

Intensive Care Med (2023) 49:615–632
<https://doi.org/10.1007/s00134-023-07033-8>

GUIDELINES

ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of severe community-acquired pneumonia



Ignacio Martin-Loeches^{1,2,3,4*}, Antoni Torres^{3,4}, Blin Nagavci⁵, Stefano Aliberti^{6,7}, Massimo Antonelli⁸, Matteo Bassetti⁹, Lieuwe D. Bos¹⁰, James D. Chalmers¹¹, Lennie Derde¹², Jan de Waele¹³, Jose Garnacho-Montero¹⁴, Marin Kollef¹⁵, Carlos M. Luna¹⁶, Rosario Menendez¹⁷, Michael S. Niederman¹⁷, Dmitry Ponomarev^{18,19}, Marcos I. Restrepo²⁰, David Rigau²¹, Marcus J. Schultz^{10,22,23}, Emmanuel Weiss²⁴, Tobias Welte²⁵ and Richard Wunderink²⁶

Hướng dẫn ERS/ESICM/ESCMID/ALAT về quản lý bệnh viêm phổi nặng mắc phải tại cộng đồng

Bản dịch của BS. Đặng Thanh Tuấn – BV Nhi Đồng 1

Tóm tắt

Mục đích

Viêm phổi nặng mắc phải tại cộng đồng (sCAP) có liên quan đến tỷ lệ mắc bệnh và tử vong cao, và trong khi các hướng dẫn của Châu Âu và ngoài Châu Âu có sẵn cho bệnh viêm phổi mắc phải tại cộng đồng, thì không có hướng dẫn cụ thể nào cho sCAP.

Phương pháp

Hiệp hội Hô hấp Châu Âu (ERS), Hiệp hội Y học Chăm sóc Chuyên sâu Châu Âu (ESICM), Hiệp hội Vi sinh Lâm sàng và Bệnh Truyền nhiễm Châu Âu (ESCMID) và Hiệp hội lồng ngực Châu Mỹ Latinh (ALAT) đã thành lập một nhóm đặc nhiệm để phát triển các hướng dẫn quốc tế đầu tiên về sCAP. Hội thảo bao gồm tổng cộng 18 chuyên gia châu Âu và bốn chuyên gia ngoài châu Âu, cũng như hai nhà

phương pháp luận. Tám câu hỏi lâm sàng để chẩn đoán và điều trị sCAP đã được chọn để giải quyết. Tìm kiếm tài liệu có hệ thống đã được thực hiện trong một số cơ sở dữ liệu. Các phân tích tổng hợp được thực hiện để tổng hợp bằng chứng, bất cứ khi nào có thể. Chất lượng của bằng chứng được đánh giá bằng GRADE (Xếp hạng khuyến cáo, đánh giá, phát triển và đánh giá). Các khung Bằng chứng cho Quyết định đã được sử dụng để quyết định hướng và sức mạnh của các khuyến cáo.

Kết quả

Các khuyến cáo được đưa ra liên quan đến chẩn đoán, kháng sinh, hỗ trợ cơ quan, dấu ấn sinh học và liệu pháp phối hợp. Sau khi xem xét độ tin cậy trong ước tính hiệu quả, tầm quan trọng của các kết quả được nghiên cứu, các hậu quả mong muốn và không mong muốn của việc điều trị, chi phí, tính khả thi, khả năng chấp nhận can thiệp và ý nghĩa đối với công

bằng y tế, các khuyến cáo được đưa ra ủng hộ hoặc phản đối các can thiệp điều trị cụ thể.

Kết luận

Trong các hướng dẫn quốc tế này, ERS, ESICM, ESCMID và ALAT cung cấp các khuyến cáo thực hành lâm sàng dựa trên bằng chứng để chẩn đoán, điều trị theo kinh nghiệm và liệu pháp kháng sinh cho sCAP, theo phương pháp GRADE. Hơn nữa, những lỗ hổng kiến thức hiện tại đã được nhấn mạnh và các khuyến cáo cho nghiên cứu trong tương lai đã được đưa ra.

Giới thiệu

Viêm phổi mắc phải tại cộng đồng (Community-acquired pneumonia, CAP) là một bệnh truyền nhiễm đường hô hấp rất phổ biến. Tỷ lệ mắc chung dao động từ 1 đến 25 trường hợp trên 1000 dân mỗi năm. Tỷ lệ mắc bệnh này cao hơn ở nam giới, những người nhiễm virus gây suy giảm miễn dịch ở người (human immunodeficiency virus, HIV) và những người mắc bệnh đi kèm, đặc biệt là bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (chronic obstructive pulmonary disease, COPD) [1]. Khoảng 40% bệnh nhân mắc CAP sẽ phải nhập viện và 5% trong số những bệnh nhân này sẽ được đưa vào phòng chăm sóc đặc biệt (intensive care unit, ICU), chủ yếu do sốc hoặc cần thở máy xâm lấn hoặc không xâm lấn [2]. CAP nặng (Severe CAP, sCAP) là thuật ngữ được chấp nhận dùng để mô tả những bệnh nhân mắc CAP nhập viện ICU vì họ có thể cần hỗ trợ cơ quan. Dữ liệu từ một đoàn hệ lớn (CAPNETZ) đã chỉ ra rằng tỷ lệ tử vong cao nhất được quan sát thấy ở những bệnh nhân ban đầu không đáp ứng các tiêu chí này nhưng xấu đi theo thời gian (sCAP khi nhập viện: 17%; sCAP vào ngày 4 đến ngày 7: 48%) [3]. Số lượng giường ICU sẵn có rất khác nhau giữa các quốc gia và giữa các khu vực quốc gia, đồng thời tiêu chí để vào ICU cũng rất khác nhau giữa các quốc gia; kết quả là, những yếu tố này có thể dẫn đến những phát hiện khác nhau, vì bệnh nhân được đưa vào ICU có thể có mức độ nghiêm trọng lâm sàng rất khác nhau [4]. Mặc dù tỷ lệ tử vong trong 30 ngày của bệnh nhân nhập viện do CAP

đã giảm trong thập kỷ qua [5], tỷ lệ tử vong do sCAP vẫn ở mức cao không thể chấp nhận được. Hai nghiên cứu quan sát lớn, đơn trung tâm [2] và đa trung tâm [6] từ Tây Ban Nha và Hoa Kỳ (Mỹ) gần đây đã xác nhận tỷ lệ tử vong gia tăng như vậy. Tỷ lệ tử vong chung do sCAP cao hơn 20% khi bệnh nhân bị sốc (cao hơn 22%) hoặc thở máy xâm lấn (cao hơn 25%) hoặc cả hai (cao hơn 30%). Hơn nữa, sCAP là một trong những nguyên nhân phổ biến nhất gây ra hội chứng suy hô hấp cấp tính và được báo cáo ở khoảng 3% bệnh nhân nhập viện vì viêm phổi do phế cầu khuẩn [7].

Liên quan đến nguyên nhân vi sinh của sCAP, một số nghiên cứu đã báo cáo cụ thể về nguyên nhân. Năm 2019, một nghiên cứu quan sát đơn trung tâm lớn cho thấy *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, virus và *Legionella spp.* bao gồm các mầm bệnh gây bệnh thường gặp nhất [2]. Tuy nhiên, các mầm bệnh khác, được gọi là mầm bệnh “không cốt lõi”, chẳng hạn như *Pseudomonas aeruginosa* và *Enterobacteriales*, gây ra một tỷ lệ trường hợp khác nhau. Sự phổ biến của các mầm bệnh sau này sẽ phụ thuộc vào các yếu tố nguy cơ có ở bệnh nhân và do đó, số lượng bệnh nhân được chuyển tuyến của mỗi bệnh viện. Nhiễm trùng đa vi khuẩn đã được quan sát thường xuyên hơn ở những bệnh nhân thở máy (24% so với 14%). Trong những năm gần đây, việc sử dụng lâm sàng các kỹ thuật phân tử nhanh [8] đã chứng minh rằng các loại vi-rút, chẳng hạn như cúm, vi-rút hợp bào hô hấp và hội chứng hô hấp cấp tính nặng coronavirus 2 (SARS-CoV-2) [9], có lẽ là nguyên nhân ban đầu của sCAP, cùng với các bệnh nhiễm trùng do vi rút-vi khuẩn hỗn hợp với *S. pneumoniae* và *S. aureus* (20–30%).

Các khuyến cáo về quản lý sCAP thường được đưa vào dưới dạng một phần phụ trong hướng dẫn quản lý CAP chung. Năm 2019, Hiệp hội lồng ngực Hoa Kỳ và Hiệp hội Bệnh Truyền nhiễm Hoa Kỳ (ATS/IDSA) đã công bố một loạt khuyến cáo [10], trong khi các khuyến cáo khác đến từ từng quốc gia [11]. Những hướng dẫn này chỉ đề cập đến một

số khía cạnh, ví dụ như tiêu chí nhập viện ICU và điều trị theo kinh nghiệm. Liên quan đến việc nhập ICU, tiêu chí ATS/IDSA trước đây [12] bao gồm một hoặc ba tiêu chí phụ cần tuân theo cùng với sự kết hợp của kháng sinh để điều trị theo kinh nghiệm, bao gồm kháng sinh beta-lactam cộng với macrolide (là lựa chọn đầu tiên) hoặc quinolone (là lựa chọn thứ hai). Tuy nhiên, các hướng dẫn hiện tại nhất thiếu bao gồm hoặc phát triển không đầy đủ các khía cạnh khác của quản lý CAP, ví dụ: sử dụng các kỹ thuật phân tử nhanh để chẩn đoán vi khuẩn, lợi ích của thở máy không xâm lấn, bao phủ kháng sinh đối với các mầm bệnh “không cốt lõi”, sử dụng corticosteroid phối hợp và viêm phổi do hít [13]. Vì những lý do như vậy, các thành viên của hội thảo này đã nhất trí về sự cần thiết phải phát triển các khuyến cáo cụ thể hơn cho sCAP.

Hiệp hội Hô hấp Châu Âu (ERS) đã thành lập một nhóm đặc nhiệm để phát triển các hướng dẫn quốc tế mới cho sCAP. Các hiệp hội châu Âu khác, bao gồm Hiệp hội Y học Chăm sóc Chuyên sâu Châu Âu (ESICM) và Hiệp hội Vi sinh lâm sàng và Bệnh truyền nhiễm Châu Âu (ESCMID) và Asociación Latinoamericana del Tórax (Hiệp hội lồng ngực Mỹ Latinh; ALAT), đã được mời tham gia và chỉ định đại diện của họ.

Sau đây là những cân nhắc đối với sCAP dành cho người lớn được hội thảo nêu ra:

1. sCAP đề cập đến CAP yêu cầu nhập viện ICU. Tuy nhiên, do tiêu chí nhập ICU có thể không đồng nhất trong trường hợp không bị sốc hoặc cần thở máy, nên các khuyến cáo cho nhóm đối tượng này cần được đưa ra một cách thận trọng.
2. Trong hướng dẫn này, chúng tôi sẽ không xem xét những bệnh nhân bị ức chế miễn dịch, ví dụ như những người dùng corticosteroid hoặc hóa trị liệu, đang được cấy ghép, có khối u ác tính về huyết học hoặc HIV, có số lượng CD4 thấp hơn 200.

