PT bắc cầu nối chủ-vành

Class	Association with <i>C. difficile</i> Infection
Clindamycin	Very common
Ampicillin	Very common
Amoxicillin	Very common
Cephalosporins	Very common
Fluoroquinolones	Very common
Other penicillins	Somewhat common
Sulfonamides	Somewhat common
Trimethoprim	Somewhat common
Trimethoprim–sulfamethoxazole	Somewhat common
Macrolides	Somewhat common
Aminoglycosides	Uncommon
Bacitracin	Uncommon
Metronidazole	Uncommon
Teicoplanin	Uncommon
Rifampin	Uncommon
Chloramphenicol	Uncommon
Tetracyclines	Uncommon
Carbapenems	Uncommon
Daptomycin	Uncommon
Tigecycline	Uncommon

Leffler DA, Lamont JT. NEJM 2015; 372: 1539-1548.
Poeran J et al. J. Thorac Cardiovasc. Surg 2015.

Liên quan nhóm kháng sinh và nguy cơ nhiễm khuẩn do *Clostridium difficile*

SỬ DỤNG KHÁNG SINH DỰ PHÒNG PHẪU THUẬT

4. Thời gian dùng kháng sinh dự phòng

Parameter		OR	95% CI	P-value
Non-recommended Antibiotic Use		6.7	2.9, 15.5	<0.01
Comorbidity Severity				
	Level 1	0.88	0.30, 2.6	0.82
	Level 2	3.8	1.1, 13.9	0.04
	Level 3	4.0	1.4, 11.7	0.01
Antibiotics given 6 months prior		19.1	8.0, 45.7	<0.01
Surgery Type				
	Colorectal	1.4	0.4, 4.7	0.55
	Orthopedic	3.4	1.1, 10.0	0.03
	Vascular, cardiac, thoracic	1.1	0.44, 2.9	0.81
	Neurosurgery	1.2	0.2, 6.4	0.87
	Abdominal, pelvic	Ref	...	...

Ref: reference group.

Sử dụng kháng sinh dài hơn khuyến cáo (> 24 h) là yếu tố nguy cơ độc lập tăng NK do *Clostridium difficile*: nghiên cứu bệnh (68) - chứng (220)

SỬ DỤNG KHÁNG SINH DỰ PHÒNG PHẪU THUẬT

4. Thời gian dùng kháng sinh dự phòng: từ hướng dẫn điều trị

Guidelines (date issued)	Recommendations on SAP duration
SHEA/IDSA (2014) (17)	Stop agent within 24 hours after the procedure for all procedures.
American Society of Health-System Pharmacists (1)	Discontinue antibiotic prophylaxis within 24 hours after surgery.
NICE (2008) (19)	Consider giving a single dose of antibiotic prophylaxis intravenously on starting anaesthesia.
The Royal College of Physicians of Ireland (2012) (21)	With the exception of a small number of surgical indications (see below), the duration of surgical prophylaxis should be a single dose. Duration of prophylaxis involving more than a single dose, but not for more than 24 hours: open reduction and internal fixation of compound mandibular fractures, orthognathic surgery, complex septorhinoplasty (including grafts), head and neck surgery. Duration for more than 24 hours, but not for more than 48 hours: open heart surgery.
USA Institute for Healthcare Improvement: surgical site infection (2012) (18)	Discontinue antibiotic prophylaxis within 24 hours and 48 hours for cardiac patients.
SIGN: Antibiotic prophylaxis in surgery (2014) (20)	A single dose of antibiotic with a long enough half-life to achieve activity throughout the operation is recommended. Up to 24 hours of antibiotic prophylaxis should be considered for arthroplasty.
UK High impact intervention bundle (2011) (22)	Appropriate antibiotics were administered within 60 minutes prior to incision and only repeated if there was excessive blood loss, a prolonged operation or during prosthetic surgery.

SAP: surgical antibiotic prophylaxis; SHEA: Society for Healthcare Epidemiology of America; IDSA: Infectious Diseases Society of America; NICE: National Institute for Health and Care Excellence; SIGN: Scottish Intercollegiate Guidelines Network.

SỬ DỤNG KHÁNG SINH DỰ PHÒNG PHẪU THUẬT

4. Thời gian dùng kháng sinh dự phòng: từ hướng dẫn điều trị

GLOBAL GUIDELINES
FOR THE PREVENTION OF
SURGICAL SITE INFECTION



Recommendation

The panel recommends against the prolongation of SAP administration after completion of the operation for the purpose of preventing SSI.

(Strong recommendation/moderate quality of evidence)

SỬ DỤNG KHÁNG SINH DỰ PHÒNG PHẪU THUẬT

4. Thời gian dùng kháng sinh dự phòng: có nên tiếp tục đến khi rút dẫn lưu

GLOBAL GUIDELINES
FOR THE PREVENTION OF
SURGICAL SITE INFECTION

Recommendations

1. The panel suggests that perioperative antibiotic prophylaxis should not be continued to the presence of a wound drain for the purpose of preventing SSI.
(Conditional recommendation, low quality of evidence)
2. The panel suggests removing the wound drain when clinically indicated. No evidence was found to recommend an optimal timing of wound drain removal for the purpose of preventing SSI.
(Conditional recommendation, very low quality of evidence)

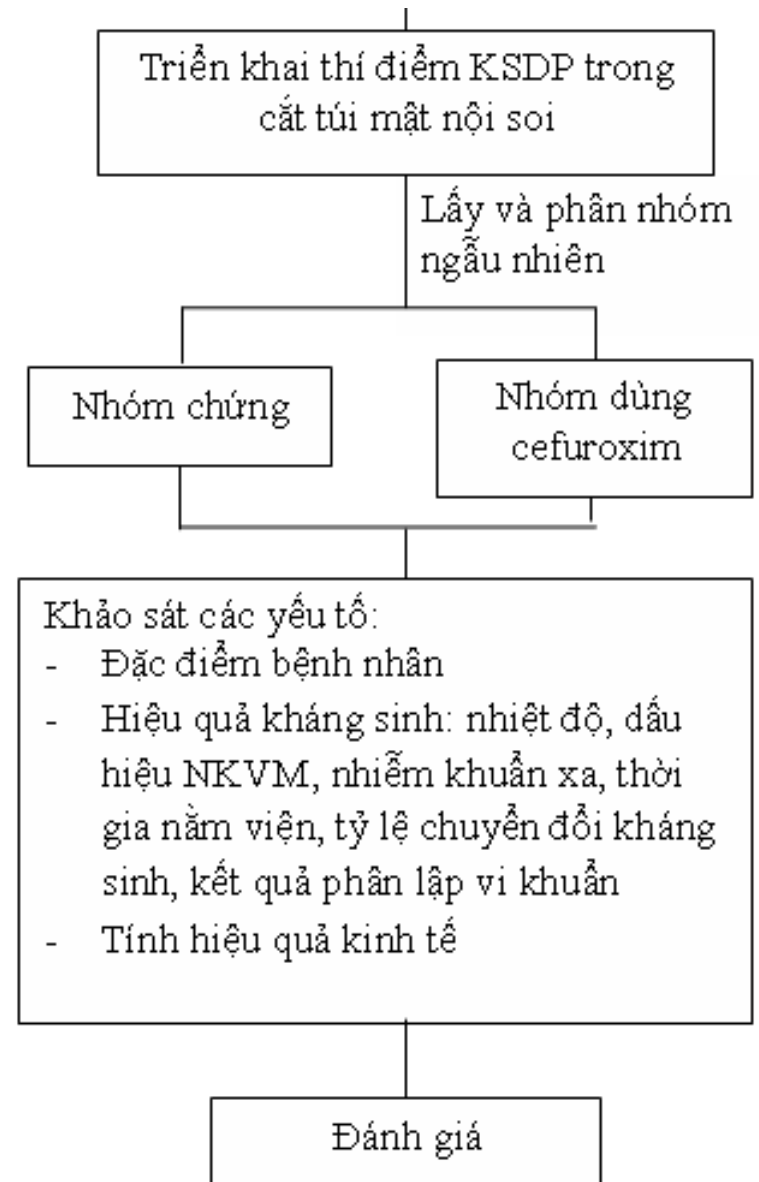
There is low quality evidence that prolonged antibiotic prophylaxis in the presence of a wound drain has neither benefit nor harm in reducing SSI when compared to perioperative prophylaxis alone (OR: 0.79; 95% CI: 0.53–1.20).

Bối cảnh:

- 100% sử dụng kháng sinh điều trị (đánh giá sử dụng thuốc)
- Phẫu thuật cắt túi mật nội soi là phẫu thuật có nguy cơ thấp
- Chưa thống nhất giữa các hướng dẫn điều trị về lựa chọn kháng sinh dự phòng: C3G vs C1G

Câu hỏi: sử dụng kháng sinh dự phòng (cefuroxim 1,5g, nhắc lại mỗi 8 h trong vòng 24 h) có hiệu quả tương đương kháng sinh điều trị thường quy trong việc giảm tỷ lệ nhiễm trùng sau phẫu thuật cắt túi mật nội soi?

Địa điểm nghiên cứu: Khoa Ngoại, bệnh viện Đại học Y Hà nội



Thiết kế nghiên cứu

Đặc điểm bệnh nhân trong 2 nhóm nghiên cứu

Chỉ tiêu	Nhóm dùng Cefuroxim	Nhóm đối chứng	Giá trị P
<u>Tuổi</u>			
Trung bình (tuổi) $\pm$ SD	43,4 $\pm$ 15,57	48,63 $\pm$ 14,59	0,184
Lớn nhất	67	84	
Nhỏ nhất	8	16	
<u>Giới tính</u>			
Nam (%)	30	26,67	0,774
Nữ (%)	70	73,33	
<u>Điểm số nguy cơ ASA</u>			
Trung bình $\pm$ SD	1,10 $\pm$ 0,31	1,13 $\pm$ 0,34	0,688
Lớn nhất	2	2	
Nhỏ nhất	1	1	
<u>Thời gian nằm viện trước mổ</u>			
Trung bình (ngày) $\pm$ SD	1,63 $\pm$ 1,45	1,33 $\pm$ 0,95	0,343
Lớn nhất	7	5	
Nhỏ nhất	1	1	
<u>Nguyên nhân phẫu thuật</u>			
Do sỏi (%)	93,33	93,33	
Đa polyp túi mật (%)	6,67	6,67	
<u>Thời gian phẫu thuật</u>			
Trung bình (phút) $\pm$ SD	49,83 $\pm$ 10,04	48,67 $\pm$ 9,05	0,64
Lớn nhất	70	70	
Nhỏ nhất	30	30	

Kết quả nghiên cứu chính

Tiêu chí đánh giá	Nhóm sử dụng kháng sinh dự phòng	Nhóm đối chứng	Giá trị p
Tỷ lệ chuyển đổi phác đồ (%)	0	0	
Thân nhiệt sau mổ			
Không sốt (%)	100	100	
Sốt (%)	0	0	
Tình trạng vết mổ + nhiễm trùng xa			
Khô (%)	93,33	93,33	
Thấm máu và dịch (%)	6,67	6,67	
Tấy đỏ (%)	0	0	
Rỉ ướt chân chỉ (%)	0	0	
Có mủ (%)	0	0	
Nhiễm trùng xa (%)	0	0	
Thời gian nằm viện sau mổ			
Trung bình (ngày) $\pm$ SD	3,8 $\pm$ 1,52	4 $\pm$ 1,68	0,63
Lớn nhất	8	9	
Nhỏ nhất	1	2	

- Áp dụng KSDP cefuroxim thường qui cho BN mổ cắt túi mật nội soi
- Nhân rộng với các loại PT sạch, sạch-nhiễm khác trong khoa (phẫu thuật cột sống)

KHUYẾN CÁO SỬ DỤNG KHÁNG SINH DỰ PHÒNG

5. Tầm soát dị ứng với kháng sinh beta-lactam

- Kháng sinh beta-lactam là kháng sinh được sử dụng nhiều nhất trong dự phòng.
- Cần thiết phải tầm soát dị ứng qua hỏi tiền sử dị ứng và dị ứng thuốc
- Cân nhắc dị ứng chéo giữa cephalosporin và penicillin

6. Lựa chọn trong trường hợp dị ứng với kháng sinh beta-lactam

- Dự phòng nhiễm trùng do cầu khuẩn Gram dương (phẫu thuật có thay thế khớp, tim-lồng ngực, mạch, thần kinh): vancomycin hoặc clindamycin.
- Cân nhắc tỷ lệ kháng của *Clostridium difficile* và *S. epidermidis* khi chọn vancomycin và clindamycin
- 2 kháng sinh trên không được khuyến cáo sử dụng thường qui trong kháng sinh dự phòng.

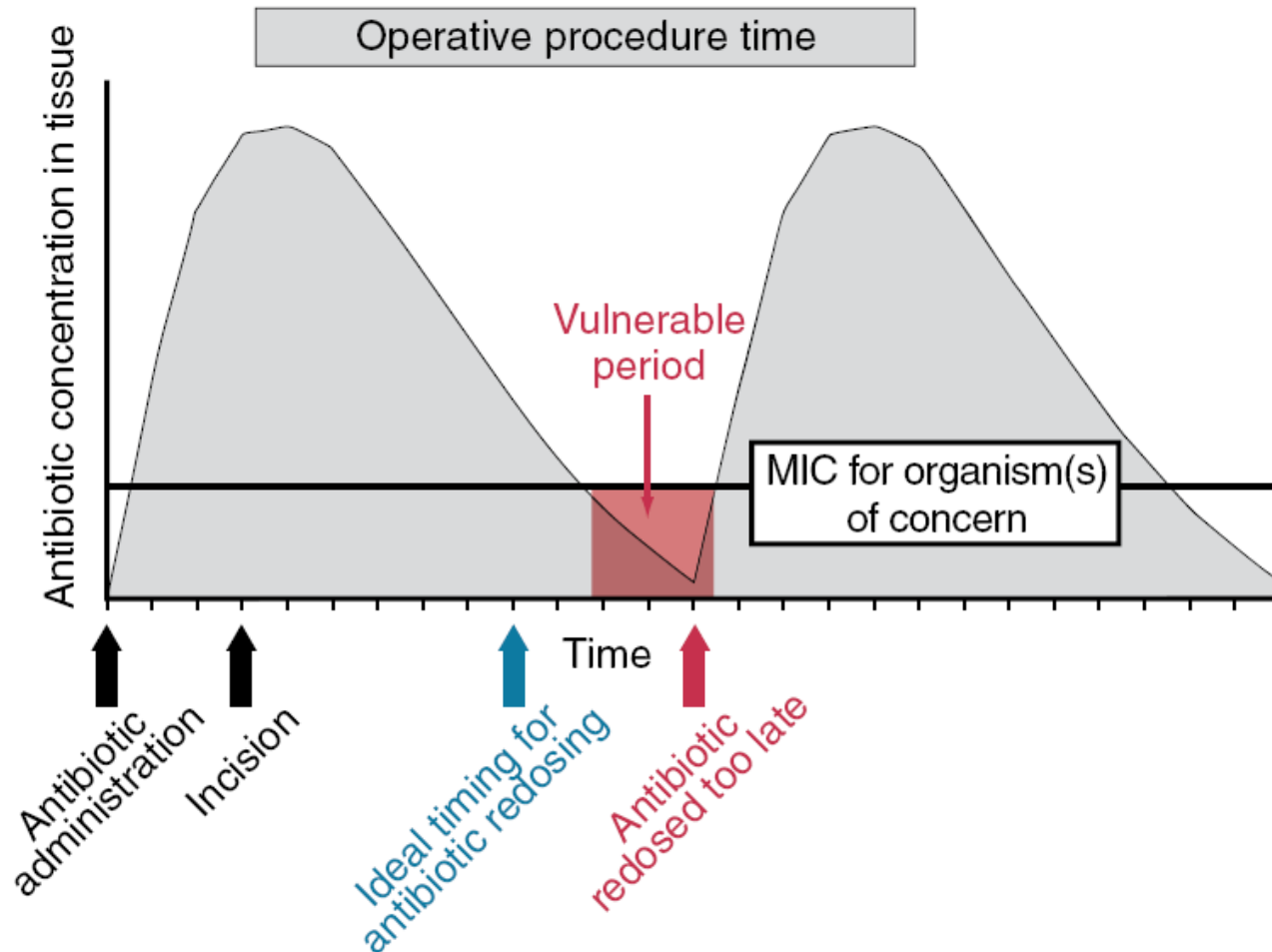
KHUYẾN CÁO SỬ DỤNG KHÁNG SINH DỰ PHÒNG

7. Giới hạn việc phối hợp kháng sinh trong dự phòng

- Trong đa số phẫu thuật, sử dụng 1 kháng sinh đủ để dự phòng nhiễm trùng vết mổ
- Phối hợp kháng sinh chỉ được khuyến cáo cho các bệnh nhân có dấu hiệu của nhiễm trùng sẵn có
- Với phẫu thuật sạch, khuyến cáo loại bỏ tất cả các nhiễm trùng trước mổ phẫu.

SỬ DỤNG KHÁNG SINH DỰ PHÒNG PHẪU THUẬT

8. Lặp lại liều kháng sinh dự phòng



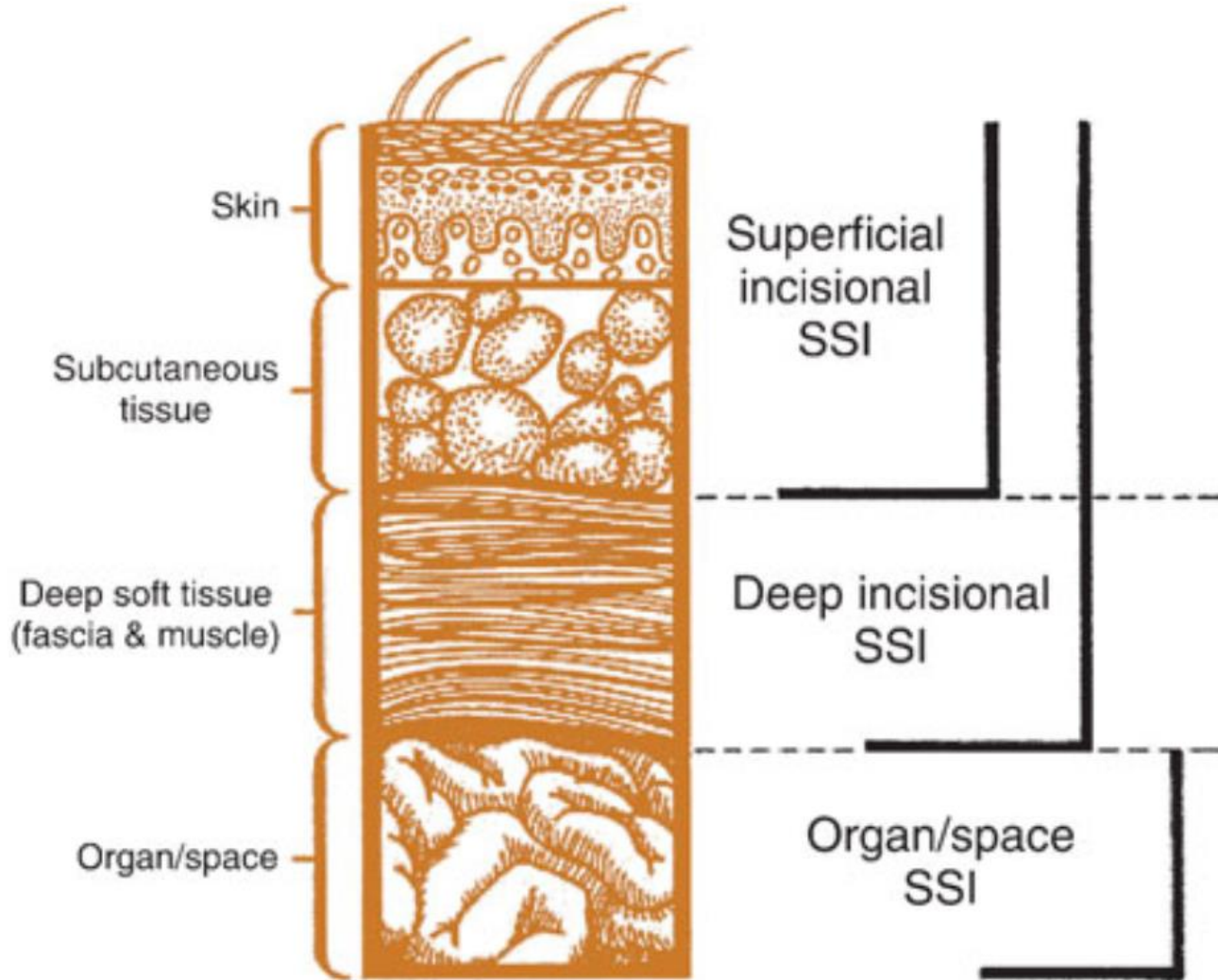
Mục tiêu: nồng độ kháng sinh tại tổ chức vượt qua MIC của vi khuẩn tại thời điểm rạch da và trong suốt thời gian phẫu thuật. Cần lặp lại liều kháng sinh nếu thời gian cuộc mổ kéo dài để tránh nồng độ kháng sinh giảm xuống dưới MIC

8. Lặp lại liệu kháng sinh dự phòng

Antibiotic/class	Mechanism of action	Postantibiotic effect	Usual dose in adults	Half-life with normal renal function	Redosing interval (1–2 half lives)
Cefazolin (first-generation cephalosporin, a beta-lactam)	Time-dependent killing	Minimal	1–2 g, 3 g for patients ≥ 120 kg	1.2–2.2 h	3 h ^a
Cefuroxime (second-generation cephalosporin, a beta-lactam)	Time-dependent killing	Minimal	1.5 g (this dose is traditionally used for all adult patients)	1–2 h	3 h
Cefoxitin (second-generation cephalosporin, a beta-lactam)	Time-dependent killing	Minimal	2 g	0.7–1.1 h ^b	2 h
Cefotetan (second-generation cephalosporin, a beta-lactam)	Time-dependent killing	Minimal	2 g	2.8–4.6 h	6 h
Clindamycin (lincosamide)	Time-dependent killing	Moderate	0.9 g	2–4 h	6 h
Ampicillin-sulbactam (combination penicillin, beta lactamase inhibitor)	Time-dependent killing	No	3 g	0.8–1.3 h	2 h
Ciprofloxacin ^c (fluoroquinolone)	Concentration-dependent killing	Pronounced	0.4 g	3–7 h	8 h
Vancomycin ^{c,d} (glycopeptide)	Mixed properties	Moderate	0.015 g/kg	4–8 h	Not applicable
Metronidazole (nitroimidazole)	Concentration-dependent killing	Pronounced	0.5 g	6–10 h	Not applicable

- Liệu dùng phù hợp với cân nặng (chú ý bệnh nhân thừa cân)
- Lặp lại liệu trong mỗi nếu thời gian mỗi vượt quá $2 \times t_{1/2}$ của kháng sinh hoặc khi lượng máu mất $> 1,5L$ (25 ml/kg với trẻ em)

Chú ý kiểm tra tình trạng vết mổ để phát hiện NKVM



(SSI). (Reprinted from *Am J Infect Control*, Vol. 27, Mangram AJ, Horan TC, Pearson ML, et al. Guideline for prevention of surgical site infection. Copyright 1999, with permission from Elsevier. Centers for Disease Control and Prevention (CDC) Hospital Infection Control Practices Advisory Committee, Pages 97–132, Copyright 1999, with permission from the Association for Professionals in Infection Control and Epidemiology.)

Kháng sinh khuyến cáo cho điều trị NK vết mổ: tùy theo vị trí NK

Stevens DL et al. Practice guidelines for the diagnosis and management of SSTIs: 2014 update by the IDSA.

Surgery of Intestinal or Genitourinary Tract

Single-drug regimens

Ticarcillin-clavulanate 3.1 g every 6 h IV

Piperacillin-tazobactam 3.375 g every 6 h or 4.5 g every 8 h IV

Imipenem-cilastatin 500 mg every 6 h IV

Meropenem 1 g every 8 h IV

Ertapenem 1 g every 24 h IV

Combination regimens

Ceftriaxone 1 g every 24 h + metronidazole 500 mg every 8 h IV

Ciprofloxacin 400 mg IV every 12 h or 750 mg po every 12 h + metronidazole 500 mg every 8 h IV

Levofloxacin 750 mg IV every 24 h + metronidazole 500 mg every 8 h IV

Ampicillin-sulbactam 3 g every 6 h + gentamicin or tobramycin 5 mg/kg every 24 h IV

Surgery of trunk or extremity away from axilla or perineum

Oxacillin or nafcillin 2 g every 6 h IV

Cefazolin 0.5–1 g every 8 h IV

Cephalexin 500 mg every 6 h po

SMX-TMP 160–800 mg po every 6 h

Vancomycin 15 mg/kg every 12 h IV

Surgery of axilla or perineum^a

Metronidazole 500 mg every 8 h IV

plus

Ciprofloxacin 400 mg IV every 12 h or 750 mg po every 12 h IV po

Levofloxacin 750 mg every 24 h IV po

Ceftriaxone 1 g every 24 h

Kháng sinh khuyến cáo cho điều trị NK: tùy theo căn nguyên gây bệnh

Pathogen	Antibiotic Choice
<i>Clostridium myonecrosis</i>	Penicillin 2 million units every 2 hours; Clindamycin 1200–1500 mg Q6–8 hrs. If penicillin allergic, use vancomycin 30 mg/kg/daily in two doses.
<i>Streptococcus pyogenes</i>	Penicillin 2 million units every 2 hours; Clindamycin 1200–1500 mg every 6–8 hrs. If penicillin allergic, use vancomycin 30 mg/kg/daily in two doses.
Methicillin-sensitive <i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA)	Nafcillin 1–2 grams every 4 hours; or, Cefazolin 1–2 grams every 6–8 hours.
Methicillin-resistant <i>Staphylococcus aureus</i> (MRSA)	Vancomycin 30 mg/kg/day in two doses; or linezolid 600 mgs every 12 hours, or daptomycin 6 mg/kg/daily.
Polymicrobial Infection: Use all three if cultures are not available	
Gram Positive coverage	Vancomycin 30 mg/kg/day in two doses; or linezolid 600 mgs every 12 hours, or daptomycin 6 mg/kg/daily.
Gram Negative coverage	Piperacillin/Tazobactam 3.375–4.5 grams every 6 hours; or imipenem 1 gram Q 8 hours, or Meropenem 1 gram every 8 hours, or cefepime 1–2 gm every 8 hours.
Anaerobic coverage	Clindamycin 1200–1500 mg every 6–8 hours, or metronidazole 500 mg every 6–8 hours.

Fry DE. Necrotizing soft tissue infections. In Kon K and Rai M (eds). Microbiology for surgical infections: diagnosis, prognosis and treatment.

