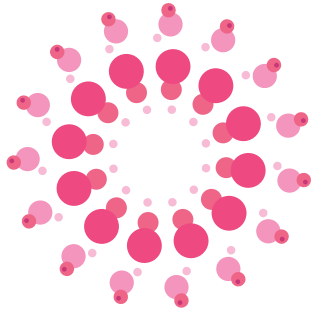




Hướng dẫn thực hành
triển khai và cải thiện
các chương trình

quản lý sử dụng
thuốc kháng nấm



Hướng dẫn thực hành triển khai và cải thiện các chương trình quản lý sử dụng thuốc kháng nấm tại các bệnh viện ở châu Á

Tài liệu này nhằm đưa ra hướng dẫn thực hành từng bước về cách triển khai và/hoặc cải thiện các chương trình quản lý thuốc kháng nấm (AFS) trong các bệnh viện ở Châu Á theo cách tiết kiệm chi phí. Thông tin trong hướng dẫn này tuân thủ các khuyến nghị từ những tổ chức quốc tế uy tín, đồng thời xem xét các đặc thù và thách thức trong quá trình quản lý bệnh nấm xâm lấn (IFI) tại các khu vực này. Tài liệu này đưa ra các khuyến nghị cốt lõi của Mycoses Study Group Education and Research Consortium (MSGERC)¹, từ đó đưa ra các khuyến nghị chuyên môn hoặc biện pháp ứng phó trước các thách thức đặc thù tại châu Á nhằm hỗ trợ công tác triển khai hoặc tối ưu hóa AFS trong điều kiện thực tế. Các nguồn lực bổ sung cho AFS được tóm tắt kèm đường liên kết trong **Phụ lục 1** cùng hai nghiên cứu tình huống về các biện pháp can thiệp AFS được áp dụng tại châu Á được trình bày trong **Phụ lục 2**.

Các yếu tố cốt lõi trong chương trình AFS

Việc triển khai các chiến lược trong chương trình AFS sẽ phụ thuộc vào nhu cầu và nguồn lực của từng bệnh viện. Tuy nhiên, hướng dẫn này sẽ đưa ra bảy yếu tố chính (**Hình 1**) nhằm đảm bảo chương trình của bạn tuân theo các hướng dẫn theo thông lệ quốc tế tốt nhất dựa trên bằng chứng. Những yếu tố này sẽ khuyến khích việc sử dụng thuốc kháng nấm hợp lý, giảm áp lực chọn thuốc kháng nấm, cải thiện quá trình chia sẻ thông tin đa ngành, tối ưu hóa kết quả điều trị cho bệnh nhân, đồng thời đảm bảo tăng hiệu quả chi phí.^{1,2}

Nội dung này được phát triển độc lập và thuộc sở hữu của các thành viên Nhóm Công tác về Tình trạng kháng thuốc kháng sinh và Quản lý sử dụng thuốc kháng sinh. Trong quá trình phân phối các tài liệu này, nhóm xin được ghi nhận sự hỗ trợ về mặt tài chính của Pfizer.

Hình 1

Các thành phần cốt lõi của chương trình quản lý sử dụng thuốc kháng nấm¹

1 Sự tham gia của ban lãnh đạo cấp cao

Huy động sự tham gia của các lãnh đạo cấp cao bệnh viện, bao gồm trách nhiệm giải trình và nguồn lực dành riêng để hỗ trợ các hoạt động của chương trình quản lý thuốc kháng nấm (AFS)

2 Trách nhiệm & nghĩa vụ

Tập hợp một đội ngũ AFS đa ngành có kinh nghiệm và hoạt động hiệu quả, bao gồm bác sĩ chuyên khoa truyền nhiễm (ID), dược sĩ chuyên khoa truyền nhiễm và các nhân viên y tế chủ chốt khác quản lý các bệnh này

3 Chuyên môn về quản lý nhiễm trùng

Cung cấp quyền truy cập kịp thời vào các xét nghiệm chẩn đoán thông thường và không dựa trên nuôi cấy để xác định các loài *Candida* và *Aspergillus*

4 Tuyên truyền và đào tạo

Xây dựng các chương trình tuyên truyền và đào tạo thực tế thông qua các khóa học mục tiêu để khắc phục các khoảng trống về kiến thức



5 Khuyến khích sử dụng thuốc kháng nấm có trách nhiệm

Khởi xướng các hành động nhằm sử dụng thuốc kháng sinh có trách nhiệm, chẳng hạn như tham vấn ý kiến bác sĩ khoa truyền nhiễm (ID) cho bệnh nhân mắc nhiễm nấm xâm lấn (IFI) và phát triển các bộ điều trị hoặc hướng dẫn điều trị

6 Giám sát & theo dõi

Giám sát, theo dõi và báo cáo các ca nhiễm nấm, đồng thời có quyền truy cập vào xét nghiệm độ nhạy thuốc kháng nấm kịp thời

7 Báo cáo và phản hồi

Cơ chế báo cáo và phản hồi để theo dõi việc sử dụng thuốc kháng nấm

Các bước chính hướng tới việc triển khai các yếu tố cốt lõi trong chương trình AFS

Bước 1: Thu hút sự tham gia của ban lãnh đạo cấp cao của bệnh viện

Khuyến nghị của MSGERC:¹

Cần lồng ghép mục tiêu của AMS và AFS vào các kế hoạch chiến lược và chính sách của bệnh viện với sự tham gia của ban lãnh đạo cấp cao, đảm bảo trách nhiệm và phân bổ nguồn lực chuyên biệt để hỗ trợ các hoạt động này.

Một trong những bước đầu tiên và quan trọng nhất để triển khai chương trình quản lý thuốc kháng nấm (AFS) là giành được sự ủng hộ từ ban lãnh đạo cấp cao của bệnh viện. Nếu không có sự hỗ trợ này, sẽ rất khó để thúc đẩy các mục tiêu quản lý thuốc.¹ Sự ủng hộ ở cấp điều hành là yếu tố thiết yếu để đảm bảo chương trình AFS được đưa vào ngân sách, kế hoạch chiến lược, các ưu tiên cải tiến hiệu suất, mô tả công việc và các mục tiêu hàng năm của cơ sở y tế.¹

Những khó khăn đặc thù tại châu Á:

Khó khăn lớn nhất ở Châu Á là nhận thức còn thấp về tầm quan trọng và mức độ nghiêm trọng của bệnh nấm xâm

lấn (IFI) ở tất cả các cấp trong bệnh viện.³ Theo các đội ngũ quản lý bệnh viện và cơ quan cấp kinh phí cho bác sĩ lâm sàng và chuyên gia vi sinh, các tác nhân gây bệnh nấm thường bị bỏ qua dù chúng là mối đe dọa đáng kể đối với sức khỏe cộng đồng.^{3,4} Theo một khảo sát với các bác sĩ tại châu Á, chỉ có 30% bệnh viện có chương trình quản lý thuốc kháng nấm (AFS).³

Một khó khăn khác là tình trạng thiếu sự giám sát dựa trên đối tượng bệnh nhân về tỷ lệ mắc, tỷ lệ hiện mắc IFD và phân bố địa lý của các chủng kháng thuốc kháng nấm tại các quốc gia có thu nhập thấp và trung bình (LMIC).⁵⁻⁷ Do không có dữ liệu địa phương được công bố để chứng minh tỷ lệ mắc và gánh nặng của tình trạng nhiễm nấm cũng như các mô hình kháng thuốc đối với những loại thuốc sẵn có, tầm quan trọng của IFD vẫn chưa được nhìn nhận đầy đủ.⁴⁻⁶

Một số khuyến nghị từ chuyên gia đối với các cơ sở hạn chế nguồn lực:

- **Nâng cao nhận thức** về mức độ nghiêm trọng của IFD và thuyết phục ban lãnh đạo bệnh viện rằng các hoạt động AFS là thiết yếu tại những nơi có sử dụng thuốc kháng nấm.^{1,8}
 - Ban quản lý thường gặp khó khăn trong việc ưu tiên cấp kinh phí khi có nhiều chương trình cùng

ạnh tranh.¹ **Thu thập dữ liệu** về mức tiết kiệm chi phí và tác động đến tỷ lệ mắc bệnh/tử vong sau khi triển khai AFS để đảm bảo sự hỗ trợ liên tục từ ban lãnh đạo.¹

- **Xác định các trường nhóm** có thể đi tiên phong trong chương trình AFS.¹
- **Lồng ghép AFS vào các chương trình AMS hiện tại** trong bệnh viện nếu phù hợp.^{1,7} Lý tưởng nhất là chương trình AFS nên được triển khai riêng biệt do có một số đặc điểm đặc thù. Tuy nhiên, trong trường hợp môi trường thiếu hụt nguồn lực, hạn chế việc triển khai riêng chương trình, bệnh viện có thể lồng ghép AFS vào các chương trình AMS hiện tại với điều kiện là đảm bảo các thành phần của AFS không bị lu mờ và lấn át bởi hoạt động quản lý sử dụng thuốc kháng khuẩn.^{1,7}
- **Sự ủng hộ** thông qua ví dụ từ các bệnh viện khác trong các môi trường với những điều kiện hạn chế tương tự.¹
- **Tăng cường hợp tác** giữa nhóm AFS và các hội đồng trong bệnh viện.⁸
- **Khuyến khích quá trình công nhận** tại bệnh viện và đưa AFS vào quy trình công nhận đó.⁸

