

ÁP DỤNG PHÁC ĐỒ NICE GIÚP GIẢM SỬ DỤNG KHÁNG SINH Ở TRẺ THEO DÕI NHIỄM TRÙNG SƠ SINH SỚM

Cam Ngọc Phượng, Đỗ Hữu Thiều Chương
Bệnh viện Đa khoa Tâm Anh TP Hồ Chí Minh

TÓM TẮT

Mục tiêu: Các nghiên cứu đã công bố khuyến cáo xử trí trẻ sơ sinh khỏe có nguy cơ nhiễm trùng sơ sinh sớm (NTSSS) còn hạn chế.

Phương pháp: Nghiên cứu đoàn hệ hồi cứu và tiền cứu so sánh hai chiến lược xử trí trẻ sơ sinh nguy cơ NTSSS trong 2 năm (Giai đoạn 1, từ 2/2022 to 07/2022; Giai đoạn 2, từ 08/2022 đến 02/2023). So sánh Giai đoạn 1 điều trị kháng sinh 5 ngày với giai đoạn 2 với phác đồ NICE, bao gồm khám lâm sàng và xét nghiệm lúc 36 giờ. So sánh thời gian sử dụng kháng sinh, nguy cơ trở nặng sau xuất viện ở 2 giai đoạn.

Kết quả: Thời gian điều trị kháng sinh trung bình là 5 (Giai đoạn 1) và 3 ngày (Giai đoạn 2, $p < 0.04$). Không có trẻ nào nhiễm trùng sơ sinh sớm sau xuất viện.

Kết luận: Xử trí trẻ sơ sinh khỏe có nguy cơ NTSSS theo phác đồ NICE giúp giảm sử dụng kháng sinh không cần thiết và giảm thời gian nằm viện. Không có tăng nguy cơ biến chứng nặng sau xuất viện.

Từ khóa: xử trí trẻ sơ sinh khỏe có nguy cơ nhiễm trùng sơ sinh sớm, phác đồ NICE

APPLYING NICE GUIDELINE TO REDUCE ANTIBIOTIC USING IN NEWBORN AT RISK EARLY INFECTION

Objective: The published study to support recommendations for management of well-appearing at-risk newborns (WAARNs) for early-onset sepsis (EOS) are limited.

Methods: Retrospective and prospective cohort study comparing two different strategies for managing WAARNs during a 2-year period (Period 1, from 2/2022 to 08/2022; Period 2, from 08/2022 to 02/2023). 5 day antibiotic (Period 1) was compared with NICE guideline included laboratory evaluation plus physical examination at 36 hours (Period 2). The length of antibiotics, and the risk of falling ill immediately after hospital discharge in both periods were also compared.

Results: Median length of antibiotics was 5 (Period 1) and 3 days (Period 2, $p < 0.04$). No newborns presented with EOS following hospital discharge.

Conclusions: WAARNs managed through NICE guideline received less unnecessary antibiotics and had a shorter length of stay. They had no increased risk of severe complications following hospital discharge

Key words: management of well-appearing at-risk newborns (WAARNs) for early-onset sepsis (EOS), NICE guideline

Nhận bài: 23-06-2023; Chấp nhận: 10-08-2023

Người chịu trách nhiệm: Cam Ngọc Phượng

Email: drcnphuong@gmail.com

Địa chỉ: Bệnh viện Đa khoa Tâm Anh TP Hồ Chí Minh

I. MỞ ĐẦU

Nhiễm khuẩn huyết sớm là bệnh thường gặp và là nguyên nhân tử vong đứng hàng thứ hai sau các biến cố sinh non ở lứa tuổi sơ sinh [1]. Một nghiên cứu tại Na uy 2009 – 2011 cho thấy 2,3% trẻ sơ sinh đủ tháng được tiêm kháng sinh tĩnh mạch, nhưng cấy máu dương tính chỉ 0,05% [3].