Chú ý theo dõi bệnh nhân để phát hiện và xử trí các NK hậu phẫu (đa số là NK bệnh viện)

TABLE 113-3

Anatomic Sites of Bacterial Infection in Postoperative Patients

Intra-abdominal

Peritoneal fluid

Peritoneal fibrin

Extraperitoneal tissues (eg, hepatic macrophages)

Visceral abscess

Within the gastrointestinal tract lumen (bacterial translocation, *Clostridium difficile* colitis)

Infected prosthetic vascular graft

Acalculous cholecystitis

Extra-abdominal

Soft tissue infection

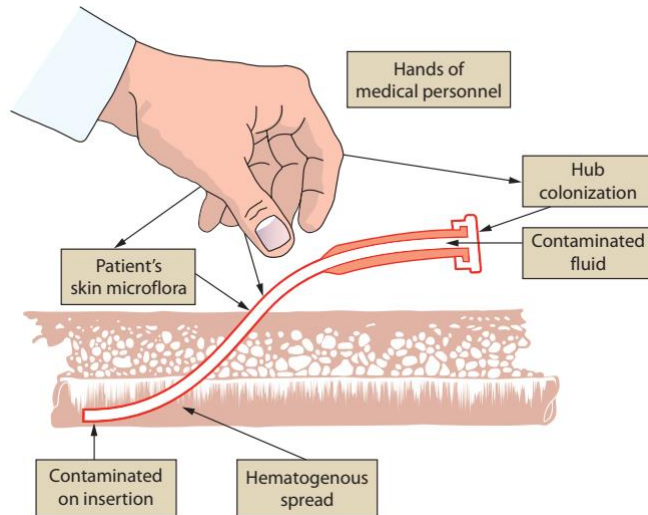
Pneumonia

Urosepsis

Intravascular catheter infection

Disseminated candidiasis

Nhiễm khuẩn liên quan đến catheter sau phẫu thuật: căn nguyên vi sinh



Source	Microorganisms
Peripheral venous catheters	Coagulase-negative staphylococci <i>S aureus</i> <i>Candida</i> species <i>Bacillus</i> species <i>Malassezia furfur</i>
Peripheral arterial catheters	<i>Klebsiella-Enterobacter</i> species <i>Serratia</i> species Coagulase-negative staphylococci <i>S aureus</i>
Central venous and arterial catheters	Coagulase-negative staphylococci <i>S aureus</i> <i>Enterococcus</i> species <i>Candida</i> species <i>Corynebacterium jeikeium</i> <i>Klebsiella-Enterobacter</i> species <i>Bacillus</i> species <i>Trichophyton beigelii</i> <i>Malassezia furfur</i>

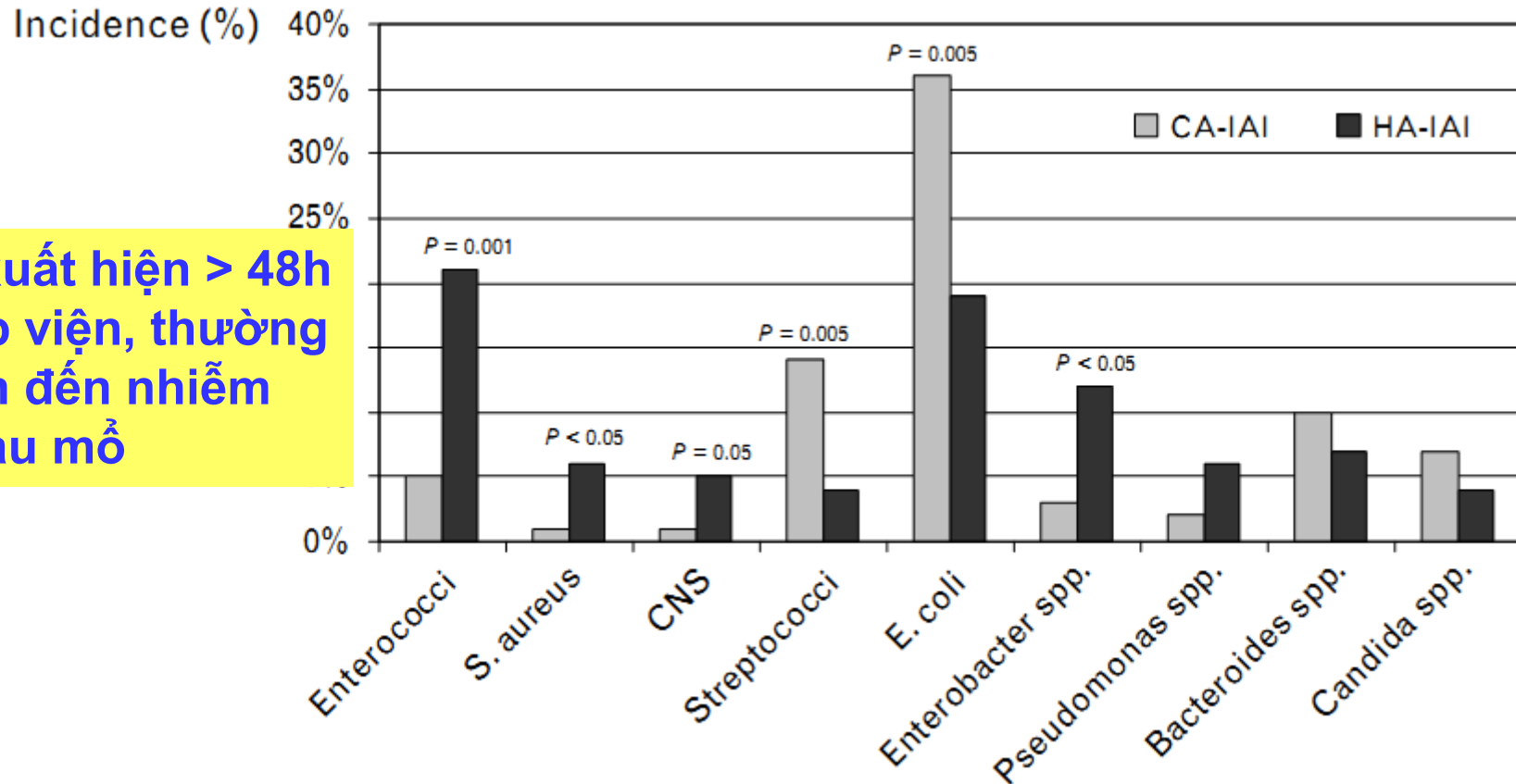
NHIỄM KHUẨN Ổ BỤNG BIẾN CHỨNG (cIAI)

Vi khuẩn thường gặp

PRIMARY (MONOMICROBIAL)	SECONDARY (POLYMICROBIAL)	TERTIARY (POLYMICROBIAL)
<i>Escherichia coli</i>	<i>Bacteroides fragilis</i> group	<i>Acinetobacter</i> spp.
<i>Enterococcus</i> spp.	<i>Clostridium</i> spp.	<i>Enterobacter</i> spp.
<i>Klebsiella</i> spp.	<i>E. coli</i>	<i>Enterococcus</i> spp.
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	<i>Klebsiella</i> spp. Other anaerobes	<i>Pseudomonas</i> spp. <i>Staphylococcus</i> spp. <i>Staphylococcus epidermidis</i> <i>Streptococcus</i> spp. <i>Candida</i> spp.

NHIỄM KHUẨN Ổ BỤNG BIẾN CHỨNG (cIAI)

Khác biệt về vi khuẩn: cộng đồng (CA) vs bệnh viện (HA)



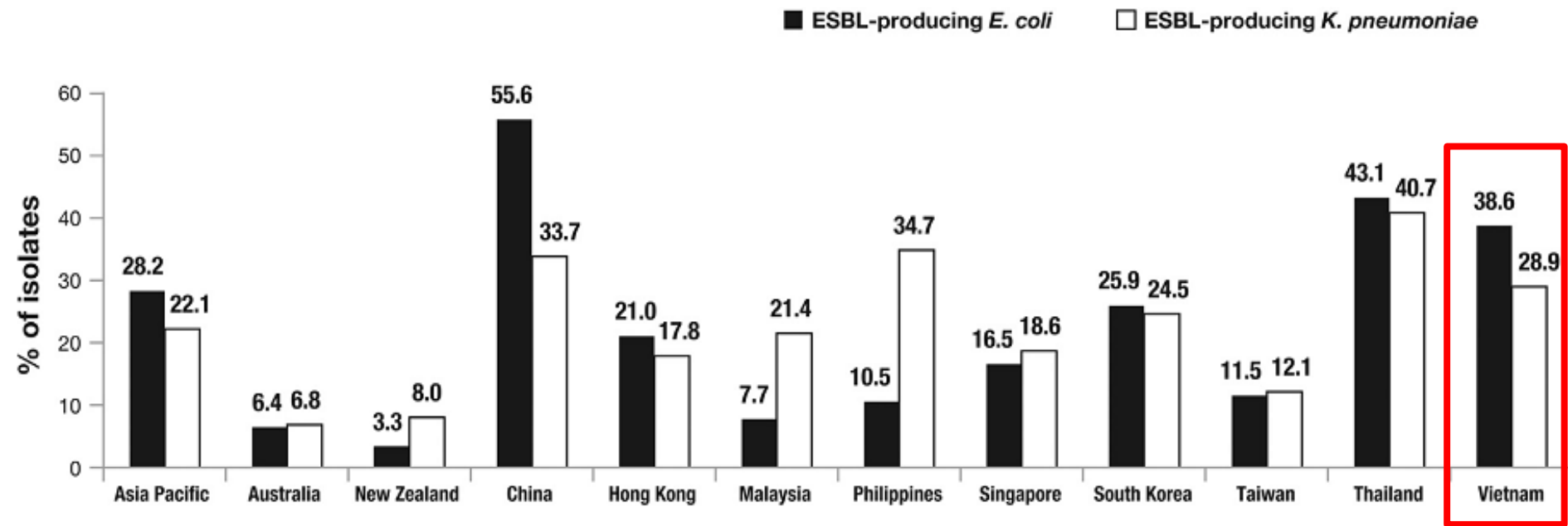
HA-IAI: xuất hiện > 48h sau nhập viện, thường liên quan đến nhiễm khuẩn sau mổ

Căn nguyên vi khuẩn phân lập trong viêm phúc mạc cộng đồng (*E. coli*, *Streptococcus*) vs bệnh viện (*Enterococcus*, *S. aureus*, *Enterobacter*)

Roehrborn A et al. Clin. Infect. Dis 2001; 33: 1513-1519
Montravers P et al. J. Antimicrob. Chemother 2009; 63: 785-794
Swenson BR et al. Surg., Infect. 2009; 10: 29-39

NHIỄM KHUẨN Ổ BỤNG BIẾN CHỨNG (cIAI)

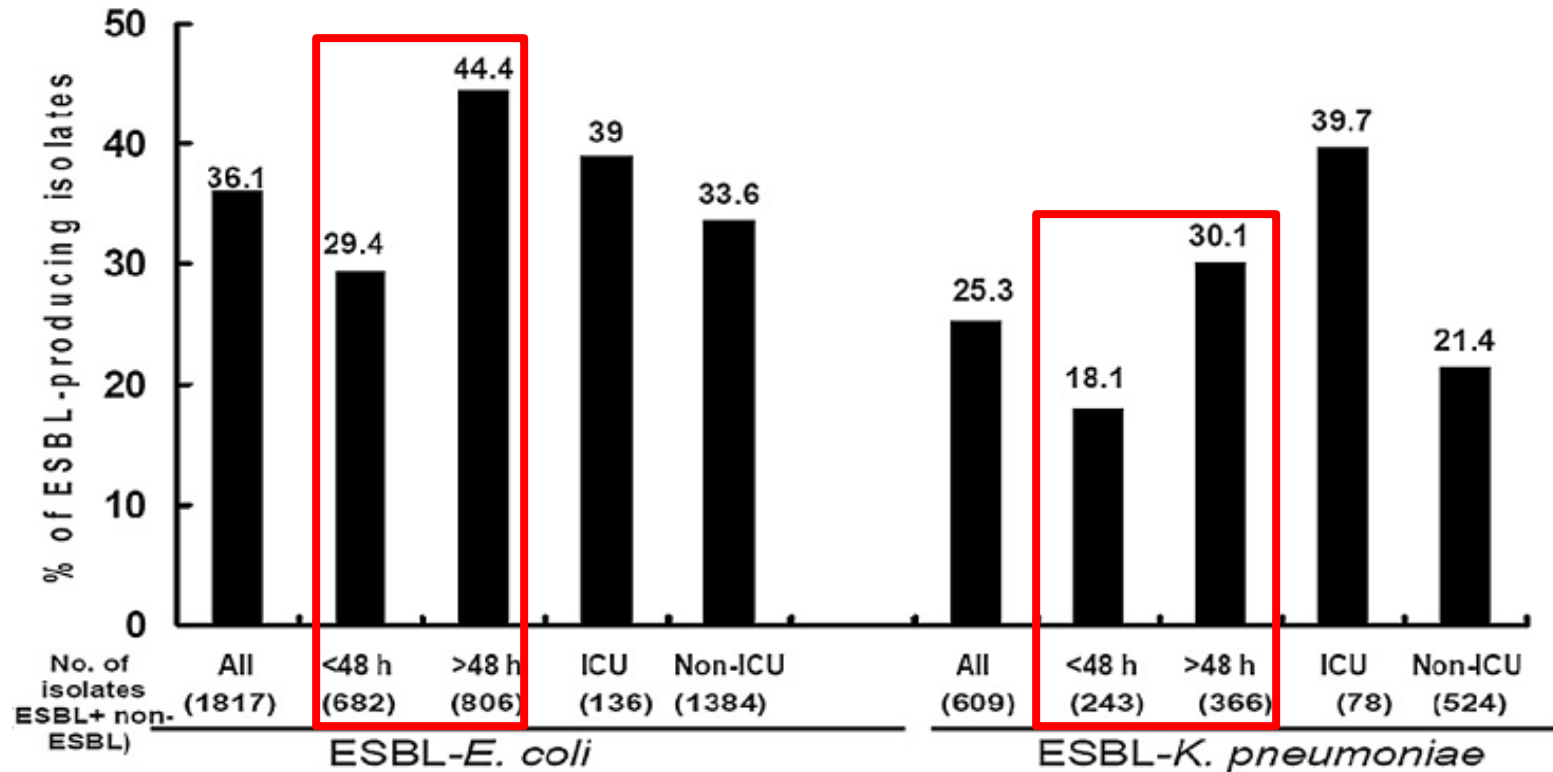
Kháng thuốc: quan ngại đặc biệt với các nước châu Á



Tần suất sinh ESBL của *E.coli* và *K. pneumoniae* phân lập từ IAI
tại 11 nước châu Á: kết quả nghiên cứu SMART 2010

NHIỄM KHUẨN Ổ BỤNG BIẾN CHỨNG (cIAI)

Kháng thuốc: nguy cơ tăng lên với HA-IAI vs CA-IAI



Tần suất sinh ESBL của *E.coli* và *K. pneumoniae* phân lập từ IAI
(< 48 h vs > 48 h): kết quả nghiên cứu SMART 2009

REVIEW

Open Access



CrossMark

Empiric antimicrobial regimens for critically ill patients with healthcare-associated IAIs. Normal renal function

Healthcare-associated IAIs

Critically ill patients

Meropenem 1 g 8-hourly

or

Doripenem 500 mg 8-hourly

or

Imipenem/Cilastatin 1 g 8-hourly

or

As a carbapenem-sparing regimen

Ceftolozane /Tazobactam 1.5 g 8-hourly + Metro-nidazole 500 mg 6-hourly

or

Ceftazidime/Avibactam 2.5 g 8-hourly + Metro-nidazole 500 mg 6-hourly

+

Vancomycin 25–30 mg/kg loading dose then 15–20 mg/kg/dose 8-hourly

or

Teicoplanin 12 mg/kg 12-hourly times 3 loading dose then 12 mg/kg 24-hourly

or

In patients at risk for infection with vancomycin-resistant enterococci (VRE) including patients with previous enterococcal infection or colonization, immunocompromised patients, patients with long ICU stay, or recent Vancomycin exposure

Linezolid 600 mg 12-hourly

or

Daptomycin 6 mg/kg 24-hourly

+/-

In patients at high risk for invasive candidiasis

Echinocandins: caspofungin (70 mg LD, then 50 mg daily), anidulafungin (200 mg LD, then 100 mg daily), micafungin (100 mg daily) or Amphotericin B Liposomal 3 mg/kg/dose 24-hourly

The management of intra-abdominal infections from a global perspective: 2017 WSES guidelines for management of intra-abdominal infections

Empiric antimicrobial regimens for non-critically ill patients with healthcare-associated IAIs. Normal renal function (CrCl>90 mL/min)

Healthcare-associated IAIs

Non-critically ill patients

Piperacillin/Tazobactam 4.5 g 6-hourly

or

In patients at higher risk for infection with MDROs including recent antibiotic exposure, patient living in a nursing home or long-stay care with an indwelling catheter, or post-operative IAI

Meropenem 1 g 8-hourly + Ampicillin 2 g 6-hourly

or

Doripenem 500 mg 8-hourly + Ampicillin 2 g 6-hourly

or

Imipenem/Cilastatin 1 g 8-hourly

or

As a carbapenem-sparing regimen

Piperacillin/Tazobactam 4.5 g 6-hourly + Tigecycline 100 mg initial dose, then 50 mg 12-hourly

+/-

In patients at high risk for invasive candidiasis

Fluconazole 800 mg LD then 400 mg 24-hourly

In patients with documented beta-lactam allergy consider use of antibiotic combinations with **Amikacin 15–20 mg/kg 24-hourly**

Lựa chọn kháng sinh kinh nghiệm cho bệnh nhân viêm phổi bệnh viện có/không có nguy cơ nhiễm vi khuẩn đa kháng: IDSA/ATS 2016

Not at High Risk of Mortality^a and no Factors Increasing the Likelihood of MRSA^{b,c}

Not at High Risk of Mortality^a but With Factors Increasing the Likelihood of MRSA^{b,c}

High Risk of Mortality or Receipt of Intravenous Antibiotics During the Prior 90 d^{a,c}

One of the following:

Piperacillin-tazobactam^d 4.5 g IV q6h

OR

Cefepime^d 2 g IV q8h

OR

Levofloxacin 750 mg IV daily

One of the following:

Piperacillin-tazobactam^d 4.5 g IV q6h

OR

Cefepime^d or ceftazidime^d 2 g IV q8h

OR

Levofloxacin 750 mg IV daily

Ciprofloxacin 400 mg IV q8h

OR

Imipenem^d 500 mg IV q6h

Meropenem^d 1 g IV q8h

OR

Aztreonam 2 g IV q8h

Two of the following, avoid 2 β -lactams:

Piperacillin-tazobactam^d 4.5 g IV q6h

OR

Cefepime^d or ceftazidime^d 2 g IV q8h

OR

Levofloxacin 750 mg IV daily

Ciprofloxacin 400 mg IV q8h

OR

Imipenem^d 500 mg IV q6h

Meropenem^d 1 g IV q8h

OR

Amikacin 15–20 mg/kg IV daily

Gentamicin 5–7 mg/kg IV daily

Tobramycin 5–7 mg/kg IV daily

OR

Aztreonam^e 2 g IV q8h

Plus:

Vancomycin 15 mg/kg IV q8–12h with goal to target 15–20 mg/mL trough level (consider a loading dose of 25–30 mg/kg $\times$ 1 for severe illness)

OR

Linezolid 600 mg IV q12h

Plus:

Vancomycin 15 mg/kg IV q8–12h with goal to target 15–20 mg/mL trough level (consider a loading dose of 25–30 mg/kg IV $\times$ 1 for severe illness)

OR

Linezolid 600 mg IV q12h

If MRSA coverage is not going to be used, include coverage for MSSA. Options include:

Piperacillin-tazobactam, cefepime, levofloxacin, imipenem, meropenem. Oxacillin, nafcillin, and cefazolin are preferred for the treatment of proven MSSA, but would ordinarily not be used in an empiric regimen for HAP.

If patient has severe penicillin allergy and aztreonam is going to be used instead of any β -lactam-based antibiotic, include coverage for MSSA.

NHIỄM KHUẨN TIẾT NIỆU: LỰA CHỌN KHÁNG SINH KINH NGHIỆM

Table 4

Antimicrobial regimens for empiric treatment of life-threatening urinary tract infections

Antimicrobial	Dose ^a	Comment
Gentamicin ± ampicillin	2 g q4 h ± 3–5 mg/kg/d	Ampicillin provides enterococcal coverage
Tobramycin ± ampicillin	7 mg/kg q24 h	
Amikacin ± ampicillin	15 mg/kg q24 h	
Ceftriaxone	2 g q12 h	No enterococcal coverage
Cefotaxime	2 g q6–8 h	
Ceftazidime	1–2 g q8 h	No enterococcal coverage; <i>P aeruginosa</i> coverage
Piperacillin/tazobactam	3.35 g q6 h	Enterococcal and <i>P aeruginosa</i> coverage
Levofloxacin	750 mg q24 h	Increasing resistance observed
Ciprofloxacin	400 mg bid q24 h	
Imipenem	500 mg q6 h	ESBL and <i>P aeruginosa</i> coverage
Meropenem	500 mg q6 h or 1 g q8 h	
Doripenem	500 mg q6 h	
Ertapenem	1 g q24 h	ESBL coverage, no <i>P aeruginosa</i> coverage
Aztreonam	1 g q12 h	Enterobacteriaceae and <i>P aeruginosa</i> coverage
Vancomycin	1 g q12 h	Susceptible gram-positive organisms

NHIỄM KHUẨN TIẾT NIỆU SAU PHẪU THUẬT

Chế độ liều trong điều trị NK tiết niệu liên quan đến catheter

TABLE 304-7 Empirical Management of Catheter-associated Urinary Tract Infection

Antimicrobial Agent* and Dosing

Mild to Moderate, Afebrile (Dosage Duration: 5-7 Days)

Ciprofloxacin 500 mg PO twice daily or 1 g (extended release) PO once daily[†]

Levofloxacin 750 mg PO once daily[†]

Severe Illness or Febrile, or Both (Dosage Duration: 5-14 Days)

Ciprofloxacin 400 mg IV twice daily[†]

Levofloxacin 500-750 mg IV once daily[†]

Ceftriaxone 1-2 g IV once daily[†]

Cefepime 1 g IV twice daily[†]

Piperacillin-tazobactam 3.375 g IV q6h[†]

Meropenem 500 mg–1 g IV q8h[†]

Imipenem-cilastatin 500 mg IV q6-8h[†]

Doripenem 500 mg IV q8h[†]

Ertapenem 1 g IV once daily[†]

Gentamicin 5-7 mg/kg IV once daily[†] ± ampicillin 1-2 g IV q6h[‡]

In Choosing an Empirical Agent, Consider the Following

Severity of illness and comorbidities

Antimicrobial susceptibility of prior urinary tract infection strains

Local resistance data

Exposure to same class in past 3-6 mo—choose alternative agent

Consider adding vancomycin if Gram stain shows gram-positive cocci

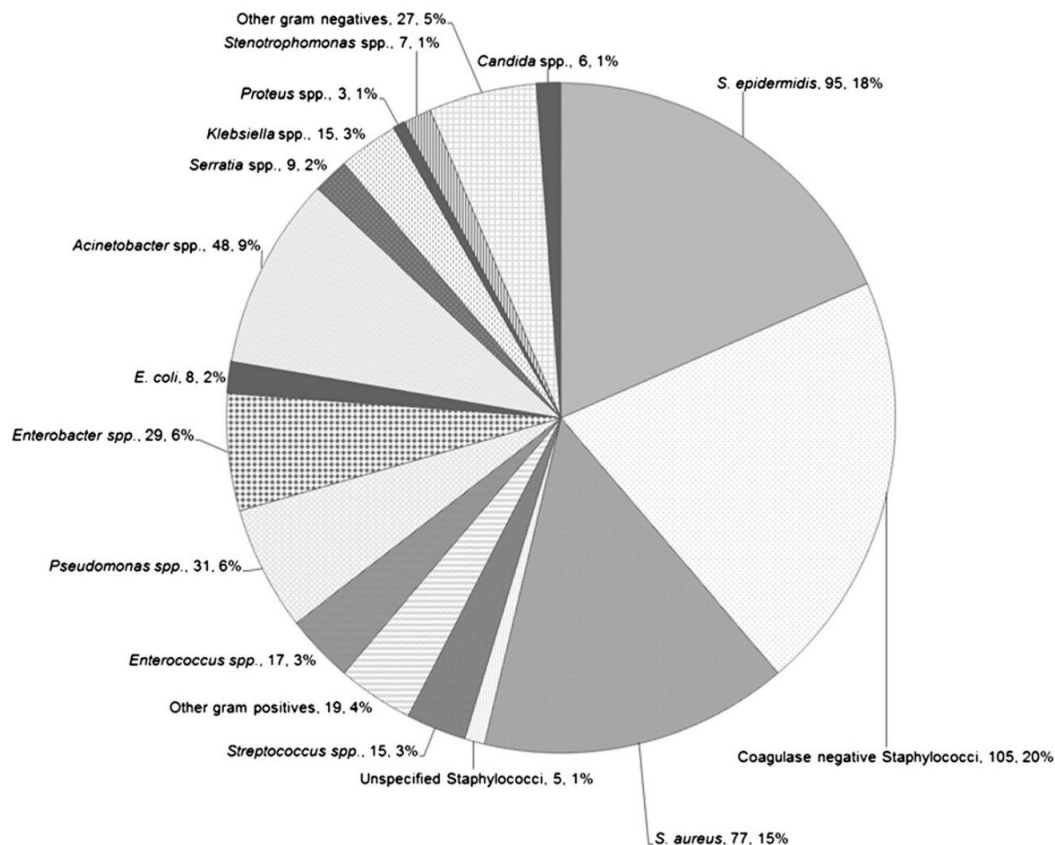
Use a carbapenem (meropenem, imipenem, doripenem, or ertapenem) if an extended-spectrum β -lactamase strain is known or suspected

Tailor regimen based on susceptibility data, and transition to oral medications (usually a fluoroquinolone), as soon as condition allows

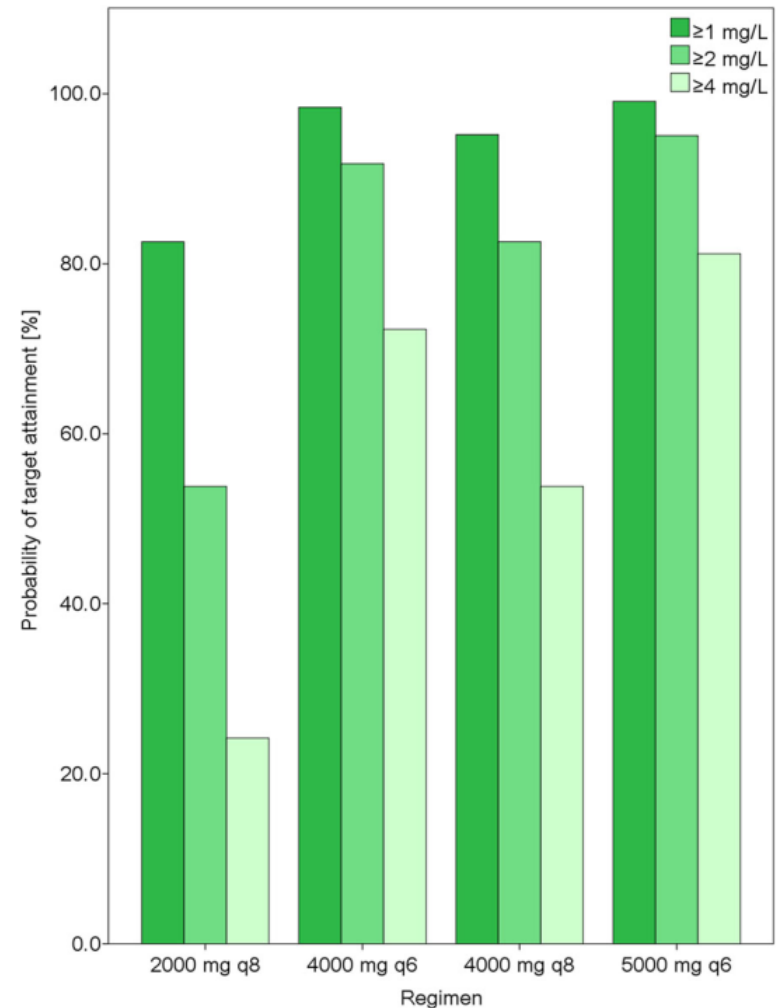
Hooton TM. NEJM 2012; 366: 1028-2037.

