

CỘNG HÒA XÃ HỘI CHỦ NGHĨA VIỆT NAM
Độc lập – Tự do – Hạnh phúc

BIÊN BẢN ĐỒNG THUẬN BAN CÔ VÂN
Vai trò xét nghiệm Procalcitonin trong nhiễm trùng đường hô hấp dưới
Hà Nội, ngày 22 tháng 07 năm 2023

I. Danh sách các chuyên gia:

1. PGS. TS. Chu Thị Hạnh_Phó chủ tịch Hội Hô hấp Việt Nam, Chủ tịch Hội Hô hấp Hà Nội, Trưởng Khoa Hô hấp, Bệnh viện Đa khoa Tâm Anh – Chủ tọa
2. PGS.TS. Trần Văn Ngọc_Phó Chủ tịch Hội phổi Việt Nam, Chủ tịch Liên chi Hội Hô hấp TP. Hồ Chí Minh – Đồng Chủ tọa
3. PGS. TS. Đặng Quốc Tuấn – Phó chủ tịch Hội hồi sức Cấp cứu và Chống độc Việt Nam, Chủ tịch Hội Hồi sức cấp cứu Hà Nội và các tỉnh phía Bắc
4. PGS. TS. Vũ Văn Giáp – Tổng thư ký Hội Hô hấp Việt Nam, Phó Giám đốc bệnh viện Bạch Mai
5. PGS. TS. Nguyễn Minh Hiền – Trưởng khóa Hóa sinh, bệnh viện Thanh Nhàn
6. TS. Vũ Đình Phú – Trưởng khoa Hồi sức tích cực, Bệnh viện Nhiệt đới Trung ương
7. PGS. TS. Đỗ Quốc Huy – Phó Chủ tịch Hội Hồi sức Cấp cứu và Chống độc Việt Nam, Trưởng bộ môn Hồi sức cấp cứu, đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch
8. TS. Vũ Minh Điền – Phó trưởng khoa Nội tổng hợp, Bệnh viện Nhiệt đới Trung ương
9. BSCK2. Đặng Vũ Thông – Trưởng khoa Hô hấp, Bệnh viện Chợ Rẫy, ủy viên Ban chấp hành Hội Hô hấp Việt Nam
10. TS. Cao Thị Mỹ Thúy – Trưởng khoa Nội Hô hấp, bệnh viện đa khoa Trung ương Cần Thơ, Trưởng văn phòng đại diện Hội phổi Việt Nam tại Cần Thơ
11. Ths. Nguyễn Thanh Thủy_Thư kí Hội Hô hấp Việt Nam, Trung tâm Hô hấp, Bệnh viện Bạch Mai_ Thư ký

II. Nội dung chính

Nhiễm khuẩn đường hô hấp dưới là thuật ngữ rộng bao hàm viêm phế quản cấp, viêm phổi cộng đồng, viêm phổi bệnh viện, viêm phổi liên quan đến thở máy, đợt cấp của bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính và đợt cấp của giãn phế quản. Nhiễm khuẩn đường hô hấp dưới là vấn đề thường gặp trên lâm sàng và đang đối mặt với những thách thức trong chẩn đoán xác định, phân biệt giữa các căn nguyên gây bệnh và tình trạng để kháng kháng sinh gia tăng. Để giảm thiểu lạm dụng kháng sinh trong điều trị nhiễm khuẩn đường hô hấp dưới, nhiều giải pháp được đề xuất dựa vào lâm sàng, chẩn đoán hình ảnh và các dấu ấn sinh học huyết thanh đánh giá tình trạng nhiễm khuẩn.

Procalcitonin (PCT) là một trong những dấu ấn sinh học huyết thanh được sử dụng rộng rãi trong đánh giá nhiễm khuẩn. PCT là tiền hormone gồm 116 axit amin của calcitonin¹. PCT được chứng minh giúp phân biệt giữa nhiễm vi rút và nhiễm vi khuẩn². Khi có nhiễm khuẩn, gen CALC-1 gia tăng, kích hoạt các đại thực bào và tế bào đơn nhân trên khắp cơ thể, đặc biệt ở gan, phổi, ruột giải phóng một lượng lớn PCT vào hệ tuần hoàn trong vòng 4 giờ³. PCT tăng đạt đỉnh trong vòng 12 – 24h^{2,4}. Ngoài ra, cytokine điển hình liên quan đến nhiễm trùng do vi khuẩn bao gồm yếu tố hoại tử khối u (TNF α) và interleukin 6 cũng làm tăng cường giải phóng PCT, trong khi trường hợp nhiễm vi rút là interferon úc chế giải phóng PCT^{2,5}. Do vậy, nồng độ PCT huyết thanh có xu hướng cao hơn khi nhiễm vi khuẩn so với nhiễm vi rút. Nghiên cứu của Cuquemelle và cộng sự (2011) thấy rằng nồng độ PCT máu tăng cao hơn nhiều ở nhóm bệnh nhân viêm phổi đồng nhiễm vi khuẩn so với nhóm viêm phổi chỉ do vi rút, độ nhạy 91%, độ đặc hiệu 68%, giá trị âm tính giả 91%⁶. Nghiên cứu tương đồng với một báo cáo dữ liệu tổng hợp từ các nghiên cứu trong đợt dịch H1N1, SARS, MERS và đại dịch Covid -19 cho thấy nồng độ PCT máu thấp ở nhóm bệnh nhân nhiễm đơn thuần vi rút và ở nhóm đồng nhiễm thêm vi khuẩn có nồng độ PCT máu tăng cao^{7,8,9}. PCT có giá trị hỗ trợ quyết định điều trị kháng sinh ở nhóm bệnh nhân này.