Bước 2: Trách nhiệm và nghĩa vụ

Khuyến nghị từ MSGERC:¹

1. Các thành viên cốt lõi của nhóm AFS cần có **kiến thức chuyên sâu và kinh nghiệm** lâm sàng trong việc quản lý IFD ở các nhóm bệnh nhân phù hợp, bao gồm dịch tễ học nấm và các mô hình nhạy thuốc; chẩn đoán cận lâm sàng đối với IFD; phổ và được động học của các loại thuốc kháng nấm; các chiến lược tối ưu hóa liều lượng và thời gian sử dụng thuốc kháng nấm; giám sát nấm và khả năng dự đoán, giải thích và quản lý tương tác thuốc – thuốc, độc tính của thuốc kháng nấm và cách quản lý cũng như giải thích kết quả theo dõi thuốc điều trị. Các thành viên này bao gồm (khi có thể) các bác sĩ chuyên khoa bệnh truyền nhiễm và các dược sĩ chuyên khoa bệnh truyền nhiễm.
2. Chúng tôi khuyến nghị các nhóm AFS xây dựng các chiến lược hợp tác liên tục để thu hút sự tham gia của các bác sĩ chuyên khoa chủ chốt thường xuyên quản lý các trường hợp nhiễm nấm (chẳng hạn như thông qua các buổi hội

chẩn lâm sàng hàng tuần) hoặc thu hút sự tham gia của các chuyên gia lâm sàng từ các chuyên khoa có tỷ lệ kê đơn thuốc cao làm thành viên chủ chốt trong các cuộc thảo luận về chiến lược sử dụng thuốc kháng nấm.

Quản lý IFD là một nhiệm vụ phức tạp và đầy thách thức, yêu cầu sự tham gia của các thành viên có trình độ và kinh nghiệm để hướng dẫn và hỗ trợ việc khởi động kịp thời cũng như lựa chọn loại thuốc kháng nấm tối ưu với liều lượng phù hợp với từng nhóm bệnh nhân khác nhau.^{1,2} Việc thành lập một nhóm AFS đa ngành hoạt động hiệu quả là yếu tố đặc biệt quan trọng góp phần vào thành công của chương trình này.^{1,2}

Những khó khăn đặc thù tại châu Á:

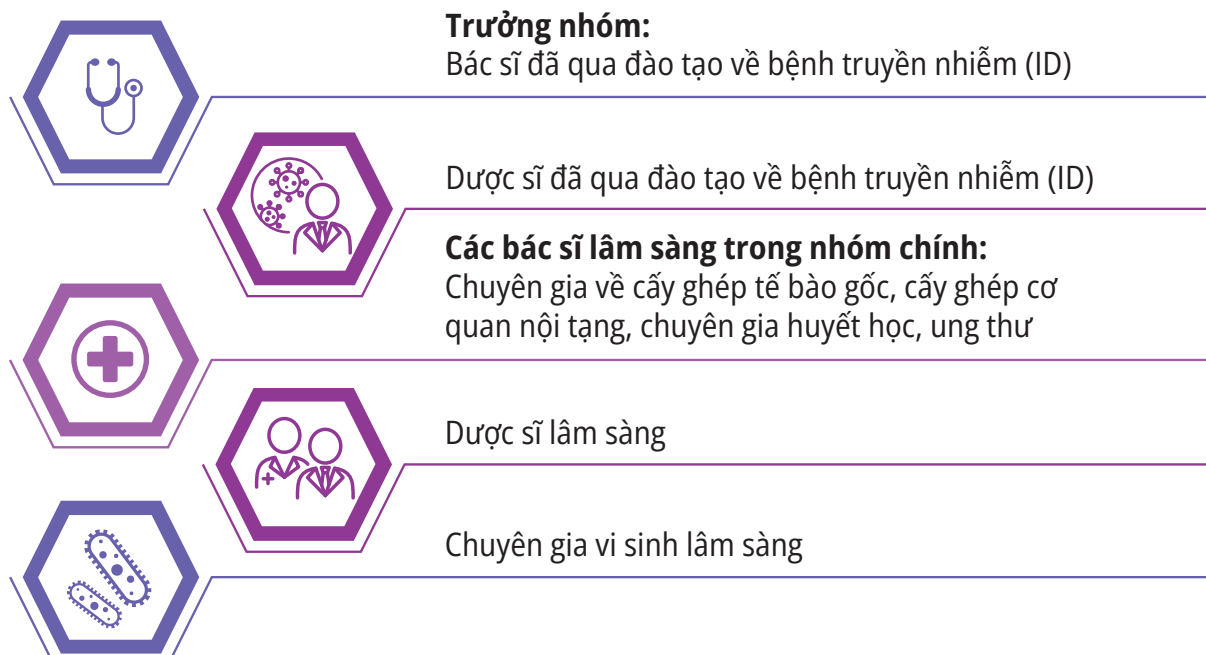
Việc xây dựng nhóm AFS có thể gặp khó khăn do nhận thức chung về IFD còn thấp và thiếu công tác đào tạo, dẫn đến hạn chế về chuyên môn và nguồn nhân lực.^{3,6,9} Nhiễm nấm xảy ra ở nhiều đối tượng bệnh nhân khác nhau và có thể được điều trị bởi các chuyên gia khác nhau.⁶ **Một số bác sĩ lâm sàng ở Châu Á chỉ xử lý từ 2-4 ca nhiễm nấm đã được chẩn đoán mỗi tháng**, liệu pháp dựa trên kinh nghiệm được áp dụng nhiều nhất.^{3,6} IFD có thể giống như bệnh lao, dẫn đến việc điều trị quá mức hoặc thiếu sót khi sử dụng liệu pháp dựa trên kinh nghiệm.⁷ Ngoài ra, các bác sĩ chuyên khoa bệnh truyền nhiễm ở các quốc gia Châu Á còn khá hiếm^{10,11}, công tác đào tạo chính thức về nấm học còn bị bỏ ngỏ. Trong đó, 45% bác sĩ chuyên khoa bệnh truyền nhiễm cho biết không trải qua bất cứ khóa đào tạo nào.^{3,6}

Một số khuyến nghị từ chuyên gia đối với các cơ sở hạn chế nguồn lực:

- Xây dựng nhóm AFS xác định rõ ràng trách nhiệm và “chuyên gia tin cậy tại địa phương” đứng ra dẫn dắt và tiến hành đào tạo cho các thành viên còn lại.^{7,8}
 - **Chỉ định hoặc nếu có thể, đào tạo một trường nhóm AFS** có kiến thức chuyên sâu và kinh nghiệm lâm sàng về tất cả các thành phần trong quản lý IFD để chịu trách nhiệm giám sát và báo cáo kết quả (ví dụ: bác sĩ chuyên khoa bệnh truyền nhiễm, dược sĩ lâm sàng chuyên về bệnh truyền nhiễm hoặc các chuyên gia khác quen thuộc với thuốc kháng nấm).^{1,2,10}

Hình 2

Đề xuất thành viên chủ chốt cho nhóm AFS¹²



- **Chỉ định các thành viên nòng cốt khác trong nhóm** (tham khảo Hình 2). Đội ngũ này có thể bao gồm các bác sĩ lâm sàng then chốt thường sử dụng thuốc kháng nấm làm thành phần thiết yếu trong quá trình điều trị cho các chuyên khoa khác.¹ Các dược sĩ lâm sàng đã qua đào tạo về bệnh truyền nhiễm và các chuyên gia vi sinh cũng nên tham gia trong vai trò thành viên chủ chốt.^{1,2}
- **Tham gia các chương trình tuyên truyền và đào tạo.**^{7,8}
 - Cung cấp các khóa đào tạo mục tiêu về nguyên tắc AFS cho bất kỳ cá nhân nào có khả năng kê đơn thuốc kháng nấm.¹
- **Xây dựng hệ thống hỗ trợ y tế từ xa** để kết nối với các chuyên gia về bệnh truyền nhiễm từ bên ngoài khi không có sẵn chuyên gia tại chỗ.^{1,8}
- **Xây dựng hướng dẫn tại địa phương** dựa trên tình hình dịch tễ học tại địa phương và tuân thủ các hướng dẫn này⁷ (xem thêm Bước 5).
- **Tăng số lượng bác sĩ/dược sĩ chuyên về bệnh truyền nhiễm** có thể dành thời gian cho chương trình AFS.¹⁰

Bước 3: Chuyên môn về quản lý nhiễm trùng

Khuyến nghị từ MSGERC:¹

Chúng tôi khuyến nghị rằng các trung tâm thường xuyên điều trị bệnh nhân mắc IFD cần có quyền truy cập **kịp thời** vào các **xét nghiệm chẩn đoán** truyền thống và không dựa trên nuôi cấy dành cho các loài *Candida* và *Aspergillus*.