VIÊM NÃO THẤT/ABCES NÃO SAU PHẪU THUẬT

Căn nguyên vi sinh thường gặp: phân lập từ 523 dịch não tủy cấy dương tính



VIÊM NÃO THẮT/ABCES NÃO SAU PHẪU THUẬT



Tầm quan trọng của chế độ liều meropenem: khả năng đạt đích mục tiêu với các giá trị MIC khác nhau với các chế độ liều khác nhau của meropenem, tính toán dựa trên nồng độ đo trong dịch não tủy ở bệnh nhân phẫu thuật TK có viêm não thắt

VIÊM NÃO THẤT/ABCES NÃO SAU PHẪU THUẬT

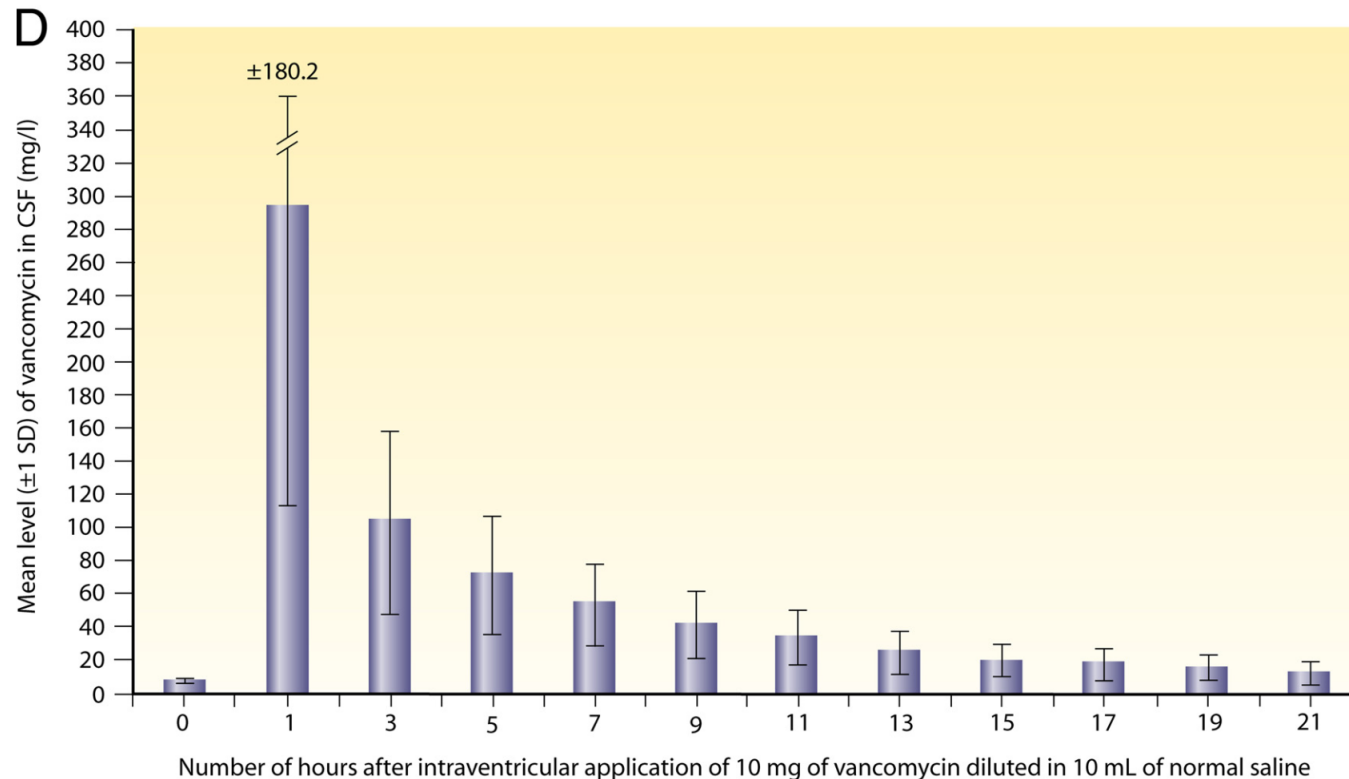
Chế độ liều kháng sinh khuyến cáo (đường tĩnh mạch)

Kumta N et al. Clin. Pharmacokinet. 2017;
doi: 10.1007/s40262-017-0588-3

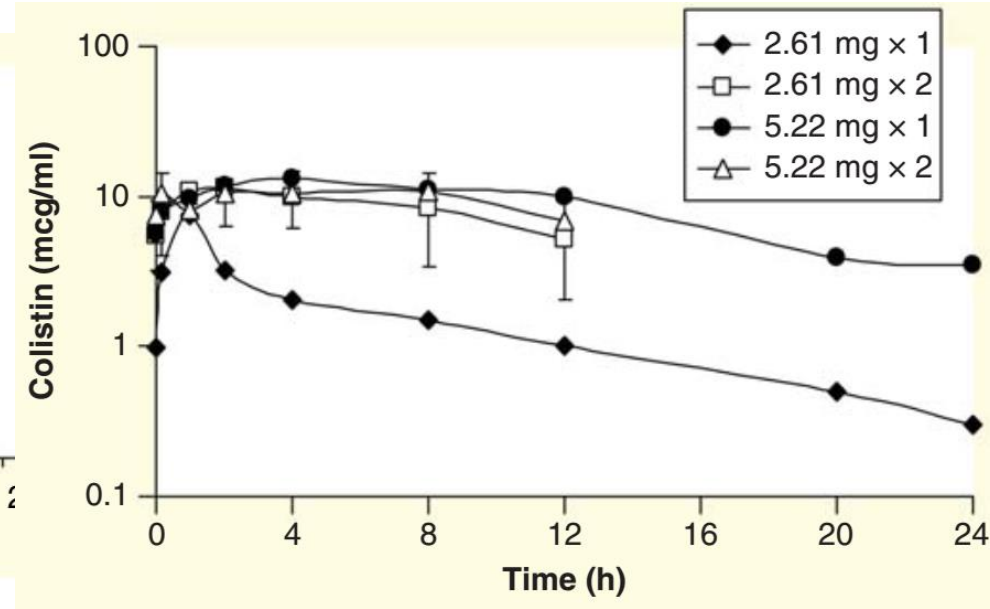
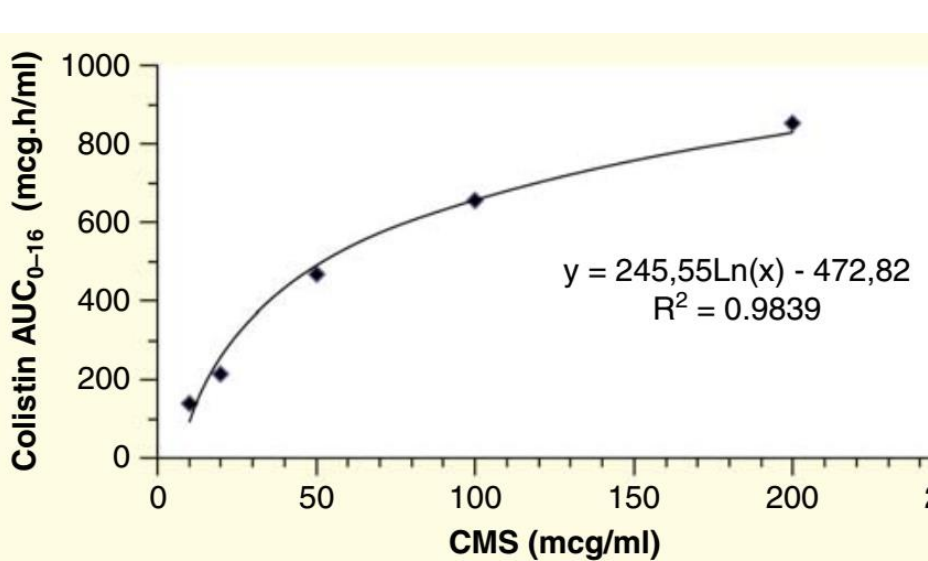
Antibiotic class	Dosing regimen
Penicillins	<i>Benzylpenicillin</i> Standard IV doses = up to 14.4 g/day in divided doses or by continuous infusion <i>Ampicillin</i> IV 8–12 g/day in divided doses
Cephalosporins	<i>Ceftriaxone</i> 2 g IV q12 h <i>Cefepime</i> 2 g IV q6–8 h
Carbapenems	<i>Meropenem</i> 2 g IV q6–8 h recommended
Glycopeptides	IV vancomycin: 35 mg/kg loading dose titrated to trough levels/estimated CL _{CR} IVT vancomycin: inconsistent dosing; 0.075–50 mg/day has been used
Aminoglycosides	Most studies used IVT aminoglycoside dosing in addition to other IV antibiotics <i>Gentamicin</i> IVT 4–10 mg/day <i>Tobramycin</i> IVT 5–10 mg/day <i>Amikacin</i> IVT 5–50 mg/day
Fluoroquinolones	<i>Ciprofloxacin</i> 400 mg IV q8 h <i>Levofloxacin</i> 500 mg IV q12 h
Oxazolidinones	<i>Linezolid</i> 600 mg IV q8–12 h
Polymyxins	<i>Colistin</i> IVT 5 mg q12 h (as recommended by the IDSA)
Fosfomycin	8 g IV q8 h
Rifamycins	<i>Rifampicin</i> 600 mg IV q12 h

VIÊM NÃO THẮT SAU PHẪU THUẬT

Kháng sinh tiêm trong não thất: vancomycin



Tiêm tủy sống/trong não thất colistin: nghiên cứu PK



Mối liên quan giữa liều CMS với mức độ chuyển thành colistin trong dịch não tủy (trái) và nồng độ colistin sau khi tiêm trong não thất dung dịch CMS với các mức liều khác nhau (pha trong 3 ml saline, tiêm bolus 1-3 phút) (phải)

Tiêm tủy sống/trong não thất colistin: nghiên cứu lâm sàng

Patients (n = 92)	
<i>Clinical and/or microbiological cure</i>	
Yes	83 (90.2%)
No	9 (9.8%)
<i>Toxicity</i>	
None	76 (85.4%)
Aseptic meningitis	8
Other	5
NK	3
<i>Failure of intravenous colistin</i>	
When administered prior to IVT or IT colistin	18

ISDA (2004) khuyến cáo tiêm 10 mg/ngày (120,000 IU) trong viêm màng não do vi khuẩn

The 21st-century challenge to neurocritical care: the rise of the superbug *Acinetobacter baumannii*. A meta-analysis of the role of intrathecal or intraventricular antimicrobial therapy in reduction of mortality

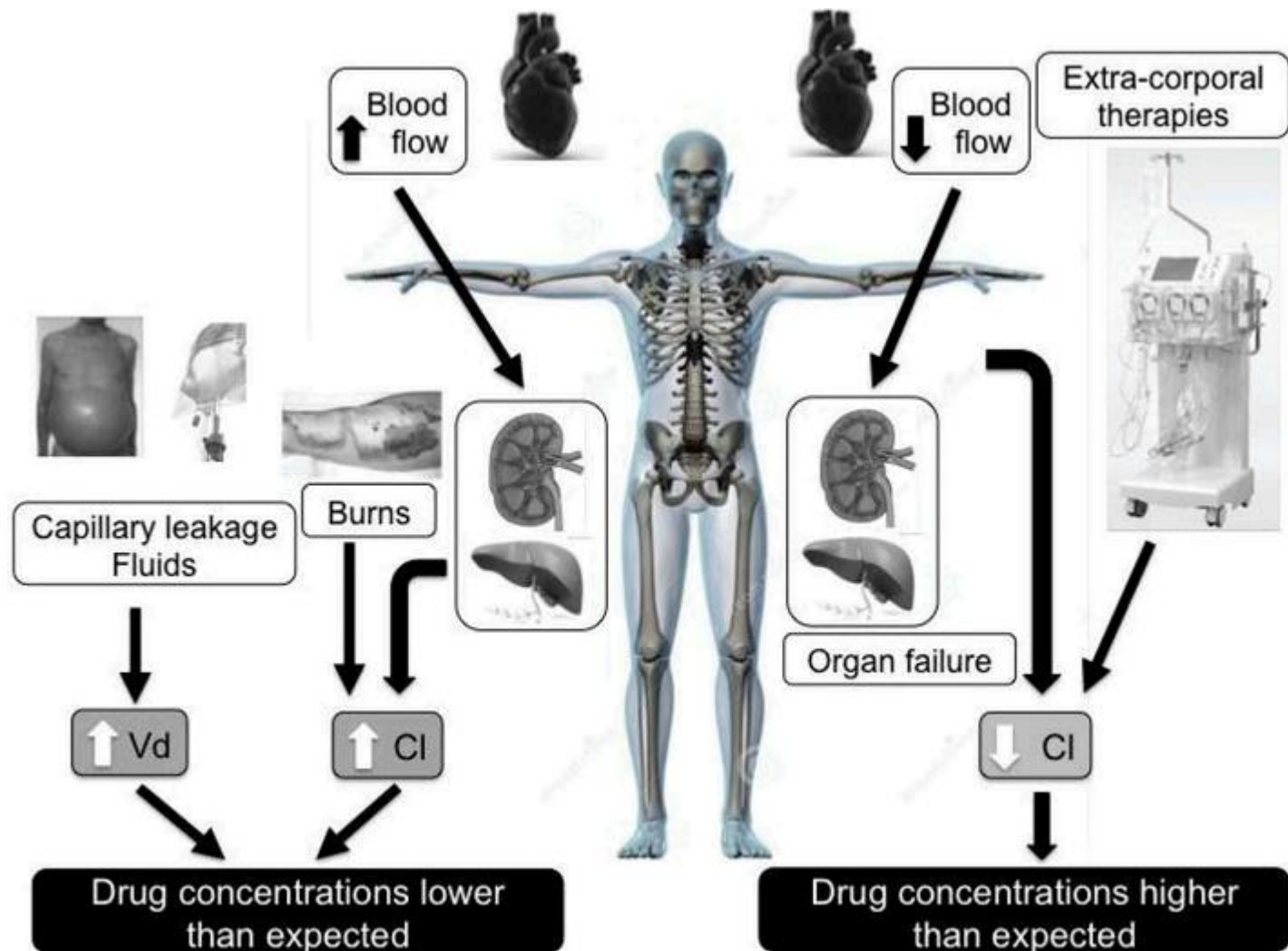
Nasser Mohammed, MD, MCh, Amey R. Savardekar, MCh, Devi Prasad Patra, MD, MCh, Vinayak Narayan, MD, MCh, and Anil Nanda, MD, MPH

RESULTS The total number of patients in the IV-only group was 73, and the number of patients in the IV + IT group was 53. The mean duration of intravenous therapy was 27 days. The mean duration of intrathecal colistin was 21 days. The intravenous dose of colistin ranged from 3.75 to 8.8 MIU per day. The dose of intrathecal colistin ranged between 125,000 and 250,000 IU per day. The overall calculated odds ratio for mortality for the IV + IT group after pooling the data was 0.16 (95% CI 0.06–0.40, $p < 0.0001$). The patients who received IV + IT therapy had an 84% lower risk of dying due to the infection compared with those who received only IV therapy.

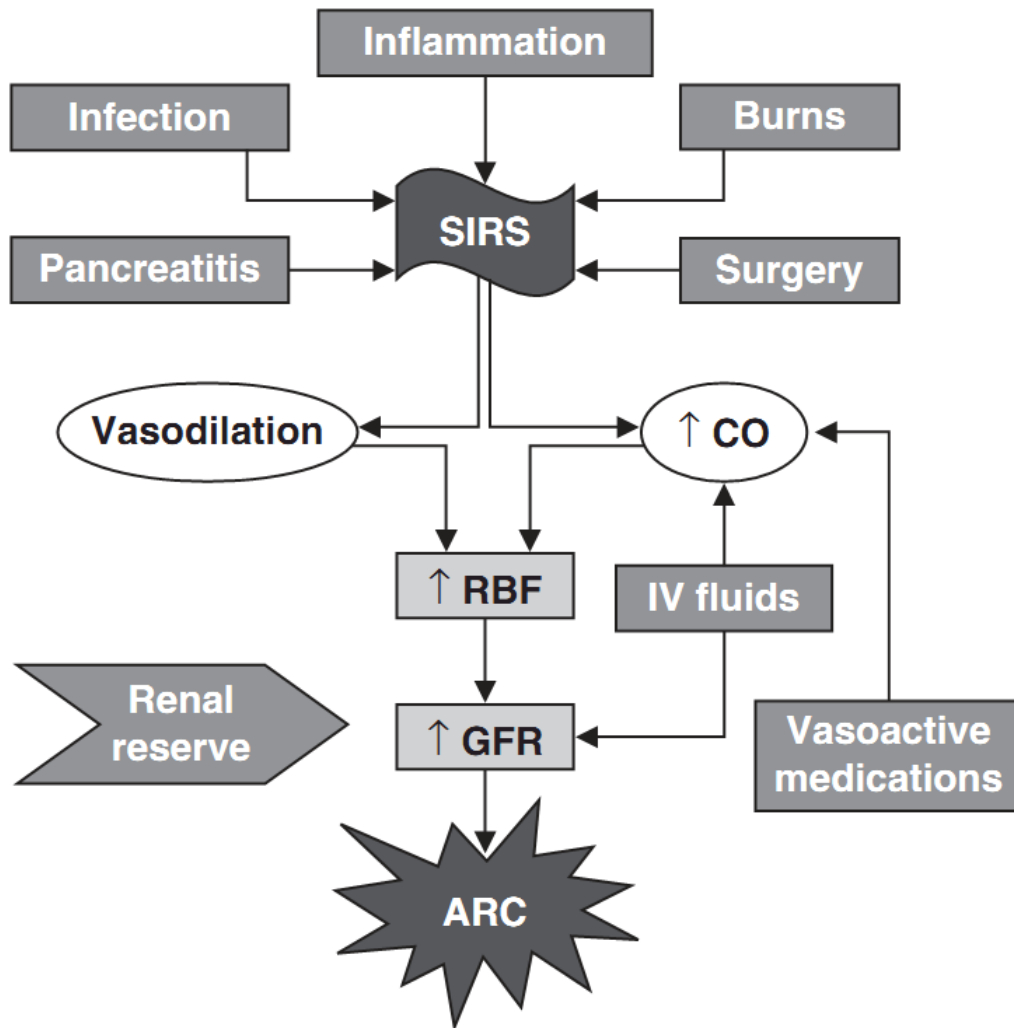
CONCLUSIONS There is an 84% lower risk of mortality in patients who have been treated with combined intrathecal or intraventricular plus intravenous antimicrobial therapy versus those who have been treated with intravenous therapy alone. The intrathecal or intraventricular route should be strongly considered when dealing with postneurosurgical multidrug-resistant *A. baumannii* infections.

**LIỀU DÙNG PHỤ THUỘC VÀO ĐẶC ĐIỂM SINH LÝ BỆNH:
NHIỄM TRÙNG Ở BỆNH NHÂN NẶNG**

Thay đổi sinh lý bệnh liên quan đến Dược động học (PK) của kháng sinh ở bệnh nhân nặng



TĂNG THANH THẢI THẬN Ở BỆNH NHÂN NẶNG VÀ CHẾ ĐỘ LIỀU KHÁNG SINH

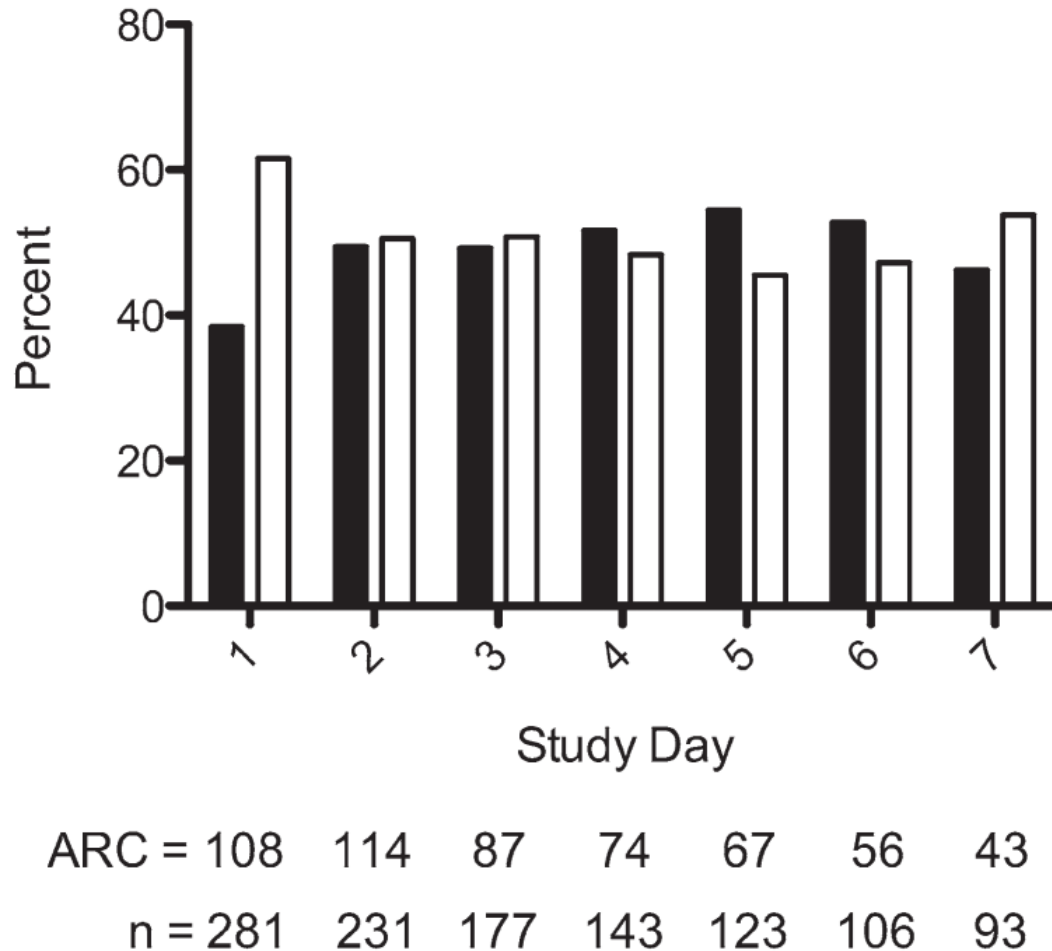


- Tăng thanh thải thận (ARC): tăng thải trừ các chất hòa tan (bao gồm thuốc) qua thận
- Liên quan đến SIRS, sử dụng vận mạch, truyền dịch thay đổi chức năng ống thận, huy động dự trữ thận
- Định nghĩa ARC: $GFR > 130$ ml/phút

Cơ chế của ARC ở bệnh nhân nặng

CO = cung lượng tim; GFR = tốc độ lọc cầu thận;
RBF = lưu lượng máu thận

TĂNG THANH THẢI THẬN Ở BỆNH NHÂN NẶNG VÀ CHẾ ĐỘ LIỀU KHÁNG SINH



Box 1 | Risk factors for ARC

Patient-related factors

- Younger age (<60 years)
- Pregnancy

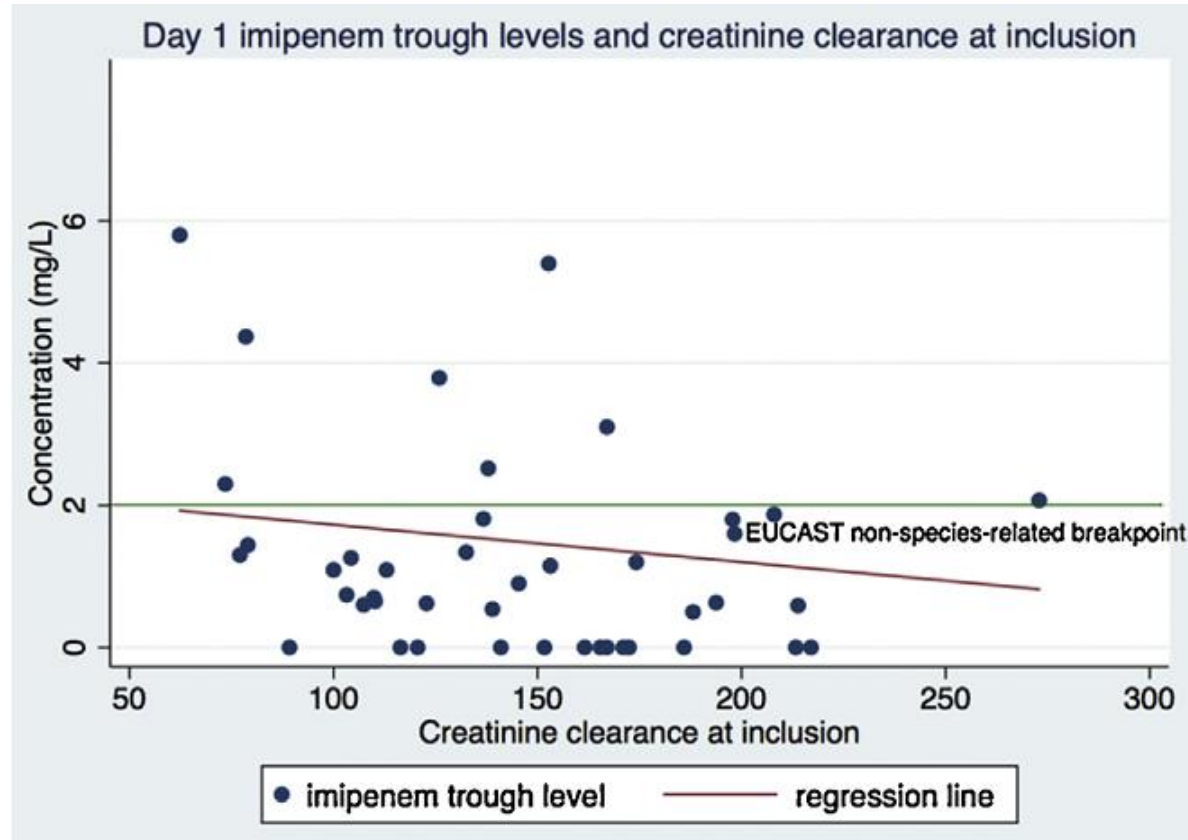
Disease-related factors

- Sepsis
- Trauma
- Surgery or neurosurgery
- Febrile neutropenia owing to hematological malignancy
- Burns injury
- Cystic fibrosis

Abbreviation: ARC, augmented renal clearance.

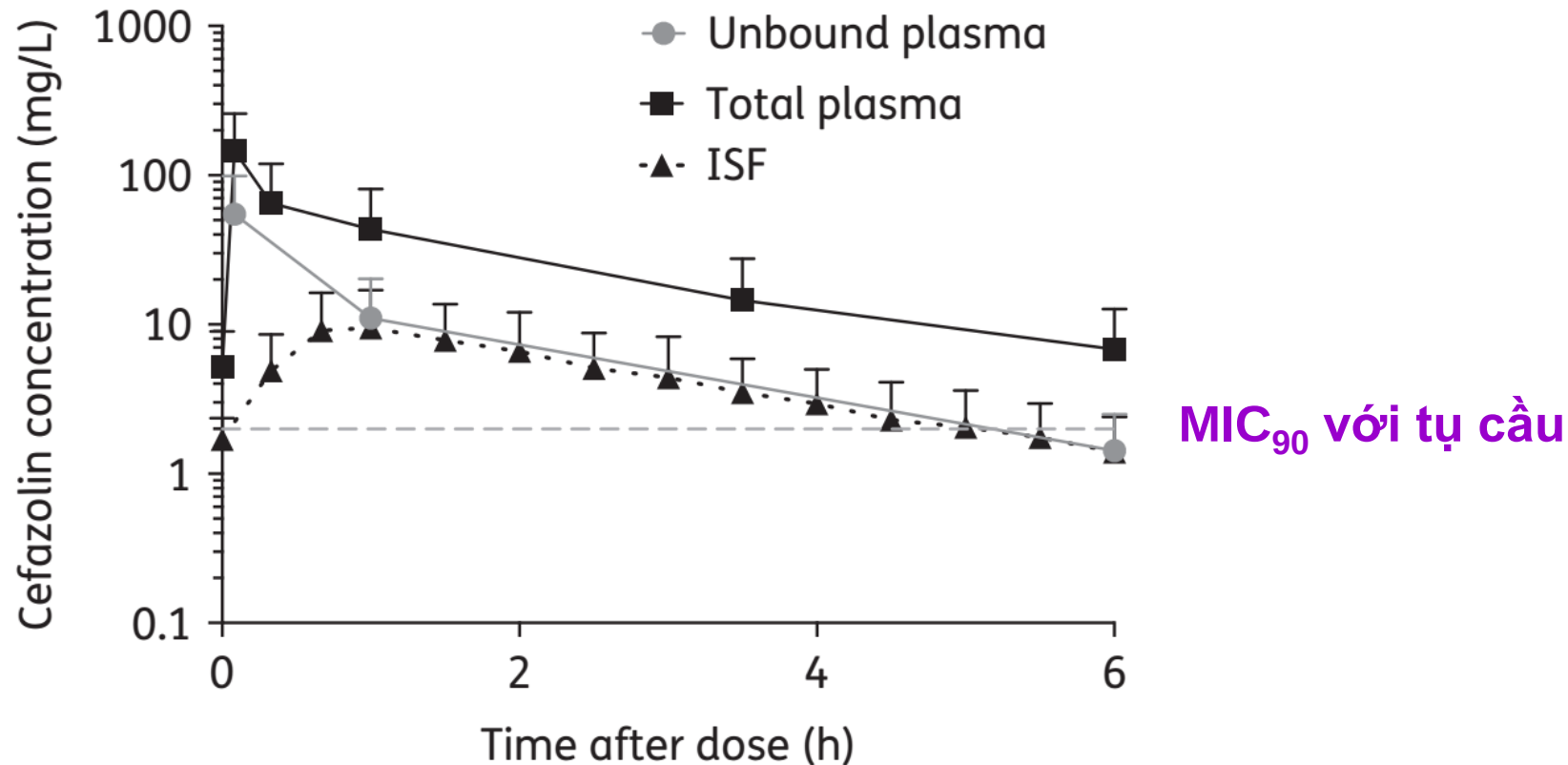
Tần suất ARC (solid bars) ở bệnh nhân nặng trong 7 ngày đầu tiên tại ICU: cohort trên 281 BN