Phạm vi và mục đích

Mục đích của tài liệu này là cung cấp hướng dẫn về các chiến lược quản lý và điều trị hiệu quả nhất cho bệnh nhân trưởng thành mắc sCAP, được định nghĩa một cách thực tế là những bệnh nhân nhập viện ICU. Những hướng dẫn này chủ yếu dành cho nhân viên y tế về hô hấp và chăm sóc đặc biệt quản lý người lớn mắc sCAP. Những hướng dẫn này cũng có thể được các bác sĩ nội khoa tổng quát, chuyên gia về bệnh truyền nhiễm, dược sĩ, nhà vi trùng học và các nhà hoạch định chính sách quan tâm.

Phương pháp

Thành phần của đội đặc nhiệm

Các hướng dẫn này được phát triển bởi lực lượng đặc nhiệm ERS, ESICM, ESCMID và ALAT, bao gồm một nhóm bác sĩ lâm sàng đa ngành có chuyên môn được công nhận trong việc quản lý bệnh nhân bị nhiễm trùng đường hô hấp trên khắp Châu Âu và Bắc Mỹ. Hai nhà phương pháp luận (DR và BN) đã cung cấp kiến thức chuyên môn về phát triển hướng dẫn và phương pháp tiếp cận GRADE (Xếp loại Khuyến cáo, Đánh giá, Phát triển và Đánh giá) [14, 15]. Cả IML (Ireland) và AT (Tây Ban Nha) đều chủ trì hội thảo. Tất cả các thành viên hội thảo đều tiết lộ những xung đột lợi ích tiềm ẩn theo chính sách ERS khi bắt đầu dự án.

Xây dựng câu hỏi và lựa chọn kết quả

Những hướng dẫn này được phát triển theo phương pháp ERS để phát triển hướng dẫn [16]. Tổng cộng có tám câu hỏi lâm sàng được xây dựng bằng định dạng PICO (Bệnh nhân, Can thiệp, So sánh, Kết quả) và kết quả cho mỗi câu hỏi lâm sàng được đánh giá bằng cách bỏ phiếu là không quan trọng, quan trọng hoặc quan trọng đối với quá trình ra quyết định [17]. Ban đầu, câu hỏi về dấu ấn sinh học nhằm nghiên cứu procalcitonin (PCT) và protein phản ứng C (CRP), nhưng hội thảo quyết định chỉ tập trung vào PCT do tính liên quan lâm sàng lớn hơn của nó, do đó không có tìm kiếm cụ thể nào được thực hiện đối với CRP.

Các câu hỏi đã được các thành viên của nhóm đặc nhiệm đồng ý là chủ đề liên quan trong sCAP. Các chủ đề mang tính đa ngành và được tất cả các thành viên nhất trí đồng ý. SARS-CoV-2 không được đưa vào hướng dẫn này vì đã có nhiều tài liệu được xuất bản về chủ đề này. Tiêu chí thu nhận là bệnh nhân trưởng thành mắc sCAP và tiêu chí loại trừ là ức chế miễn dịch. Ban hướng dẫn đã tổ chức ba cuộc họp trực tiếp và một số hội nghị truyền hình trong suốt quá trình thực hiện dự án.

Tìm kiếm tài liệu và tổng hợp bằng chứng

Việc tìm kiếm tài liệu có hệ thống được thực hiện bởi một chuyên gia thông tin, dựa trên tài liệu được xuất bản từ tháng 1 năm 1995. Chúng được thực hiện thông qua OVID trong MEDLINE, EMBASE và Cơ sở dữ liệu tổng quan hệ thống của Cochrane, từ tháng 4 năm 2019 đến tháng 2 năm 2020. Tìm kiếm bổ sung (cho hai câu hỏi nghiên cứu) đã được thực hiện trong PubMed vào tháng 12 năm 2021, do đó những tìm kiếm ban đầu là không đủ. Việc tìm kiếm thủ công được tiến hành định kỳ đối với các nghiên cứu mới được công bố. Các chiến lược tìm kiếm được cung cấp trong tài liệu bổ sung. Ít nhất hai thành viên nhóm đặc nhiệm chịu trách nhiệm cho từng câu hỏi lâm sàng đã xem xét tất cả các tiêu đề và tóm tắt. Họ đồng ý về việc đưa vào các bản thảo toàn văn. Trong trường hợp không chắc chắn, sự đồng thuận đã đạt được thông qua các cuộc thảo luận được tổ chức với các nhà phương pháp luận của ERS cho mỗi câu hỏi được trình bày trong tài liệu bổ sung. Tuy nhiên, do vấn đề kỹ thuật nên lý do loại trừ không được ghi nhận cho tất cả các câu hỏi. Nguy cơ sai lệch trong các thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng (RCT) được đánh giá bằng cách sử dụng công cụ đánh giá nguy cơ sai lệch Cochrane cho các thử nghiệm ngẫu nhiên [18] và đối với các nghiên cứu không ngẫu nhiên, phiên bản thích ứng của công cụ này đã được sử dụng. Để tổng hợp bằng chứng, các phân tích tổng hợp được sử dụng bất cứ khi nào các tiêu chí thống kê và lâm sàng được đáp ứng [19]. Mặt khác, sự tổng hợp tường thuật bằng chứng đã được sử dụng.

Đánh giá chất lượng bằng chứng và đưa ra khuyến cáo

Chất lượng của bằng chứng và sức mạnh của các khuyến cáo được đánh giá bằng cách sử dụng phương pháp GRADE và các khung Bằng chứng cho Quyết định (EtD) được sử dụng để quyết định hướng đi và sức mạnh của các khuyến cáo [20, 21]. Các khuyến cáo được xếp loại mạnh hoặc có điều kiện sau khi xem xét: chất lượng của bằng chứng; cân bằng giữa các hậu quả mong muốn và không mong muốn của các phương án quản lý được so sánh; giả định về tầm quan trọng tương đối của kết quả; ý nghĩa đối với việc sử dụng tài nguyên; và khả năng chấp nhận cũng như tính khả thi của việc thực hiện.

Tóm tắt bằng chứng về các bằng phát hiện và EtD (có sẵn trong tài liệu bổ sung) được tạo ra cho từng câu hỏi lâm sàng bởi các nhóm làm việc gồm các chuyên gia và cộng tác viên được ủy quyền bên ngoài. Hội đồng đã xây dựng các khuyến cáo thực hành lâm sàng và quyết định phương hướng cũng như sức mạnh của chúng bằng sự đồng thuận hoặc biểu quyết (đa số) khi không thể đạt được sự đồng thuận. Theo cách tiếp cận GRADE, các khuyến cáo mạnh được diễn đạt là “chúng tôi khuyến cáo”, trong khi các khuyến cáo có điều kiện được diễn đạt là “chúng tôi đề xuất” [22].

Khuyến cáo mạnh được đưa ra cho một biện pháp can thiệp khi hội đồng chắc chắn rằng tác động mong muốn của biện pháp can thiệp lớn hơn những tác động không mong muốn và khuyến cáo mạnh chống lại được đưa ra khi điều ngược lại là đúng. Khuyến cáo có điều kiện cho một biện pháp can thiệp được đưa ra khi các tác động mong muốn có thể lớn hơn các tác động không mong muốn, nhưng vẫn tồn tại sự không chắc chắn đáng kể; một khuyến cáo có điều kiện chống lại sự can thiệp được đưa ra khi điều ngược lại là đúng.

Các tuyên bố về thực hành tốt, theo cách tiếp cận GRADE, được đưa ra trong những tình huống trong đó một lượng lớn bằng chứng gián tiếp cho thấy lợi ích (hoặc thiếu nó) của hành động được

khuyến cáo và ngoài ra, khi áp dụng GRADE sẽ là việc sử dụng không hiệu quả các đánh giá của ban hội thẩm. nguồn lực hạn chế [23].

Câu hỏi 1: Ở bệnh nhân mắc sCAP, có nên bổ sung thêm kỹ thuật vi sinh nhanh vào xét nghiệm mẫu máu và đường hô hấp hiện nay không?

Khuyến cáo

- Nếu công nghệ sẵn có, chúng tôi khuyên bạn nên gửi mẫu đường hô hấp dưới (hút đờm hoặc dịch nội khí quản) để xét nghiệm PCR đa kênh (phát hiện vi rút và/hoặc vi khuẩn) bất cứ khi nào kháng sinh sCAP không chuẩn được kê đơn hoặc xem xét.

Khuyến cáo có điều kiện, chất lượng bằng chứng rất thấp.

Tổng quan về bằng chứng và cơ sở lý luận

Trong số 4119 tài liệu tham khảo được sàng lọc, một đánh giá có hệ thống (bao gồm 28 nghiên cứu quan sát) [24] và một RCT [25] được đưa vào là có liên quan và được đánh giá theo tiêu chí GRADE. Những nghiên cứu này tập trung vào việc xác định vi sinh của mầm bệnh virus đường hô hấp. Các tìm kiếm thủ công bổ sung đã được thực hiện để xác định các nghiên cứu về mầm bệnh vi khuẩn hoặc vi khuẩn kháng kháng sinh nhằm bổ sung thêm cho khuyến cáo. Phần bằng chứng bổ sung này đã được phân tích tương tự và không được đánh giá bằng GRADE.

Lợi ích tiềm năng lớn nhất của xét nghiệm PCR đa kênh là khả năng điều chỉnh nhanh chóng kháng sinh đối với các mầm bệnh kháng kháng sinh không bị nghi ngờ (tài liệu bổ sung). Khoảng thời gian 48 đến 72 giờ điều trị bằng kháng sinh không phù hợp trong thời gian chờ đợi kết quả đối với hầu hết các chẩn đoán dựa trên nuôi cấy đã được chứng minh là có liên quan đến kết quả bất lợi trong CAP. Tác dụng phụ lớn hơn của kháng sinh không phù hợp đối với *P. aeruginosa* và *Acinetobacter spp.* và độ đặc hiệu cao của PCR đảm bảo khuyến cáo. Liệu pháp kháng sinh quá rộng cũng có liên quan đến

những kết cục bất lợi [26,27]. Tác hại tiềm tàng của việc dư thừa kháng sinh đối với từng bệnh nhân bao gồm độc tính của thuốc và sự lựa chọn các mầm bệnh kháng kháng sinh hơn, bao gồm viêm phổi bội nhiễm và nhiễm trùng *Clostridium difficile*. Những tác động bất lợi đối với xã hội rộng hơn bao gồm tăng nguy cơ lây lan các bệnh nhiễm trùng kháng kháng sinh và mọi chi phí liên quan.

Những tác hại tiềm ẩn khi sử dụng xét nghiệm PCR đa kênh bao gồm chi phí và khả năng tăng kháng sinh không phù hợp dựa trên kết quả PCR dương tính giả. Bằng chứng cho thấy rằng trong hầu hết các trường hợp PCR dương tính, các trường hợp nuôi cấy âm tính đều là âm tính giả [28, 29]. Sự không phù hợp giữa nuôi cấy/PCR này ít có khả năng xảy ra với các mầm bệnh kháng kháng sinh cần dùng kháng sinh khác với liệu pháp CAP thông thường. Không có phân tích chi phí-lợi ích thích hợp, vì hầu hết các lợi ích tiềm năng của xét nghiệm PCR đa kênh vẫn chưa tính đến chi phí xét nghiệm và chi phí mua kháng sinh.