Quản lý chẩn đoán là một phần quan trọng trong bất kỳ chương trình AFS nào.¹ **Chuyên môn về chẩn đoán nấm là điều cần thiết để nhận diện tác nhân gây bệnh bởi việc chẩn đoán sớm và chính xác bệnh nấm xâm lấn (IFD) ảnh hưởng đến việc kê đơn hợp lý và cải thiện kết quả điều trị cho bệnh nhân.**^{1,13} Các phương pháp chẩn đoán nấm truyền thống cốt lõi bao gồm sử dụng kính hiển vi trực tiếp, mô bệnh học và nuôi cấy nhưng những phương pháp này gặp phải khó khăn do độ nhạy tương đối thấp, thời gian trả kết quả chậm, quy trình phức tạp và yêu cầu phải lấy mẫu bệnh phẩm thông qua các biện pháp xâm lấn.¹⁴ Việc áp dụng các xét nghiệm chẩn đoán nhanh không dựa trên nuôi cấy (bao gồm cả xét nghiệm huyết thanh học và phân tử) sẽ giúp khắc phục một phần các trở ngại này (**Bảng 1**).^{1,14}

Bảng 1

Các xét nghiệm chủ yếu để cải thiện chẩn đoán nhiễm Candida xâm lấn và nhiễm Aspergillus xâm lấn^{1,7,13,15}

Nhiễm Candida	Nhiễm Aspergillus
<i>Tiêu chuẩn vàng:</i> nuôi cấy máu (độ nhạy 50%)	<i>Tiêu chuẩn vàng:</i> quan sát trực tiếp các sợi nấm phân nhánh có vách ngăn phân nhánh trong mô hoặc phát hiện <i>Aspergillus</i> từ một vị trí vô trùng
Đo phổ khối MALDI-TOF để xác định loài	Phát hiện kháng nguyên galactomannan: ELISA, xét nghiệm dòng chảy ngang, hoặc thiết bị dòng chảy ngang
PCR đa mồi	Xét nghiệm dòng chảy ngang và thiết bị dòng chảy ngang (1,3)- β -D-glucan
Xét nghiệm (1,3)- β -D-glucan để xác định nhiễm trùng sâu (hoặc loại trừ nhiễm nấm candida)	PCR
Phương pháp cộng hưởng từ T2	Chụp CT lồng ngực độ phân giải cao
	Chụp CT động mạch phổi (tối ưu)

CT, computed tomography (chụp cắt lớp vi tính); ELISA, enzyme-linked immunosorbent assay (xét nghiệm hấp thụ miễn dịch liên kết enzym); MALDI-TOF, matrix-assisted laser desorption/ionization time-of-flight (thời gian bay khử hấp thụ/ion hoá laser dựa trên sự hỗ trợ của chất nền); PCR, polymerase chain reaction (phản ứng chuỗi polymerase)

Xét nghiệm huyết thanh học cho phép phát hiện kháng nguyên hoặc kháng thể trong huyết thanh hay các dịch cơ thể khác khi nghi ngờ tình trạng nhiễm nấm. Xét nghiệm phân tử cần được tiêu chuẩn hóa thêm trước khi có thể được đưa vào quy trình sử dụng thường quy.¹⁴

Những khó khăn đặc thù tại châu Á:

Một số thách thức chính trong việc thực hiện các khuyến nghị chẩn đoán bao gồm:

- **Thiếu không gian phòng thí nghiệm, nhân lực hoặc trang thiết bị chuyên dụng cần thiết cho việc xét nghiệm nấm.**⁹
- **Thiếu khả năng tiếp cận các xét nghiệm phát hiện nấm nhanh bằng phương pháp huyết thanh học và/hoặc phân tử.** Phần lớn các bệnh viện Châu Á (~98%) có thể tiếp cận các phương pháp kính hiển vi và mô bệnh học nhưng khả năng thực hiện các xét nghiệm mới hơn, nhanh hơn (ví dụ: galactomannan, β -D-glucan, các xét nghiệm dấu ấn sinh học và PCR) lại không đồng đều, dao động từ 8% đến 88% tùy thuộc vào loại xét nghiệm được xem xét.^{3,9,16,17}
- **Không thể thực hiện xét nghiệm kịp thời**^{10,17} Một số bệnh viện chỉ có thể tiếp cận các xét nghiệm trong giờ làm việc tiêu chuẩn vào các ngày trong tuần.¹⁰ Ngoài ra, 63% phòng thí nghiệm thực hiện xét nghiệm nhanh phát hiện kháng nguyên galactomannan chỉ tiến hành

xét nghiệm 1-2 lần mỗi tuần.¹⁷ Thời gian xử lý kéo dài như vậy có thể gây ra hậu quả nghiêm trọng cho bệnh nhân mắc bệnh aspergillosis đe dọa tính mạng.¹⁷

Một số khuyến nghị từ chuyên gia đối với các cơ sở hạn chế nguồn lực:

- **Lồng ghép các nguồn lực sẵn có** khi có thể (ví dụ: thực hiện chẩn đoán không dựa trên nuôi cấy tại một phòng thí nghiệm trung tâm có thể phục vụ cho nhiều bệnh viện) để giảm chi phí tại các khu vực hạn chế nguồn lực.¹
- Khuyến khích tiếp cận kịp thời **các xét nghiệm chẩn đoán truyền thống và không dựa trên nuôi cấy kịp thời**¹ đồng thời hỗ trợ triển khai:
 - **các xét nghiệm chẩn đoán thiết yếu của WHO** (kính hiển vi, mô bệnh học, nuôi cấy, kháng nguyên & kháng thể *Aspergillus*, v.v.).^{8,19}
 - **các xét nghiệm tại điểm chăm sóc được WHO xác nhận** (xét nghiệm dòng chảy bên cho kháng nguyên galactomannan *Aspergillus*, kháng thể IgG và IgM đặc hiệu *Aspergillus*).^{7,20}
- Trong trường hợp không có xét nghiệm chẩn đoán, **áp dụng các quy tắc dự đoán lâm sàng** để xác định bệnh nhân ICU không phát triển bệnh nấm candida xâm lấn.^{21,22}

- **Đơn giản hóa các tiêu chí chẩn đoán** tương tự như ở các quốc gia có thu nhập trung bình và thấp khác đối với bệnh aspergillosis phổi mãn tính.^{7,18}

Bước 4: Tuyên truyền và đào tạo

Khuyến nghị từ MSGERC:¹

Chúng tôi khuyến nghị xây dựng các chương trình đào tạo chuyên biệt như một phần trong chương trình AFS đa diện để giải quyết các khoảng trống kiến thức về việc giải thích kết quả xét nghiệm vi sinh vật, phân biệt giữa sự hiện diện của nấm không gây bệnh (xâm lấn) và nhiễm trùng, chỉ định sử dụng thuốc phòng ngừa hay điều trị dự phòng và liều lượng cũng như giám sát điều trị bằng thuốc kháng nấm.

Nhiều nghiên cứu trên toàn cầu đã chỉ ra rằng khoảng trống trong kiến thức của các bác sĩ kê đơn về chương trình quản lý thuốc kháng nấm (AFS) xảy ra khá phổ biến (xem phần trên).¹ Các chương trình đào tạo chuyên biệt nhằm khắc phục những khoảng trống này có thể mang lại hiệu quả nhưng thường không bền vững và do đó cần được lặp lại thường xuyên.²

Những khó khăn đặc thù tại châu Á:

Cần cải thiện chất lượng đào tạo về nấm học cho cả sinh viên đại học và sau đại học ở nhiều quốc gia châu Á.^{3,7}

Trong một khảo sát tại một số quốc gia châu Á, 63% người tham gia thừa nhận rằng họ chưa từng được đào tạo chuyên biệt nào về các bệnh nhiễm nấm.³

Hơn một nửa (53%) đánh giá rằng chương trình đào tạo nấm học tại trường y của họ ở mức kém, và hơn một phần ba (35%) cho rằng chương trình đào tạo sau đại học về lĩnh vực này cũng không đạt yêu cầu.³ Khảo sát này cũng cho thấy phần lớn các bác sĩ không chuyên về bệnh truyền nhiễm (84%) không tham khảo ý kiến của đồng nghiệp chuyên khoa bệnh truyền nhiễm khi xử lý các trường hợp nhiễm nấm xâm lấn (IFD) ở bệnh nhân của họ.³

Một số khuyến nghị từ chuyên gia đối với các cơ sở hạn chế nguồn lực:

- **Chuẩn bị và phát các thẻ hướng dẫn bỏ túi** bao gồm khuyến nghị về cách lựa chọn thuốc kháng nấm, liều lượng, thời gian điều trị và tương tác thuốc dựa trên hướng dẫn tại địa phương.^{8,23}
- **Nâng cao nhận thức và cung cấp miễn phí các nguồn tài liệu trực tuyến** phục vụ tuyên truyền và đào tạo^{7,8} (xem Phụ lục 1).
- **Tiến hành đào tạo về chương trình quản lý thuốc kháng nấm (AFS)** phù hợp với nhu cầu của cơ sở hoặc địa phương.^{8,24}
- **Vận động** tuyên truyền về nấm học vào chương trình đào tạo y khoa ở cả bậc đại học và sau đại học.⁶
- **Thực hiện chương trình “đào tạo chuyên gia đào tạo”** và xây dựng mạng lưới các chuyên gia lâm sàng.⁸
 - Tạo cơ hội cho các chuyên gia từ nhiều chuyên ngành khác nhau tương tác thường xuyên (tức là: bác sĩ vi sinh, bác sĩ cấp cứu, bác sĩ hô hấp, bác sĩ cấy ghép, bác sĩ HIV, bác sĩ huyết học, bác sĩ ung thư, bác sĩ hồi sức, bác sĩ tai mũi họng, bác sĩ thần kinh, bác sĩ nội tiết, bác sĩ thận, bác sĩ nội, bác sĩ mắt, bác sĩ phẫu thuật và nha sĩ).⁶
 - Tổ chức các hội thảo để cải thiện thực hành lâm sàng tại giường bệnh thông qua việc chia sẻ ca bệnh, các kỹ thuật chẩn đoán và quản lý điều trị.⁶
 - Huấn luyện ít nhất bác sĩ tuyến đầu để nhận diện các dấu hiệu và triệu chứng “cảnh báo đỏ” trong các nhóm bệnh nhân chính có nguy cơ nhiễm nấm quan trọng và biết khi nào cần tham khảo ý kiến bác sĩ chuyên khoa.⁶
 - Khuyến khích tham gia các chương trình giáo dục trực tuyến do các hiệp hội quốc gia hoặc quốc tế tổ chức.⁷
 - Các thành viên trong nhóm AFS nên thường xuyên thảo luận, tham khảo ý kiến và chia sẻ kinh nghiệm với nhau.¹
- **Cấp lại chứng nhận cho bác sĩ kê đơn** để cập nhật kiến thức về AFS.⁷

Bước 5: Khuyến khích sử dụng thuốc kháng nấm có trách nhiệm

Khuyến nghị từ MSGERC:¹

1. Nếu có thể, chúng tôi khuyến nghị thực hiện **tham vấn ý kiến của bác sĩ chuyên khoa bệnh truyền nhiễm** đối với những bệnh nhân mắc các bệnh nhiễm nấm xâm lấn (IFD), chẳng hạn như nhiễm nấm huyết, nhiễm aspergillus xâm lấn, bệnh nấm đen (Mucomycosis), và viêm màng não do nấm Cryptococcus.
2. Chúng tôi khuyến nghị xây dựng **các lộ trình điều trị** hoặc **gói điều trị** cũng như **hướng dẫn chăm sóc tại cơ sở y tế** nhằm nâng cao khả năng đảm bảo rằng các biện pháp can thiệp chẩn đoán và điều trị cho bệnh nhân IFD được thực hiện kịp thời và theo một trình tự hợp lý để tối đa hóa kết quả điều trị và nâng cao trình độ của nhân viên y tế.
3. Các biện pháp can thiệp liên tục như **“vòng kiểm soát hoạt động bắt tay”** hoặc **đánh giá và phản hồi sau kê đơn** cần được xem là một phần thiết yếu trong phương pháp AFS toàn diện.
4. Chúng tôi khuyến nghị các cơ sở y tế tiến hành **đánh giá chất lượng kê đơn thuốc kháng nấm** theo một cách hệ thống và áp dụng các chiến lược dựa trên dữ liệu để tối ưu hóa các can thiệp AFS hơn nữa.

Tỷ lệ tử vong liên quan đến các bệnh nhiễm nấm xâm lấn (IFD) nằm trong nhóm cao nhất trong các bệnh truyền nhiễm, một phần vì nhiều người mắc bệnh nhiễm nấm thường đang ở tình trạng nguy kịch hoặc bị suy giảm miễn dịch.¹ Ngoài ra, phần lớn các loại thuốc kháng nấm chỉ có tác dụng kim hãm nấm.⁴³ Điều này nhấn mạnh tầm quan trọng của việc xây dựng và sử dụng các hướng dẫn cũng như phác đồ quản lý phù hợp với địa phương để hướng dẫn việc sử dụng thuốc kháng nấm có trách nhiệm trong phòng ngừa, điều trị theo kinh nghiệm và điều trị cụ thể.^{1,2} Các hướng dẫn này có nhiều khả năng được chấp nhận và áp dụng hơn nếu được điều chỉnh phù hợp với hoàn cảnh địa phương và có sự đóng góp ý kiến từ các bác sĩ lâm sàng cấp cao có kinh nghiệm trong việc sử dụng thuốc kháng nấm.²

Những khó khăn đặc thù tại châu Á:

Tại khu vực châu Á, hầu như không có hoặc rất ít hướng dẫn cấp địa phương hoặc quốc gia về nhiễm nấm xâm lấn (IFD). Do đó, nhiều chuyên gia bệnh truyền nhiễm (ID) buộc phải sử dụng các hướng dẫn từ IDSA hoặc European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID).³ Mặt khác, các bác sĩ không chuyên về bệnh truyền nhiễm thường ít tuân theo các hướng dẫn quốc tế và thay vào đó, ưu tiên sử dụng các hướng dẫn nội bộ của bệnh viện. Điều này có thể phản ánh tình trạng thiếu hụt kiến thức, khiến các bác sĩ này phải tìm đến các tài liệu trên trang web của bệnh viện hoặc hướng dẫn nội khoa để hỗ trợ.³ Thực trạng này tạo ra cơ hội để thúc đẩy việc phát triển và áp dụng các hướng dẫn và gói chăm sóc được xây dựng phù hợp với điều kiện địa phương. Lựa chọn thuốc kháng nấm tại châu Á còn nhiều hạn chế, chủ yếu do chi phí cao (80%) và tình trạng khan hiếm thuốc (34%).^{3,6,16,25} Bên cạnh đó, việc thiếu các hệ thống thông tin y tế và công cụ hỗ trợ ra quyết định lâm sàng đã cản trở nỗ lực cải thiện việc sử dụng thuốc kháng nấm cũng như đánh giá hiệu quả của các chiến lược quản lý sử dụng thuốc kháng nấm (xem Bước 7).^{5,8,26,27}

Một số khuyến nghị từ chuyên gia đối với các cơ sở hạn chế nguồn lực:

- **Xây dựng hướng dẫn tại địa phương** và nâng cao nhận thức về các hướng dẫn quốc gia và/hoặc quốc tế phù hợp trong các nhóm bác sĩ kê đơn chủ chốt.^{1,28}
 - Đưa các hướng dẫn này đến gần điểm chăm sóc (ví dụ: lồng ghép vào hệ thống ra hỗ trợ quyết định lâm sàng hoặc dễ dàng truy cập trên intranet của bệnh viện) và tích hợp vào quy trình công việc hàng ngày.^{1,2}
 - Giảm bớt độ phức tạp của các hướng dẫn bằng cách tạo ra các tóm tắt ngắn gọn, dễ hiểu để tham khảo nhanh (ví dụ: **“lộ trình chăm sóc lâm sàng”** hoặc **“gói chăm sóc”**; xem Hình 3).^{1,2} Bắt đầu từ các ví dụ về gói chăm sóc từ các hướng dẫn quốc tế và điều chỉnh cho phù hợp với bối cảnh tại địa phương, đồng thời điều chỉnh cho thực tế và dễ áp dụng.^{1,2}
- **Tối ưu hóa việc sử dụng thuốc kháng nấm sẵn có và phù hợp về mặt chi phí.**^{3,7,13}
 - Cho phép sử dụng nhóm azole thay vì echinocandin khi bệnh nhân không đủ khả năng chi trả echinocandin (trừ trường hợp nhiễm

Candida auris vì chủng ở Nam Á thường có đặc điểm kháng fluconazole).