ARC Ở BỆNH NHÂN NẶNG ẢNH HƯỞNG ĐẾN PK/PD CỦA β -LACTAM



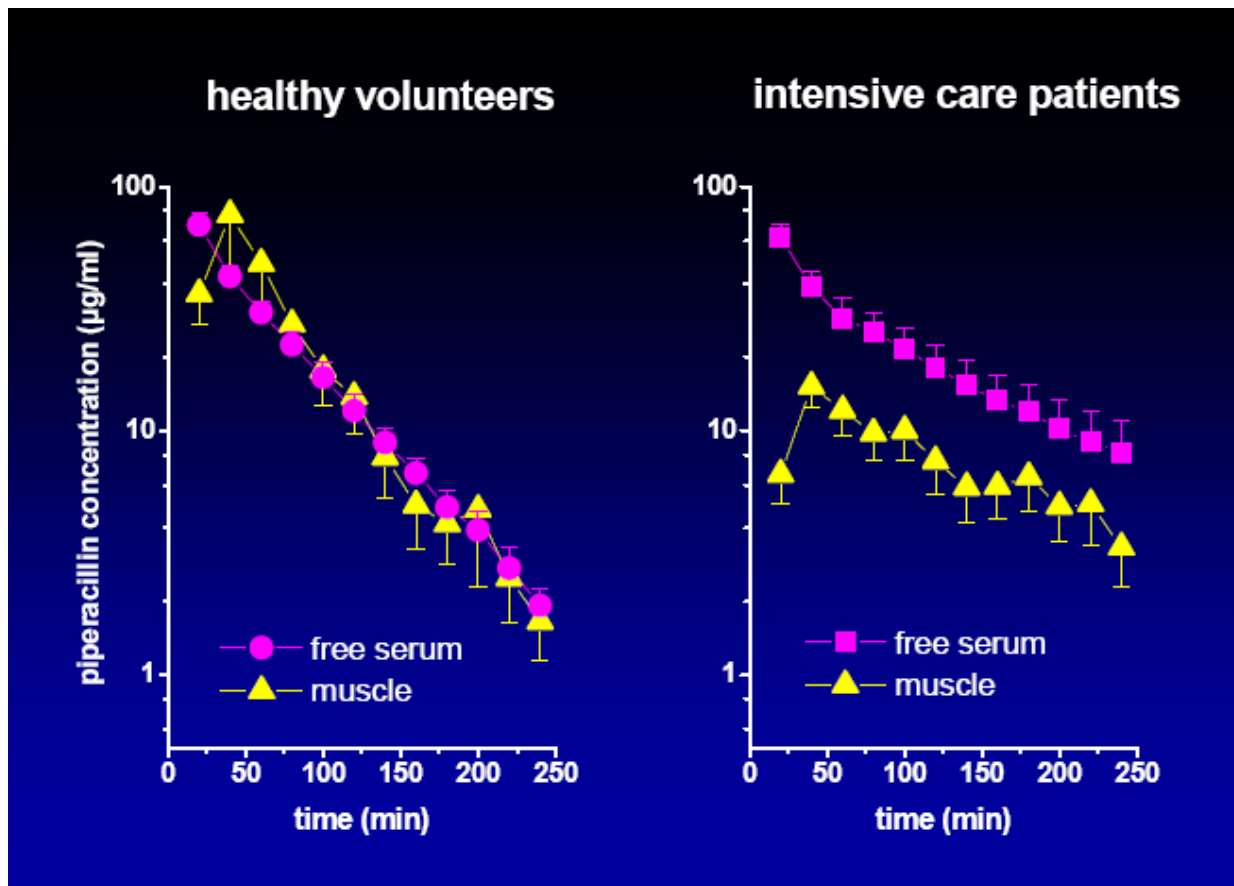
64% BN ICU có ARC trong ngày 5 ngày đầu dùng imipenem, tăng nguy cơ nồng độ đáy quá thấp không phát hiện được (OR = 3.3; CI95% = 1.11-9.94): kết quả từ cohort trên 100 BN ICU

Thay đổi sinh lý bệnh ở bệnh nhân chấn thương: khả năng xâm nhập kháng sinh vào mô giảm



Nồng độ cefazolin trong máu và mô ở bệnh nhân nặng sau chấn thương. Liều 1 g q8h chỉ phù hợp cho Bn có $Cl_{cr} = 50$ ml/phút trong khi BN có $Cl_{cr} = 215$ ml/phút cần liều 2 g q 6h. Cần lưu ý đặc điểm tăng thanh thải thận và giảm albumin máu ở BN sau chấn thương để hiệu chỉnh liều

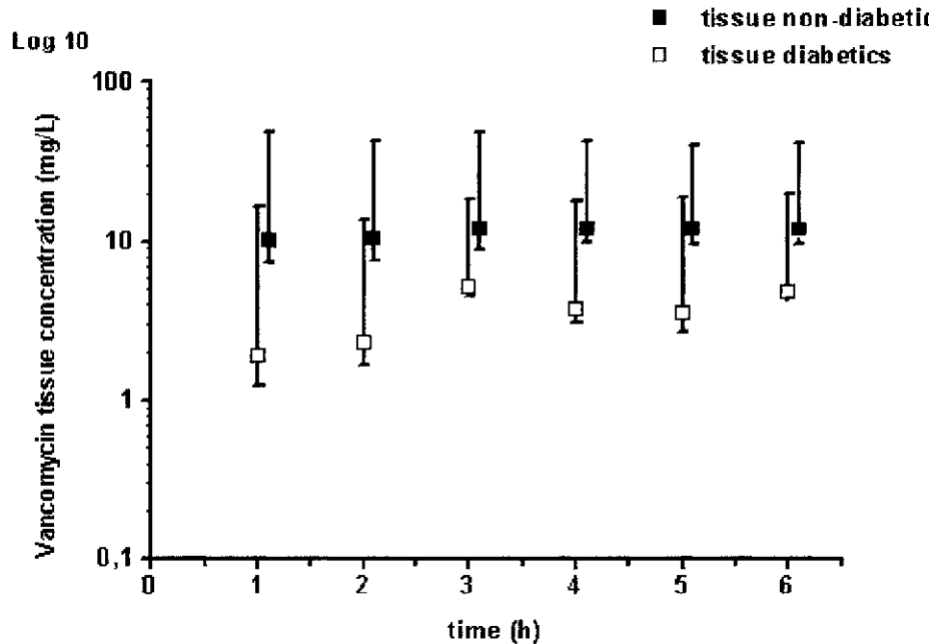
Thay đổi sinh lý bệnh liên quan đến PK ở bệnh nhân nặng: khả năng xâm nhập kháng sinh vào mô giảm



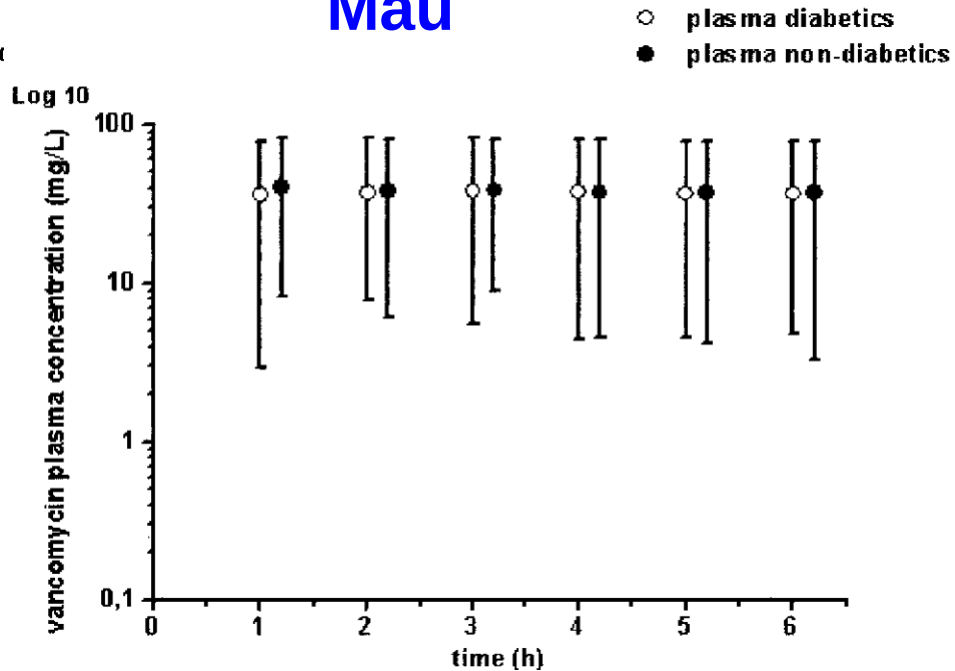
Giảm khả năng xâm nhập vào mô (dịch gian bào mô cơ và mô dưới da) của piperacillin: sau liều 4 g IV ở người tình nguyện khỏe mạnh vs bệnh nhân sau PT thay van động mạch chủ

Thay đổi sinh lý bệnh liên quan đến PK ở bệnh nhân ĐTĐ: khả năng xâm nhập kháng sinh vào mô giảm

Mô

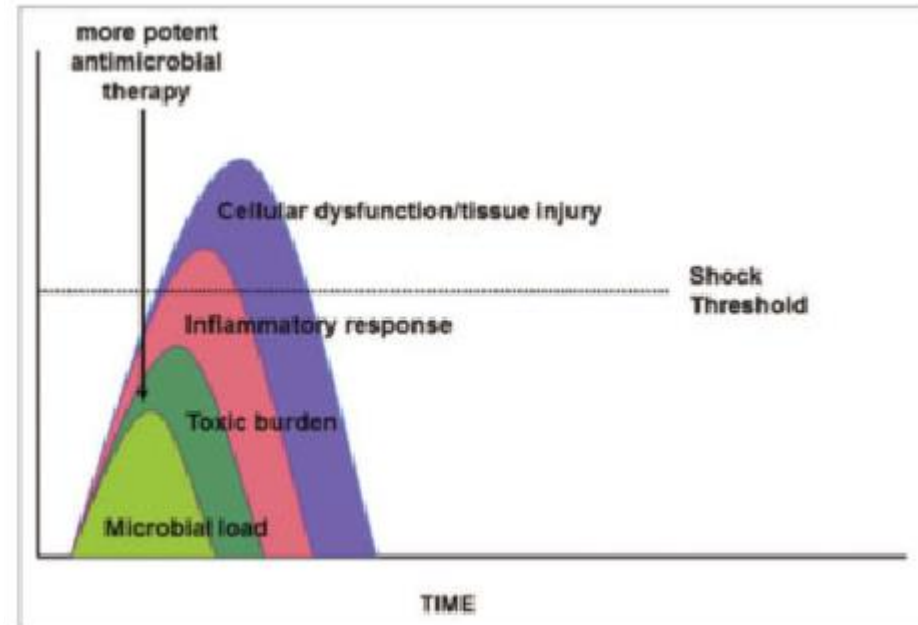
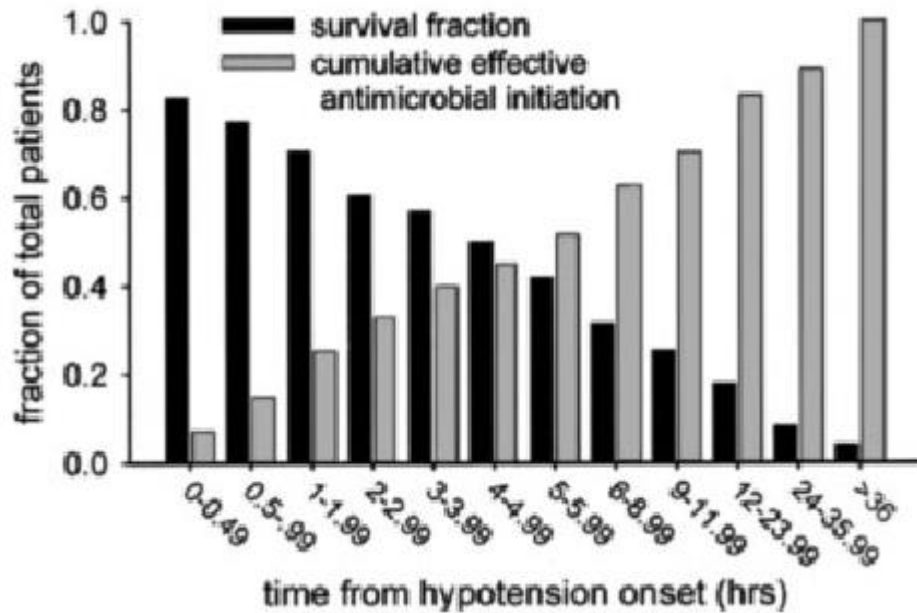


Máu



Khả năng xâm nhập vào mô của vancomycin (truyền liên tục 80-120 mg/h) giảm ở bệnh nhân ĐTĐ vs BN không mắc ĐTĐ sau phẫu thuật mổ tim

Điều trị nhiễm khuẩn ở bệnh nhân nặng: Tránh thiếu liều đầu kháng sinh



Tương tự nguyên tắc điều trị sepsis, thời gian là vàng với một phác đồ kháng sinh phù hợp (bao gồm cả chế độ liều phù hợp)

THIẾU NỒNG ĐỘ KHÁNG SINH TRONG THỜI GIAN ĐẦU Ở BỆNH NHÂN NẶNG: VAI TRÒ CỦA LIỀU CAO BAN ĐẦU

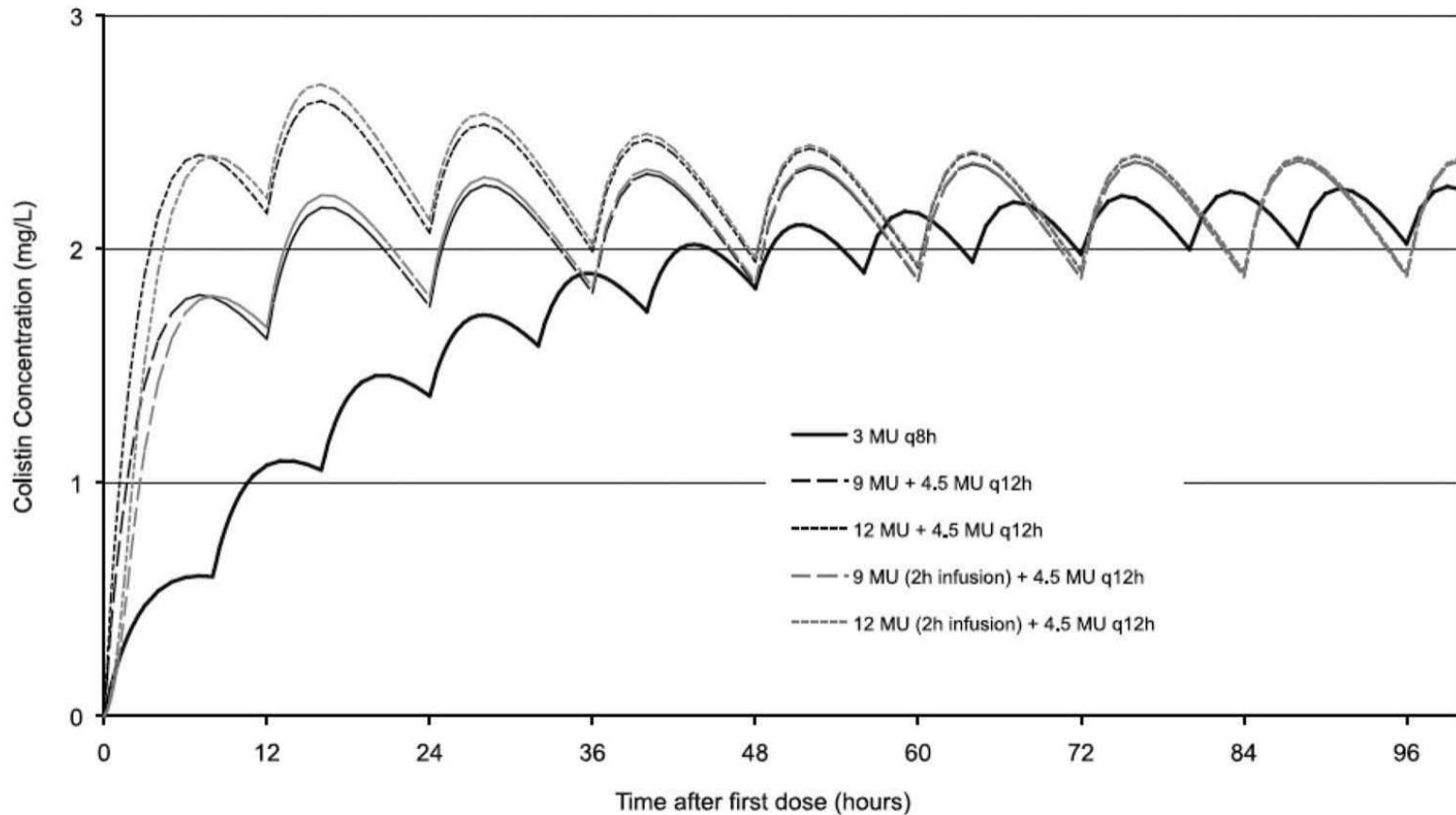
Practical Tip: Clinicians should consider use of higher initial doses of aminoglycosides [94], beta-lactams [99], glycopeptides [84], tigecycline [90] and colistin [100] in septic, critically ill patients. Subsequent dosing can then be modified on the basis of drug eliminating organ function.

Practical Tip: Continuous infusions should be commenced post loading dose at a point no further than halfway through the usual dosing interval. For convenience, we recommend starting the infusion at the conclusion of administration of the loading dose.

LIỀU CAO BAN ĐẦU TRONG ĐIỀU TRỊ KINH NGHIỆM Ở BỆNH NHÂN NẶNG

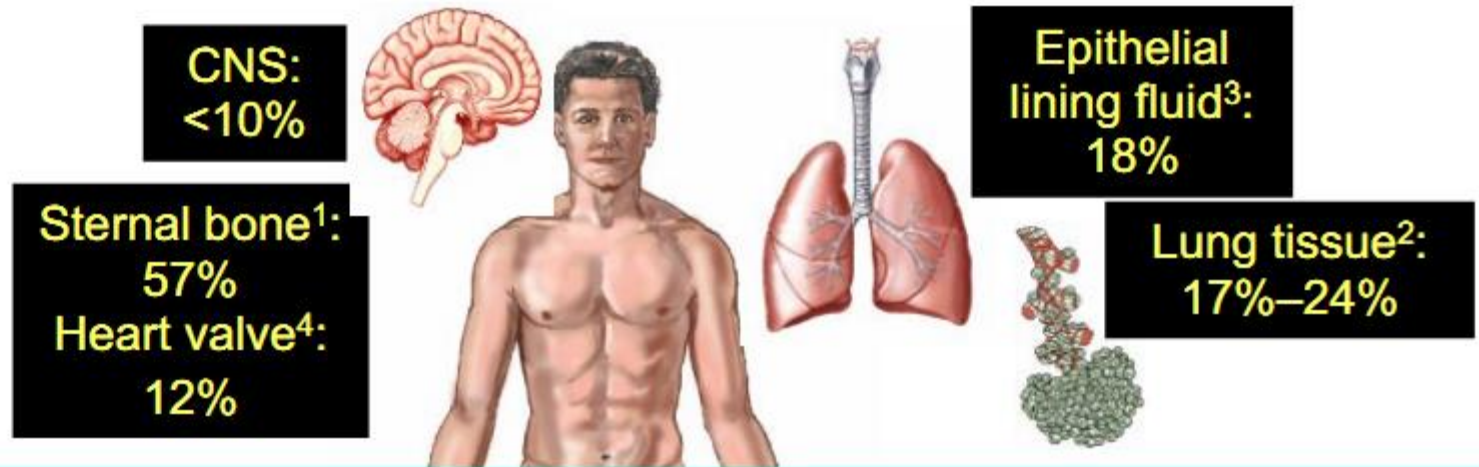
Class antibiotic	of Initial empirical dose ('normal' renal function)
Aminoglycosides	Gentamicin 7 mg/kg ABW 24 hourly [4] Amikacin 30 mg/kg ABW 24 hourly [81] Dose adjusted by TDM [82]
Beta-lactams ^a [80]	Flucloxacillin 2 g 4 hourly Amoxycillin 2 g 4–6 hourly Ceftriaxone 1 g 12 hourly (2 g 12 hourly for CNS infection) Cefepime 2 g 8 hourly Ceftazidime 2 g 6–8 hourly Imipenem 0.5–1.0 g 6–8 hourly Piperacillin/tazobactam 4.5 g 4–6 hourly Ticarcillin/clavulanate 3.1 g 4–6 hourly Meropenem 1 g 6–8 hourly (2 g 6–8 hourly for CNS infection [83]) Ertapenem 1 g 12 hourly
Glycopeptides	Vancomycin 35 mg/kg TBW loading dose followed by 30 mg/kg/day continuous infusion [84] Dose adjusted by TDM Teicoplanin 12 mg/kg 12 hourly × 3 doses, followed by 6–12 mg/kg 24 hourly [85] Dose adjusted by TDM
Fluoroquinolones	Ciprofloxacin 400 mg 8 hourly [86] Levofloxacin 750–1,000 mg 24 hourly [87] Moxifloxacin 400 mg 24 hourly [88]
Miscellaneous	Linezolid 600 mg 12 hourly [89] Daptomycin 8–12 mg/kg 24 hourly Lincosamides 600–900 mg 8 hourly Tigecycline 100 mg loading dose, followed by 50 mg 12 hourly (or 200 mg followed by 100 mg 12 hourly when borderline susceptibility is suspected) [90] Colistin—dosing according to Garonzik et al. [91]

COLISTIN TRÊN BỆNH NHÂN NẶNG: LỢI ÍCH CỦA LIỀU NẠP



Colistin có $t_{1/2}$ dài và không đạt đủ nồng độ điều trị trước khi đạt trạng thái ổn định $\Rightarrow$ cần thiết phải dùng liều nạp

Khả năng phân bố hạn chế vào mô là nguyên nhân cần liều nạp với vancomycin

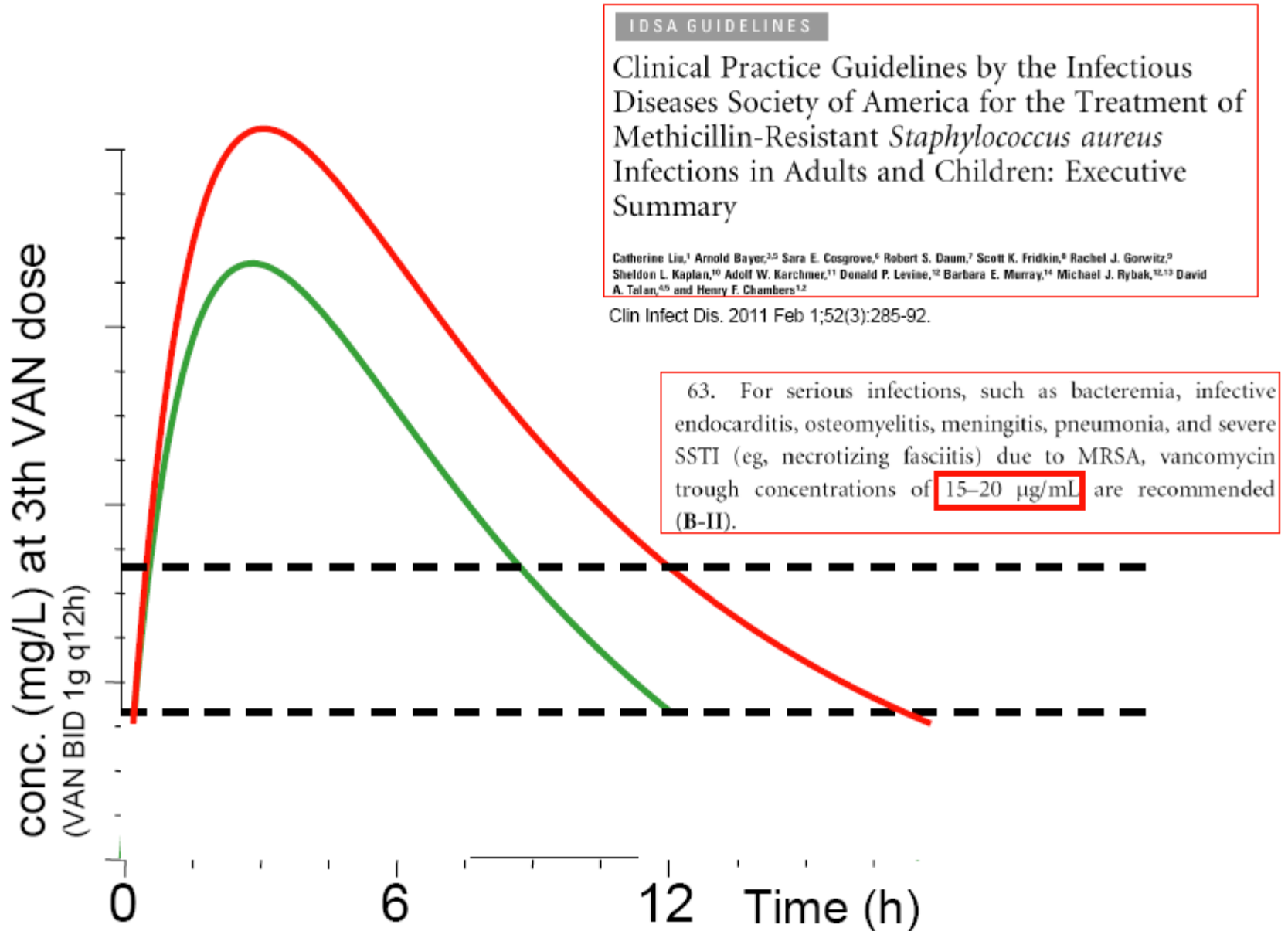


Vancomycin Tissular Penetration is poor

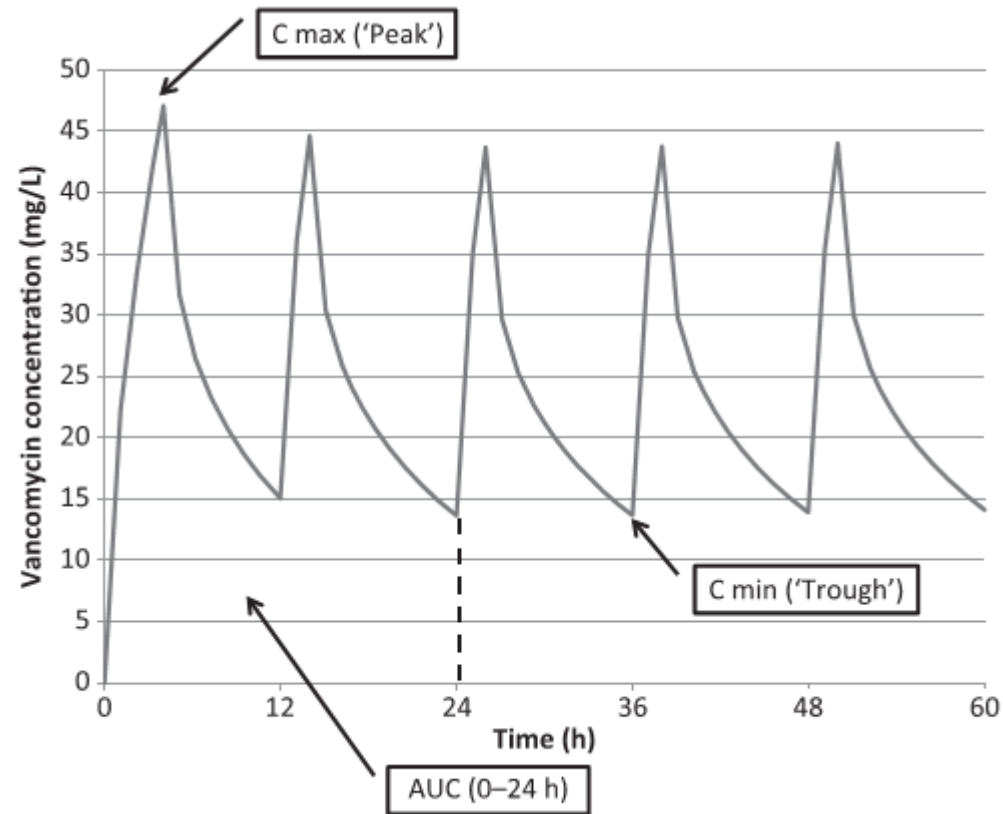


1. Massias L et al. *Antimicrob Agents Chemother.* 1992;36:2539-2541. 2. Cruciani M et al. *J Antimicrob Chemother.* 1996;38:865-869. 3. Lamer C et al. *Antimicrob Agents Chemother.* 1993;37:281-286. 4. Daschner FD et al. *J Antimicrob Chemother.* 1987;19:359-362. 5. Graziani AL et al. *Antimicrob Agents Chemother.* 1988;32:1320-1322.