Giả định của khuyến cáo này là tất cả các bệnh nhân sẽ được bắt đầu điều trị bằng liệu pháp kết hợp beta-lactam (ví dụ ceftriaxone, cefotaxime hoặc tương đương amoxicillin) với fluoroquinolone hoặc macrolide theo kinh nghiệm, theo một số hướng dẫn lâm sàng cho sCAP [21]. Việc sử dụng xét nghiệm chẩn đoán bổ sung nên được đánh giá khi điều trị tăng dần (đối với các mầm bệnh không được điều trị bằng liệu pháp thông thường) hoặc giảm leo thang sang một thuốc duy nhất trong sự kết hợp hoặc một thuốc thậm chí hẹp hơn so với thuốc được sử dụng trong điều trị theo kinh nghiệm. Do đó, trường hợp mạnh nhất để sử dụng xét nghiệm PCR ghép kênh là bất cứ khi nào thuốc kháng sinh sCAP không đạt tiêu chuẩn được kê đơn hoặc xem xét [30].

Thật không may, hầu hết các tài liệu về chẩn đoán phân tử không đề cập trực tiếp đến vấn đề này. Thay vào đó, kết quả PCR được so sánh trực tiếp với kết quả thu được trong nuôi cấy trong phòng thí nghiệm lâm sàng thông thường, đôi khi phân tích

những thay đổi về mặt lý thuyết trong liệu pháp kháng sinh sẽ xảy ra nếu phương pháp điều trị dựa trên kết quả [31 – 33]. Vì nuôi cấy đường hô hấp rõ ràng không có độ nhạy 100% cũng như độ đặc hiệu 100% nên chỉ có dữ liệu lâm sàng mới có thể xác định độ an toàn thực sự của việc quản lý kháng sinh dựa trên kết quả PCR. Số lượng mầm bệnh hạn chế trên bất kỳ nền tảng PCR đa kênh nào vẫn làm tăng sự không chắc chắn về các mầm bệnh hiếm gặp có thể đáp ứng với kháng sinh được kê đơn. Mặc dù có đặc điểm hoạt động rất mạnh, dữ liệu hạn chế về quản lý lâm sàng dựa trên kết quả PCR tạo thành cơ sở lý luận để phân loại là bằng chứng vừa phải để hỗ trợ việc sử dụng.

Chúng tôi cũng đã giới hạn các đề xuất của mình đối với các nền tảng có sẵn trên thị trường. Ngoài ra, chúng tôi đã tập trung vào công nghệ PCR đa kênh thay vì các xét nghiệm PCR hạn chế hơn hoặc các kỹ thuật phân tử khác. Tuy nhiên, việc sử dụng các kỹ thuật phân tử khác có đặc điểm vận hành tương tự, chẳng hạn như nền tảng PCR ghép kênh, sẽ có những lợi ích và nguy cơ tương tự. Ngoại lệ là việc sử dụng bằng PCR giới hạn để phát hiện gen *S. aureus* và *mecA* chỉ trong các trường hợp có khả năng *S. aureus* kháng methicillin (MRSA). Liên quan đến việc phát hiện gen *mecA*, (1) không thể phân biệt được sự xâm nhập của MRSA với nhiễm trùng và (2) phát hiện *S. aureus* là bắt buộc, vì một tỷ lệ lớn tụ cầu khuẩn Coagulase âm tính (CoNS) cũng mang gen này. Xét nghiệm hạn chế này có ứng dụng rộng rãi và là xét nghiệm PCR duy nhất được sử dụng trong RCT để quản lý việc sử dụng vancomycin hoặc linezolid ở những bệnh nhân thở máy bị nghi ngờ viêm phổi do MRSA, bao gồm cả những người mắc sCAP [34].

Cần nhắc bổ sung

Nhiều tổ chức có thể đã mua nền tảng chẩn đoán cho các bằng PCR ghép kênh khác nhau. Chi phí cho vật tư tiêu hao có thể sẽ vượt quá chi phí của hầu hết các đơn thuốc kháng sinh theo kinh nghiệm cho sCAP. Điều đó nói lên rằng, việc tiết kiệm chi phí sẽ nằm ở

những điểm cuối khó đo lường hơn về kết quả lâm sàng và lựa chọn kháng kháng sinh.

Việc thực hiện tối ưu đòi hỏi phải thông báo kết quả nhanh chóng cho bác sĩ kê đơn, ngay cả trong khoảng thời gian 24 giờ. Hậu cần về cách thức có thể thực hiện xét nghiệm liên tục và báo cáo kết quả là vấn đề chính cần cân nhắc khi triển khai.

Ưu tiên nghiên cứu được đề xuất

- Sự an toàn của việc ngừng sử dụng beta-lactam theo kinh nghiệm ở bệnh nhân mắc sCAP chỉ có *Legionella* hoặc *Mycoplasma sp.* phát hiện bằng PCR.
- Sự an toàn của việc ngừng tất cả các loại kháng sinh trong CAP virus sau khi PCR ghép vi khuẩn âm tính.
- An toàn khi ngừng tất cả các loại kháng sinh trong trường hợp PCR bội nhiễm vi khuẩn và virus âm tính và không có chỉ định sử dụng kháng sinh nào khác.
- Các mầm bệnh gây ra sCAP khi cả PCR vi khuẩn và virus đều âm tính. Phương pháp chẩn đoán thay thế, ví dụ, giải trình tự metagenomic cho PCR và các trường hợp nuôi cấy âm tính.
- Chiến lược kháng sinh theo kinh nghiệm thay thế trong những trường hợp có nghi ngờ lâm sàng cao về CAP và PCR ghép kênh âm tính.

Câu hỏi 2: Ở những bệnh nhân thiếu oxy máu mắc sCAP, ban đầu có thể sử dụng thông khí không xâm lấn hoặc oxy mũi lưu lượng cao thay vì sử dụng oxy tiêu chuẩn bổ sung để tránh đặt nội khí quản và giảm tỷ lệ tử vong không?

Khuyến cáo

- Ở những bệnh nhân mắc sCAP và suy hô hấp thiếu oxy cấp tính không cần đặt nội khí quản ngay lập tức, chúng tôi khuyến bạn nên sử dụng oxy mũi lưu lượng cao (HFNO) thay vì oxy tiêu chuẩn.

Khuyến cáo có điều kiện, chất lượng bằng chứng rất thấp.

- Thông khí không xâm lấn (NIV) có thể là một lựa chọn ở một số bệnh nhân bị suy hô hấp thiếu oxy kéo dài không cần đặt nội khí quản ngay lập tức, bất kể HFNO.

Khuyến cáo có điều kiện, chất lượng bằng chứng thấp.

Tổng quan về bằng chứng và cơ sở lý luận

Trong số các nghiên cứu được công bố, tác dụng sinh lý của oxy lưu lượng cao đã được làm rõ. Khả năng cung cấp một lượng lớn oxy hít vào, với mức áp lực dương thấp trong đường thở mang lại hiệu ứng áp lực dương cuối thì thở ra nhẹ và đẩy ra ngoài đường hô hấp trên, tạo ra sự rửa trôi khoảng chết [35 – 40]. Các nghiên cứu thí điểm đầu tiên về HFNO được thực hiện ở những bệnh nhân trưởng thành bị suy hô hấp cấp tính nhập viện ICU bao gồm những bệnh nhân mắc CAP. Các nghiên cứu này báo cáo rằng HFNO thoải mái hơn, cung cấp oxy tốt hơn và có liên quan đến tần số hô hấp thấp hơn so với liệu pháp oxy tiêu chuẩn [41 – 43]. Ngoài ra, nỗ lực hô hấp trong quá trình thông khí tự phát có thể làm tổn thương phổi trở nên trầm trọng hơn và khiến bệnh nhân tự gây tổn thương phổi [44]. Một RCT quy mô lớn cũng bao gồm các bệnh nhân mắc CAP và so sánh liệu pháp oxy lưu lượng cao với oxy tiêu chuẩn và mặt nạ NIV cho thấy tỷ lệ đặt nội khí quản ở những bệnh nhân có tỷ lệ áp lực oxy động mạch so với nồng độ oxy hít vào ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$) giảm 200 mmHg điều trị bằng HFNO. Tuy nhiên, dữ liệu sinh lý gần đây đã chỉ ra rằng NIV được cung cấp bởi mũ bảo hiểm hiệu quả hơn HFNO trong việc giảm nỗ lực hô hấp của bệnh nhân (cuối cùng là giảm áp lực xuyên phổi), đặc biệt ở những bệnh nhân có nỗ lực hô hấp cơ bản mạnh và suy giảm oxygen hóa nghiêm trọng hơn ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 150$ mmHg) [45]. Trong vài thập kỷ qua, việc sử dụng NIV ở bệnh nhân suy hô hấp thiếu oxy cấp tính đã tăng lên đáng kể. NIV sử dụng tương đối đơn giản và thậm chí có thể được áp dụng bên ngoài các đơn vị chăm sóc đặc biệt (ví dụ: phòng cấp cứu, các đơn

vị phụ thuộc cao), miễn là đảm bảo giám sát đầy đủ để phát hiện sớm những bệnh nhân có nguy cơ thất bại.

Trong số 519 tài liệu tham khảo được sàng lọc, sáu RCT có liên quan đã được đưa vào tổng quan [46 – 51]. Phân tích được tiến hành trên sáu RCT này, bao gồm các bệnh nhân mắc CAP và suy hô hấp cấp tính, đã đánh giá việc sử dụng NIV ở 415 bệnh nhân so với 399 bệnh nhân được điều trị tiêu chuẩn (chỉ dùng oxy). Có một lợi ích rõ ràng được thể hiện trong việc giảm nhu cầu đặt nội khí quản. Điều đáng chú ý là 426 trong số 814 bệnh nhân tham gia vào các nghiên cứu này bị suy giảm miễn dịch do suy hô hấp cấp tính ($\text{PaO}_2 < 60$ mmHg khi thở trong phòng, nhịp thở nhanh > 30 nhịp thở mỗi phút, thở gắng sức, suy hô hấp hoặc khó thở khi nghỉ ngơi). Tuy nhiên, tỷ lệ tử vong (ICU, bệnh viện, lúc 28 và 90 ngày, và lúc 6 tháng) không khác nhau giữa bệnh nhân dùng NIV và những bệnh nhân được điều trị thông thường. Những hạn chế quan trọng của những dữ liệu này bao gồm việc không thể làm mù các biện pháp can thiệp được áp dụng và tính chất chủ quan của việc xác định liệu bệnh nhân có thất bại trong điều trị hay không.