Tại Trung tâm Sơ sinh Bệnh viện Đa khoa Tâm Anh TPHCM, thời gian điều trị kháng sinh trung bình ở trẻ nghi ngờ nhưng không chẩn đoán xác định nhiễm trùng huyết là 5 ngày. Các khuyến cáo gần đây theo hướng dẫn NICE (National Institute for Health and Care Excellence, UK), đề nghị ngưng kháng sinh sớm trong 36 giờ nếu cấy máu âm tính và dấu hiệu nghi ngờ nhiễm trùng sơ sinh giảm [2].

Chúng tôi xây dựng phác đồ cập nhật dựa trên hướng dẫn NICE, với câu hỏi nghiên cứu phác đồ này có giúp giảm thời gian điều trị kháng sinh một cách an toàn ở trẻ sơ sinh đủ tháng và gần đủ tháng nghi ngờ nhưng không xác định nhiễm trùng sơ sinh sớm không.

Với giả thuyết nghiên cứu: Phác đồ NICE giúp giảm tỷ lệ sử dụng kháng sinh không cần thiết một cách an toàn ở nhóm trẻ sơ sinh ≥ 34 tuần nghi nhiễm khuẩn huyết sớm, được sanh tại khoa Sơ sinh, Bệnh viện Đa khoa Tâm Anh TPHCM, trong khoảng thời gian từ 2/2022 đến 02/2023.

Chúng tôi thực hiện đề án cải tiến chất lượng tại khoa Sơ sinh sau khi cập nhật Phác đồ điều trị nhiễm trùng sơ sinh sớm theo hướng dẫn của NICE.

Mục tiêu nghiên cứu cụ thể

1. Xác định số giờ điều trị kháng sinh ở trẻ sơ sinh đủ tháng và gần đủ tháng nghi ngờ nhưng không xác định nhiễm trùng sơ sinh sớm.

2. Xác định tỉ lệ nhiễm trùng tái phát sau khi xuất viện.

II. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

2.1. Thiết kế nghiên cứu: Đoàn hệ hồi cứu và tiền cứu

2.2. Thời gian và địa điểm nghiên cứu: Từ 2/2022 đến 02/2023 tại khoa Sơ sinh, Bệnh viện Đa khoa Tâm Anh TP Hồ Chí Minh

2.3. Đối tượng nghiên cứu

Tiêu chuẩn nhận bệnh:

- Trẻ sơ sinh lớn hơn bằng 34 tuần tuổi thai, sanh tại Bệnh viện Đa khoa Tâm Anh TPHCM có yếu tố nguy cơ nhiễm trùng sơ sinh sớm từ mẹ như kháng sinh phòng ngừa không rõ ở thai phụ nhiễm GBS, mẹ bị nhiễm trùng tiểu do Streptococcus nhóm B, sinh non dưới 37 tuần, vỡ ối sớm ≥ 18 giờ hay sốt trong khi sinh $\geq 38^\circ\text{C}$.

- Bé hoãn chủng ngừa do có 2 yếu tố nguy cơ hoặc triệu chứng lâm sàng theo dõi nhiễm trùng sơ sinh sớm, nhưng không có dấu hiệu “nguy hiểm” như bà mẹ nhiễm trùng huyết trong chuyển dạ, đa thai và có 1 thai bị nhiễm trùng huyết, suy hô hấp trên 4 giờ sau sinh, co giật, cần thở máy ở trẻ đủ tháng, sốc (Không nghi nhiễm trùng sơ sinh).

Tiêu chuẩn loại trừ: Số liệu trong hồ sơ bệnh án không đầy đủ.

- Giai đoạn 1, từ 02/2022 đến 07/2022, xét nghiệm Cấy máu, CTM, CRP làm lúc trẻ 6 – 12 giờ tuổi ở trẻ có yếu tố nguy cơ của mẹ, sau sinh trẻ có triệu chứng nghi ngờ.

- Giai đoạn 2, từ 08/2022 đến 02/2023, trẻ được khám lâm sàng, và xét nghiệm CTM, CRP, lúc 6 – 12 và 36 giờ, theo phác đồ NICE.