Nồng độ đích cần đạt của VAN (2011)

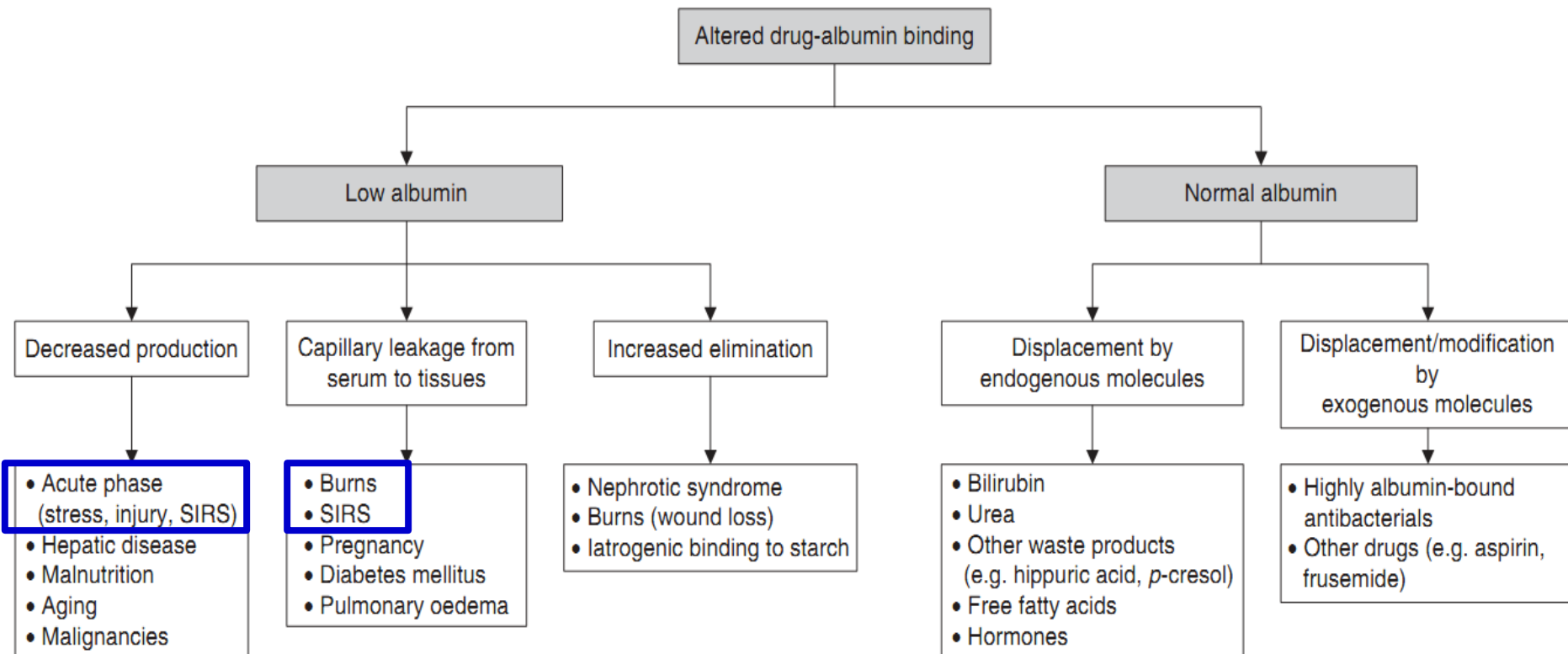


Vai trò của liều nạp VAN



Thông số PK mô phỏng của VAN trên 1 bệnh nhân nam 60 tuổi, 70 kg, creatinin 80 $\mu\text{mol/L}$ sau khi truyền liều nạp 2 g sau đó duy trì 1 g q12h

GIẢM ALBUMIN MÁU Ở BỆNH NHÂN NẶNG VÀ CHẾ ĐỘ LIỀU KHÁNG SINH



Kháng sinh/kháng nấm chịu ảnh hưởng (liên kết nhiều với albumin huyết tương):
oxacillin (93%), cefoperazon (90%), ceftriaxon (85%), daptomycin (90%),
ertapenem (90%), teicoplanin (90-95%), tigecyclin (71-89%), itraconazol (99,8%),
amphotericin B (90%), caspofungin (97%)

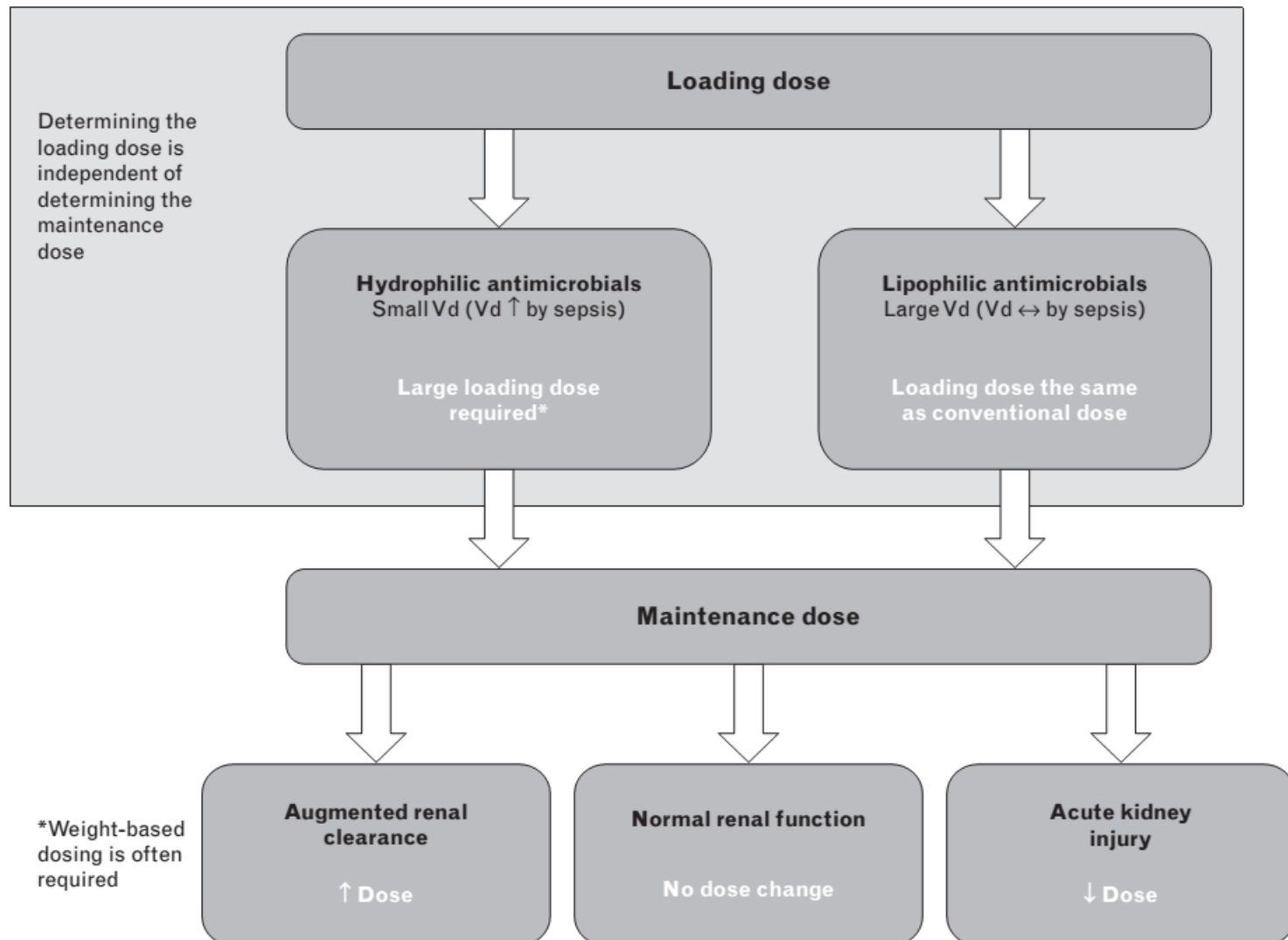
GIẢM ALBUMIN MÁU Ở BỆNH NHÂN NẶNG VÀ CHẾ ĐỘ LIỀU KHÁNG SINH (LIỀU NẠP + TĂNG SỐ LẦN ĐƯA THUỐC)

Antibacterial	Standard ICU dosing	Recommended LD in hypoalbuminaemia	Recommended MD in hypoalbuminaemia
β-lactams and carbapenems			
Aztreonam	1 g q8h	2 g q8h for 3 doses	Increase frequency of administration (e.g. 1 g q6h)
Ceftriaxone	1 g q12h	2 g for initial dose	Increase frequency of administration (e.g. 1 g q8h)
Cephalothin			
Flucloxacillin, dicloxacillin, cloxacillin	2 g q6h	2 g	Consider continuous infusion (e.g. 8–12 g q24h)
Ertapenem	1 g q24h	2 g for initial dose	Increase frequency of administration (e.g. 1 g q12h)
Glycopeptides			
Vancomycin	1 g q12h	20–30 mg/kg for initial dose	Increase dosing (e.g. 1.5 g q12h) or consider continuous infusion (e.g. 3 g q24h); monitor trough concentrations to target concentrations of 15–25 mg/L
Teicoplanin	6 mg/kg q12h for 3 doses (LD) and 6 mg/kg q24h (MD)	6 mg/kg q12h for 3 doses	3–6 mg/kg q12h; monitor trough concentrations to target concentrations >15 mg/L
Other highly protein-bound drugs			
Daptomycin	4–6 mg/kg q24h		

LD=loading dose; **MD**=maintenance dose; **qxh**=every x hours.

Practical Tip: Hypoalbuminaemia (Alb < 25 g/l) is only likely to influence antibiotic PK when the agent is highly protein bound (>90%), and predominantly renally eliminated [69]. Examples include flucloxacillin, ertapenem, ceftriaxone and teicoplanin

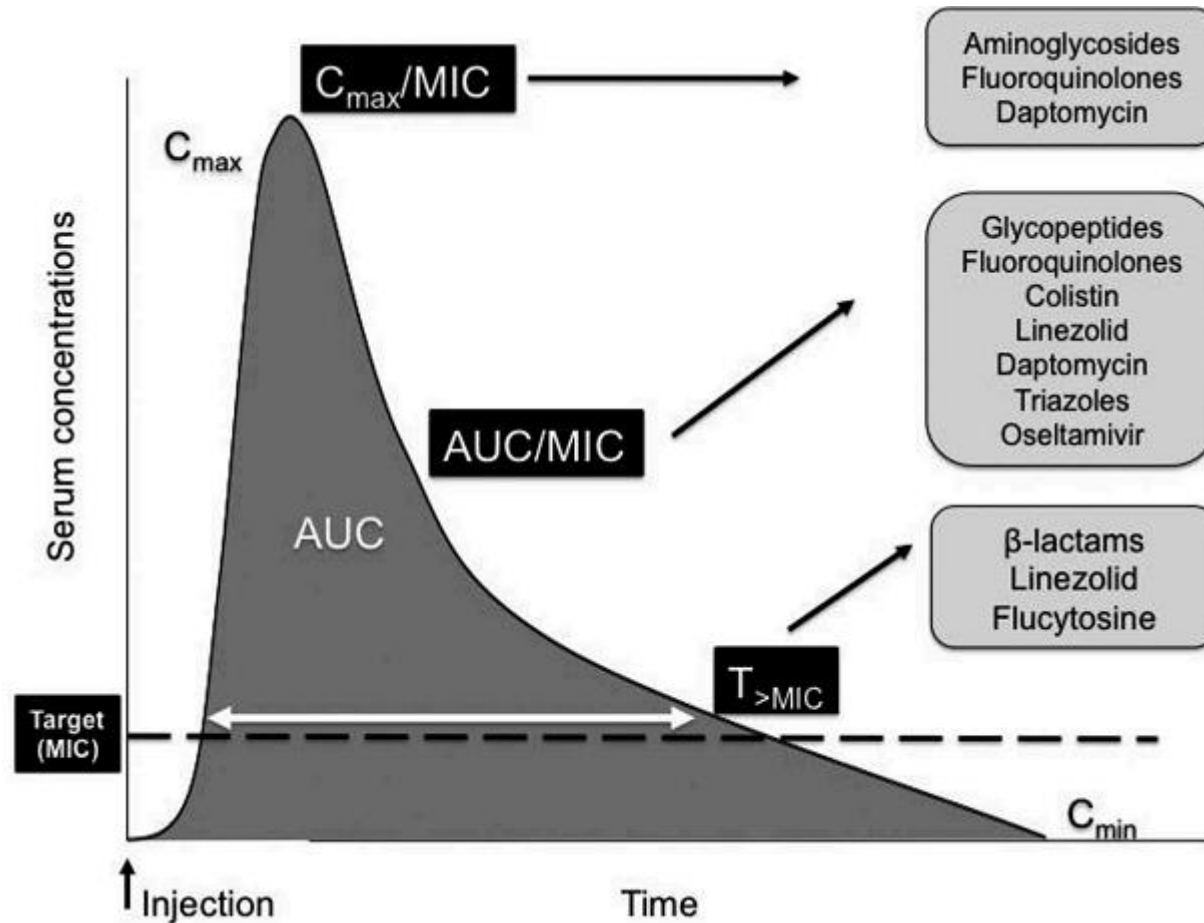
Thay đổi sinh lý bệnh liên quan đến PK của kháng sinh ở bệnh nhân nặng: liều nạp và liều duy trì



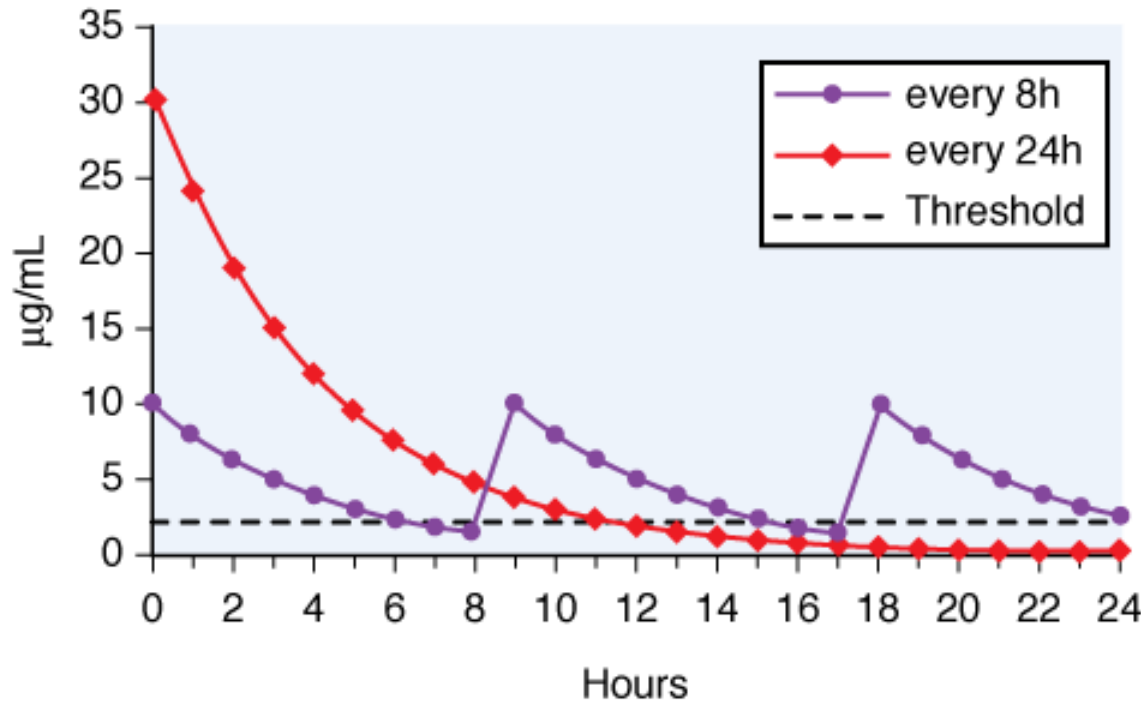
Tối ưu liều kháng sinh trên BN nặng theo chức năng thận

Antibiotic	Renal function			
	Increased ^a	Normal	Moderately impaired	Severely impaired
Piperacillin/tazobactam	16/2 g q24h CI [56,57] or 3.375 q6h EI over 4 hours [51]	4/0.5 g q6h	3/0.375 g q6h	2/0.25 g q6h
Cefotaxime	4 to 6 g q24h CI [14] or 2 g q4-6h	2 g q6-8h	2 g q6-8h	1 g q6-8h
Ceftazidime	4 to 6 g q24h CI [55,70]	2 g q8h	1 g q8-12h	0.5 to 1 g q24h
Cefepime	4 to 6 g q24h CI [71] or 2 g q8h EI over 3 hours [72]	2 g q8h	2 g q12h	1 g q24h
Imipenem	500 mg q4h [46] or 250 mg q3h over 3 hours CI [73]	500 mg q6h	250 mg q6h	250 mg q12h
Meropenem	1 g q6h over 6 hours CI [54]	500 mg q6h	250 mg q6h	250 mg q12h
Ertapenem	ND	1 g q24h	1 g q24h	500 mg q24h
Gentamycin	9 to 10 mg/kg q24h ^b [74]	7 mg/kg q24h ^b [74,75]	7 mg/kg q36-48h ^b	7 mg/kg q48-96h ^b
Tobramycin	9 to 10 mg/kg q24h ^b [74]	7 mg/kg q24h ^b [74,75]	7 mg/kg q36-48h ^b	7 mg/kg q48-96h ^b
Amikacin	20 mg/kg q24h ^b [8,76]	15 mg/kg q24h ^b	15 mg/kg q36-48h ^b	15 mg/kg q48-96h ^b
Ciprofloxacin	600 mg q12h or 400 mg q8h [77-79]	400 mg q12h	400 mg q12h	400 mg q24h
Levofloxacin	500 mg q12h [80]	750 mg q24h [37]	500 mg q24h	500 mg q48h
Vancomycin	30 mg/kg q24h CI ^b [58,61]	500 mg q6h ^b	500 mg q12h ^b	500 mg q24-72h ^b
Teicoplanin	LD 12 mg/kg q12h for 3 to 4 doses; MD 6 mg/kg q12h [81,82] ^b	LD 12 mg/kg q12h for 3 to 4 doses; MD 4 to 6 mg/kg q12h [81,83] ^b	LD 12 mg/kg q12h for 3 to 4 doses; MD 2 to 4 mg/kg q12h [81,83] ^b	LD 12 mg/kg q12h for 3 to 4 doses; MD 2 to 4 mg/kg q24h [81,83] ^b
Daptomycin	ND	6 mg/kg q24h	6 mg/kg q24h	6 mg/kg q48h

"HIT HARD & HIT FAST": tối ưu hóa sử dụng kháng sinh dựa trên PK/PD



Chế độ liều giãn cách của aminoglycosid



Source: Brunton LL, Chabner BA, Knollmann BC: *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 12th Edition: www.accessmedicine.com
Copyright © The McGraw-Hill Companies, Inc. All rights reserved.

Biến thiên nồng độ gentamicin trong máu khi dùng chế độ liều truyền thống (3 lần/ngày) và liều 1 lần/ngày

- Kháng sinh phụ thuộc nồng độ, có tác dụng hậu kháng sinh.
- Kháng sinh thân nước, thải trừ chủ yếu qua thận: $\uparrow V_d$, $\downarrow Cl$
- Hoạt tính diệt khuẩn phụ thuộc nồng độ đỉnh
- Độc tính trên thận phụ thuộc nồng độ đáy và thời gian sử dụng

Chế độ liều và theo dõi điều trị

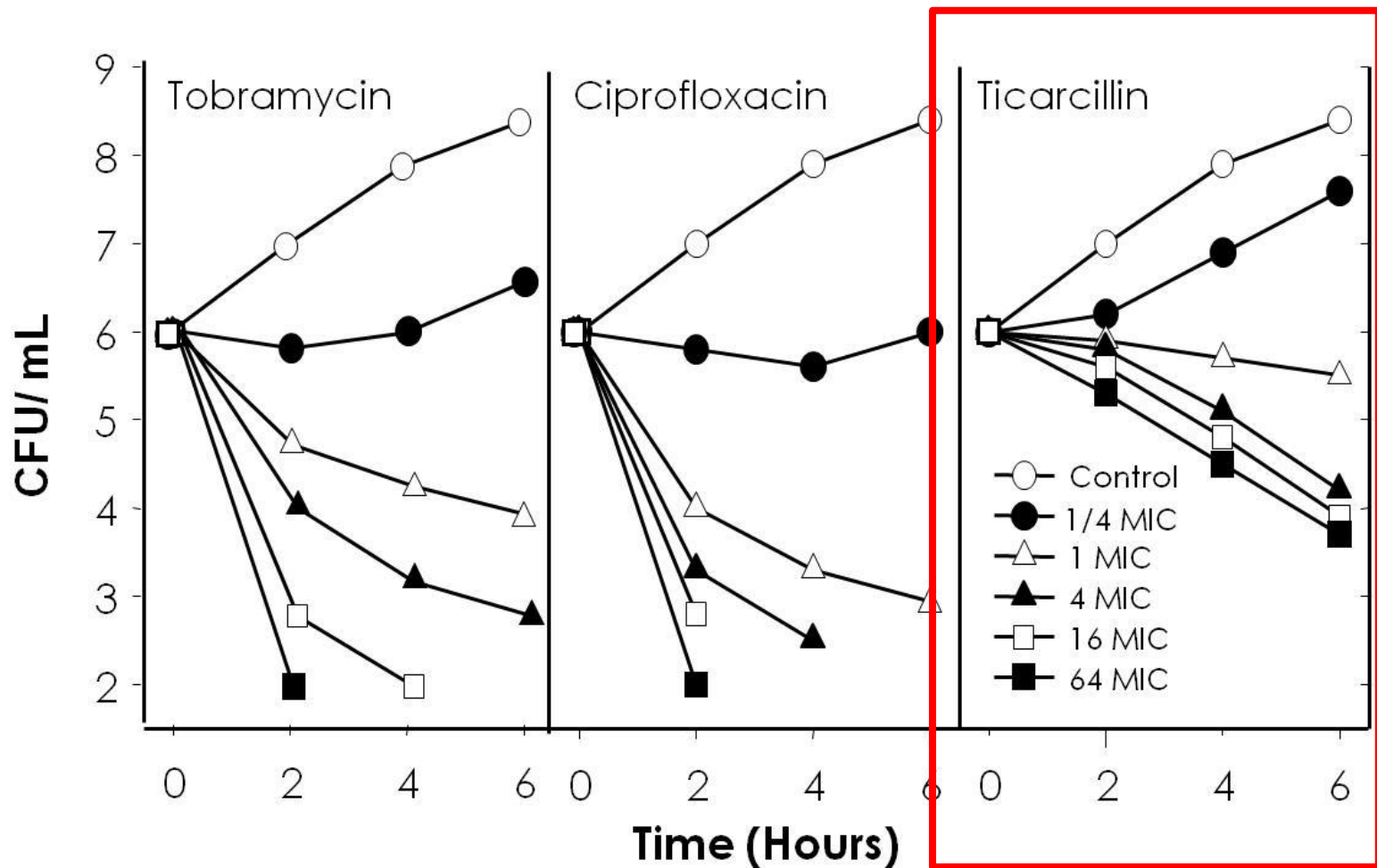
- Theo dõi chức năng thận và hiệu chỉnh liều kháng sinh aminoglycosid

TABLE 25-4 Suggested Dosing Regimens for Adults			
ESTIMATED CREATININE CLEARANCE (mL/min)	DOSE (mg/kg)		DOSING INTERVAL (hr)
	Gentamicin, Netilmicin, Tobramycin	Amikacin	
100	7	20	24
90	7	20	24
80	7	20	24
70	5	15	24
60	5	15	24
50	4	12	24
40	4	12	24
30	5	15	48
20	4	12	48
10	3	10	48
<10	2.5	7.5	48

Modified from Gilbert DN, Bennett, WM. Use of antimicrobial agents in renal failure. Infect Dis Clin North Am. 1989;3:517-531.

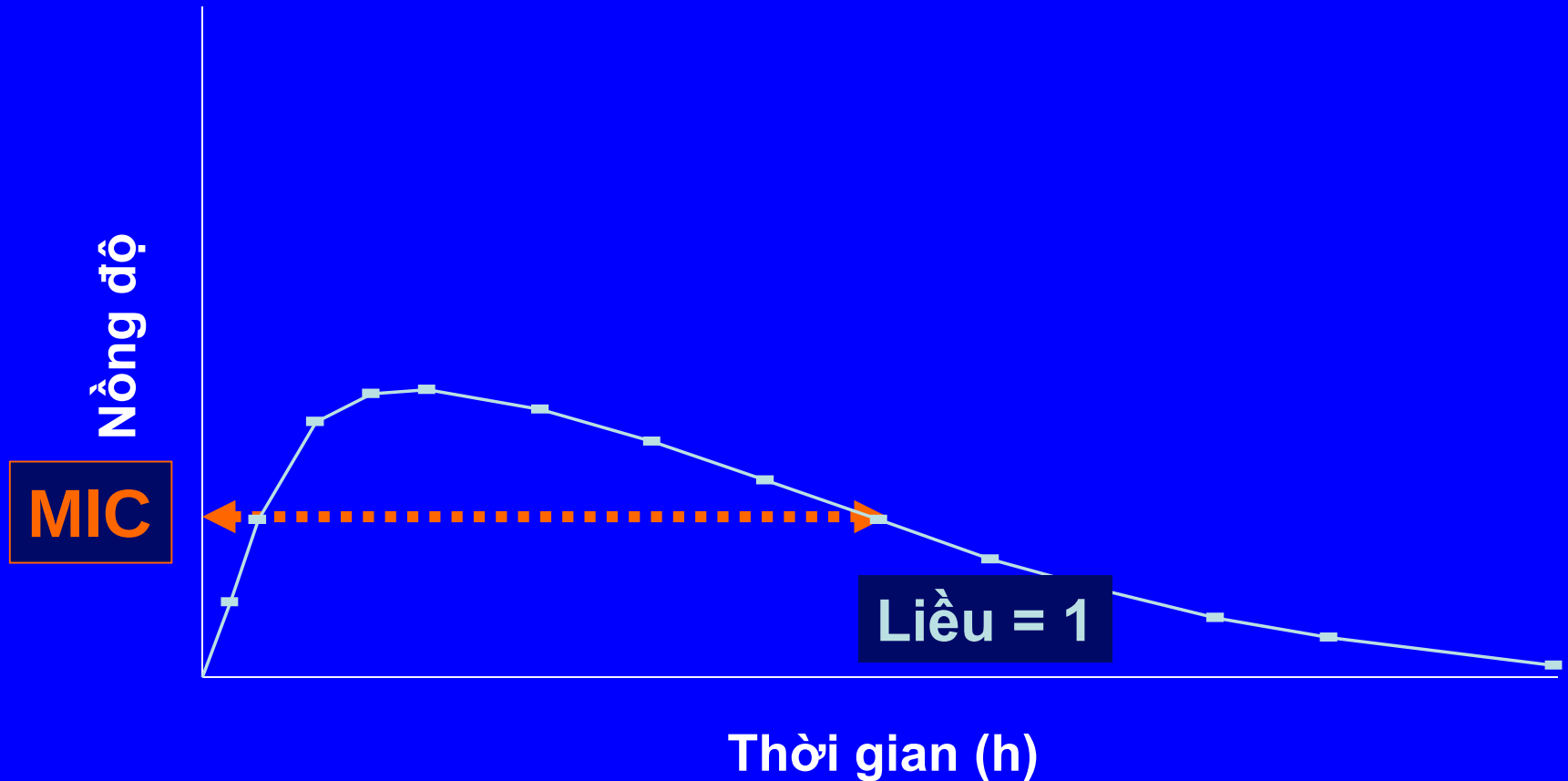
Nguồn: Mandell, Douglass, Bennett (2014). Principles and practice of Infectious diseases. 8th edition

β -LACTAM: DIỆT KHUẨN PHỤ THUỘC THỜI GIAN



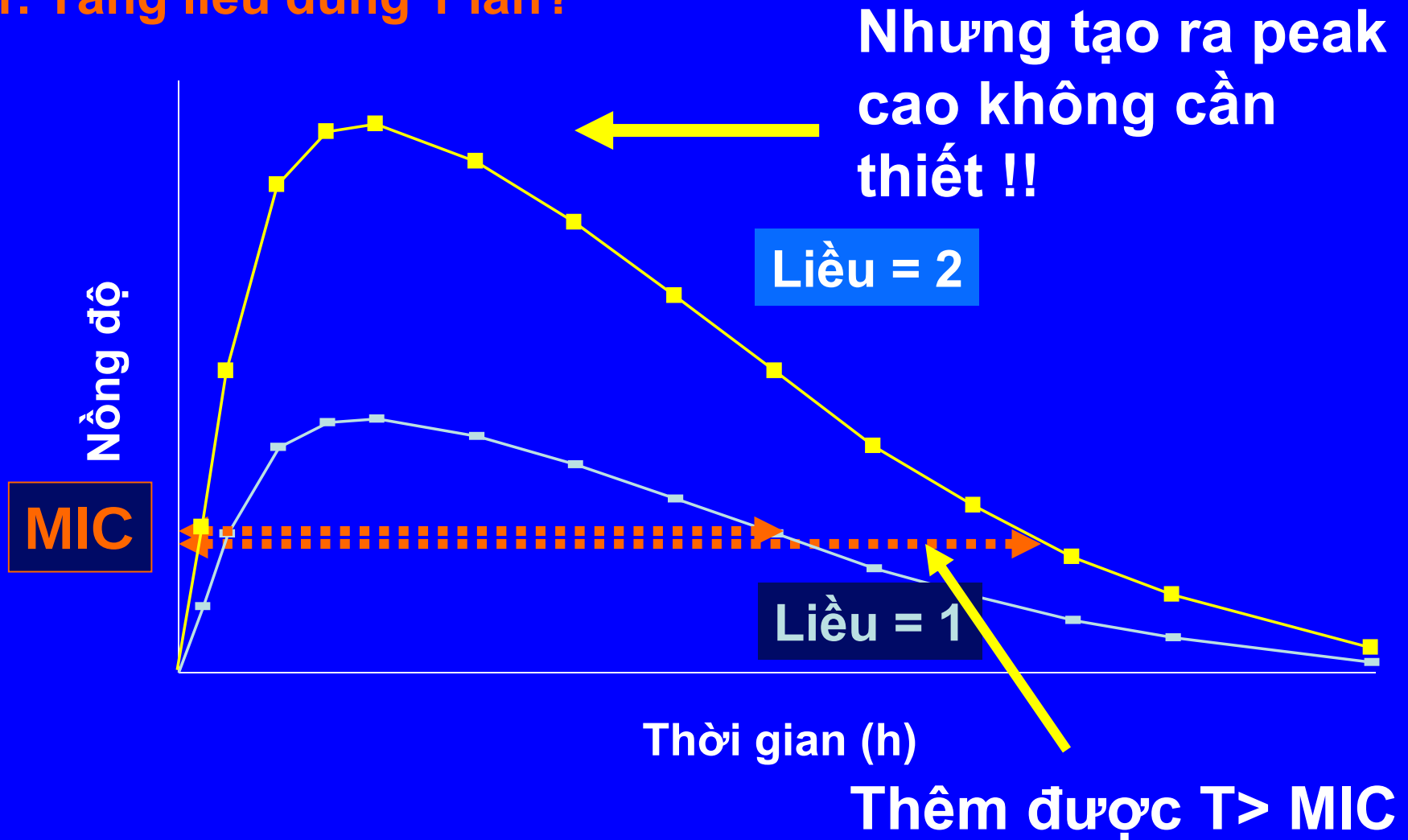
Làm cách nào để tối ưu $T > MIC$?