Nghiên cứu duy nhất so sánh HFNO với liệu pháp oxy thông thường được thực hiện bởi Frat và cộng sự [50]. Các tác giả này đã đánh giá tác dụng của HFNO ở 106 bệnh nhân suy hô hấp cấp so với 110 bệnh nhân được điều trị bằng NIV và 94 bệnh nhân nhận oxy tiêu chuẩn. HFNO cho thấy xu hướng giảm đặt nội khí quản không đáng kể. Tỷ lệ tử vong ở ICU không khác nhau. Tỷ lệ tử vong tại bệnh viện và trong 90 ngày ở những bệnh nhân dùng HFNO thấp hơn so với những bệnh nhân dùng oxy tiêu chuẩn. Đối với phân tích, việc làm mù là không khả thi do tính chất của sự can thiệp. Khoảng tin cậy về tác động cũng rất rộng, ngăn cản việc đánh giá đáng kể về lợi ích hoặc tác hại. Cuối cùng, tác dụng của HFNO có thể rõ rệt nhất khi nằm viện; do đó, sự khác biệt quan sát được về khả năng sống sót ở các giai đoạn sau có thể là do các yếu tố khác ngoài sự can thiệp.

Việc lựa chọn NIV so với HFNO cho bệnh nhân mắc sCAP không rõ ràng dựa trên bằng chứng sẵn có. Tuy nhiên, chúng tôi khuyến cáo sử dụng HFNO cho những bệnh nhân có vấn đề chủ yếu là tình trạng thiếu oxy máu trầm trọng hơn, biểu hiện bằng tỷ lệ PaO₂/FiO₂ liên tục giảm (như đã thấy gần đây trong đại dịch bệnh vi-rút Corona 2019 (Covid-19)) và với không tăng công thở [51, 52]. Chúng tôi đề xuất sử dụng NIV cho những bệnh nhân biểu hiện sCAP, có bằng chứng về giảm thông khí hoặc tăng công thở (điều này không có trong bản tóm tắt các khuyến cáo).

Đối với PICO hiện tại, chúng tôi coi việc giảm tỷ lệ tử vong là lợi ích quan trọng nhất. Tuy nhiên, tránh đặt nội khí quản và giảm thời gian nằm viện cũng có lợi ích trực tiếp cho bệnh nhân. Hơn nữa, trong nhiều nghiên cứu về các tình trạng hô hấp khác (ví dụ như phù phổi và COPD), việc tránh đặt nội khí quản có liên quan đến việc giảm tỷ lệ tử vong. Vì lý do đó, ngay cả khi không chắc chắn, chúng tôi vẫn khuyến cáo sử dụng các biện pháp can thiệp này.

Cần nhắc bổ sung

NIV có sẵn rộng rãi. HFNO cũng ngày càng trở nên phổ biến. Tuy nhiên, những biện pháp can thiệp này có thể tốn kém so với việc sử dụng oxy qua mũi đơn giản. Khả năng thiếu oxy có thể trở nên trầm trọng hơn khi sử dụng hệ thống oxy lưu lượng cao, chẳng hạn như HFNO. Với những khác biệt về chi phí và tổng chi phí khiêm tốn, việc sử dụng HFNO thể hiện việc sử dụng tốt các nguồn tài nguyên.

Ưu tiên nghiên cứu được đề xuất

- Cần có các nghiên cứu lâm sàng để xác định bệnh nhân mắc sCAP nào có nhiều khả năng được hưởng lợi nhất từ việc điều trị bằng NIV hoặc HFNO về mặt tránh phải đặt nội khí quản và giảm tỷ lệ tử vong.
- Việc sử dụng phương pháp điều trị ưu tiên bằng NIV hoặc HFNO ở những bệnh nhân mắc sCAP có nguy cơ cao bị suy hô hấp để ngăn ngừa đặt nội khí quản.

- Các nghiên cứu dài hạn đánh giá tác động của NIV và HFNO đối với tỷ lệ tử vong trong 6 tháng và 1 năm, tỷ lệ tái nhập viện và tình trạng chức năng.

Câu hỏi 3: Khi sử dụng liệu pháp điều trị theo kinh nghiệm ban đầu cho sCAP, có nên sử dụng macrolide hoặc fluoroquinolone như một phần của liệu pháp phối hợp để giảm tỷ lệ tử vong và kết quả lâm sàng bất lợi?

Khuyến cáo

- Chúng tôi đề nghị bổ sung macrolide, không phải fluoroquinolones, vào beta-lactam như một liệu pháp kháng sinh theo kinh nghiệm ở bệnh nhân nhập viện với sCAP.

Khuyến cáo có điều kiện, chất lượng bằng chứng rất thấp.

Lưu ý: Lực lượng đặc nhiệm cũng coi thời gian điều trị bằng macrolide là từ 3 đến 5 ngày. Đây sẽ là thời điểm hợp lý, đặc biệt là trong bối cảnh liệu pháp giảm leo thang.

Tổng quan về bằng chứng và cơ sở lý luận

Trong số 1696 tài liệu tham khảo được sàng lọc, 17 nghiên cứu quan sát được coi là phù hợp và được đưa vào tổng quan. Không có RCT nào được xác định để đánh giá so sánh trực tiếp giữa macrolide với fluoroquinolone ngoài beta-lactam như liệu pháp kháng sinh theo kinh nghiệm ở bệnh nhân mắc sCAP. Tuy nhiên, chúng ta không thể bỏ qua cả việc giảm đáng kể tỷ lệ tử vong và nhu cầu hỗ trợ thông khí ở những bệnh nhân được điều trị bằng macrolide so với fluoroquinolones và beta-lactam trong các nghiên cứu quan sát. Mặc dù fluoroquinolone là “sự can thiệp” và macrolide là “chất so sánh”, chúng tôi đã quyết định, với sự đồng ý của các nhà phương pháp luận, lật ngược tình thế và đưa ra khuyến cáo về việc sử dụng macrolide (thay vì khuyến cáo chống lại fluoroquinolones).

Tỷ lệ tử vong lần lượt là 19,4% so với 26,8% ở những bệnh nhân được điều trị bằng macrolide hoặc fluoroquinolone (OR 0,68, CI 95% 0,49–0,94; $p = 0,02$). Một thử nghiệm ngẫu nhiên đa trung tâm được thực hiện cách đây 25 năm đã so sánh hiệu quả của penicillin cộng với ofloxacin so với amoxicillin-clavulanate cộng với erythromycin [53]. Nghiên cứu này không tìm thấy sự khác biệt về tỷ lệ tử vong. Hai nghiên cứu quan sát cho thấy không có sự khác biệt về tỷ lệ tử vong trong 30 ngày [54, 55]. Một nghiên cứu tiền cứu, quan sát và đa trung tâm được thực hiện trên 27 ICU ở chín quốc gia châu Âu cho thấy macrolide có liên quan đến tỷ lệ tử vong ở ICU thấp hơn (HR 0,48, CI 95% 0,23–0,97; $p = 0,04$) [56]. Nghiên cứu này cũng đưa ra phân tích phân nhóm trên những bệnh nhân nặng hơn có biểu hiện nhiễm trùng huyết nặng và sốc nhiễm trùng với kết quả tương đương (HR 0,44, CI 95% 0,20–0,95; $p = 0,03$). Đối với các kết quả khác, tất cả dữ liệu chỉ được trích xuất từ các nghiên cứu quan sát, với quần thể bệnh nhân thuần túy mắc sCAP hoặc một nhóm thuần tập gồm các cá nhân mắc cả sCAP và CAP không nghiêm trọng. Thất bại điều trị chỉ được đánh giá trong một nghiên cứu [57], không thấy sự khác biệt ở bệnh nhân mắc sCAP được điều trị bằng fluoroquinolone so với macrolide và beta-lactam. Nhu cầu thông khí xâm lấn hoặc không xâm lấn đã được đánh giá trong hai nghiên cứu quan sát [54, 58], cho thấy tỷ lệ kết quả này cao hơn ở những bệnh nhân được điều trị bằng fluoroquinolones (RR 1,17, CI 95% 1,07–1,28). Tỷ lệ sốc nhiễm trùng được đánh giá trong hai nghiên cứu quan sát [44, 52], cho thấy không có sự khác biệt (RR 0,85, CI 95% 0,27–2,66). Đáng chú ý, mặc dù được đánh giá qua các nghiên cứu quan sát, hai kết quả quan trọng (tỷ lệ tử vong và sự xuất hiện của thông khí xâm lấn hoặc không xâm lấn) thường gặp hơn ở những bệnh nhân mắc sCAP được điều trị bằng fluoroquinolones thay vì macrolide.

Tính an toàn của cả fluoroquinolone và macrolide đều được biết rõ [59, 60]. Cả hai đều thuộc nhóm kháng sinh liên quan đến kéo dài khoảng QT

và gây độc tim. Macrolide, bao gồm azithromycin, có thể gây kéo dài khoảng QTc, tạo tiền đề cho xoắn đỉnh. Hơn nữa, fluoroquinolones, khi được sử dụng một cách có hệ thống, có thể gây ra các tác dụng phụ nghiêm trọng vĩnh viễn và gây tàn phế, có thể xảy ra đồng thời và liên quan đến gân, cơ, khớp, dây thần kinh và hệ thần kinh trung ương. Các tác dụng phụ của fluoroquinolone và macrolide không được lực lượng đặc nhiệm coi là kết quả nghiêm trọng; các nghiên cứu nhỏ được đánh giá bằng tổng quan hệ thống không đủ sức mạnh để kiểm tra sự khác biệt về độ an toàn giữa fluoroquinolone và macrolide. Ngoài ra, điều quan trọng là phải xem xét tác động của việc bổ sung kháng sinh đối với việc lựa chọn kháng thuốc và tác động của chúng đối với hệ vi sinh vật [61].

Hai kết quả chính mà lực lượng đặc nhiệm đã chọn để so sánh fluoroquinolones và macrolide là tỷ lệ tử vong chung và tỷ lệ tử vong trong 30 ngày. Các kết quả khác cũng được đánh giá để xác định mức tiêu thụ nguồn lực (thời gian lưu trú) và mức độ nghiêm trọng. Những kết quả này dựa trên thế giới thực, là kết quả quan trọng nhất đối với bệnh nhân, chuyên gia chăm sóc sức khỏe và các nhà hoạch định chính sách. Những kết quả này rất quan trọng trong quá trình ra quyết định. Hầu hết dữ liệu về tỷ lệ tử vong ở bệnh nhân mắc sCAP dùng macrolide so với fluoroquinolone ngoài beta-lactam như liệu pháp kháng sinh theo kinh nghiệm đến từ 17 nghiên cứu quan sát, với cỡ mẫu lớn nhưng chất lượng rất thấp, có nguy cơ sai lệch và không nhất quán nghiêm trọng [54, 56, 58, 62 – 69].

Cần nhắc bổ sung

Về mặt hiệu quả chi phí cũng như chi phí trực tiếp và gián tiếp liên quan đến khuyến cáo của chúng tôi, dữ liệu gần đây cho thấy không có sự khác biệt đáng kể nào về chiến lược điều trị bằng kháng sinh ưu tiên trước đây đối với CAP ở các phòng không thuộc ICU (đơn trị liệu bằng beta-lactam, beta-lactam/liệu pháp phối hợp macrolide hoặc đơn trị liệu bằng fluoroquinolone) [69]. Không có dữ liệu cụ thể nào được công bố so sánh hiệu quả chi phí và chi phí trực

tiếp và gián tiếp khi macrolide so với fluoroquinolone được thêm vào beta-lactam như liệu pháp kháng sinh theo kinh nghiệm ở bệnh nhân nhập viện với sCAP và trong phân tích phân nhóm cụ thể.