- Các bác sĩ cần biết cách truyền amphotericin B deoxycholate khi không có sẵn hoặc không có điều kiện chi trả cho các dạng bào chế lipid..
- **Triển khai các “vòng kiểm soát hoạt động bắt tay” hoặc đánh giá và phản hồi sau kê đơn.**
 - Phương pháp này tập trung vào các hoạt động tương tác “trực tiếp” và xây dựng mối quan hệ đồng nghiệp nhằm tăng cường việc tiếp nhận chương trình AFS.²⁹

• **Cần nhắc các phương pháp yêu cầu phê duyệt trước.**

- Phê duyệt trước có thể là lựa chọn phù hợp trong trường hợp mức độ đào tạo còn hạn chế nhưng phương pháp này cần có một danh mục thuốc nội bộ và có thể gặp khó khăn trong việc thực hiện, đặc biệt là khi cần đánh giá kịp thời để đạt hiệu quả tối ưu với thuốc kháng nấm.^{1,8}

Hình 3

Ví dụ: Các gói chăm sóc lâm sàng đối với sự nhiễm nấm *Candida* và *Aspergillus* xâm lấn¹

Gói can thiệp quản lý nhiễm nấm <i>Candida</i> xâm lấn	Gói can thiệp quản lý nhiễm nấm <i>Aspergillo</i> sis xâm lấn
<p>Khi bắt đầu điều trị</p> <ul style="list-style-type: none"> • Thực hiện 2 lần cấy mẫu máu có thể tích lớn (40ml) trước khi bắt đầu điều trị • Tháo ống thông tĩnh mạch trung ương (CVC) hiện tại trong vòng 24 giờ sau khi chẩn đoán • Lựa chọn thuốc kháng nấm thích hợp ban đầu dựa trên yếu tố dịch tễ học tại địa phương, bắt đầu trong vòng 12 giờ kể từ khi có kết quả nuôi cấy • Khám mắt trong tuần đầu tiên sau chẩn đoán 	<p>Khi bắt đầu điều trị</p> <ul style="list-style-type: none"> • Thực hiện xét nghiệm huyết thanh GM lặp lại hai lần đối với bệnh nhân không dùng thuốc dự phòng azole có hoạt tính chống nấm mốc • Chụp CT ngực và/hoặc xoang/ não đối với bệnh nhân có triệu chứng khu trú tại các khu vực này • Nội soi phế quản sớm (trong vòng 48 giờ) với xét nghiệm tế bào học và cấy dịch rửa phế quản phế nang (BAL), đo nồng độ kháng nguyên GM trong dịch BAL; thực hiện sinh thiết xuyên phế quản nếu có thể • Chọn lựa và định liều lượng thuốc kháng nấm phù hợp ngay từ đầu, xem xét tình trạng tiếp xúc với thuốc chống nấm trước đó và yếu tố dịch tễ tại địa phương • Sàng lọc toàn thân các tương tác thuốc đối với bất kỳ bệnh nhân nào bắt đầu hoặc ngừng sử dụng thuốc kháng nấm nhóm triazole
<p>Sau khi bắt đầu điều trị</p> <ul style="list-style-type: none"> • Theo dõi cấy máu hàng ngày cho đến khi xác nhận đã loại bỏ nhiễm nấm <i>Candida</i> • Thực hiện siêu âm tim cho bệnh nhân nhiễm nấm huyết kéo dài, sốt, hoặc có triệu chứng mới ở tim • Đánh giá hiệu quả điều trị lâm sàng 3–5 ngày sau khi bắt đầu điều trị và đánh giá nhu cầu thay đổi liệu pháp dựa vào thời điểm xác định kết quả cấy và khả năng nhạy thuốc • Duy trì ít nhất 2 tuần điều trị sau khi có kết quả nuôi cấy máu âm tính (thời gian điều trị có thể kéo dài nếu có tổn thương cơ quan) • Chuyển sang điều trị fluconazole đường uống cho bệnh nhân có tiến triển lâm sàng thuận lợi và đã được xác nhận độ nhạy chủng nấm 	<p>Sau khi bắt đầu điều trị</p> <ul style="list-style-type: none"> • Xét nghiệm định kỳ (ví dụ: hàng tuần) nồng độ GM huyết thanh (nếu là nhiễm <i>Aspergillus</i>) làm tiêu chí bổ sung để đánh giá khả năng đáp ứng điều trị • Theo dõi nồng độ TDM của voriconazole, posaconazole và có thể là isavuconazole trong huyết thanh để đảm bảo nồng độ thuốc đạt yêu cầu • Đánh giá tính thích hợp của liệu pháp dựa trên kết quả vi sinh, cấy mẫu hoặc mô bệnh học • Chụp lại CT ngực sau 3-4 tuần và định kỳ dựa trên đáp ứng điều trị để đánh giá tình trạng nhiễm trùng và/hoặc mức độ tiến triển của bệnh • Giảm liều xuống liệu pháp azole đường uống đối với bệnh nhân có tiến triển lâm sàng thuận lợi

BAL, bronchoalveolar lavage (rửa phế quản phế nang); CT, computed tomography (chụp cắt lớp vi tính); CVC, central venous catheter (ống thông tĩnh mạch trung tâm); GM, galactomannan; TDM, therapeutic drug monitoring (theo dõi thuốc điều trị).

Theo nghiên cứu của: Johnson MD cùng cộng sự năm 2020.

Bước 6: Giám sát và theo dõi

Khuyến nghị từ MSGERC:¹

1. Chúng tôi khuyến nghị rằng tất cả các trung tâm quản lý bệnh nhân nhiễm IFD cần thiết lập hoặc điều chỉnh hệ thống giám sát tại địa phương về nhiễm nấm để hỗ trợ các sáng kiến trong chương trình AFS.
2. Chúng tôi khuyến nghị các trung tâm thường xuyên quản lý bệnh nhân IFD cần có quyền truy cập kịp thời với xét nghiệm độ nhạy thuốc kháng nấm.
Chúng tôi khuyến nghị các trung tâm thực hiện xét nghiệm độ nhạy thuốc kháng nấm
3. Cần định kỳ thực hiện các báo cáo tổng hợp về độ nhạy thuốc kháng nấm.
4. Chúng tôi khuyến nghị AFS thúc đẩy việc xét nghiệm chẩn đoán hợp lý và chia sẻ kết quả của cả xét nghiệm cấy nấm và các xét nghiệm không cấy cho nhóm AFS để tạo điều kiện cho việc thực hiện các biện pháp can thiệp “trong thời gian thực”.
5. Chúng tôi khuyến nghị dược sĩ lâm sàng hoặc bác sĩ kiểm tra hồ sơ thuốc của tất cả bệnh nhân để đánh giá kỹ các tương tác thuốc kháng nấm. Công tác này cần được thực hiện cả khi bắt đầu và ngừng sử dụng các loại thuốc đồng thời.
6. Chúng tôi khuyến nghị các trung tâm thường xuyên quản lý bệnh nhân IFD cần có khả năng tiếp cận kịp thời với theo dõi nồng độ thuốc trong trị liệu (TDM) đối với các loại thuốc kháng nấm thuộc nhóm triazole.

Cần xây dựng các hệ thống giám sát đủ mạnh tại địa phương để liên tục theo dõi và giải quyết các mô hình dịch tễ học thay đổi, đánh giá gánh nặng nhiễm nấm xâm lấn (IFD), phát hiện các mối đe dọa từ tình trạng kháng thuốc mới nổi và đánh giá hiệu quả liên tục của chương trình AFS.¹ Khuyến nghị chỉ định một thành viên trong nhóm AFS rà soát hồ sơ dùng thuốc do khả năng cao xảy ra đa trị liệu (polypharmacy) và nguy cơ tương tác thuốc ở những bệnh nhân nguy kịch thường cần điều trị kháng nấm.¹ Ngoài ra, các bệnh viện cũng cần tiến hành theo

dõi thuốc điều trị (TDM) vì các thuốc kháng nấm triazole thường có sự biến đổi dược động học và TDM có thể giúp giảm nguy cơ điều trị thất bại hoặc độc tính do thay đổi dược động học.^{1,2}

Những khó khăn đặc thù tại châu Á:

Công tác giám sát dựa trên dân số về các chủng kháng thuốc kháng nấm nhìn chung còn bị bỏ ngỏ tại khu vực châu Á.⁵ Dữ liệu hiện có rời rạc và không mang tính đại diện, gây khó khăn cho các nhà hoạch định chính sách y tế trong việc phân bổ nguồn lực tài chính một cách hiệu quả để đối phó với tình trạng kháng thuốc.⁵ **Mặc dù việc kiểm tra độ nhạy với thuốc kháng nấm một cách thường quy có thể giúp hạn chế mức độ kháng thuốc ngày càng gia tăng nhưng 41% phòng thí nghiệm trong khu vực không thực hiện các xét nghiệm này. Trong số các phòng thí nghiệm có thực hiện, chỉ 38% sử dụng phương pháp pha loãng vi sinh tiêu chuẩn.**¹⁷