1. Tăng liều dùng 1 lần?



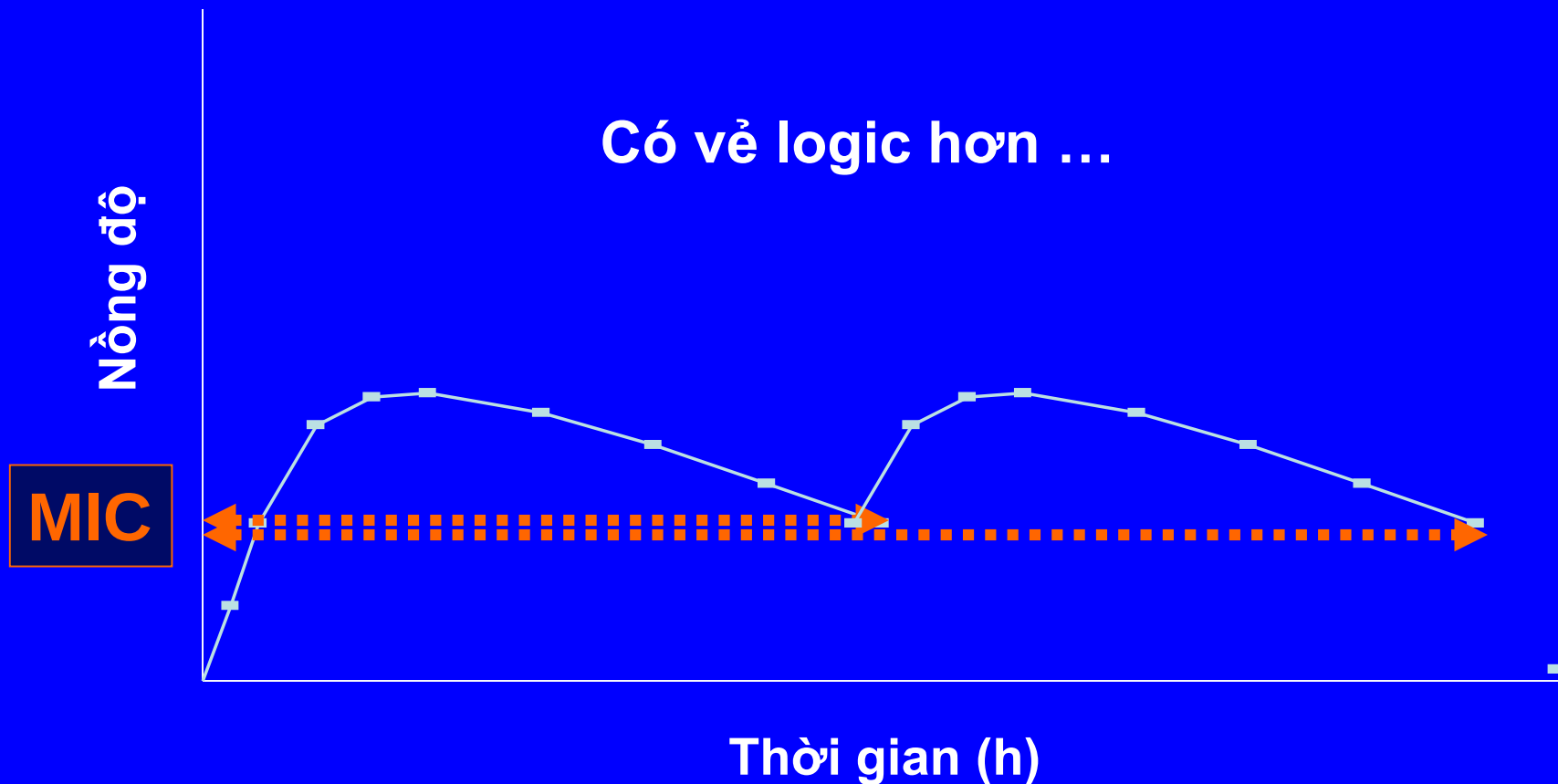
Làm cách nào để tối ưu $T > MIC$?

1. Tăng liều dùng 1 lần?



Làm cách nào để tối ưu $T > MIC$?

2. Tăng số lần đưa thuốc?



Chế độ liều của kháng sinh penicillin: số lần dùng thuốc trong ngày đóng vai trò quan trọng

AMINOPENICILLINS	
Amoxicillin (Amoxil, Polymox)	250 mg–1 gm po tid
Amoxicillin extended release (Moxatag)	One 775 mg tab po once daily
Amoxicillin-clavulanate (Augmentin)	See Comment for adult products
AM-CL extra-strength peds suspension (ES-600)	Peds Extra-Strength susp.: 600/42.9 per 5 mL.
AM-CL-ER—extended release adult tabs	Dose: 90/6.4 mg/kg div bid. For adult formulations, see Comments
Ampicillin (Principen)	IV amox-clav available in Europe
Ampicillin-sulbactam (Unasyn)	0.25–0.5 gm po q6h. 150–200 mg/kg IV/day.
	1.5–3 gm IV q6h.

Comparison adult Augmentin product dosage regimens:

Augmentin	500/125	1 tab po tid
Augmentin	875/125	1 tab po bid
Augmentin-XR	1000/62.5	2 tabs po bid

ANTIPSEUDOMONAL PENICILLINS. NOTE: Platelet dysfunction may occur with an	
Piperacillin (Pipracil) (Canada only)	3–4 gm IV q4–6h (200–300 mg per kg per day up to 500 mg per kg per day). For urinary tract infection: 2 gm IV q6h. See Comment
Piperacillin-tazobactam (Zosyn)	Supplied as: piperacillin (PIP) 3 gm + tazobactam (TZ) 0.375 gm 3.375 gm IV q6h. 4.5 gm q8h available For <i>P. aeruginosa</i> : see Comment for dosage.
Temocillin ^{NUS}	1–2 gm IV q12h.
Ticarcillin disodium (Ticar)	3 gm IV q4–6h.
Ticarcillin-clavulanate (Timentin)	3.1 gm IV q4–6h.

Chế độ liều của kháng sinh cephalosporin: số lần dùng thuốc trong ngày đóng vai trò quan trọng

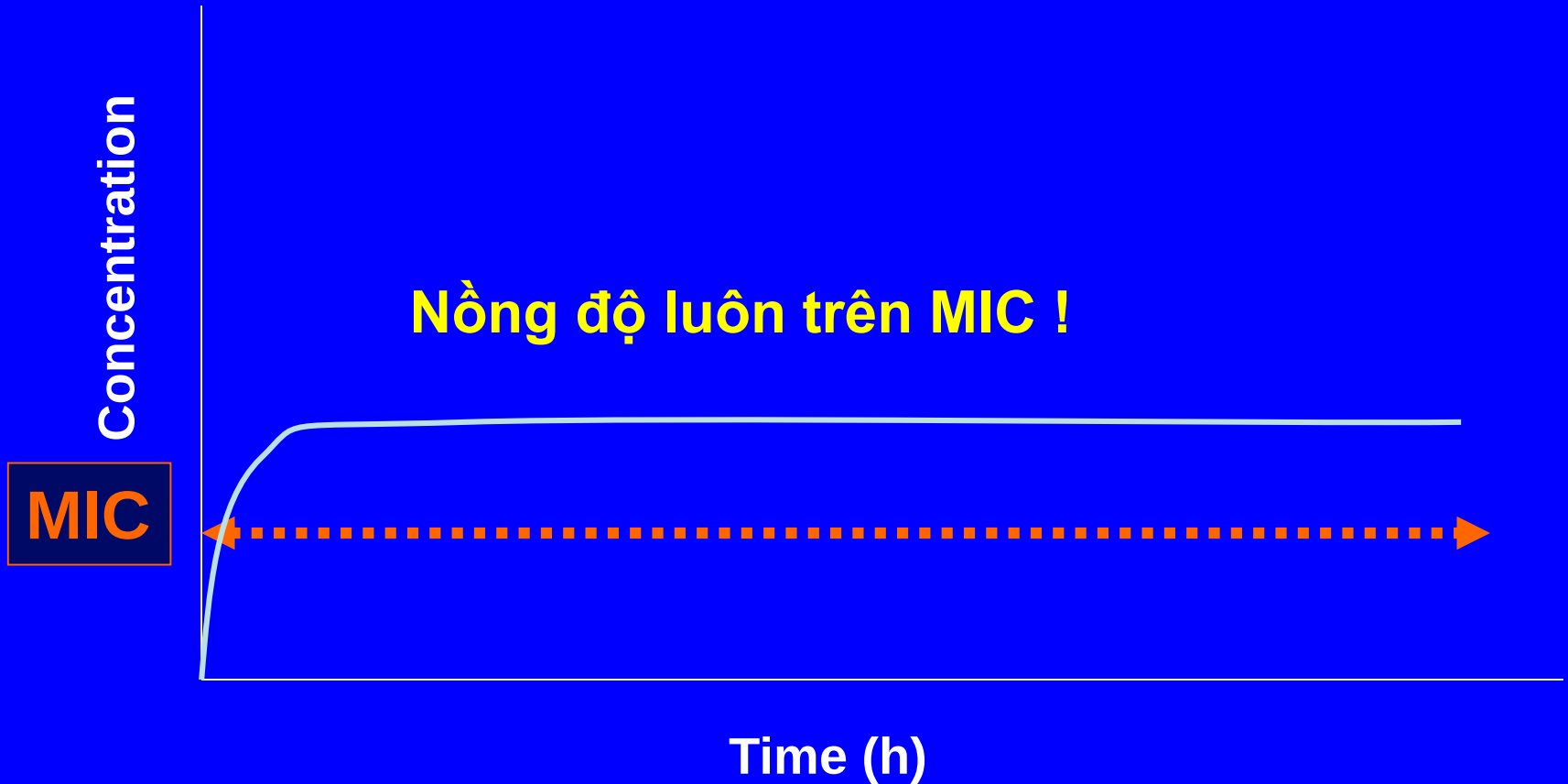
TABLE 22-7 Dosing Regimens for Cephalosporins in Adults and Children			
<i>Cephalosporin</i>	Adult		Children
	<i>Usual Dose</i>	<i>Severe Disease</i>	<i>Usual Dose</i>
First Generation			
Cefazolin	0.5-1 g q8-12h	2 g q6-8h	12.5-33 mg/kg q6-8h
Cephalothin	0.5-1 g q6h	2 g q4-6h	20-25 mg/kg q6h
Cephapirin	0.5-1 g q6h	2 g q4-6h	10-20 mg/kg q6h
Cephradine	0.5-1 g q6h	2 g q4-6h	12.5-25 mg/kg q6h
Second Generation			
Cefamandole	1 g q6h	2 g q4h	12.5-25 mg/kg q4-6h
Cefonicid	1 g q24h	2 g q24h	50 mg/kg q24h
Cefuroxime	0.75-1.5 g q8h	1.5 g q8h	12.5-60 mg/kg q6-8h
Cephameycins			
Cefmetazole	1-2 g q8h	2 g q6h	Not recommended
Cefotetan	1-2 g q12h	2-3 g q12h	Not recommended
Cefoxitin	1-2 g q6h	2 g q4-6h	20-25 mg/kg q4-6h
Third Generation			
Cefoperazone	1-2 g q12h	2-4 g q8h	Not recommended
Cefotaxime	1 g q8-12h	2 g q4-8h	25-30 mg/kg q4-6h
Ceftazidime	1 g q8-12h	2 g q8h	30-50 mg/kg q 8h
Ceftizoxime	1 g q8-12h	2 g q8-12h	50 mg/kg q6-8h
Ceftriaxone	1 g q24h	2 g q12-24h	50-100 mg/kg q24h
Moxalactam	1 g q8h	2 g q8h	Not recommended
Fourth Generation			
Cefepime	1 g q12h	2 g q8-12h	50 mg/kg q8h
Cefpirome	1 g q12h	2 g q12h	Not recommended

Chế độ liều của kháng sinh carbapenem: số lần dùng thuốc trong ngày đóng vai trò quan trọng

CARBAPENEMS. NOTE: In pts with pen allergy, 11% had allergic reaction after studies (<i>NEJM</i> 354:2835, 2006; <i>AnIM</i> 146:266, 2007).	
Doripenem	500 mg IV q8h (infusion duration varies with indication).
Ertapenem (Invanz)	1 gm IV/IM q24h.
Imipenem + cilastatin (Primaxin) Ref: <i>JAC</i> 58:916, 2006	0.5 gm IV q6h; for <i>P. aeruginosa</i> : 1 gm q6–8h (see Comment).
Meropenem (Merrem)	0.5–1 gm IV q8h. Up to 2 gm IV q8h for meningitis.

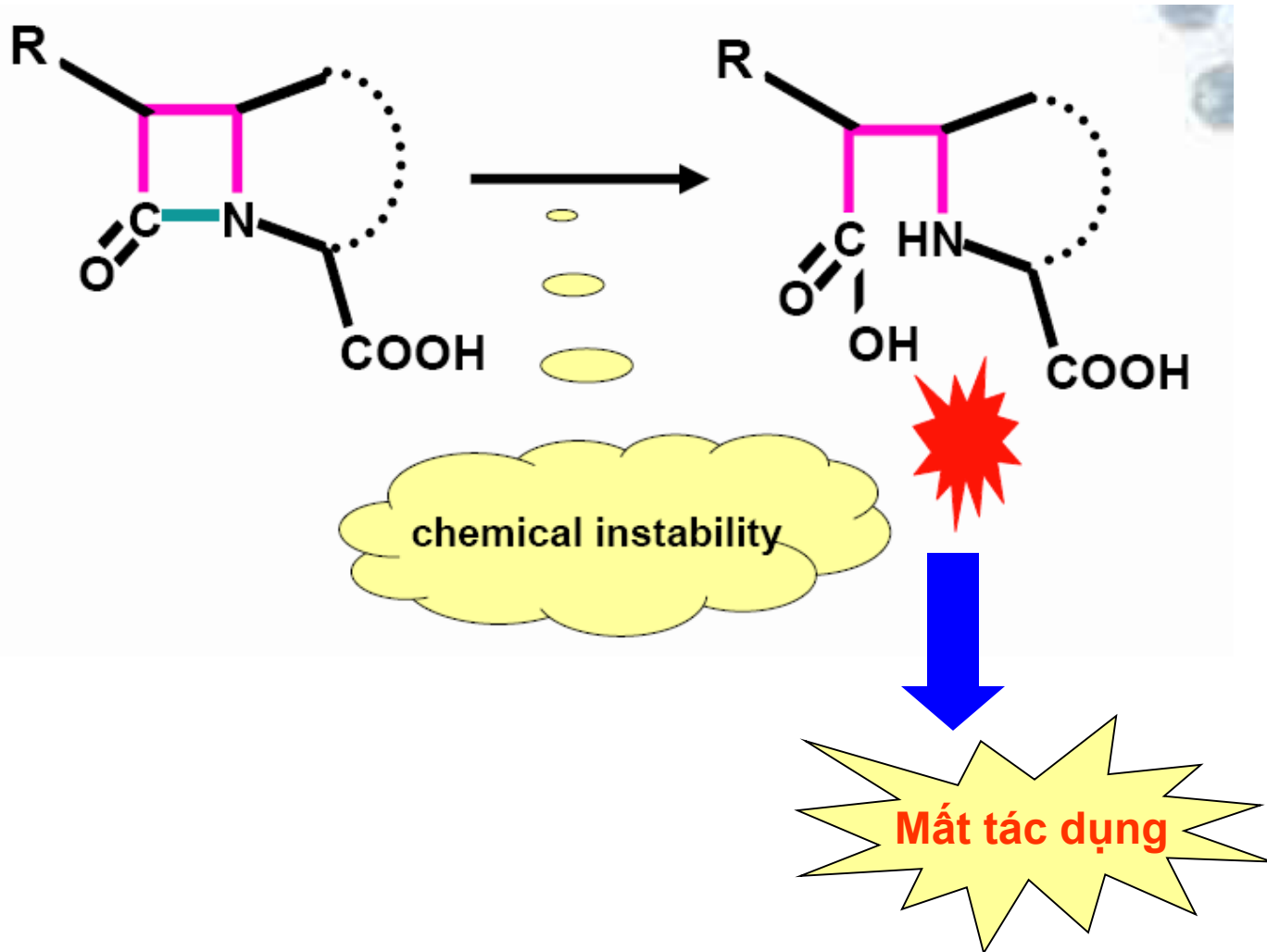
Liệu có thể làm tốt hơn nữa không?

3. Truyền tĩnh mạch liên tục

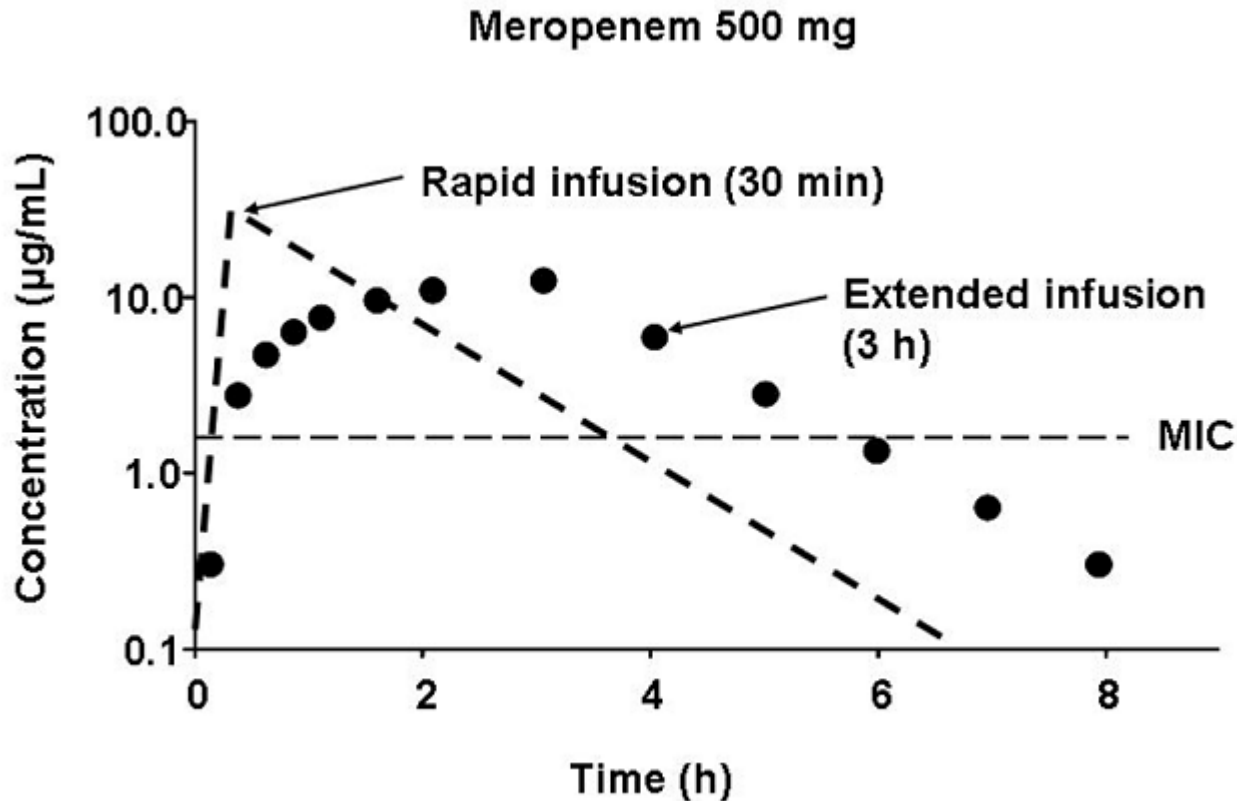


Nhưng, trở ngại lớn nhất: bền vững về hóa học

Phân tử KS beta-lactam không bền



Truyền tĩnh mạch liên tục/kéo dài



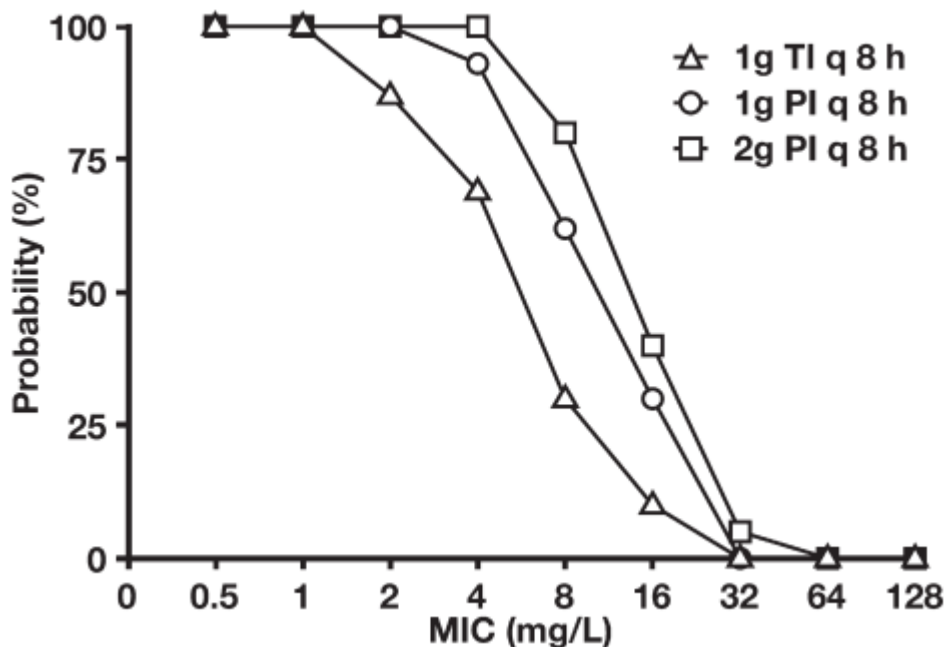
Truyền tĩnh mạch kéo dài làm tăng $T > MIC$: kết quả với meropenem

Xác định MIC với carbapenem giúp tối ưu chế độ liều và dự đoán xác suất thành công

Table 2. Carbapenem clinical breakpoints for *Enterobacteriaceae* according to European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing and Clinical and Laboratory Standards Institute.

Carbapenem	EUCAST			CLSI		
	<i>S</i>	<i>R</i>	<i>Screening cutoff</i>	<i>S</i>	<i>I</i>	<i>R</i>
Imipenem	≤2	>8	>1	≤1	2	≥4
Ertapenem	≤0.5	>1	>0.125	≤0.5	1	≥2
Meropenem	≤2	>8	>0.125	≤1	2	≥4
Doripenem	≤1	>4	ND	≤1	2	≥4

Xác suất đạt PK/PD mục tiêu ($T > MIC = 50\%$) với các chế độ liều meropenem: 1g truyền ngắn q8h, 1g truyền 3h q8h và 2g truyền 3h q8h. MIC=8 được xác định là giới hạn ngưỡng





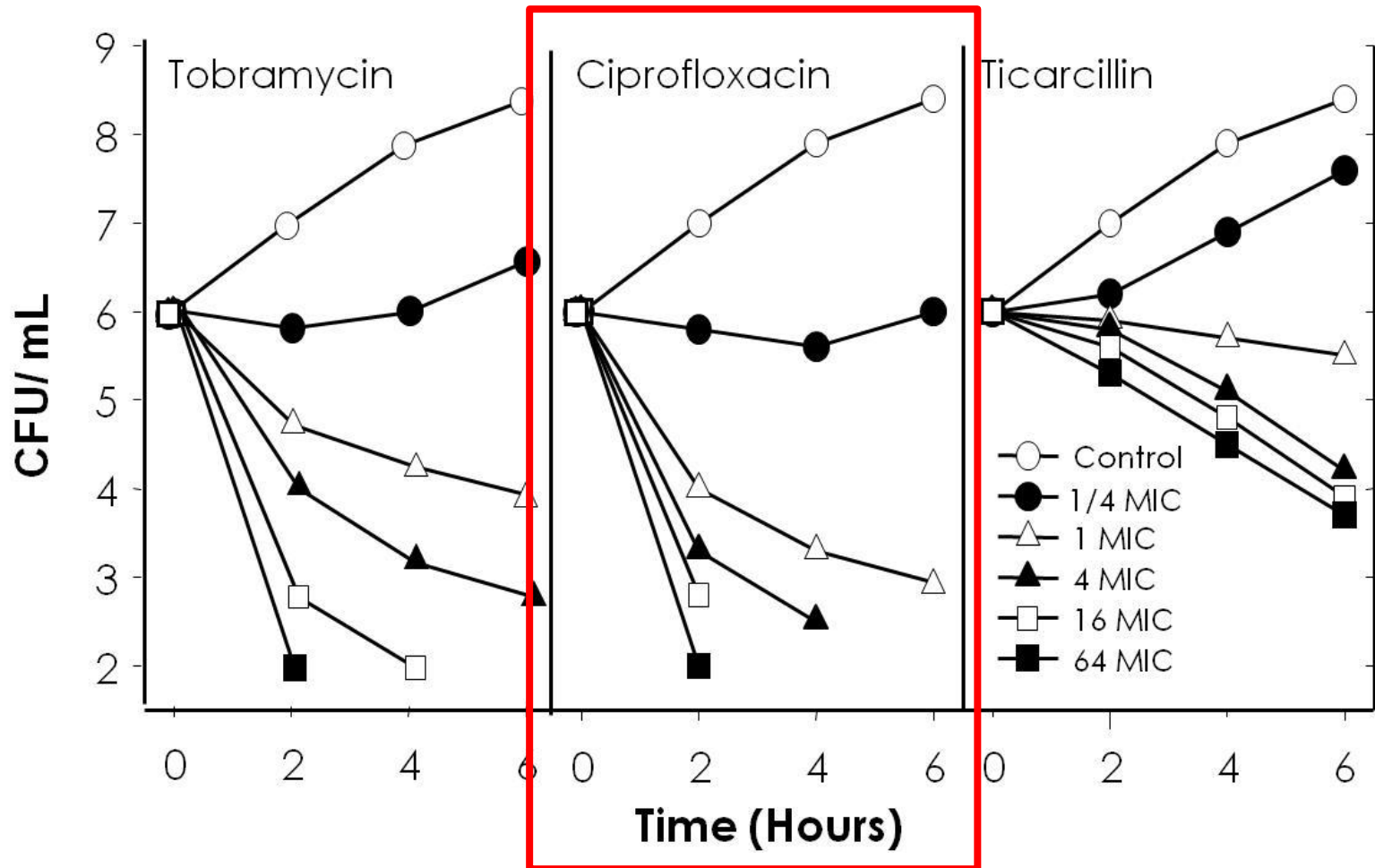
**The Sanford Guide
To Antimicrobial Therapy
2016**