Ưu tiên nghiên cứu được đề xuất

- Nên thực hiện RCT được thiết kế tốt, quốc tế và đa trung tâm để đánh giá hiệu quả của macrolide so với fluoroquinolone bên cạnh beta-lactam như liệu pháp kháng sinh theo kinh nghiệm ở bệnh nhân mắc sCAP. Cần xem xét các kết quả, chẳng hạn như tỷ lệ nhập viện, ICU và tỷ lệ tử vong trong 30 ngày.
- Sự khác biệt giữa macrolide và fluoroquinolone ngoài beta-lactam khi điều trị bằng kháng sinh theo kinh nghiệm ở bệnh nhân mắc sCAP cần được đánh giá về mặt hiệu quả chi phí, tác dụng phụ, tương tác giữa thuốc với thuốc và tình trạng kháng thuốc.
- Cần xem xét phân tích phân nhóm, bao gồm 1) bệnh nhân mắc sCAP được điều trị bằng liệu pháp oxy, NIV và thông khí xâm lấn; 2) bệnh nhân mắc sCAP có hoặc không có nhiễm trùng huyết/sốc nhiễm trùng; 3) bệnh nhân được điều trị bằng macrolide cụ thể (ví dụ: azithromycin so với clarithromycin so với erythromycin) và fluoroquinolones cụ thể (ví dụ: levofloxacin so với ciprofloxacin so với moxifloxacin); và 4) mầm bệnh (*P. aeruginosa*).
- Khám phá thời gian điều trị bằng macrolide (3 hoặc 5 ngày) trong bối cảnh điều trị giảm leo thang và các đặc tính chống viêm.

Câu hỏi 4: Ở bệnh nhân mắc sCAP, PCT huyết thanh có thể được sử dụng để giảm thời gian điều trị bằng kháng sinh và cải thiện các kết quả khác so với tiêu chuẩn chăm sóc không được hướng dẫn bằng phép đo dấu ấn sinh học nối tiếp không?

Khuyến cáo

- Chúng tôi đề nghị sử dụng PCT để giảm thời gian điều trị bằng kháng sinh ở bệnh nhân mắc sCAP.

Khuyến cáo có điều kiện, chất lượng bằng chứng thấp.

Lưu ý: Việc khuyến cáo sử dụng PCT phải được xem xét cùng với đánh giá lâm sàng nhằm mục đích giảm thời gian điều trị bằng kháng sinh. PCT có thể không hữu ích khi đạt được sự ổn định lâm sàng và thời gian điều trị bằng kháng sinh là từ 5 đến 7 ngày.

Tổng quan về bằng chứng và cơ sở lý luận

Tổng lượng kháng sinh tiêu thụ là mục tiêu quan trọng khi giảm gánh nặng kháng sinh và tác dụng phụ của chúng đồng thời đảm bảo không có tác động tiêu cực nào xảy ra đối với kết quả. Điều này đặc biệt có liên quan ở những bệnh nhân mắc sCAP nhập viện ICU. Các nghiên cứu kiểm tra dấu ấn sinh học trong việc giảm hoặc ngừng sử dụng kháng sinh chủ yếu được thực hiện ở CAP nói chung, với dữ liệu khan hiếm về sCAP. Một tổng quan của Cochrane về nhiễm trùng đường hô hấp dưới báo cáo rằng PCT có thể giảm số ngày điều trị bằng kháng sinh một cách an toàn [70]. Trong một phân tích tổng hợp dữ liệu cá nhân bệnh nhân gần đây được thực hiện trong các bệnh nhiễm trùng đường hô hấp bao gồm cả CAP, các tác giả đã báo cáo rằng PCT có thể rút ngắn thời gian dùng kháng sinh xuống 2,4 ngày, với các tác dụng phụ thấp hơn được báo cáo [71]. Những phân tích tổng hợp này bao gồm các nghiên cứu với các mức độ nghiêm trọng và nhiễm trùng khác nhau ngoài CAP.

Trong số 1696 tài liệu tham khảo được sàng lọc, ba RCT đã được chọn là có liên quan đến sCAP, do chúng bao gồm tỷ lệ cao bệnh nhân mắc CAP [72 – 74]. Nobre và cộng sự [72] đã nghiên cứu 79 bệnh nhân nhập viện ICU bị nhiễm trùng huyết nặng hoặc sốc nhiễm trùng ở một trung tâm duy nhất, chứng minh rằng thời gian điều trị kháng sinh trung bình là 9,5 ngày ở nhóm chứng và 6 ngày ở nhóm can thiệp ($p = 0,15$). Bouadma và cộng sự [73] đã điều tra 621 bệnh nhân nhập viện ICU bị nhiễm trùng huyết nặng hoặc sốc nhiễm trùng, nhận thấy rằng thời gian điều trị kháng sinh trung bình ở bệnh nhân mắc CAP là 10,5 ngày ở nhóm chứng và 5,5 ngày ở nhóm can

thiệt do PCT hướng dẫn ($p = 0,001$). Không có sự khác biệt về tỷ lệ tử vong, hoặc thời gian nằm viện hoặc ICU trong hai nghiên cứu này. De Jong và cộng sự [74] đã thực hiện một nghiên cứu lớn hơn (1575 bệnh nhân nhập viện ICU) và báo cáo rằng thời gian điều trị kháng sinh trung bình là 9,3 ngày ở nhóm đối chứng và 7,5 ngày ở nhóm điều trị bằng PCT ($p = 0,001$). Tỷ lệ tử vong thấp hơn ở nhóm PCT (19,6% so với 25%; $p = 0,01$).

Thời gian điều trị bằng kháng sinh ngắn hơn đáng kể ở nhóm dùng PCT. Thời gian nằm viện và ICU không khác nhau. Chất lượng chung của bằng chứng thấp do tính thiếu chính xác và gián tiếp.

Những hạn chế về lợi ích của việc sử dụng nồng độ PCT để hướng dẫn thời gian dùng kháng sinh cũng liên quan đến một quan sát cho thấy nồng độ PCT có thể không tăng trong dòng nhiễm vi khuẩn trong CAP virus. Ở những bệnh nhân mắc CAP nhiễm khuẩn huyết do *S. aureus*, phải duy trì thời gian điều trị cần thiết theo các hướng dẫn cụ thể, không thể rút ngắn bằng PCT [10]. Đối với thời gian điều trị bằng kháng sinh, nhiễm trùng và các thông số lâm sàng cho thấy sự ổn định lâm sàng là yếu tố quyết định trong việc định hướng thời gian sử dụng kháng sinh. Nghĩa là, khi đạt được sự ổn định lâm sàng và thời gian điều trị bằng kháng sinh là từ 5 đến 7 ngày, các dấu ấn sinh học không mang lại nhiều lợi ích lâm sàng. Bên cạnh đó, một số RCT đã được thực hiện khi khuyến cáo về thời gian điều trị kháng sinh trong hướng dẫn của CAP là 5–7 ngày, nghĩa là nhóm điều trị bằng dấu ấn sinh học được so sánh với chăm sóc thông thường và không phải là tiêu chuẩn chăm sóc tốt nhất, như trong một nghiên cứu khác. RCT. Nếu không, nhóm đối chứng sẽ có thời gian điều trị bằng kháng sinh ngắn hơn. Điều này tạo nên một hạn chế khác của kết quả RCT: thời gian điều trị bằng kháng sinh ở nhóm đối chứng.

Đáng chú ý, nồng độ PCT có thể giúp phân biệt các bệnh đồng nhiễm (vi khuẩn) ở bệnh nhân sCAP do virus [75] hoặc mầm bệnh nội bào. Các thông số liên quan đến độ ổn định lâm sàng có ý

nghĩa quyết định trong việc định hướng thời gian điều trị kháng sinh; Mức độ PCT có thể được thay thế bởi các bác sĩ lâm sàng. Thời gian điều trị kháng sinh cho bệnh nhân mắc sCAP nên được đánh giá ở cấp địa phương để xác định xem PCT có tác động đến việc giảm thời gian điều trị ở bệnh nhân mắc sCAP hay không. Kết quả liên quan đến các chương trình quản lý kháng sinh cũng sẽ được hưởng lợi từ việc giảm lạm dụng kháng sinh, làm giảm khả năng tác dụng phụ. Mặc dù việc sử dụng kháng sinh giảm như vậy, tác động tiêu cực đến kết quả rất có thể sẽ không xảy ra.

Hội thảo đã quyết định đưa ra khuyến cáo có điều kiện. Chúng tôi thừa nhận rằng khuyến cáo hiện tại về liệu pháp kháng sinh trong 5 ngày ngăn cản việc giảm tuyệt đối hoặc có liên quan hơn nữa số ngày dùng kháng sinh ở những bệnh nhân không mắc sCAP [10]. Hơn nữa, các vấn đề về tính khả thi và tác động tiềm ẩn đối với chi phí cho các phép đo PCT nổi tiếp phải được xem xét về mặt triển khai toàn cầu trong các chương trình quản lý kháng sinh.

Cần nhắc bổ sung

Tính hiệu quả về mặt chi phí không được xem xét một cách có hệ thống và hội thảo đã nhất trí rằng có lẽ không có tác động nào đến tính công bằng.

Ưu tiên nghiên cứu được đề xuất

- Các thử nghiệm lâm sàng nhắm vào bệnh nhân mắc sCAP để xác định xem liệu việc sử dụng PCT có thể làm giảm phơi nhiễm kháng sinh không cần thiết, thất bại điều trị và biến chứng cho những người không có nguyên nhân do vi khuẩn hay không.
- RCT ở bệnh nhân mắc sCAP và các biến chứng nhiễm trùng cũng như bệnh nhân được chăm sóc quan trọng.
- Các nghiên cứu sâu hơn được đảm bảo để xác định tính hữu ích của dấu ấn sinh học tùy thuộc vào nguyên nhân của sCAP.
- RCT cung cấp sự so sánh với các dấu ấn sinh học hoặc tổ hợp hoặc bằng dấu ấn sinh học khác.

Câu hỏi 5: Có nên bổ sung oseltamivir vào liệu pháp tiêu chuẩn ở bệnh nhân mắc sCAP và đã xác nhận mắc cúm không?

Khuyến cáo

- Chúng tôi đề nghị sử dụng oseltamivir cho bệnh nhân sCAP do cúm được xác nhận bằng PCR.

Khuyến cáo có điều kiện, chất lượng bằng chứng rất thấp.

- Khi PCR không có sẵn để xác nhận bệnh cúm, chúng tôi đề nghị sử dụng oseltamivir theo kinh nghiệm trong mùa cúm.

Khuyến cáo có điều kiện, chất lượng bằng chứng rất thấp.