Nhiều phòng thí nghiệm chỉ kiểm tra độ nhạy trên nấm men nhưng chỉ 27% kiểm tra trên nấm sợi.¹⁷ Việc thiếu phương thức tiếp cận với các phương pháp mới (MALDI-TOF và giải trình tự gen) khiến nhiều phòng thí nghiệm không thể xác định được *C. auris*, kháng đa thuốc, một trong những tác nhân gây bệnh chính hiện nằm trong danh sách các Nấm Gây Bệnh Ưu Tiên Của WHO.^{17,30,31}

Khi theo dõi bệnh nhân sau khi bắt đầu điều trị kháng nấm, hơn 80% bác sĩ sử dụng các thông số lâm sàng, 74% sử dụng hình ảnh học và cấy máu để theo dõi nhưng chỉ một phần ba số bác sĩ sử dụng xét nghiệm galactomannan.³ Việc áp dụng theo dõi thuốc điều trị (TDM) trong liệu pháp azole tại châu Á còn hạn chế.^{3,17} Tỷ lệ sử dụng trong các phòng thí nghiệm chỉ dao động từ dưới 10% đến khoảng 25%. Ngay cả khi được thực hiện, khả năng tiếp cận TDM cũng thay đổi tùy thuộc vào loại thuốc kháng nấm được theo dõi.^{3,16,17}

Một số khuyến nghị từ chuyên gia đối với các cơ sở hạn chế nguồn lực:

- **Triển khai hoặc cải thiện các quy trình kiểm soát nhiễm khuẩn.**³² Điều này sẽ giảm thiểu số lượng ca nhiễm cần xử lý trong bệnh viện.³³ **(Để biết thêm chi tiết, tham khảo Hướng dẫn AMS Blueprint về Kiểm soát Nhiễm khuẩn).**

• **Xác định và định nghĩa nhóm bệnh nhân cần thực hiện theo dõi nồng độ thuốc trong trị liệu (TDM).**^{1,2}

- Nếu có thể, áp dụng TDM cho các nhóm bệnh nhân có khả năng hấp thu thuốc uống không ổn định khi sử dụngazole đường uống (ví dụ: những bệnh nhân bị tiêu chảy, nôn mửa, suy giảm chức năng cơ quan hoặc là trẻ em, người béo phì hay bệnh nhân nặng).
- **Trong trường hợp chưa có sẵn TDM**, các bệnh viện cần thực hiện các bước xử lý tuần tự sau đây: kiểm tra tình hình tuân thủ phác đồ điều trị, ngừng các loại thuốc tương tác (nếu có thể), sử dụng các dạng bào chế có sinh khả dụng cao hơn (ví dụ: viên nén posaconazole thay cho hỗn dịch uống), ngừng sử dụng thuốc ức chế histamin-2 hoặc bơm proton và chuyển sang dạng bào chế tiêm tĩnh mạch (nếu có thể).³²

• **Nuôi cấy và xác định tác nhân gây bệnh nấm** bất cứ khi nào có thể.^{1,2} Phương pháp khuếch tán đĩa, khuếch tán gradient và sàng lọc trên thạch có chi phí thấp hơn so với kỹ thuật vi pha loãng trong môi trường dịch và không đòi hỏi chuyên môn cao khi thực hiện. Tuy nhiên, các xét nghiệm này cần có sự chuẩn hóa giữa các phòng thí nghiệm.^{34,35} (tham khảo **Phụ lục 2**).

• **Tiến hành đào tạo, ngăn chặn các trường hợp tự ý sử dụng thuốc.** Các quốc gia tại Nam Á có tỷ lệ tự ý sử dụng thuốc cao, thường liên quan đến việc sử dụng thuốc không hợp lý và tỷ lệ kháng thuốc kháng sinh vật cao.^{36,37}

Bước 7: Báo cáo và phản hồi

Khuyến nghị từ MSGERC:¹

1. Tất cả các cơ sở y tế nên có cơ chế theo dõi việc sử dụng thuốc kháng nấm.
2. Đánh giá tình hình sử dụng thuốc kháng nấm có thể hỗ trợ công việc của chương trình AFS.
3. Các chương trình AFS nên đánh giá kết quả ở cấp độ bệnh nhân, nếu có thể.
4. Tất cả các chương trình AFS cần có cơ chế phản hồi dữ liệu trực tiếp đến người kê đơn.

Sử dụng các chỉ số để báo cáo và phản hồi là điều đặc biệt quan trọng nhằm khuyến khích thay đổi ở cấp tổ chức và theo dõi hiệu quả của các biện pháp can thiệp.¹ Tiêu thụ thuốc kháng nấm là chỉ số được sử dụng phổ biến nhất, thường được tính toán dưới dạng "số ngày điều trị" (DOT) hoặc "liều dùng hàng ngày xác định" (DDD).^{1,38} Việc đưa ra ý kiến phản hồi trực tiếp cho các bác sĩ kê đơn tuyến đầu là điều cực kỳ quan trọng, giúp các bác sĩ này dễ dàng diễn giải kết quả và áp dụng các thay đổi vào thực hành tại địa phương.¹

Những khó khăn đặc thù tại châu Á:

Hệ thống hồ sơ sức khỏe điện tử không đồng nhất, thậm chí chưa được phát triển hoặc mới ở giai đoạn sơ khai cùng tình trạng thiếu các danh mục thuốc nội bộ khiến việc thu thập các chỉ số về quản lý thuốc kháng nấm (AFS) tại châu Á trở nên khó khăn.^{39,40} Thiếu nguồn kinh phí dành cho công nghệ y tế, thiếu hụt các sáng kiến y tế công cộng từ chính phủ, hệ thống chăm sóc sức khỏe phân mảnh và thậm chí nguồn cung cấp điện không ổn định³⁹ cũng là những rào cản lớn. Việc thiếu hệ thống điện tử thực tế có thể ngăn cản việc sử dụng một số chỉ số (ví dụ: DOT phụ thuộc nhiều vào hồ sơ điện tử).¹

Một số khuyến nghị từ chuyên gia đối với các cơ sở hạn chế nguồn lực:

• **Theo dõi việc sử dụng thuốc kháng nấm bằng các chỉ số tiêu chuẩn. (Bảng 2).**¹

- Chỉ số DDD có thể được tính toán từ nhiều nguồn khác nhau và dễ thu thập hơn so với DOT.¹ Tuy nhiên, có sự khác biệt giữa DDD và liều dùng hàng ngày được khuyến nghị đối với một số loại thuốc kháng nấm (ví dụ: amphotericin B, fluconazole, itraconazole). Hiện tượng sai lệch có thể xảy ra khi sử dụng liều tấn công (ví dụ: caspofungin, voriconazole) và DDD có ý nghĩa hạn chế đối với bệnh nhân nhi do liều lượng dựa trên khối lượng cơ thể.^{15,38}

- **Tiến hành khảo sát tỷ lệ hiện mắc đối với việc sử dụng thuốc kháng nấm** như một giải pháp ít tốn kém về nguồn lực hơn.⁸
 - Tính toán mức độ phơi nhiễm với thuốc theo số lần nhập viện hoặc số bệnh nhân. Tỷ lệ hiện mắc được xác định thông qua các khảo sát, được định nghĩa là số lượng bệnh nhân đang sử dụng thuốc kháng nấm chia cho tổng số bệnh nhân được khảo sát.⁴¹
- **Theo dõi kết quả lâm sàng ở từng bệnh nhân** để thu thập ý kiến phản hồi về hiệu quả của các can thiệp AFS.¹
- **Đảm bảo các bác sĩ kê đơn có thể dễ dàng tiếp cận các báo cáo**, bao gồm cả ý kiến phản hồi.¹

Bảng 2

Ví dụ về các chỉ số thuốc kháng nấm và DDD (liều xác định hàng ngày) cho các thuốc kháng nấm thường dùng^{2,13}

Kết quả	Ví dụ về chỉ số	DDD cho các thuốc kháng nấm thường dùng (DDD tính theo gam)	
Mức độ tiêu thụ thuốc kháng nấm	DDD/1000 ngày bệnh nhân DOT/1000 ngày bệnh nhân Thời gian điều trị	Fluconazole	0,2
Chất lượng kê đơn thuốc kháng nấm	Số lượng đơn thuốc kháng nấm được đánh giá Số lượt thay đổi điều trị được đề xuất Lựa chọn thuốc kháng nấm phù hợp	Isavuconazole	0,2
		Itraconazole	0,2
		Posaconazole	0,3
Chẩn đoán	Xét nghiệm chẩn đoán phù hợp được sử dụng Thời gian trả kết quả xét nghiệm Cấy lại mẫu theo dõi đến khi kết quả âm tính	Voriconazole	0,4
		Anidulafungin	0,1
Chỉ số vi sinh	Các sinh vật/các loài gây bệnh Tính kháng thuốc kháng nấm Thời gian đạt được kết quả sạch vi sinh	Caspofungin	0,05
		Micafungin	0,1
Chỉ số lâm sàng	Tỷ lệ nhiễm trùng nấm xâm lấn (IFI) Tỷ lệ tử vong liên quan đến IFI Thời gian nằm viện	Liposomal amphotericin B	-
		Flucytosine	10
Chi phí	Chi phí kê đơn thuốc kháng nấm Chi phí chẩn đoán Chi phí khác để triển khai AFS	Terbinafine	0,25

AFS, antifungal stewardship (quản lý thuốc kháng nấm); DDD, defined daily dose (liều xác định hàng ngày); DOT, days of therapy (số ngày điều trị); IFI, invasive fungal infection (nhiễm nấm xâm lấn)

Phụ lục 1

Các nguồn tài liệu trực tuyến

Bảng sau chia sẻ đường liên kết đến một số tài liệu trực tuyến hữu ích nhất để hỗ trợ triển khai chương trình AFS tại bệnh viện.