46th Edition

Dr. John G. Archer, MD

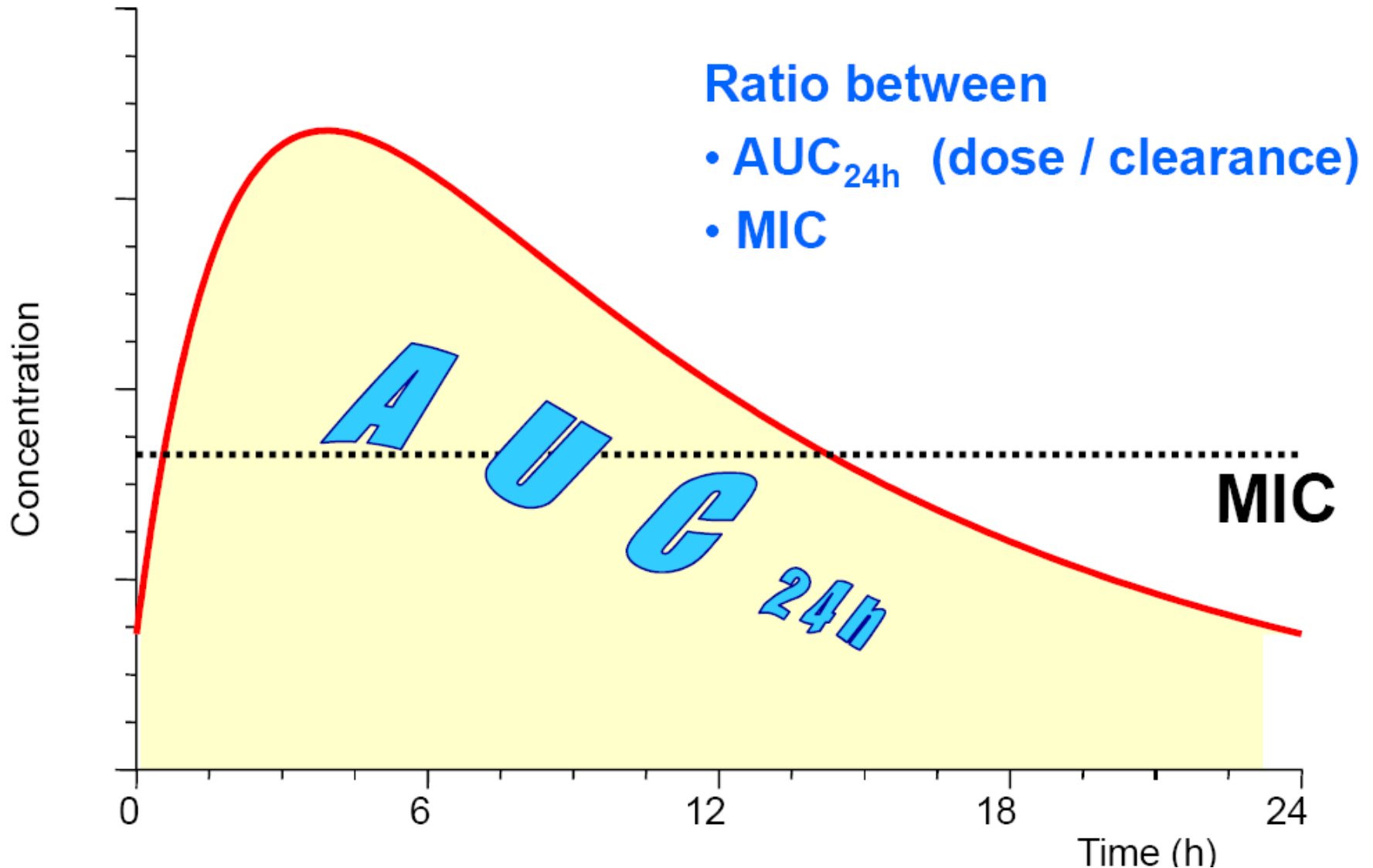
DRUG/METHOD	MINIMUM STABILITY	RECOMMENDED DOSE
Cefepime (Continuous)	@ 37°C: 8 hours @ 25°C: 24 hours @ 4°C: ≥24 hours	Initial dose: 15 mg/kg over 30 min, then immediately begin: • If CrCl > 60: 6 gm (over 24 hr) daily • If CrCl 30-60: 4 gm (over 24 hr) daily • If CrCl 11-29: 2 gm (over 24 hr) daily
Ceftazidime (Continuous)	@ 37°C: 8 hours @ 25°C: 24 hours @ 4°C: ≥24 hours	Initial dose: 15 mg/kg over 30 min, then immediately begin: • If CrCl > 50: 6 gm (over 24 hr) daily • If CrCl 31-50: 4 gm (over 24 hr) daily • If CrCl 10-30: 2 gm (over 24 hr) daily
Doripenem (Prolonged)	@ 37°C: 8 hours (in NS) @ 25°C: 24 hours (in NS) @ 4°C: 24 hours (in NS)	• If CrCl ≥ 50: 500 mg (over 4 hr) q8h • If CrCl 30-49: 250 mg (over 4 hr) q8h • If CrCl 10-29: 250 mg (over 4 hr) q12h
Meropenem (Prolonged)	@ 37°C: <4 hours @ 25°C: 4 hours @ 4°C: 24 hours	• If CrCl ≥ 50: 2 gm (over 3 hr) q8h • If CrCl 30-49: 1 gm (over 3 hr) q8h • If CrCl 10-29: 1 gm (over 3 hr) q12h
PIP-TZ (Prolonged)	@ 37°C: 24 hours @ 25°C: 24 hours @ 4°C: no data	Initial dose: 4.5 gm over 30 min, then 4 hrs later start: • If CrCl ≥ 20: 3.375 gm (over 4 hr) q8h • If CrCl < 20: 3.375 gm (over 4 hr) q12h

FQ: KHÁNG SINH DIỆT KHUẨN PHỤ THUỘC NỒNG ĐỘ



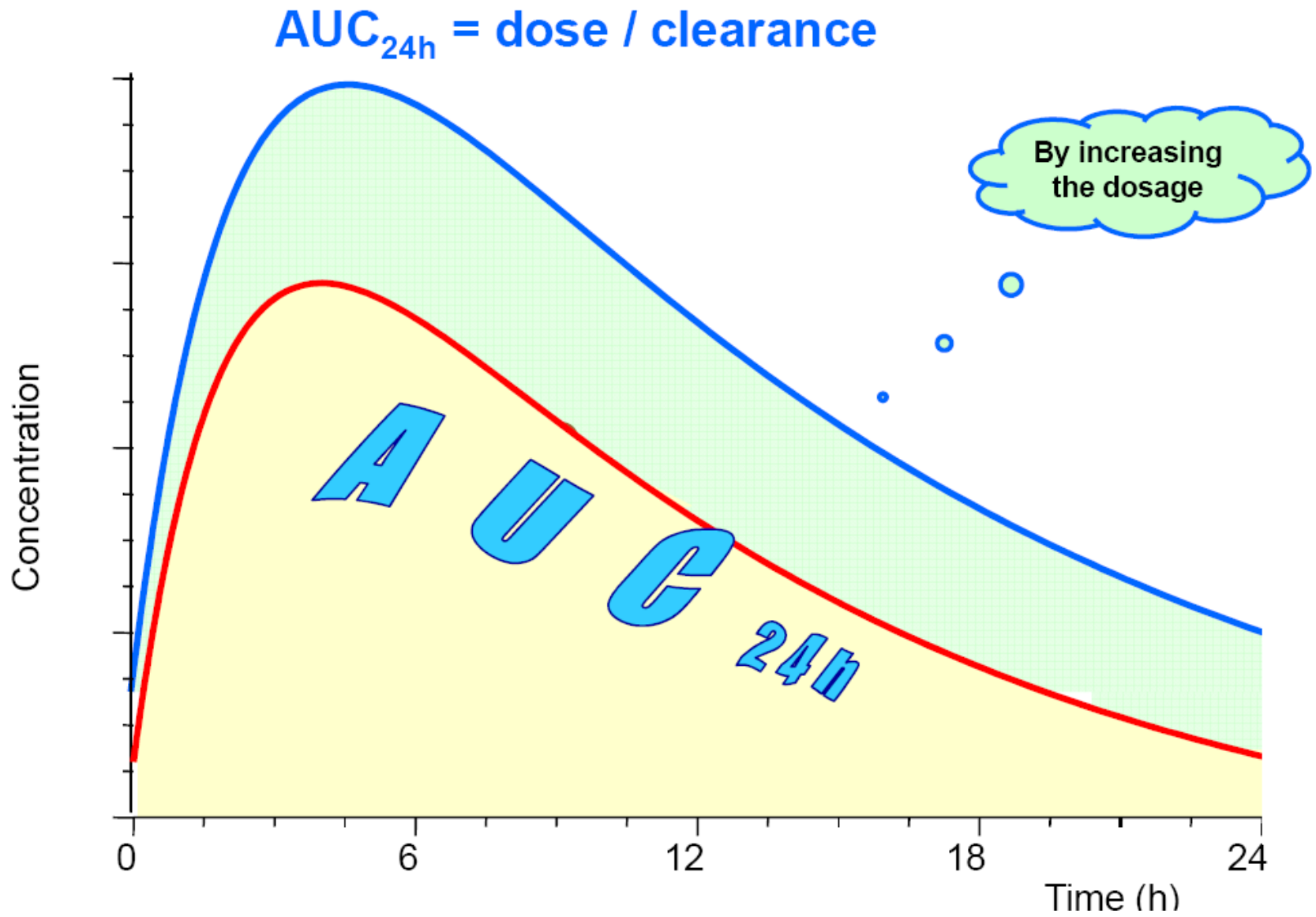
PK/PD TỐI ƯU HÓA CHẾ ĐỘ LIỀU FLUOROQUINOLON

TỐI ƯU HÓA CHẾ ĐỘ LIỀU: LIÊN QUAN VỚI MIC



PK/PD TỐI ƯU HÓA CHẾ ĐỘ LIỀU CIPROFLOXACIN

TĂNG LIỀU?



ÁP DỤNG PK/PD TRONG ĐIỀU TRỊ VIÊM PHỔI

Khuyến cáo lựa chọn/liều dùng kháng sinh kinh nghiệm điều trị HAP

VPBV muộn nặng phải điều trị tại ICU	<i>S. pneumoniae</i>, <i>Streptococcus</i> spp. MRSA <i>H. influenzae</i>, <i>Escherichia coli</i>, <i>Klebsiella</i> spp. <i>Enterobacter</i> <i>Proteus</i> spp. và <i>Serratia</i> spp. <i>P. aeruginosa</i> <i>Acinetobacter</i> spp. <i>Legionella</i> spp.	Cephalosporin kháng <i>Pseudomonas</i> Ceftazidim 2g mỗi 8h hoặc cefepim 1-2 g mỗi 8-12h, TM Hoặc Beta-lactam-chất ức chế beta-lactamase (Piperacilin-tazobactam 4,5 g mỗi 6h, TM) Hoặc Carbapenem: Imipenem 500mg – 1g mỗi 6h, truyền TM hoặc meropenem 1g mỗi 8h, đường TM Phối hợp với: Fluoroquinolon: Ciprofloxacin 400 mg mỗi 8h TM hoặc Levofloxacin 750 mg mỗi 24h, TM Hoặc Aminoglycosid: Gentamicin hoặc tobramycin 5-7 mg/kg mỗi 24h, TM hoặc amikacin 15-20 mg/kg mỗi 24h, TM Phối hợp hoặc không: Vancomycin 1g mỗi 12h, TM hoặc linezolid 600 mg mỗi 12h, TM (nếu có hoặc nghi ngờ MRSA)
---	---	--

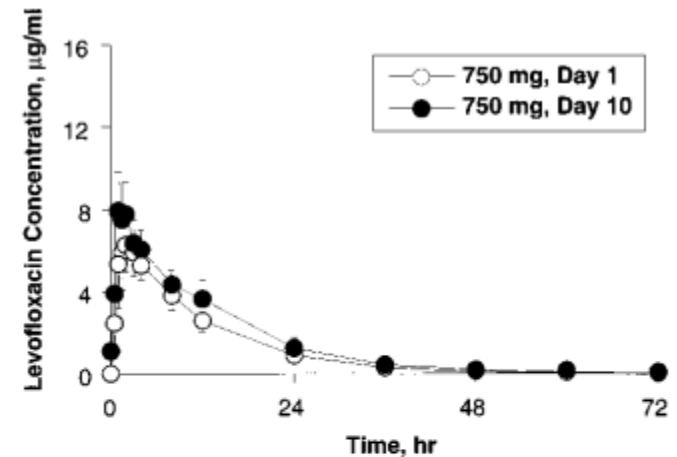
Bộ Y tế, Hướng dẫn điều trị kháng sinh, 2015.

ATS guidelines 2005; AJRCCM 171: 388-416

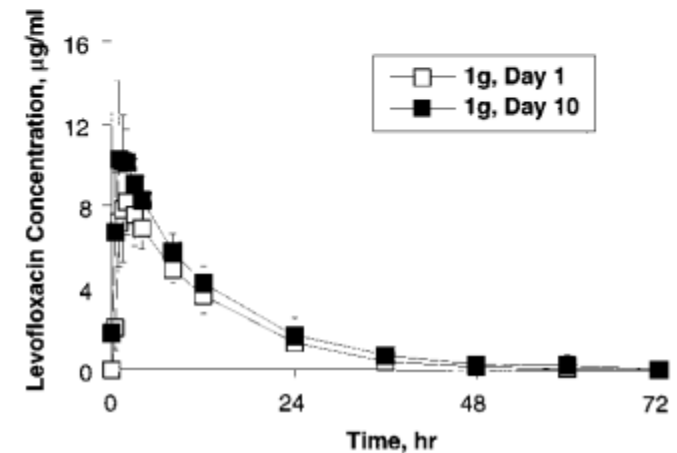
PK/PD TỐI ƯU HÓA CHẾ ĐỘ LIỀU LEVOFLOXACIN

TĂNG LIỀU?

Multiple dose	C _{max}	T _{max} (h)	AUC
500 mg q.d. × 10 d	5.7 ± 1.4	1.1 ± 0.4	48 ± 7
750 mg q.d. × 10 d	8.6 ± 1.86	1.9 ± 0.7	91 ± 18
1,000 mg q.d. × 10 d	11.8 ± 2.52	1.7 ± 0.6	118 ± 19



Tăng liều giúp tăng C_{max} và AUC của levofloxacin (dữ liệu trên người tình nguyện khỏe mạnh)



Graninger W, Zeitlinger M, Chemotherapy 2004; 50 (Suppl 1): 16-21
Chien SC et al. Antimicrob. Agents Chemother. 1998; 42: 885-888

Fosfomycin dinatri (Fosmicin)

Chỉ định:

- Giới hạn điều trị trong nhiễm trùng nặng do VK nhạy cảm
- Bắt buộc phải phối hợp với các kháng sinh khác (β -lactam, AMG, colistin, VAN thường cho tác dụng hiệp đồng) để tránh đề kháng.
- Có thể sử dụng để điều trị viêm màng não do MRSA (phối hợp KS)

Liều dùng: Truyền TM chậm pha trong ít nhất 200 ml dung môi tương hợp

- Người lớn: 100 – 200 mg/kg/24h (8g/24h, 2 lần truyền 4g cách nhau 8 h hoặc 12g/24h, 3 lần truyền 4 g cách nhau 4h). Có thể dùng 16 g trong nhiễm trùng nặng, mỗi lần truyền 4 g trong 4 h.
- Trẻ em: 100-200 mg/kg/24h
- Hiệu chỉnh liều cho bệnh nhân có $Cl_{cr} < 60$ ml/phút

Clairance de la créatinine (ml/min)

40-60
30-40
20-30
10-20
5-10

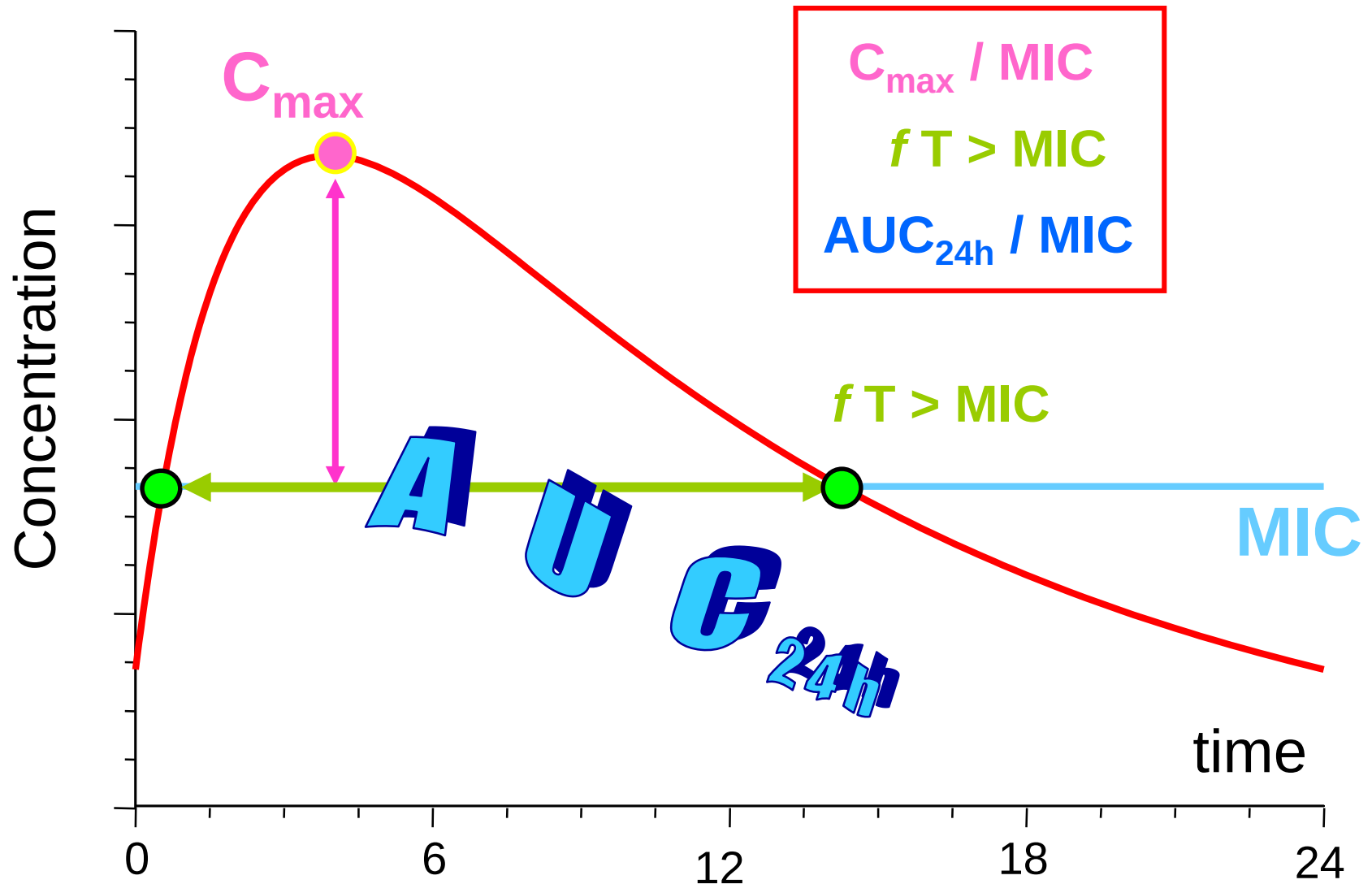
Période libre entre deux perfusions (heures)

12
24
36
48
75

Chez l'hémodialysé: une perfusion de 2 g après chaque séance de dialyse.

PK/PD ÁP DỤNG CHO VANCOMYCIN Ở BỆNH NHÂN NẶNG

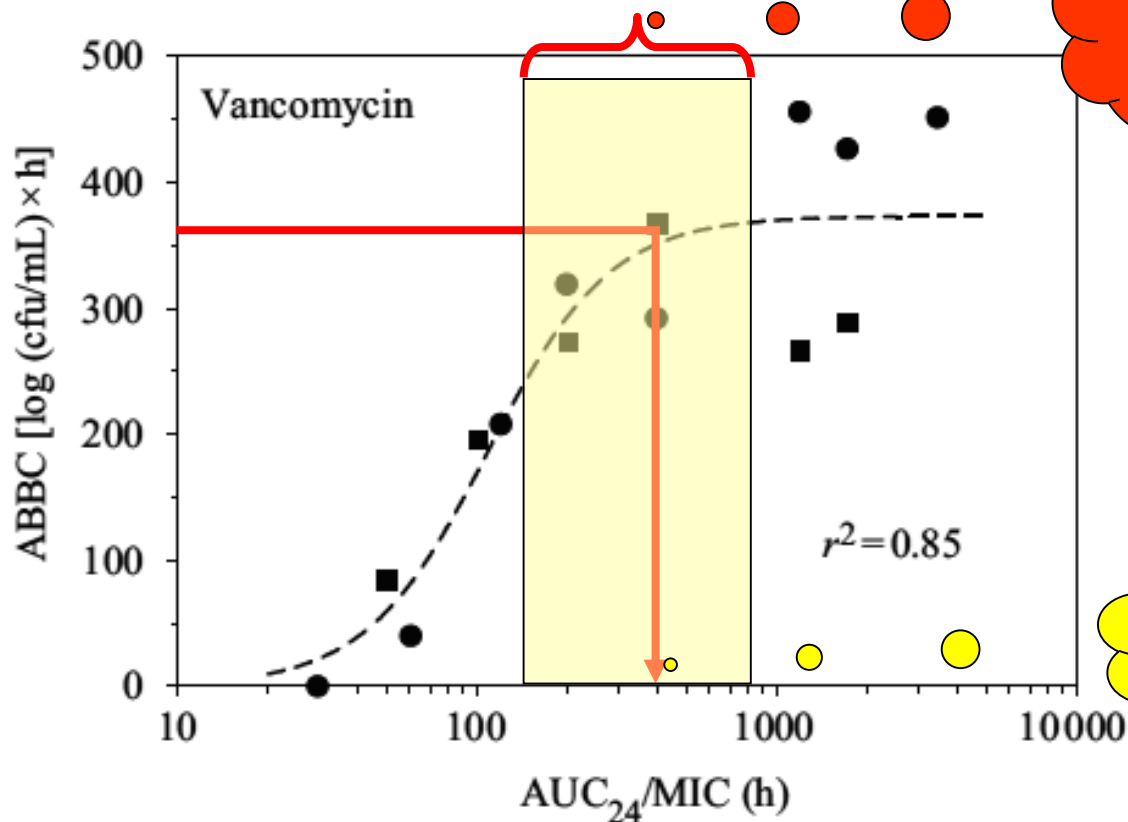
- VAN là kháng sinh phụ thuộc AUC_{24h}/MIC



Vancomycin AUC24h *in vitro*

Mô hình *in vitro* mô phỏng PK trên bệnh nhân

Hiệu quả



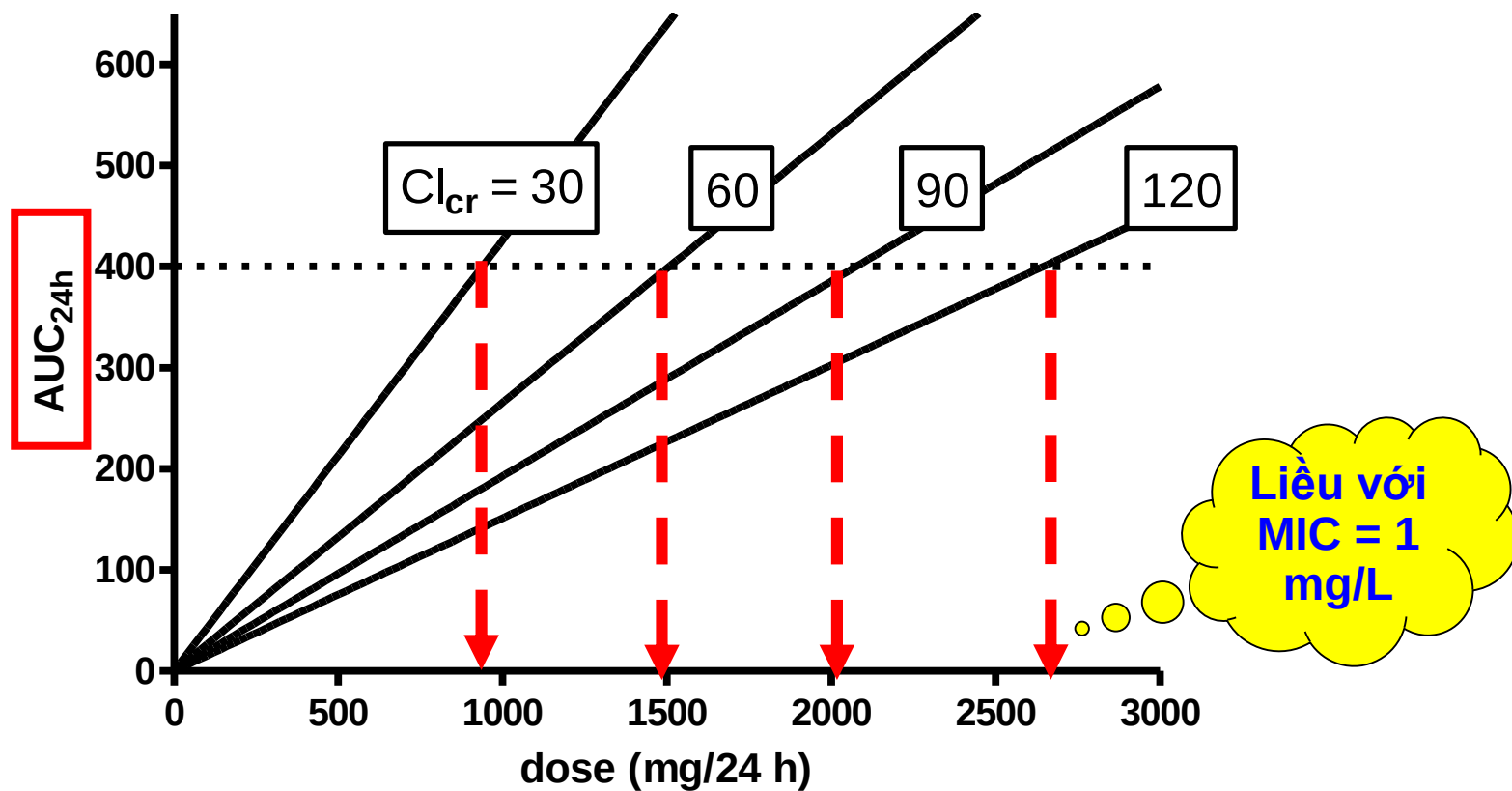
Dao động
trên BN
(160-783)

Cần ít
nhất 400 !

Phơi nhiễm thuốc

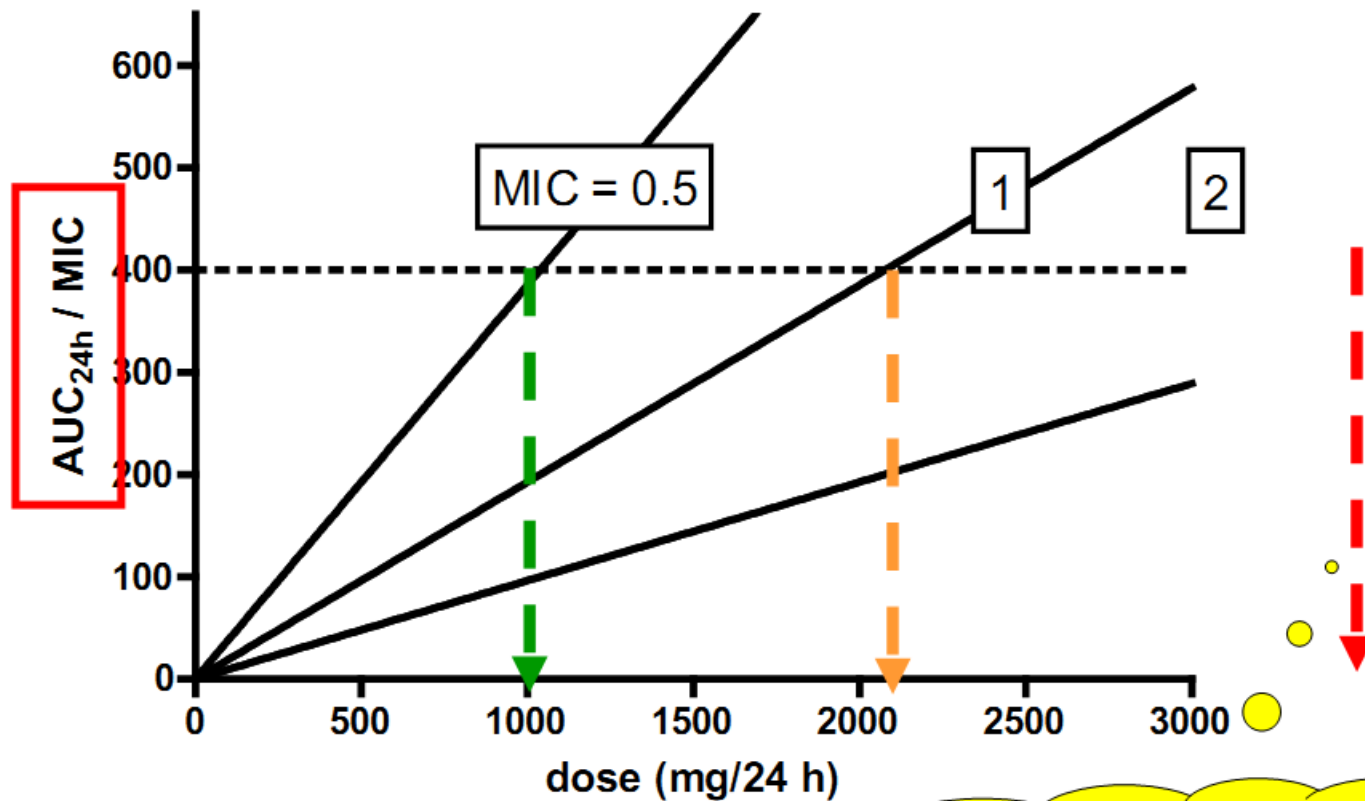
Tính AUC_{24h} ?