Tổng quan về bằng chứng và cơ sở lý luận

Trong quá trình tìm kiếm các đánh giá có hệ thống và các nghiên cứu tiền cứu so sánh phương pháp điều trị bằng thuốc kháng vi-rút đối với bệnh cúm với phương pháp không điều trị (hoặc giả dược), 1143 tài liệu tham khảo đã được truy xuất và sàng lọc. Không có RCT nào ở bệnh nhân nhập viện ICU có thể được xác định. Tuy nhiên, dữ liệu được trích xuất từ các phân tích tổng hợp đã được xem xét để đưa ra khuyến cáo này. Trong một phân tích tổng hợp dữ liệu bệnh nhân riêng lẻ từ năm 2014 [76] bao gồm dữ liệu quan sát từ 5103 bệnh nhân nhập viện ICU từ 16 tuổi trở lên bị viêm phổi do cúm A H1N1pdm09, tỷ lệ tử vong giảm ở những bệnh nhân được điều trị bằng oseltamivir hoặc zanamivir so với những bệnh nhân không được điều trị (OR 0,72, CI 95% 0,56–0,94). Phân tích đã được hiệu chỉnh về điểm xu hướng điều trị cũng như việc sử dụng corticosteroid và kháng sinh. Trong nghiên cứu này, cũng có mối liên quan giữa việc giảm tỷ lệ tử vong và việc điều trị sau đó bằng thuốc kháng vi-rút so với không điều trị (OR điều chỉnh 0,65, CI 95% 0,46–0,93).

Một vài thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng đã được tiến hành ở những bệnh nhân nhập viện (một số trong số đó cũng chọn những bệnh nhân được đưa

vào ICU) cũng bao gồm một nhóm đối chứng không được điều trị bằng thuốc kháng vi-rút. Trong một nghiên cứu của Ramirez và cộng sự [77] từ năm 2018, người lớn nhập viện do nhiễm trùng đường hô hấp dưới đã được đưa vào. Tuy nhiên, chỉ có khoảng 13% bệnh nhân được đưa vào ICU lúc ban đầu. Nghiên cứu chỉ có 74 bệnh nhân được xác nhận mắc cúm và kết quả không được trình bày riêng cho bệnh nhân nhập viện ICU. Tác hại tiềm ẩn của việc trì hoãn sử dụng chất ức chế neuraminidase có thể là tăng tính nhạy cảm với bội nhiễm *Aspergillus* [78].

Hầu hết các hướng dẫn quốc gia (liên) hiện nay đều khuyến cáo điều trị bằng oseltamivir đối với sCAP do cúm gây ra. Hướng dẫn này dựa trên phép ngoại suy kết quả từ nghiên cứu được thực hiện ở các nhóm dân số khác nhau, tức là hầu hết là bệnh nhân bị bệnh nhẹ, không phải nhập viện. Trong trường hợp không có RCT về điều trị cúm ở bệnh nhân nhập viện ICU, các khuyến cáo phải được đưa ra chỉ dựa trên dữ liệu quan sát. Chúng tôi thừa nhận sự cần thiết phải tiến hành các thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên chất lượng cao về hiệu quả của oseltamivir trong ICU; tuy nhiên, đây sẽ là một thách thức vì nhóm đối chứng sẽ không được dùng một loại thuốc được khuyến cáo trong hướng dẫn. Điều thú vị là các loại thuốc chống vi-rút mới có thể được cho là vượt trội hơn oseltamivir. Tuy nhiên, chúng tôi

Cần nhắc bổ sung

Mặc dù việc sử dụng nguồn oseltamivir tương đối hạn chế khi không có đại dịch, nhưng những loại thuốc này phải trả chi phí về mặt tài chính cho cá nhân và xã hội, cũng như liên quan đến các tác động tiềm tàng từ việc phát triển tình trạng kháng thuốc và tác dụng phụ do điều trị. Ngoài ra, việc điều trị cho những bệnh nhân nhập viện ICU bằng loại thuốc này có thể dẫn đến các vấn đề về cung cấp thuốc cho những bệnh nhân khác mà phương pháp điều trị này đã được chứng minh là có hiệu quả.

Ưu tiên nghiên cứu được đề xuất

- Để xác định xem oseltamivir có làm giảm tỷ lệ tử vong, thời gian hỗ trợ của cơ quan và thời gian nằm lại ICU ở những bệnh nhân nghi ngờ cúm là nguyên nhân gây ra sCAP hay không.
- Để đánh giá lợi ích của việc điều trị (bổ sung) bằng các thuốc kháng virus khác như baloxavir marboxil.
- Để xác định xem các liệu pháp kháng vi-rút hoặc liệu pháp điều chỉnh miễn dịch khác có làm giảm tỷ lệ tử vong, thời gian hỗ trợ cơ quan và thời gian nằm trong ICU ở những bệnh nhân nghi ngờ hoặc đã được chứng minh là nguyên nhân gây ra sCAP do cúm khi bắt đầu sau 48 giờ kể từ khi khởi phát triệu chứng hay không.
- Do thiếu bằng chứng thuyết phục, cần có các nghiên cứu trong tương lai để đánh giá thời gian và hiệu quả của oseltamivir liên quan đến việc sử dụng oseltamivir theo kinh nghiệm ở những bệnh nhân nghi ngờ mắc cúm sCAP.

Câu hỏi 6: Việc bổ sung steroid vào liệu pháp kháng sinh ở các nhóm sCAP cụ thể có mang lại kết quả tốt hơn so với khi không sử dụng liệu pháp steroid không?

Khuyến cáo

- Ở những bệnh nhân bị sCAP, chúng tôi đề nghị sử dụng corticosteroid nếu có sốc.

Khuyến cáo có điều kiện, chất lượng bằng chứng thấp.

Lưu ý: Dựa trên các tiêu chí loại trừ chung từ các thử nghiệm lâm sàng, khuyến cáo này không áp dụng cho bệnh nhân mắc sCAP do virus (cúm, SARS và MERS), bệnh tiểu đường không được kiểm soát và điều trị bằng corticosteroid vì những lý do khác. Khi cân nhắc điều trị bằng corticosteroid, methylprednisolone (0,5 mg/kg cứ sau 12 giờ trong 5 ngày) là một lựa chọn hợp lý.

Tổng quan về bằng chứng và cơ sở lý luận

Các tìm kiếm có hệ thống của chúng tôi đã thu được 267 tài liệu tham khảo, trong đó có sáu RCT có liên

quan. Dữ liệu được sử dụng cho khuyến cáo này bao gồm một RCT gần đây được xuất bản bởi Meduri và cộng sự [79] có nhiều bệnh nhân hơn tất cả các RCT khác cộng lại. RCT này bao gồm 584 bệnh nhân mắc sCAP (tiêu chí ATS/IDSA) và là một nghiên cứu mù đôi có đối chứng giả dược với methylprednisolone trong 21 ngày (methylprednisolone 40 mg trong 7 ngày, 20 mg trong 7 ngày, 12 mg trong 7 ngày). Không có sự khác biệt đáng kể (16% so với 18%; OR điều chỉnh 0,9, CI 95% 0,57–1,4) được tìm thấy trong tỷ lệ tử vong trong 60 ngày giữa nhóm methylprednisolone và nhóm giả dược.

Trong các RCT được bao gồm khác [80 – 84], các phân tích tổng hợp của chúng tôi cho thấy rằng corticosteroid dẫn đến giảm đáng kể các kết cục khác nhau, cụ thể là tỷ lệ tử vong, sốc, sốc nhiễm trùng, thời gian thông khí, số bệnh nhân thông khí và/hoặc tần suất thất bại điều trị muện (tài liệu bổ sung). Không có sự gia tăng đáng kể chảy máu đường ruột khi sử dụng corticosteroid. Tăng đường huyết chỉ được báo cáo trong một nghiên cứu và có xu hướng tăng đường huyết khi điều trị bằng corticosteroid. Các biến cố bất lợi không được nghiên cứu một cách có hệ thống trong tất cả các thử nghiệm, nhưng trong các thử nghiệm đó, tương tự nhau liên quan đến việc sử dụng corticosteroid.

Trong một nghiên cứu được thực hiện bởi Torres và cộng sự [85], bệnh nhân có cả sCAP (theo tiêu chí ATS hoặc có Chỉ số mức độ nghiêm trọng của bệnh viêm phổi cấp độ nguy cơ V, với 75% được nhận vào ICU khi nhập viện) và CRP khi nhập viện > 150 mg/L. Với sự can thiệp, thất bại điều trị muện ít hơn đáng kể ($p = 0,02$) (13% so với 31%, bao gồm tiến triển trên X quang, thông khí muện và sốc nhiễm trùng muện). Đã có sự giảm tuyệt đối 5% (không đáng kể) tỷ lệ tử vong khi điều trị bằng corticosteroid. Tăng đường huyết xảy ra ở 18% bệnh nhân dùng corticosteroid và 12% bệnh nhân dùng giả dược (không đáng kể).

Các RCT cũ hơn nhỏ hơn [80 – 84] và được thực hiện từ năm 1993 đến năm 2011. Hai nghiên cứu

là đa trung tâm [80, 82] và hai là nghiên cứu một trung tâm [81, 83]. Tất cả đều so sánh hydrocortison với giả dược, được dùng trong 7 ngày trong ba nghiên cứu và trong 1 ngày trong nghiên cứu kia. Liều dao động từ 240 đến 300 mg mỗi ngày trong các nghiên cứu điều trị kéo dài [80 – 82, 84] đến 10 mg/kg trong nghiên cứu liều đơn [83]. Khi tất cả các nghiên cứu được kết hợp lại, tỷ lệ tử vong tại ICU đã giảm đáng kể với tỷ lệ nguy cơ là 0,36 (CI 95% 0,16–0,82). Một phân tích tổng hợp năm 2019 cho thấy rằng corticosteroid liều thấp bổ sung có liên quan đến kết quả thuận lợi trong sCAP do tỷ lệ tử vong do mọi nguyên nhân, tỷ lệ sốc nhiễm trùng và yêu cầu thông khí, mà không làm tăng nguy cơ biến cố bất lợi [78].

Kết hợp dữ liệu từ bốn nghiên cứu khác, sử dụng liều nhiều lần trong ngày, sốc nhiễm trùng giảm với tỷ lệ nguy cơ là 0,15 (CI 95% 0,06–0,38). Nghiên cứu của Confalonieri và cộng sự [82] bao gồm 24 bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên dùng hydrocortison 200 mg bolus và sau đó là 10 mg/giờ trong 7 ngày, so với 24 bệnh nhân dùng giả dược. Đến ngày thứ 8, so với nhóm giả dược, bệnh nhân dùng corticosteroid đã có sự cải thiện đáng kể về oxygen hóa (tỷ lệ PaO₂/FiO₂) và chỉ số X quang ngực, cũng như giảm sốc nhiễm trùng muện, thời gian nằm viện và tỷ lệ tử vong (ICU và bệnh viện).

Các kết quả được đánh giá được coi là quan trọng về mặt lâm sàng và mang lại lợi ích cho bệnh nhân. Tỷ lệ tử vong là lợi ích quan trọng nhất; tuy nhiên, thời gian nằm viện, sự cải thiện trên X quang và thời gian thông khí cũng có những lợi ích trực tiếp cho bệnh nhân. Đây là một khuyến cáo có điều kiện cho sự can thiệp. Những tác động mong muốn là rất lớn; tuy nhiên, chất lượng của bằng chứng thấp và nguy cơ sai lệch cao. Khuyến cáo này dựa trên một số RCT, với hầu hết người tham gia được nhận vào ICU.