Khu vực	Tổ chức	Tài nguyên
Toàn cầu	WHO (Tổ chức Y tế Thế giới)	<ul style="list-style-type: none">Danh sách các tác nhân gây bệnh nấm ưu tiên (https://iris.who.int/handle/10665/363682)Bộ công cụ chương trình AMS tại các nước thu nhập thấp và trung bình (https://apps.who.int/iris/handle/10665/329404)Hướng dẫn về các hoạt động quản lý sử dụng thuốc kháng sinh kết hợp (https://iris.who.int/handle/10665/341432)
	LIFE	Danh sách toàn diện các hướng dẫn lâm sàng đã được công bố về quản lý nhiễm nấm trên toàn thế giới (bao gồm khu vực Châu Á – Thái Bình Dương) (https://en.fungaleducation.org/guidelines/)
Châu Á - Thái Bình Dương	AFWG	Trang chuyên về nấm liên kết với ISHAM (https://www.afwgonline.com)
	AMR&S Working Group	Nhiều tài liệu có sẵn từ Nhóm công tác này, chuyên về giáo dục và nghiên cứu về kháng thuốc kháng sinh tại Châu Á (https://www.amrswg.com)
	Australasian Consensus Guidelines	Hướng dẫn đồng thuận về quản lý kháng nấm, giám sát và phòng ngừa nhiễm trùng ở bệnh nhân ung thư huyết học (https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/imj.15586)
	ISHAM	Tổ chức phi chính phủ liên kết với Tổ chức Y tế Thế giới, đại diện cho 34 hiệp hội y học nấm (https://www.isham.org)
	Infectious Diseases Society of Taiwan	<ul style="list-style-type: none">Hướng dẫn năm 2016 về sử dụng thuốc kháng nấm cho bệnh nhân nhiễm nấm xâm lấn tại Đài Loan (https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28781150/)Hướng dẫn năm 2016 về chiến lược sử dụng thuốc kháng nấm cho bệnh nhân ung thư huyết học hoặc người nhận ghép tế bào gốc huyết học tại Đài Loan (https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28781151/)
	KSAT, KSID, KSHSP	Hướng dẫn triển khai chương trình AMS tại Hàn Quốc (https://www.icjournal.org/DOIx.php?id=10.3947/ic.2021.0098)
	MOH Malaysia	Hướng dẫn chương trình AMS tại bệnh viện (https://pharmacy.moh.gov.my/en/documents/protocol-antimicrobial-stewardship-ams-programme-healthcare-facilities-second-edition-2022.html)
	DOH Philippines	Hướng dẫn chương trình AMS tại bệnh viện (https://drive.google.com/file/d/1s1PChMiGpaQWTC2DCdnwUqrAtn_5M9jji/view)
Châu Âu	UK NHS	Gói triển khai quản lý kháng nấm (https://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2019/03/PSS1-meds-optimisation-trigger-5-antifungal-stewardship-implementation-pack-v7.pdf)
Bắc Mỹ	IDSA/SHEA	Các khuyến nghị dựa trên bằng chứng về quản lý kháng nấm (https://academic.oup.com/jid/article/222/Supplement_3/S175/5880881?login=true)

AFWG, Asia Fungal Working Group - Nhóm công tác về thuốc kháng nấm; AMR&S Working Group, Antimicrobial Resistance & Stewardship Working Group - Nhóm Công tác về Kháng kháng sinh và Quản lý sử dụng kháng sinh; IDSA, Infectious Diseases Society of America - Hiệp hội Bệnh truyền nhiễm Hoa Kỳ; DOH, Department of Health - Bộ Y tế; ISHAM, International Society for Human and Animal Mycology - Hội Y học Nấm Quốc tế; KSAT, Korean Society for Antimicrobial Therapy - Hội Thuốc kháng sinh Hàn Quốc; KSID, Korean Society of Infectious Diseases - Hội Bệnh truyền nhiễm Hàn Quốc; KSHSP, Korean Society of Health-System Pharmacists - Hội Dược sĩ Hệ thống Y tế Hàn Quốc; LIFE, Leading International Fungal Education - Tổ chức Đào tạo Hàng Đầu về Nấm; MOH, Ministry of Health - Bộ Y tế; NHS, National Health Service - Dịch vụ Y tế Quốc gia; NICE, National Institute for Health and Care Excellence - Viện Quốc gia về Sức khỏe và Chăm sóc Xuất sắc; SHEA, Society for Healthcare Epidemiology of America - Hiệp hội Dịch tễ học Chăm sóc Sức khỏe Hoa Kỳ; UK, United Kingdom - Vương quốc Anh; WHO, World Health Organization - Tổ chức Y tế Thế giới.

Phụ lục 2

Ví dụ tình huống về các chương trình/biện pháp can thiệp AFS tại các bệnh viện Châu Á

Ví dụ 1: Viện Khoa học Y tế Amrita, Kochi, Kerala, Ấn Độ⁴²

Cơ sở

- Trung tâm chăm sóc chuyên khoa cấp ba với 1300 giường bệnh, có tỷ lệ bệnh nhân nặng và cần chăm sóc đặc biệt cao

Nhóm AFS

- Thực hiện bởi đội ngũ AMS hiện tại
- Dược sĩ lâm sàng (Trưởng nhóm AFS)

Biện pháp can thiệp

- Kết quả cấy máu dương tính với nấm men phát triển, được xác định là các loài *Candida* bằng hệ thống VITEK 2 cập nhật
- Đào tạo để cải thiện tính phù hợp của liệu pháp thuốc kháng nấm do đội ngũ AMS đa ngành dẫn dắt
- Triển khai gói chăm sóc đặc hiệu cho bệnh nhiễm Candida gồm 5 khuyến nghị về quản lý lý tưởng dựa trên hướng dẫn bệnh lý nhiễm trùng Candida xâm lấn của IDSA năm 2016

Đo lường mức độ hiệu quả của chương trình

- Hệ thống Plan, Do, Study, Act (PDCA - Lập kế hoạch, Thực hiện, Nghiên cứu, Hành động)
- Kiểm tra mức độ tuân thủ các yếu tố trong danh sách kiểm tra bộ chăm sóc Candida
- Kiểm tra sau kê đơn về sự phù hợp của thuốc kháng nấm, xác định 5 R (Đúng chỉ định, Đúng thuốc, Đúng liều, Đúng tần suất, và Đúng thời gian)
- Tỷ lệ tử vong
- Thời gian nằm viện

Ví dụ 2: Bệnh viện Siriraj, Đại học Mahidol, Bangkok, Thái Lan³⁵

Cơ sở

- Bệnh viện Đại học 2500 giường với trung tâm ghép tạng và chăm sóc đặc biệt

Mục tiêu nghiên cứu

- Xác định xem liệu phương pháp xét nghiệm nhạy cảm thuốc kháng nấm khuếch tán đĩa (DD) có thể hỗ trợ giảm thiểu việc sử dụng thuốc kháng nấm sớm một cách hiệu quả và bổ sung vào chương trình AFS hay không
- Nghiên cứu hồi cứu sử dụng nhóm đối chứng từ trước (bệnh nhân nhiễm nấm candida đã thực hiện xét nghiệm độ nhạy fluconazole bằng phương pháp pha loãng trong môi trường lỏng)

Biện pháp can thiệp

- Thực hiện xét nghiệm DD theo hướng dẫn của CLSI
 - Đo đường kính vùng ức chế để xác định độ nhạy với các tiêu chuẩn CLSI
 - Sử dụng đĩa chứa 25 µg fluconazole cho xét nghiệm DD
 - Đối với *C. albicans*, *C. parapsilosis* và *C. tropicalis*, đường kính vùng ức chế ≥ 17 mm chỉ ra độ nhạy fluconazole, trong khi ≤ 13 mm chỉ ra tính kháng thuốc.
 - Đối với *C. glabrata*, đường kính vùng ức chế ≥ 15 mm là nhạy cảm phụ thuộc liều fluconazole, ≤ 14 mm là kháng thuốc.
- Thực hiện xét nghiệm nhạy cảm thuốc kháng nấm BMD bằng phương pháp tự động Sensititre®