2.4. Cỡ mẫu của nghiên cứu:

Tính cỡ mẫu cần thiết để phát hiện sự khác biệt giữa hai cách tiếp cận điều trị: Giả sử tỷ lệ trẻ sơ sinh có nguy cơ nhiễm trùng sơ sinh sớm cần điều trị kháng sinh là 10% và 2% với $\alpha = 0,05$, độ mạnh = 80%, cần có 135 trẻ ở giai đoạn 1 và 135 trẻ giai đoạn 2.

2.5. Xác định các biến số độc lập và phụ thuộc

Tính tổng số ngày điều trị bằng cách tính số giờ điều trị kháng sinh từ liều đầu đến liều cuối của tất cả trẻ dùng kháng sinh. Các biến số khác gồm cân nặng lúc sinh, tuổi thai, cách sinh, triệu chứng lâm sàng, hỗ trợ hô hấp, giá trị CRP \pm PCT lúc khởi phát bệnh và trong vòng 36 – 48 giờ sau, và kết quả cấy máu. Khảo sát tỉ lệ tái nhập viện trong vòng 14 ngày, biến chứng và tử vong có liên quan.

Thời gian điều trị kháng sinh được kiểm chứng trên bệnh án trên hồ sơ giấy và phần kê

toa kháng sinh điện tử trên máy. Chúng tôi tính số giờ điều trị từ lúc tiêm liều kháng sinh đầu tiên đến liều cuối cùng. Các biến số khác được thu thập bao gồm cân nặng lúc sinh, tuổi thai, cách sinh, triệu chứng, phương pháp hỗ trợ hô hấp, giá trị CRP lúc khởi phát bệnh và sau 36 – 48 giờ, và kết quả cấy máu. Tái nhập viện trong vòng 14 ngày do nhiễm trùng sơ sinh, các biến chứng và tử vong có liên quan cũng được ghi nhận.

2.6. Phương pháp và công cụ đo lường, thu thập số liệu

Trẻ tuổi thai ≥ 34 tuần, không có dấu hiệu “nguy hiểm”, CRP ≤ 10 mg/L trong 72 giờ sau sinh và cấy máu âm tính sẽ ngưng kháng sinh trong 36 – 48 giờ.

2.7. Quy trình nghiên cứu.

Theo phiên bản thứ 10 về Phân loại thống kê quốc tế về bệnh tật và các vấn đề sức khỏe (ICD10, International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems), chẩn đoán “Nhiễm trùng không được định rõ của trẻ sơ sinh” (P36.9) được dùng khi có triệu chứng lâm sàng và xét nghiệm nghi ngờ nhiễm trùng, nhưng cấy máu không làm hoặc âm tính.

2.8. Phương pháp phân tích dữ liệu.

Các biến liên tục được tính trung bình. Giá trị $P < 0.05$ được xem là có ý nghĩa thống kê. Chúng tôi khảo sát thời gian sử dụng kháng sinh sau khi áp dụng phác đồ mới. Phân tích thống kê bằng phần mềm SPSS 25 và Stata.

Dữ liệu được kiểm tra tính hoàn tất và lỗi sau nhập liệu và mã hoá số liệu với phần mềm SPSS. Các biến số không liên tục được trình bày dưới tần số (tỉ lệ), các biến số liên tục có phân phối chuẩn được trình bày dưới dạng trung bình (độ lệch chuẩn); (nhỏ nhất – lớn nhất), trong trường hợp không có phân phối chuẩn được trình bày dạng trung vị [25th; 75th]; (nhỏ nhất – lớn nhất).

2.9. Đạo đức trong nghiên cứu

Đề tài được thông qua bởi Hội đồng y đức của bệnh viện. Đề tài không cần ký giấy đồng thuận của cha mẹ, vì can thiệp trong đề tài được xem là “chăm sóc chuẩn sơ sinh”, có trong phác đồ cập nhật.