Cân nhắc bổ sung

Corticosteroid có sẵn rộng rãi và không tốn kém. Với chi phí khiêm tốn, corticosteroid đã được xem xét trong nhiều năm ở những nhóm bệnh nhân có tỷ lệ tử

vong cao. Ở những bệnh nhân có Chỉ số mức độ nghiêm trọng của bệnh viêm phổi thuộc nhóm nguy cơ IV/V, chiến lược sử dụng corticosteroid và kháng sinh giúp tiết kiệm được 70.587 USD và 82,6% cơ hội đạt được hiệu quả về chi phí khi so sánh với chỉ sử dụng kháng sinh. Theo một nghiên cứu về hiệu quả chi phí [86], việc sử dụng steroid sẽ giúp tiết kiệm chi phí ở những người mắc sCAP, nhưng hiệu quả ở những bệnh nhân sCAP bị sốc vẫn chưa được biết.

Ưu tiên nghiên cứu được đề xuất

- Xác định loại corticosteroid nào có đặc tính tốt hơn trong việc cân bằng các tác dụng phụ tiềm ẩn và bao gồm các loại mầm bệnh khác nhau.
- Xác định những kiểu hình của bệnh nhân và dấu ấn sinh học sẽ giúp xác định ai sẽ được hưởng lợi nhiều nhất từ việc sử dụng corticosteroid (và loại nào: hydrocortisone, methylprednisolone, v.v.).
- Xác định tác dụng lâu dài của việc sử dụng corticosteroid (đối với bệnh cơ/viêm đa dây thần kinh mắc phải ở ICU, mê sảng) cũng như các kết quả lâu dài tiềm ẩn về chức năng phổi và phục hồi.

Câu hỏi 7: Việc sử dụng điểm dự đoán đối với mầm bệnh kháng thuốc có dẫn đến liệu pháp điều trị phù hợp hơn và cải thiện kết quả (tỷ lệ tử vong, thất bại điều trị, thời gian điều trị bằng kháng sinh, thời gian nằm ICU kéo dài) không?

Khuyến cáo

- Chúng tôi đề nghị tích hợp các yếu tố nguy cơ cụ thể (cuối cùng được tính vào điểm lâm sàng) dựa trên dịch tễ học địa phương và quá trình xâm lấn trước đó để hướng dẫn các quyết định liên quan đến mầm bệnh kháng thuốc (không bao gồm những mầm bệnh bị suy giảm miễn dịch) và kê đơn kháng sinh theo kinh nghiệm ở bệnh nhân sCAP.

Khuyến cáo có điều kiện, chất lượng bằng chứng trung bình.

Tổng quan về bằng chứng và cơ sở lý luận

Theo định nghĩa viêm phổi liên quan đến chăm sóc sức khỏe (healthcare-associated pneumonia, HCAP), các hướng dẫn quốc tế khuyến cáo điều trị cho những bệnh nhân này bằng liệu pháp theo kinh nghiệm nhắm vào mầm bệnh kháng thuốc (drug-resistant pathogens, DRP) và không sử dụng định nghĩa này nữa. Để lựa chọn kháng sinh theo kinh nghiệm phù hợp hơn cho bệnh nhân có nguy cơ mắc DRP, một số nghiên cứu đã xác định các yếu tố nguy cơ có thể lặp lại đối với kháng thuốc có thể được phân thành bốn loại: nhiễm mầm bệnh liên quan đến phơi nhiễm với chăm sóc sức khỏe; sự tồn tại lâu dài của vi khuẩn (ức chế miễn dịch, bệnh phổi mãn tính, tiền sử nhiễm khuẩn hoặc nhiễm DRP); áp lực chọn lọc qua trung gian kháng sinh thúc đẩy đề kháng; và các yếu tố làm thay đổi sinh lý vật chủ (suy giảm nhận thức/thần kinh, ức chế axit dạ dày, v.v.) [87].

Các yếu tố nguy cơ này đã được tính toán để tạo ra các mô hình dự đoán nguy cơ nhằm ước tính chính xác nguy cơ DRP. Trong một đánh giá hệ thống gần đây, 14 phương pháp dự đoán nguy cơ được công bố cho DRP đã được xác định, trong đó 8 phương pháp đã được xác nhận bên ngoài (trang 107, tài liệu bổ sung) [88 – 95]. Chúng được đặc trưng bởi độ nhạy cao và độ đặc hiệu thường thấp nên có thể thuận lợi cho việc điều trị quá mức. Tuy nhiên, hầu hết các điểm số này đều có giá trị tiên đoán âm tính cao (hầu hết là trên 90%), cho thấy rằng việc sử dụng chúng có thể cho phép điều trị phổ rộng và tránh được một tỷ lệ bệnh nhân có điểm nguy cơ thấp. Kết quả thực hiện triển vọng chỉ được công bố cho hai trong số các điểm dự đoán nguy cơ này [26, 86].

Trong số 1696 tài liệu tham khảo được sàng lọc, một đoàn hệ triển khai tiềm năng đã được Maruyama và cộng sự đưa vào đánh giá. [86], người đã thực hiện một nghiên cứu đoàn hệ đa trung tâm, tiền cứu bao gồm 1089 bệnh nhân để đánh giá liệu thuật toán từ Niederman và Brito [88] có thể tránh được việc lạm dụng liệu pháp phổ rộng ở bệnh nhân mắc sCAP trong khi vẫn duy trì kết quả tốt hay

không. Trong một phân nhóm gồm 894 trường hợp mắc CAP (tỷ lệ mắc DRP 6,3%), tỷ lệ tuân thủ là 80,3%; tuy nhiên, chỉ có 2,7% được điều trị không đầy đủ. Trong khi đề cương nghiên cứu khuyến cáo sử dụng kháng sinh phổ rộng trong 16,3% trường hợp thì 28,9% đã nhận được kháng sinh này. Do đó, thuật toán đã đưa ra các khuyến cáo chính xác mà không thúc đẩy việc lạm dụng kháng sinh xảy ra khi không tuân thủ quy trình. Webb và cộng sự [26] đã tiến hành một nghiên cứu triển khai trước sau gần như thử nghiệm với hỗ trợ quyết định lâm sàng CAP điện tử (ePNa) bao gồm cả điểm DRIP. Tổng số 2169 tuyến sinh người lớn đã được phân tích. Mặc dù tác động trung bình của ePNa đối với tỷ lệ tử vong, thời gian nằm viện và chi phí không có ý nghĩa thống kê, việc sử dụng điểm DRIP có liên quan đến việc giảm sử dụng kháng sinh phổ rộng (OR 0,62, CI 95% 0,39–0,98; p = 0,039). Cần có những nghiên cứu chất lượng cao hơn nữa để xác nhận những phát hiện này.

Việc sử dụng phổ kháng sinh không đầy đủ và không cần thiết đều có liên quan đến kết quả kém. Dự đoán chính xác bệnh nhân nào cần bảo hiểm DRP là mục tiêu lâm sàng quan trọng. Việc bắt đầu điều trị kháng sinh thích hợp kịp thời là nền tảng cho việc quản lý ban đầu các bệnh nhiễm trùng nặng [96]. Việc không bắt đầu điều trị theo kinh nghiệm thích hợp ở bệnh nhân nhiễm trùng huyết và sốc nhiễm trùng có liên quan đến sự gia tăng đáng kể tỷ lệ mắc bệnh và tử vong [97]. Ngược lại, kháng sinh phổ rộng có thể thúc đẩy tình trạng kháng kháng sinh; việc sử dụng chúng không cần thiết trong CAP có liên quan đến tỷ lệ tử vong cao, thời gian nằm viện lâu hơn, chi phí cao hơn và tăng nguy cơ nhiễm trùng *Clostridioides difficile* [22].

Sử dụng sớm các phác đồ kháng sinh phổ hẹp theo khuyến cáo trong hướng dẫn có liên quan đến việc giảm tỷ lệ tử vong [98]. Tuy nhiên, sự gia tăng đáng báo động về tình trạng kháng thuốc kháng sinh, cùng với các quan sát cho thấy tỷ lệ tử vong tăng lên ở những bệnh nhân được sử dụng phổ kháng sinh ban đầu không phù hợp, đã dẫn đến các hướng dẫn về

nhiễm trùng huyết khuyến cáo sử dụng kháng sinh phổ rộng [99].

Do đó, việc sử dụng kháng sinh phổ rộng cho CAP đã tăng lên đáng kể để điều trị DRP như MRSA, *P. aeruginosa*, *Acinetobacter spp.*, *Enterobacteriales* sản xuất ESBL và *S. maltophilia* [100, 101]. Trong đoàn hệ Sáng kiến Toàn cầu đa quốc gia về MRSA CAP (GLIMP), tỷ lệ lưu hành toàn cầu của MRSA là 3%, với tỷ lệ cao hơn là 5% được ghi nhận ở Hoa Kỳ. Tỷ lệ nhiễm *P. aeruginosa* là 4%, trong khi tỷ lệ của *Enterobacteriales* là 6%, trong đó 19% kháng đa thuốc [8, 102 – 104]. Trong một nghiên cứu tỷ lệ điểm khác bao gồm 3193 bệnh nhân ở 54 quốc gia được chẩn đoán xác định mắc bệnh CAP, tỷ lệ mắc bệnh *P. aeruginosa* và *P. aeruginosa* kháng kháng sinh lần lượt là 4,2% và 2% [102].

Cần nhắc bổ sung

Sử dụng các mô hình dự đoán DRP để hướng dẫn các quyết định liên quan đến việc bao phủ mầm bệnh không cốt lõi ở bệnh nhân mắc sCAP có thể giảm chi phí theo một số cách. Đầu tiên, nó có thể làm giảm tỷ lệ điều trị không phù hợp và liên quan đến cải thiện kết quả của bệnh nhân và giảm chi phí chăm sóc sức khỏe [105]. Thứ hai, sử dụng điểm dự đoán DRP có thể hỗ trợ điều trị phổ hẹp ở tỷ lệ bệnh nhân có điểm nguy cơ thấp. Do đó, nó có thể liên quan đến chi phí trực tiếp thấp hơn do giảm chi phí mua thuốc tốn kém và nguy cơ xuất hiện vi khuẩn đa kháng thuốc, có thể phải chịu thêm chi phí. Tuy nhiên, chi phí-lợi ích của việc sử dụng kháng sinh phổ hẹp vẫn chưa được chứng minh rõ ràng.

Ưu tiên nghiên cứu được đề xuất

- Các nghiên cứu tiền cứu trong đó các nhà điều tra khám phá xem liệu việc sử dụng điểm số lâm sàng cụ thể để hướng dẫn các quyết định liên quan đến việc bao phủ mầm bệnh kháng thuốc ở bệnh nhân mắc sCAP có thể thay đổi tỷ lệ điều trị bằng kháng sinh đầy đủ và kết quả của bệnh nhân hay không.

Câu hỏi 8: Bệnh nhân mắc sCAP và các yếu tố nguy cơ hít sặc có kết quả tốt hơn (tỷ lệ tử vong, thời gian nằm viện, thất bại điều trị) nếu được điều trị bằng phác đồ điều trị dựa trên nguy cơ thay vì dùng kháng sinh sCAP tiêu chuẩn?