Đo lường mức độ hiệu quả của chương trình

- Tỷ lệ giảm thiểu thuốc kháng nấm trong vòng 72 giờ sau khi có kết quả cấy máu dương tính
- Thời gian đến việc giảm thiểu thuốc kháng nấm phù hợp
- Tỷ lệ tử vong sau 14 và 30 ngày
- Thời gian nằm viện
- Thời gian nằm viện sau khi chẩn đoán bệnh nhiễm nấm candida
- Tổng chi phí thuốc kháng nấm
- Biến chứng liên quan đến điều trị
- Sử dụng thuốc kháng nấm khi chưa có chỉ định
- Khả năng đáp ứng lâm sàng
- Thời gian điều trị
- Các loài *Candida* được phân lập từ cấy máu
- Kết quả xét nghiệm nhạy cảm thuốc kháng nấm
- Thời gian đến khi cấy máu âm tính

Tài liệu tham khảo

1. Johnson MD, et al. Core Recommendations for Antifungal Stewardship: A Statement of the Mycoses Study Group Education and Research Consortium. *J Infect Dis.* 2020;222(Suppl 3):S175-S198.
2. Khanina A, et al. Consensus guidelines for antifungal stewardship, surveillance and infection prevention, 2021. *Intern Med J.* 2021;51 Suppl 7(Suppl 1):18-36.
3. Tan BH, et al. Clinicians' challenges in managing patients with invasive fungal diseases in seven Asian countries: An Asia Fungal Working Group (AFWG) Survey. *Int J Infect Dis.* 2020;95:471-480.
4. Anonymous. Stop neglecting fungi. *Nat Microbiol.* 2017;2(8):1-2.
5. Iskandar K, et al. Surveillance of antimicrobial resistance in low- and middle-income countries: a scattered picture. *Antimicrob Resist Infect Control.* 2021;10(1):63.
6. Chen YC, et al. Unmet needs and practical solutions in the management of invasive mould infections in Asia. *J Antimicrob Chemother.* 2022;77(10):2579-2585.
7. Chakrabarti A, et al. Overcoming clinical challenges in the management of invasive fungal infections in low- and middle-income countries (LMIC). *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2023;21(10):1057-1070.
8. Chakrabarti A. Challenges implementing antifungal stewardship in resource-limited settings. Presented at: International Society for Human and Animal Mycology (ISHAM) Asia; August 1, 2024; Shangri-La, Bangkok, Thailand.
9. Wang H, et al. A national survey on fungal infection diagnostic capacity in the clinical mycology laboratories of tertiary care hospitals in China. *J Microbiol Immunol Infect.* 2020;53(6):845-853.
10. Chang FY, et al. Gaps in antimicrobial stewardship programmes in Asia: a survey of 10 countries. *JAC Antimicrob Resist.* 2022;4(6):dlac117.
11. Hadano Y, et al. The importance of infectious disease specialists consulting on a weekly basis in a Japanese tertiary care hospital: A retrospective observational study. *Medicine (Baltimore).* 2023;102(1):e32628.
12. Alegria W, Patel PK. The Current State of Antifungal Stewardship in Immunocompromised Populations. *J Fungi (Basel).* 2021;7(5):352.
13. Chakrabarti A, et al. The Role of Diagnostics-Driven Antifungal Stewardship in the Management of Invasive Fungal Infections: A Systematic Literature Review. *Open Forum Infect Dis.* 2022;9(7):ofac234.
14. Fang W, et al. Diagnosis of invasive fungal infections: challenges and recent developments. *J Biomed Sci.* 2023;30(1):42.
15. Hamdy RF, et al. Antifungal stewardship considerations for adults and pediatrics. *Virulence.* 2017;8(6):658-672.
16. Salmanton-García J, et al. The current state of laboratory mycology in Asia/Pacific: A survey from the European Confederation of Medical Mycology (ECMM) and International Society for Human and Animal Mycology (ISHAM). *Int J Antimicrob Agents.* 2023;61(3):106718.
17. Chindamporn A, et al. Survey of laboratory practices for diagnosis of fungal infection in seven Asian countries: An Asia Fungal Working Group (AFWG) initiative. *Med Mycol.* 2018;56(4):416-425.
18. Denning DW, et al. Case Definition of Chronic Pulmonary Aspergillosis in Resource-Constrained

- Settings. *Emerg Infect Dis*. 2018;24(8):e171312.
19. World Health Organization. *The Selection and Use of Essential in Vitro Diagnostics - TRS 1031*. World Health Organization; 2021. Accessed August 21, 2024. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240019102>.
 20. Osaigbovo II, Bongomin F. Point of care tests for invasive fungal infections: a blueprint for increasing availability in Africa. *Ther Adv Infect Dis*. 2021;8:20499361211034266.
 21. Hermsen ED, et al. Validation and comparison of clinical prediction rules for invasive candidiasis in intensive care unit patients: a matched case-control study. *Crit Care*. 2011;15(4):R198.
 22. Azim A, Ahmed A. Diagnosis and management of invasive fungal diseases in non-neutropenic ICU patients, with focus on candidiasis and aspergillosis: a comprehensive review. *Front Cell Infect Microbiol*. 2024;14:1256158.
 23. Lachenmayr SJ, et al. Improving quality of antifungal use through antifungal stewardship interventions. *Infection*. 2019;47(4):603-610.
 24. Yusef D, et al. Impact of antimicrobial stewardship interventions on reducing antifungal use in hospitals in Jordan. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2022;43(6):805-807.
 25. Patel A, et al. A multicentre observational study on the epidemiology, risk factors, management and outcomes of mucormycosis in India. *Clin Microbiol Infect*. 2020;26(7):944.e9-944.e15.
 26. Riera F, et al. Antifungal stewardship: the Latin American experience. *Antimicrob Steward Healthc Epidemiol*. 2023;3(1):e217.
 27. Zhang H, et al. The practice and evaluation of antifungal stewardship programs at a tertiary first-class hospital in China. *BMC Infect Dis*. 2024;24(1):506.
 28. Prakash SS, et al. Care bundle approach to reduce device-associated infections in a tertiary care teaching hospital, South India. *J Lab Physicians*. 2017;9(4):273-278.
 29. Giamarellou H, et al. Antimicrobial Stewardship in the Hospital Setting: A Narrative Review. *Antibiotics (Basel)*. 2023;12(10):1557.
 30. World Health Organization. WHO Fungal Priority Pathogens List to Guide Research, Development and Public Health Action. World Health Organization; 2022. Accessed June 26, 2024. <https://iris.who.int/handle/10665/363682>.
 31. Chakrabarti A, et al. International Society for Human and Animal Mycology (ISHAM)-New Initiatives. *J Fungi (Basel)*. 2020;6(3):97.
 32. Kanj SS, et al. The battle against fungi: lessons in antifungal stewardship from COVID 19 times. *Int J Antimicrob Agents*. 2023;62(1):106846.
 33. World Health Organization. Guidelines on Core Components of Infection Prevention and Control Programmes at the National and Acute Health Care Facility Level. World Health Organization; 2016. Accessed September 3, 2024. <https://iris.who.int/handle/10665/251730>.
 34. Berkow EL, et al. Antifungal Susceptibility Testing: Current Approaches. *Clin Microbiol Rev*. 2020;33(3):e00069-19.
 35. Tantasuwan S, et al. Impact of the Disk Diffusion Test on Fluconazole De-Escalation in Patients with Candidemia. *J Fungi (Basel)*. 2022;8(11):1185.
 36. Nepal G, Bhatta S. Self-medication with Antibiotics in WHO Southeast Asian Region: A Systematic Review. *Cureus*. 2018;10(4):e2428.

37. Shahid S, et al. Systematic review of the self-medication practice among medical students across South Asian countries. *Med Sci*. 2024;28:e23ms3314.
38. Vergidis P, et al. Antifungal Stewardship Interventions in Patients with Hematologic Malignancies. *Curr Fungal Infect Rep*. 2023;17(2):108-118.
39. Dornan L, et al. Utilisation of Electronic Health Records for Public Health in Asia: A Review of Success Factors and Potential Challenges. *Biomed Res Int*. 2019;2019:7341841.
40. Kakkar AK, et al. Antimicrobial Stewardship Programs in Resource Constrained Environments: Understanding and Addressing the Need of the Systems. *Front Public Health*. 2020;8:140.
41. Yarrington ME, Moehring RW. Basic, Advanced, and Novel Metrics to Guide Antibiotic Use Assessments. *Curr Treat Options Infect Dis*. 2019;11(2):145-160.
42. Moni M, et al. A quality improvement initiative to improve the appropriateness of candidemia management by the implementation of a comprehensive candidemia care bundle at a tertiary care hospital in South India: Results of a quasi-experimental study. *Medicine (Baltimore)*. 2022;101(13):e28906.
43. Houšť J, et al. Antifungal Drugs. *Metabolites*. 2020;10(3):106.