AUC vs. dose for diff. CL_{cr}



$$AUC_{24} = \frac{D}{[(CL_{CR} \times 0.79) + 15.4] \times 0.06}$$

Chế độ liều 1 g q12 h chỉ phù hợp với $MIC \leq 1$



if the MIC is 2, you may have problems

Trong thực hành: Does "one size" fits all?

Truyền tĩnh mạch liên tục so với đưa thuốc gián đoạn: kết quả phân tích gộp

- Theo dõi nồng độ dễ dàng hơn (có thể lấy mẫu ở bất cứ thời điểm nào)
- Tính toán AUC dễ dàng hơn ($C_{ss} \times 24$)
- Độc tính trên thận có giảm hay không: còn tranh cãi
- Hiệu quả lâm sàng: tương đương

Triển khai truyền liên tục kết hợp với giám sát nồng độ thuốc trong máu tại khoa ICU, Bệnh viện Bạch mai

Bảng 2.1. Liều nạp của vancomycin trong nghiên cứu

Cân nặng (kg)	Liều nạp (g)	Cách pha dung dịch truyền:
< 40	0,75	≤ 1,0g pha trong 250ml, truyền trong 60 phút
40 – 65	1,0	1,0g – 1,5g pha trong 250ml, truyền trong 90 phút
66 – 90	1,5	> 1,5g pha trong 500ml, truyền trong 120 phút
> 90	2,0	Dung môi: natri clorid 0,9% hoặc glucose 5% Với bệnh nhân cần hạn chế dịch, nồng độ vancomycin sau pha loãng cần đảm bảo < 10 mg/ml

Bảng 2.3. Hướng dẫn hiệu chỉnh liều vancomycin theo kết quả định lượng

Nồng độ (mg/L)	Liều dùng và tốc độ truyền cần hiệu chỉnh
0 – 5	Thêm 1 liều nạp* 20mg/kg và tăng tốc độ truyền thêm 20ml/h**
6 – 10	Thêm 1 liều nạp* 15mg/kg và tăng tốc độ truyền thêm 15ml/h**
11 – 15	Thêm 1 liều nạp* 10mg/kg và tăng tốc độ truyền thêm 10ml/h**
16 – 19	Tăng tốc độ truyền thêm 5ml/h**
20 – 30	Không thay đổi
31 – 35	Giảm tốc độ truyền 5ml/h
> 35	Dừng truyền trong 6 giờ sau đó giảm tốc độ truyền 10ml/h so với lúc trước khi dừng

Bảng 2.2. Liều duy trì truyền tĩnh mạch liên tục vancomycin

Độ thanh thải creatinin* (ml/phút)	Tốc độ truyền (ml/giờ)	Cách pha dung dịch truyền: pha dung dịch vancomycin 4 mg/ml (tương ứng với 1g vancomycin trong 250ml dung môi) trong dung môi natri clorid 0.9% hoặc glucose 5%
<10	3	*Độ thanh thải creatinin tính theo công thức Cockcroft-Gault: $ClCr = \frac{(140 - \text{tuổi}) \times \text{cân nặng (kg)} \times 0.85(\text{nữ})}{\text{Creatinin máu (mg/dl)} \times 72}$
10 – 20	5	
21 – 30	8	
31 – 45	10	
46 – 60	16	
61 – 85	21	
86 – 110	26	
>110	31	

Lưu ý: Kết quả định lượng sử dụng để hiệu chỉnh được làm tròn đến hàng đơn vị
 * Liều nạp bổ sung làm tròn đến 250mg, cách dùng như bảng 2.1, tạm dừng duy trì liều cũ khi sử dụng liều nạp, duy trì liều mới lại ngay sau khi kết thúc liều nạp.
 ** Tổng liều duy trì không nên vượt quá 4g/ngày (tương ứng với tốc độ truyền 41ml/giờ).

Bệnh nhân có chỉ định thay thế thận, thay huyết tương, tim phổi nhân tạo hoặc bệnh nhân chuyển khoa/viện được khuyến cáo chuyển sang vancomycin truyền ngắt quãng.

Colistin: Kinh nghiệm từ Bệnh viện Bạch mai

Colimycine 1.000.000 UI

Dạng bào chế: Lo bột pha tiêm

Thành phần:

Colistine methane sulfonate natri: 1.000.000 UI

tương đương:

- o 80mg Colistin methane sulfonat natri
- o 33.3 mg dang Colistin base

Phổ tác dụng: Colistin là kháng sinh diệt khuẩn c
khuẩn Gram âm: *Pseudomonas aeruginosa*, *Ente*
Acinetobacter spp, *Citrobacter spp*, *Escherichia coli*, *H*
Tất cả các chủng vi khuẩn Gram dương, một số c
Burkholdreria cepacia, *Neisseria*, *Serratia*, *Proteus*, l
các cầu khuẩn Gram âm đều đề kháng tự nhiên với t

Chỉ định:

Colistin chỉ được chỉ định trong các trường hợp nhiễm khuẩn Gram âm nhạy cảm với thuốc và đã đề kh

Những quy định khi sử dụng thuốc:

- Chỉ nên sử dụng colistin sau khi có kết quả kháng sinh cảm với thuốc và không nhạy cảm với các kháng sinh aminoside hoặc quinolon.
- Tham khảo ý kiến khoa Vi sinh về tình hình nhạy cảm với colistin trong bệnh viện.
- Tham khảo ý kiến khoa Dược về liều dùng, cách dùng (thông tin)
- Không được sử dụng colistin đơn độc, nên phối hợp với carbapenem, rifampicin, fluoroquinolon kể cả khi vi khuẩn kháng sinh này bởi vì tác dụng hiệp đồng đã được chứng minh.
- Theo dõi độ nhạy cảm của colistin trong quá trình điều trị tiến hành nuôi cấy định danh vi khuẩn và xác định liều dùng dựa theo kết quả kháng sinh đồ.

Chỉ định:

Colistin chỉ được chỉ định trong các trường hợp nhiễm khuẩn bệnh viện nặng do vi khuẩn Gram âm nhạy cảm với thuốc và đã đề kháng lại các kháng sinh khác.

Những quy định khi sử dụng thuốc:

- Chỉ nên sử dụng colistin sau khi có kết quả kháng sinh đồ cho thấy vi khuẩn nhạy cảm với thuốc và không nhạy cảm với các kháng sinh nhóm beta lactam, aminoside hoặc quinolon.
- Tham khảo ý kiến khoa Vi sinh về tình hình nhạy – kháng, MIC của vi khuẩn đối với colistin trong bệnh viện.
- Tham khảo ý kiến khoa Dược về liều dùng, cách dùng của thuốc (nếu còn chưa rõ thông tin)
- Không được sử dụng colistin đơn độc, nên phối hợp với các kháng sinh khác như carbapenem, rifampicin, fluoroquinolon kể cả khi vi khuẩn đã đề kháng với các kháng sinh này bởi vì tác dụng hiệp đồng đã được chứng minh.
- Theo dõi độ nhạy cảm của colistin trong quá trình điều trị: lấy mẫu bệnh phẩm, tiến hành nuôi cấy định danh vi khuẩn và xác định lại độ nhạy cảm của kháng sinh dựa theo kết quả kháng sinh đồ.
- Giám sát thường xuyên chức năng thận của bệnh nhân trong quá trình điều trị thông qua theo dõi độ thanh thải creatinin huyết tương.

Bảng 1. Bảng hướng dẫn liều nạp

Cân nặng (Kg)	MIC ≤ 1mg/ml		1mg/ml < MIC ≤ 2mg/ml	
	Liều nạp (tính theo mg base)	Liều nạp (quy đổi thành số lọ)	Liều nạp (tính theo mg base)	Liều nạp (quy đổi thành số lọ)
30	60	2	120	4
35	70	2	140	4 1/2
40	80	2 1/2	160	5
45	90	3	180	5 1/2
50	100	3	200	6
55	110	3 1/2	220	7
60	120	4	240	7 1/2
65	130	4	260	8
70	140	4 1/2	280	8 1/2
75	150	4 1/2	300	9
80	160	5	320	10
85	170	5	340	10
90	180	5 1/2		

Bảng 2. Bảng hướng dẫn tổng liều duy trì hàng ngày theo độ thanh thải creatinin (ClCr)

ClCr (ml/phút)	MIC ≤ 1mg/ml		1mg/ml < MIC ≤ 2mg/ml	
	Liều nạp (tính theo mg base)	Liều nạp (quy đổi thành số lọ)	Liều nạp (tính theo mg base)	Liều nạp (quy đổi thành số lọ)
10	45	2	90	3
20	60	2	120	4
30	75	2	150	5
40	90	3	180	6
50	105	3	210	6
60	120	4	240	7
70	135	4	270	8
80	150	5	300	9
90	165	5	330	10
100	180	6	360	11
110	195	6	390	12
120	210	6	420	13
130	225	7	450	14
140	240	7	480	15

Đánh giá hiệu quả/an toàn của chế độ liều thấp colistin (hướng dẫn của bệnh viện năm 2012)

BỆNH VIỆN BẠCH MAI
TÀI LIỆU LƯU HÀNH NỘI BỘ

Hướng dẫn sử dụng kháng sinh Colimycine ■

Colimycine 1.000.000 UI

Dạng bào chế: Lọ bột pha tiêm

Thành phần:

Colistine methane sulfonate natri: 1.000.000 UI

tương đương:

- 80mg Colistin methane sulfonat natri
- 33.3 mg dạng Colistin base

Phổ tác dụng: Colistin là kháng sinh diệt khuẩn có tác dụng trên các chủng vi khuẩn Gram âm: *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacteriaceae*, *Klebsiella spp*, *Acinetobacter spp*, *Citrobacter spp*, *Escherichia coli*, *Haemophilus influenzae*.

Tất cả các chủng vi khuẩn Gram dương, một số chủng vi khuẩn Gram âm như *Burkholderia cepacia*, *Neisseria*, *Serratia*, *Proteus*, *Bacteroides fragilis* và hầu hết các cầu khuẩn Gram âm đều đề kháng tự nhiên với thuốc.

Chỉ định:

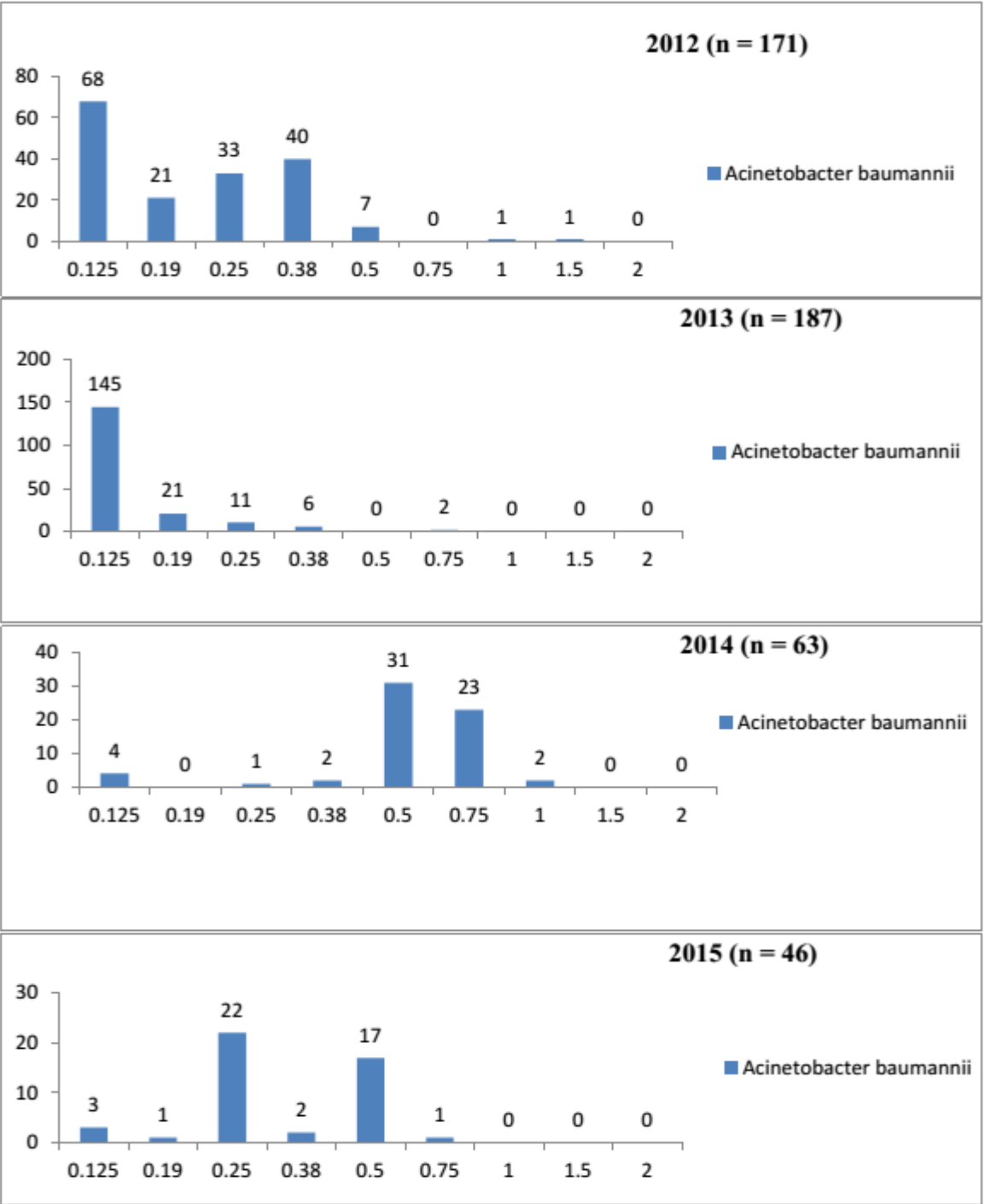
Colistin chỉ được chỉ định trong các trường hợp nhiễm khuẩn bệnh viện nặng do vi khuẩn Gram âm nhạy cảm với thuốc và đã đề kháng lại các kháng sinh khác.

Những quy định khi sử dụng thuốc:

- Chỉ nên sử dụng colistin sau khi có kết quả kháng sinh đồ cho thấy vi khuẩn nhạy cảm với thuốc và không nhạy cảm với các kháng sinh nhóm beta lactam, aminoglycoside hoặc quinolon.
- Tham khảo ý kiến khoa Vi sinh về tình hình nhạy - kháng, MIC của vi khuẩn đối với colistin trong bệnh viện.
- Tham khảo ý kiến khoa Dược về liều dùng, cách dùng của thuốc (nếu còn chưa rõ thông tin)
- Không được sử dụng colistin đơn độc, nên phối hợp với các kháng sinh khác như carbapenem, rifampicin, fluoroquinolon kể cả khi vi khuẩn đã đề kháng với các kháng sinh này bởi vì tác dụng hiệp đồng đã được chứng minh.
- Theo dõi độ nhạy cảm của colistin trong quá trình điều trị: lấy mẫu bệnh phẩm, tiến hành nuôi cấy định danh vi khuẩn và xác định lại độ nhạy cảm của kháng sinh dựa theo kết quả kháng sinh đồ.

- Cohort tiến cứu trên 28 bệnh nhân viêm phổi thở máy hoặc nhiễm khuẩn huyết, khoa Hồi sức tích cực, bệnh viện Bạch mai.
- Liều colistin trung bình $4,1 \pm 1,6$ MIU/ngày
- Tỷ lệ khởi vi sinh (ngày 5): 62,5%. Tỷ lệ tử vong ngày 14: 28,6%.
- Tỷ lệ xuất hiện độc tính trên thận: 21,4%
- Tuy nhiên nhóm thất bại vi sinh có MIC cao hơn so với nhóm khởi vi sinh ($0,38$ vs $0,125$, $p = 0,022$)

Kinh nghiệm từ Bệnh viện Bạch mai: thay đổi MIC của colistin





24 October 2014
EMA/643444/2014

European Medicines Agency completes review of polymyxin-based medicines

Recommendations issued for safe use in patients with serious infections resistant to standard antibiotics

- injection or infusion (drip) of colistimethate sodium should be reserved for the treatment of serious infections due to susceptible bacteria, in patients whose other treatment options are limited.
- colistin should be given with another suitable antibiotic where possible.
- Critically ill patients should be given a higher starting dose (loading dose) to provide an effective level of the antibiotic in the body more quickly.
 - recommended dose in adults is **9 million IU daily in 2 or 3 divided doses** as a slow intravenous infusion; in critically ill patients a **loading dose of 9 million IU** should be given.
 - In children, the suggested dose is **75,000 to 150,000 IU/kg daily, in 3 divided doses.**

NGHIÊN CỨU LÂM SÀNG VỚI CHẾ ĐỘ LIỀU CAO COLISTIN

LOẠI NK	LIỀU DÙNG	THỜI GIAN TRUYỀN
Nhiễm khuẩn BV	Loading: 9 MUI (Áp dụng cho tất cả BN)	90 phút (pha 250ml)
	Duy trì: 3 MUI mỗi 8h	60 phút (pha 100ml)
HIỆU CHỈNH LIỀU DUY TRÌ TRÊN BN SUY THẬN		
> 50	3 MUI mỗi 8h	
30 – 50	4 MUI mỗi 12h	
10 – 30	3 MUI mỗi 12h	
< 10	2 MUI mỗi 12h	
Lọc máu HD	Ngày không lọc: 1 MUI mỗi 12h. Ngày lọc: 1 MUI mỗi 12h + 1MUI ngay sau lọc	
CVVH	3 MUI mỗi 8h	

**PHÂN TÍCH HIỆU QUẢ VÀ ĐỘC TÍNH TRÊN THẬN CỦA CHẾ ĐỘ
LIỀU CAO COLISTIN TRÊN BỆNH NHÂN NHIỄM TRÙNG BỆNH VIỆN
TẠI KHOA HỒI SỨC TÍCH CỰC, BỆNH VIỆN BẠCH MAI**

**Đào Xuân Co*, Nguyễn Đăng Tuấn*
Phạm Hồng Nhung*, Đỗ Thị Hồng Gấm*, Dương Thanh Hải*
Nguyễn Gia Bình*, Nguyễn Hoàng Anh**,
Vũ Đình Hòa**, Bùi Thị Hảo****

Chỉ tiêu	Kết quả
Tỷ lệ đáp ứng lâm sàng, n (%)	31 (70.5)
Tỷ lệ đáp ứng vi sinh, n (%)	31 (70.5)
Tỷ lệ đáp ứng cả lâm sàng và vi sinh, n (%)	23 (52.3)
Tỷ lệ tử vong, n (%)	
Tỷ lệ tử vong ngày 14	0 (0.0)
Tỷ lệ tử vong ngày 28	4 (9.1)
Tỷ lệ tử vong tại HSTC	5 (11.4)
Tỷ lệ xuất hiện độc tính trên thận, n (%)	14 (31.8)

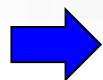
colistin. Tuổi cao, điểm SOFA và APACHE II cao, nhiễm khuẩn nặng và có suy thận trước khi dùng thuốc là các yếu tố làm giảm hiệu quả điều trị của phác đồ này.

NGHIÊN CỨU ĐỘC TÍNH THẬN TRÊN BỆNH NHÂN SỬ DỤNG COLISTIN TẠI KHOA HỒI SỨC TÍCH CỰC BỆNH VIỆN BẠCH MAI

Đào Xuân Cơ¹, Dương Thanh Hải¹, Trần Nhân Thắng¹,
Đỗ Thị Hồng Gấm¹, Vũ Đình Hòa², Nguyễn Hoàng Anh².

Bảng 3.5. Kết quả phân tích các yếu tố nguy cơ theo phương pháp hồi quy Cox đa biến

YTNC nghiên cứu	Theo thời gian dùng thuốc		Theo liều colistin tích lũy	
	HR hiệu chỉnh CI 95%	p	HR hiệu chỉnh CI 95%	p
<i>Tuổi</i>	-		1,03 (1,01 – 1,05)	0,020
<i>Cân nặng (kg)</i>	1,05 (1,01 – 1,09)	0,009	1,05 (1,02 – 1,09)	0,003
<i>Sốc nhiễm khuẩn</i>	-		-	
<i>Điểm Charlson</i>	-		-	
<i>Tăng bilirubin</i>	4,14 (0,90 – 19,06)	0,068	7,90 (1,63 – 38,22)	0,010
<i>Liều colistin $\geq 4\text{mg/kg/ngày}$</i>	3,10 (1,41 – 6,81)	0,005	-	-
<i>Dùng kèm thuốc lợi tiểu</i>	2,54 (0,92 – 7,00)	0,072	3,03 (1,08 – 8,50)	0,035
<i>Dùng kèm thuốc vận mạch</i>	2,65 (1,21 – 5,80)	0,015	2,79 (1,27 – 6,14)	0,011



Xây dựng chế độ liều mới cho colistin cân bằng hiệu quả/độc tính thận

Cần nhắc sử dụng chế độ liều cao để cải thiện đáp ứng lâm sàng: colistin

Equation 9:

Loading dose of CBA (mg) = colistin $C_{ss,avg}$ target^b $\times$ 2.0 $\times$ body wt (kg).^c See caveat in footnote c. First maintenance dose should be given 24 h later.

Equation 10:

Daily dose of CBA (mg) = colistin $C_{ss,avg}$ target^b $\times$ (1.50 $\times$ CrCL + 30).^d

Recommended dosage intervals based on CrCL: <10 ml/min/1.73 m². every

12 h, 10-70 ml/min/1.73 m² every 12 (or 8) h, and >70 ml/min/1.73

12 (or 8) h. See important caveat in footnote d.

Chế độ liều đề xuất nghiên cứu thử nghiệm tại Khoa HSTC, bệnh viện Bạch mai theo công thức Garonzik (2011) có hiệu chỉnh theo cân nặng, với giả thuyết $C_{đích} = 2 \mu\text{g/ml}$ (MIC_{90} của colistin với 3 loại VK Gram âm đa kháng tại Khoa giai đoạn 2012-2016 là $0,5 \mu\text{g/ml}$)

LIỀU NẠP TÍNH THEO CÂN NẶNG

$\leq 30\text{kg}$	4 MUI
$> 30 - 40\text{kg}$	5MUI
$< 40- 50\text{kg}$	6MUI
$> 50- 60 \text{ kg}$	7MUI
$> 60- 70\text{kg}$	8MUI
Trên 70kg	9 MUI

LIỀU DUY TRÌ THEO CHỨC NĂNG THẬN

ClCr < 15m/phút	3 MUI mỗi 24 giờ
ClCr: từ 15 - 30ml/phút	2 MUI mỗi 12 giờ
ClCr: từ 30 - 50ml/phút	3 MUI mỗi 12 giờ
ClCr: từ 50 - 80ml/phút	4 MUI mỗi 12 giờ
ClCr: >80ml/phút	3 MUI mỗi 8 giờ
Lọc máu ngắt quãng (HD)	2 MUI mỗi 24 giờ, bổ sung 1 MUI sau lọc
Lọc máu liên tục(CVVH)	3MUI mỗi 8 giờ

Cân nhắc sử dụng chế độ liều cao để cải thiện đáp ứng lâm sàng: colistin

LIỀU NẠP TÍNH THEO CÂN NẶNG	
≤ 30kg	4 MUI
> 30 – 40kg	5MUI
< 40- 50kg	6MUI
> 50- 60 kg	7MUI
> 60- 70kg	8MUI
Trên 70kg	9 MUI
LIỀU DUY TRÌ THEO CHỨC NĂNG THẬN	
ClCr < 15ml/phút	3 MUI mỗi 24 giờ
ClCr: từ 15 - 30ml/phút	2 MUI mỗi 12 giờ
ClCr: từ 30 - 50ml/phút	3 MUI mỗi 12 giờ
ClCr: từ 50 - 80ml/phút	4 MUI mỗi 12 giờ
ClCr: >80ml/phút	3 MUI mỗi 8 giờ
Lọc máu ngắt quãng (HD)	2 MUI mỗi 24 giờ, bổ sung 1 MUI sau lọc
Lọc máu liên tục(CVVH)	3MUI mỗi 8 giờ

28 bệnh nhân VAP

- Hiệu quả lâm sàng: 79%
- Hiệu quả vi sinh: 47,8%
- Độc tính trên thận: 21,4%
- Hiệu quả vượt trội hơn chế độ liều thấp với bệnh nhân có PCT > 10 ng/ml hoặc có MIC > 0,38 µg/ml

"HIT HARD & HIT FAST": nguyên tắc 4D

Drug: Đúng thuốc

Dose: Đúng liều

Duration: Đủ thời gian

De-escalation: Xuống thang
(Đúng cách)

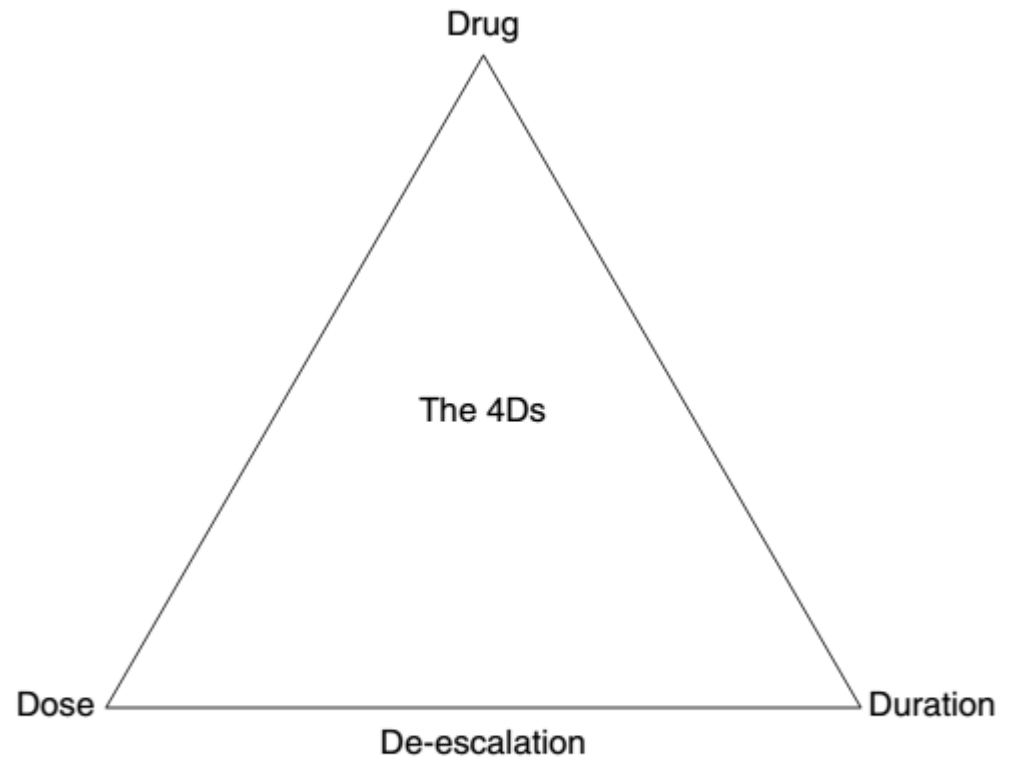


Figure 1. The 4 Ds of antimicrobial therapy: the right Drug, Dose, Duration and De-Escalation.

4D = chọn đúng kháng sinh theo phổ tác dụng và vị trí nhiễm khuẩn, phối hợp kháng sinh hợp lý, liều dùng/chế độ liều phù hợp (PK/PD), xuống thang đúng lúc và đúng cách

COMBAT DRUG RESISTANCE



**No action today,
no cure tomorrow**

7 APRIL 2011 WORLD HEALTH DAY



World Health
Organization