III. KẾT QUẢ

Trong thời gian nghiên cứu có 2902 ca sinh sống (1501 ca sinh sống trong giai đoạn 1 và 1401 ca sinh sống trong giai đoạn 2), trong đó có 2756 ca (95%) ≥ 35 tuần tuổi thai. Bảng 1 so sánh đặc điểm của 135 trẻ trong giai đoạn 1 và 135 trẻ trong giai đoạn 2. Số mẫu cấy trực tràng âm đạo tăng đáng kể giai đoạn 2.

Bảng 1. Đặc điểm dân số nghiên cứu

Tầm soát trước sinh	Giai đoạn 1 (n=135)	Giai đoạn 2 (n=135)	P
GBS (+) trực tràng âm đạo, n (%)	100 (24,7)	113 (23,9)	0,36
Sinh non 35 - 36 tuần, n (%)	6 (4,4)	7 (5,1)	0,64
Mẹ sốt trong chuyển dạ $\geq 38^\circ\text{C}$, n (%)	1 (0,7)	2 (1,4)	0,75
Vỡ ối sớm ≥ 18 giờ, n (%)	12 (8,8)	13 (9,6)	1
Kháng sinh phòng mẹ GBS(+), n (%)	122 (90,4)	127 (94,8)	0,40
Tuổi thai (tuần)	38 (35-39)	38 (35-39)	0,84
CNLS, trung bình (gr)	3025 (2890-3650)	3004 (2875-3625)	0,55

Bảng 2 so sánh xét nghiệm cận lâm sàng, kháng sinh kinh nghiệm và thời gian điều trị kháng sinh. Thời gian điều trị kháng sinh kinh nghiệm ở giai đoạn 2 ngắn hơn.

Trong 2756 ca ≥ 35 tuần tuổi thai, có 37 ca nghi ngờ nhiễm trùng sơ sinh sớm. Có 2 ca trong số 37 ca (1 ca ở giai đoạn 1 và 1 ca ở giai đoạn 2) xuất hiện triệu chứng ở thời điểm sau 72 giờ tuổi, cả 2 trẻ này không được phân loại là có nguy cơ. Có 10 trẻ (6 trong giai đoạn 1 và 4 trong giai đoạn 2) không có triệu chứng lâm sàng, chẩn đoán dựa vào xét nghiệm bất thường). Trong số 25 ca có triệu chứng trong 72 giờ đầu sau sinh, 13 ca có yếu tố nguy cơ và 12 ca không có yếu tố nguy cơ. Triệu chứng theo dõi nhiễm trùng sơ sinh là thờ nhanh (13 ca), thờ rên (8 ca), thời gian phục hồi màu da kéo dài (2 ca), li bì (2 ca). Chỉ có 1 trường hợp cấy máu dương do Streptococcus nhóm B.

Ở giai đoạn 1 có 21 ca theo dõi nhiễm trùng sơ sinh, điều trị kháng sinh. Giai đoạn 2 áp dụng phác đồ NICE, có 15 ca theo dõi nhiễm trùng sơ sinh, điều trị kháng sinh, sau 36 giờ xét nghiệm lại, chỉ có 6 ca

có bằng chứng nhiễm trùng sơ sinh sớm, tiếp tục điều trị kháng sinh và 9 ca không có bằng chứng nhiễm trùng sơ sinh sớm, ngưng kháng sinh.

Bảng 2: Xét nghiệm cận lâm sàng và thời gian điều trị kháng sinh kinh nghiệm

Tầm soát trước sinh	Giai đoạn 1 (n=135)	Giai đoạn 2 (n=135)	P
Nhiễm trùng huyết cấy máu dương	1	0	0,48
Theo dõi nhiễm trùng sơ sinh	21	6	0,05
Thời gian điều trị kháng sinh (ngày)	5 (4-5)	3 (2-4)	0,04

Trong thời gian nghiên cứu không ghi nhận trường hợp nào tái nhập viện hay xuất hiện các biến chứng liên quan nhiễm trùng trong vòng 14 ngày sau khi ngưng điều trị kháng sinh.