Khuyến cáo

- Ở những bệnh nhân mắc sCAP và có các yếu tố nguy cơ hít sặc, chúng tôi đề xuất phác đồ điều trị CAP tiêu chuẩn chứ không phải liệu pháp cụ thể nhắm vào vi khuẩn kỵ khí.

Tuyên bố thực hành tốt, chưa được xếp loại.

Tổng quan về bằng chứng và cơ sở lý luận

Không có dữ liệu (ngẫu nhiên hoặc không ngẫu nhiên) về sCAP và nghi ngờ viêm phổi hít so sánh liệu pháp tiêu chuẩn và liệu pháp cụ thể nhắm vào vi khuẩn kỵ khí. Hầu hết các phác đồ kháng sinh tiêu chuẩn (ví dụ, thuốc ức chế beta-lactam/beta-lactamase, carbapenems và moxifloxacin) đều có tác dụng chống kỵ khí và đây là lý do tại sao các phác đồ nhắm mục tiêu cụ thể vào vi khuẩn kỵ khí không hiệu quả hơn. Phác đồ sCAP tiêu chuẩn phân loại bệnh nhân dựa trên nguy cơ kháng đa thuốc. Tuy nhiên, nó không cung cấp liệu pháp kỵ khí cụ thể, mặc dù nhiều tác nhân cung cấp phạm vi bao phủ như một phần của bản chất phổ rộng của chúng. Một đánh giá gần đây khuyến nghị sử dụng các thuốc có hoạt tính chống kỵ khí (ampicillin/sulbactam, amoxicillin/clavulanate, moxifloxacin, [106]).

Dựa trên dữ liệu hiện có, liệu pháp chống kỵ khí cụ thể là không cần thiết đối với bệnh viêm phổi do hít ở bất kỳ mức độ nghiêm trọng nào. Trong một số nghiên cứu, cả hai phác đồ tiêu chuẩn cho CAP và những phác đồ nhắm mục tiêu cụ thể đến vi khuẩn kỵ khí đều có hiệu quả như nhau; tuy nhiên, không ai tập trung hoàn toàn vào sCAP [107, 108]. Một tổng quan hệ thống cho thấy hiệu quả của nhiều liệu pháp. Tuy nhiên, không có kết quả nào tốt hơn cho bất kỳ kết quả cụ thể nào, do đó không cung cấp dữ liệu để trả lời trực tiếp câu hỏi PICO [109]. Việc bao phủ kỵ

khí có thể có giá trị vì vi khuẩn hầu họng như *Peptostreptococcus*, *Bacteroides spp.*, *Fusobacter spp.*, và *Prevotella spp.*, có thể bị hút vào và góp phần gây bệnh CAP [106]. Ở những bệnh nhân cao tuổi có nguy cơ hít sặc, chẳng hạn như những người đến từ viện dưỡng lão và cần chăm sóc ICU, lấy mẫu rửa phế quản phế nang được bảo vệ cho thấy mầm bệnh gram âm và vi khuẩn kỵ khí lần lượt có mặt ở 49% và 16% trường hợp [110]. Trong áp xe phổi, vi khuẩn kỵ khí đáp ứng tốt hơn với clindamycin so với các loại kháng sinh khác. Tuy nhiên, trong viêm phổi hít, điều này dường như không xảy ra [111, 112]. Không có nghiên cứu tiền cứu, ngẫu nhiên và có kiểm soát về viêm phổi hít ở bệnh nhân mắc sCAP. Tuy nhiên, trong các nghiên cứu về viêm phổi hít ở mức độ nghiêm trọng khác nhau, liệu pháp chống kỵ khí được so sánh với kháng sinh thường được sử dụng cho CAP. Những nghiên cứu này cho thấy sự tương đương giữa clindamycin, ampicillin/sulbactam và carbapenem (thử nghiệm ngẫu nhiên, có kiểm soát đối với bệnh viêm phổi nhẹ-vừa) [112]; ampicillin/sulbactam và azithromycin (đoàn hệ tương lai, không ngẫu nhiên) [113]; meropenem và cefepime (nhân mở, ngẫu nhiên) [97]; ceftriaxone và ampicillin/sulbactam (hồi cứu, không ngẫu nhiên) [114]; và moxifloxacin và levofloxacin/metronidazole (nhân mở, ngẫu nhiên) [115]. Khi thực hiện tổng thể, không có bằng chứng nào chứng minh rằng liệu pháp tiêu chuẩn được khuyến cáo cho sCAP sẽ kém hiệu quả hơn bất kỳ chế độ điều trị nào nhằm mục tiêu cụ thể đến vi khuẩn kỵ khí.

Cần nhắc bổ sung

Về cơ bản, tất cả các phác đồ kháng sinh đều làm tăng nguy cơ nhiễm trùng *Clostridioides difficile*. Hơn nữa, nghi ngờ hít sặc không làm tăng thêm sự phức tạp khi lựa chọn kháng sinh cho sCAP, ngoại trừ việc lựa chọn các thuốc cụ thể được liệt kê ở trên cho bệnh nhân có răng kém.

Ưu tiên nghiên cứu được đề xuất

- Các đặc điểm lâm sàng giúp phân biệt viêm phổi hít với viêm phổi do hóa chất.
- Xác định thời gian điều trị, đặc biệt nếu các đợt điều trị ngắn sẽ có lợi ngay cả ở những bệnh nhân mắc sCAP khi thông khí xâm lấn.
- Dấu ấn sinh học giúp phân biệt viêm phổi hít với viêm phổi do hóa chất.

Kết luận

Một số hướng dẫn thực hành lâm sàng đã được xuất bản để chẩn đoán và điều trị bệnh nhân trưởng thành mắc CAP. Tuy nhiên, chúng không dành cho bệnh nhân mắc sCAP. Các hiệp hội hợp tác để phát triển tài liệu này cho rằng những bệnh nhân như vậy sẽ được hưởng lợi từ các khuyến cáo cụ thể, do sự khác biệt tiềm ẩn về hiệu quả điều trị giữa bệnh nhân bị bệnh vừa và nặng mắc sCAP (Bảng 1).

Đây là những hướng dẫn được công bố đầu tiên dành cho bệnh nhân mắc sCAP. Có những hướng dẫn được xuất bản khác trong tài liệu; tuy nhiên, tài liệu này nhằm mục đích tập trung vào mức độ nghiêm trọng nhất của bệnh nhân mắc CAP. Các khuyến cáo hiện tại sẽ mang lại lợi ích cho các bác sĩ trong việc chăm sóc bệnh nhân nguy kịch và sẽ giúp tiêu chuẩn hóa phương pháp điều trị và quản lý sCAP hiện tại. Việc thực hiện rõ ràng là một thách thức, tùy thuộc vào hệ thống chăm sóc sức khỏe và nguồn lực được phân bổ; tuy nhiên, những hướng dẫn này cung cấp các khuyến cáo rõ ràng, tập trung và ngắn gọn mà những bệnh nhân có mức độ nghiêm trọng cao nhất của bệnh và nguy cơ tử vong sẽ được hưởng lợi. Ngoài ra, những khuyến cáo này đã sử dụng cách tiếp cận đa ngành kể từ khi hình thành, có sự tham gia của các chuyên gia từ các hệ thống chăm sóc sức khỏe và lĩnh vực y tế khác nhau, theo cách tiếp cận GRADE, để dễ dàng thực hiện và có được cách tiếp cận xuyên suốt. Hơn nữa, những lỗ hổng kiến thức hiện tại đã được nhấn mạnh và các khuyến cáo cho nghiên cứu trong tương lai đã được đưa ra.

Bảng 1 Tóm tắt câu hỏi nghiên cứu và đề xuất

  <p>VERY LOW</p>	<p>1 In patients with sCAP should rapid microbiologic techniques be added to current testing of blood and respiratory tract samples?</p> <p>If the technology is available, we suggest sending a lower respiratory tract sample (either sputum or endotracheal aspirates) for multiplex PCR testing (virus and/or bacterial detection) whenever non-standard sCAP antibiotics are prescribed or considered.</p>	 <p>CONDITIONAL RECOMMENDATION</p>  <p>STRONG RECOMMENDATION</p> <hr/>  <p>HIGH QUALITY EVIDENCE</p>  <p>MODERATE QUALITY EVIDENCE</p>  <p>LOW QUALITY EVIDENCE</p>  <p>VERY LOW QUALITY EVIDENCE</p>
  <p>VERY LOW</p>   <p>LOW</p>	<p>2 In hypoxemic patients with sCAP, can either NIV or HFNO be used initially—rather than supplemental standard oxygen administration—to avoid intubation and reduce mortality?</p> <p>In patients with sCAP and acute hypoxemic respiratory failure not needing immediate intubation, we suggest using HFNO instead of standard oxygen.</p> <p>NIV might be an option in certain patients with persistent hypoxemic respiratory failure not needing immediate intubation, irrespective of HFNO.</p>	
  <p>VERY LOW</p>	<p>3 When using initial empiric therapy for sCAP, should a macrolide or fluoroquinolone be used as part of combination therapy, to reduce mortality and adverse clinical outcomes?</p> <p>We suggest the addition of macrolides, not fluoroquinolones, to beta-lactams as empiric antibiotic therapy in hospitalized patients with sCAP.</p>	
  <p>LOW</p>	<p>4 In patients with sCAP, can serum PCT be used to reduce the duration of antibiotic therapy and improve other outcomes in comparison to standard of care not guided by serial biomarker measurements?</p> <p>We suggest the use of PCT to reduce the duration of antibiotic treatment in patients with sCAP.</p>	
  <p>VERY LOW</p>   <p>VERY LOW</p>	<p>5 Should oseltamivir be added to standard therapy in patients with sCAP and confirmed influenza?</p> <p>We suggest the use of oseltamivir for patients with sCAP due to influenza confirmed by PCR.</p> <p>When PCR is not available to confirm influenza, we suggest the use of empirical oseltamivir during the influenza season.</p>	
  <p>LOW</p>	<p>6 Does the addition of steroids to antibiotic therapy in specific sCAP populations lead to better outcomes in comparison to when steroid therapy is not used?</p> <p>In patients with sCAP, we suggest the use of corticosteroids if shock is present.</p>	
  <p>MODERATE</p>	<p>7 Does the use of a prediction score for drug-resistant pathogens lead to more appropriate therapy and improved outcomes (mortality, treatment failure, duration of antibiotic therapy, prolonged ICU stay)?</p> <p>We suggest integrating specific risk factors (eventually computed into clinical scores) based on local epidemiology and previous colonisation to guide decisions regarding drug-resistant pathogens (excluding those immunocompromised) and empirical antibiotic prescription in sCAP patients.</p>	
  <p>GOOD PRACTICE</p>	<p>8 Do patients with sCAP and aspiration risk factors have better outcomes (mortality, length of stay, treatment failure) if treated with a risk-based therapy regimen instead of standard sCAP antibiotics?</p> <p>In patients with sCAP and aspiration risk factors we suggest standard CAP therapy regimen and not specific therapy targeting anaerobic bacteria.</p>	

sCAP: severe community-acquired pneumonia; NIV: non-invasive ventilation; HFNO: high-flow nasal oxygen; PCT: procalcitonin; ICU: intensive care unit; CAP: community-acquired pneumonia.