IV. BÀN LUẬN

NTSSS hiện nay có giảm hơn trước đây. Tuy nhiên, các BS sơ sinh phải đối mặt với thách thức đánh giá, xử trí những trẻ khỏe, có yếu tố nguy cơ từ bà mẹ nhiễm Streptococcus nhóm B nhưng dự phòng kháng sinh không đủ. Dựa vào các yếu tố nguy cơ của mẹ dẫn đến một lượng lớn trẻ không nhiễm trùng phải dùng kháng sinh không cần thiết. Nghiên cứu gần đây cho thấy có đến 50% trẻ sơ sinh theo dõi nhiễm trùng huyết được điều trị kháng sinh, sau đó chỉ có một số ít có bằng chứng nhiễm trùng [4]. Tiếp xúc kháng sinh có thể gây đề kháng kháng sinh, và thay đổi vi khuẩn chí đường ruột.

Chính vì những quan ngại này, nên xem xét chiến lược tiếp cận an toàn hơn xử trí trẻ sơ sinh có nguy cơ.

Phác đồ NICE 2021, trẻ được khám lâm sàng, đánh giá tổng trạng, màu sắc da, phục hồi màu da, dấu hiệu hô hấp và xét nghiệm CTM, CRP, lúc 36 giờ, Nếu trẻ khỏe, kết quả xét nghiệm máu bình thường, cấy máu âm, sẽ ngưng kháng sinh trong vòng 36 giờ. Áp dụng phác đồ này chúng tôi nhận thấy giảm thời gian trẻ dùng kháng sinh. Chúng tôi chọn mốc tuần tuổi thai trên 34 tuần vì triệu chứng nhiễm trùng huyết tương đối giống nhau ở trẻ gần đủ tháng (35 – 36 tuần tuổi thai) và trẻ đủ tháng.

Một vấn đề cần được giải đáp là nhóm trẻ ngưng sử dụng kháng sinh có tăng nguy cơ bị biến chứng trở nặng sau xuất viện không. Ở cả hai giai đoạn, trẻ có nhiễm trùng sơ sinh nặng thường xuất hiện triệu chứng trong 6 giờ đầu sau sinh. Ở giai đoạn hai, không có bằng chứng trẻ nào diễn tiến nặng sau xuất viện.

Nghiên cứu có một số điểm hạn chế. Đây là nghiên cứu hồi cứu và tiền cứu, và chẩn đoán NTSSS qua mã hồ sơ điện tử. Do đó, một số ca nghi ngờ NTSSS có thể bị bỏ sót. Ngoài ra, có thể có một số trẻ sơ sinh nhập viện lại ở bệnh viện khác.

V. KẾT LUẬN

Xử trí trẻ sơ sinh khỏe có nguy cơ NTSSS theo phác đồ NICE giúp giảm sử dụng kháng sinh không cần thiết và giảm thời gian nằm viện. Không có tăng nguy cơ biến chứng nặng sau xuất viện. Trong tương lai, cần có nghiên cứu tiền cứu đa trung tâm với cỡ mẫu lớn hơn.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. **Cantey JB, Baird SD.** Ending the Culture of Culture-Negative Sepsis in the Neonatal ICU. *Pediatrics* 2017;140(4):e20170044. <https://doi.org/10.1542/peds.2017-0044>
2. **Puopolo KM, Benitz WE, Zaoutis TE et al.** Management of neonates born at ≥ 35 0/7 Weeks' gestation with suspected or proven early-onset bacterial sepsis. *Pediatrics* 2018;142(6):e20182894. <https://doi.org/10.1542/peds.2018-2894>
3. **Fjalstad JW, Stensvold HJ, Bergseng H et al.** Early-onset sepsis and antibiotic exposure in term infants: A nationwide population-based study in Norway. *Pediatr Infect Dis J* 2016;35(1):1-6. <https://doi.org/10.1097/inf.0000000000000906>
4. **National Institute for Health and Clinical Excellence.** Antibiotics for early-onset neonatal infection: antibiotics for the prevention and treatment of early-onset neonatal infection. (CG102). London: NICE; 2012. Available from: <http://guidance.nice.org.uk/CG149/Guidance/pdf/English> [last accessed 13 Sep 2013].