Lưu ý không phải tất cả các bệnh nhiễm trùng do vi khuẩn đều làm tăng nồng độ procalcitonin máu hoặc tăng ở cùng một mức độ. Các vi khuẩn điển hình như

Streptococcus pneumoniae hoặc *Haemophilus influenzae* có xu hướng làm tăng procalcitonin nhiều hơn so với vi khuẩn không điển hình¹⁰. Một số loại nấm như *Pneumocystis jirovecii*, *Candida*¹¹ và ký sinh trùng như bệnh sốt rét¹², cũng đã được báo cáo là gây tăng procalcitonin. Các nguyên nhân không nhiễm trùng gây viêm hệ thống như sốc, chấn thương, phẫu thuật, bong và bệnh thận mạn tính cũng có thể gây tăng sản xuất procalcitonin nhưng ít tương quan chặt chẽ với việc tạo ra procalcitonin hơn so với nhiễm khuẩn¹³.

Nhiều nghiên cứu cũng như hướng dẫn của B.R.A.H.M.S PCT đã đưa ra ngưỡng giá trị PCT tối ưu, với giá trị $< 0,1 \mu\text{g/L}$ cho thấy không có nhiễm vi khuẩn, từ $0,1$ đến $< 0,25 \mu\text{g/L}$ ít có khả năng chỉ ra nhiễm vi khuẩn, từ $0,25$ đến $< 0,5 \mu\text{g/L}$ cho thấy khả năng nhiễm vi khuẩn và $\geq 0,5 \mu\text{g/L}$ có khả năng cao chỉ ra nhiễm vi khuẩn¹⁴. PCT không chỉ hỗ trợ chẩn đoán đánh giá nhiễm khuẩn, mà có vai trò trong theo dõi điều trị và xét nghiệm kháng sinh. Đối với các trường hợp nhiễm khuẩn đường hô hấp dưới điều trị kháng sinh đến $5 - 7$ ngày, nếu nồng độ PCT máu không giảm hoặc tăng lên đồng nghĩa với điều trị thất bại và cần xem xét thêm chẩn đoán cũng như thay đổi phác đồ điều trị, còn nếu tại thời điểm này lâm sàng ổn định và nồng độ PCT máu giảm thấp có nghĩa điều trị thành công và nên ngừng kháng sinh. Nghiên cứu của de Jong E và cộng sự (2016) trên nhóm bệnh nhân sử dụng hướng dẫn ngừng kháng sinh khi nồng độ PCT máu giảm $\geq 80\%$ giá trị đỉnh hoặc giảm dưới $0,5 \text{ ng/ml}$, kết quả thấy rằng giảm được $2,69$ lần số liều kháng sinh hàng ngày và giảm $1,22$ lần thời gian điều trị so với nhóm tuân theo hướng dẫn điều trị kháng sinh địa phương¹⁵. Nghiên cứu của Jane và cộng sự (2019) phân tích mô hình kinh tế y tế về tác động lên chi phí của việc quản lý kháng sinh theo hướng dẫn PCT so với chăm sóc thông thường ở bệnh nhân nhập viện nghi nhiễm trùng huyết hoặc nghi nhiễm trùng đường hô hấp dưới ở Hoa Kỳ. Kết quả cho thấy điều trị theo hướng dẫn dựa vào procalcitonin làm giảm $4,91$ lần số ngày dùng kháng sinh, giảm thời gian nằm viện thường quy, giảm thời gian thở máy và giảm tổng chi phí điều trị đến 26% ở nhóm bệnh nhân nhiễm trùng huyết và $17,7\%$ ở nhóm bệnh nhân nhiễm trùng đường hô hấp dưới (tổng chi phí giảm lần lượt là $-11.311 \text{ USD/bệnh nhân}$ và $-2.867 \text{ USD/bệnh nhân}$)¹⁶.

Procalcitonin trong viêm phổi cộng đồng

Theo hướng dẫn của ATS/IDSA năm 2019 về chẩn đoán và điều trị viêm phổi cộng đồng, điều trị kháng sinh theo kinh nghiệm nên được bắt đầu ở người lớn nghi mắc viêm phổi cộng đồng dựa vào lâm sàng và hình ảnh X-quang phổi bất kể nồng độ PCT huyết thanh ban đầu là bao nhiêu. Thời gian sử dụng kháng sinh nên dựa vào đánh giá ổn định lâm sàng và không ít hơn 5 ngày. Theo dõi nồng độ PCT có ích trong trường hợp thời gian nằm viện vì viêm phổi cộng đồng vượt quá thời gian thường quy từ 5 – 7 ngày¹⁷. Năm 2022, các chuyên gia Nhật Bản đã công bố một bản đồng thuận về hướng dẫn sử dụng Procalcitonin trong điều trị kháng sinh. Đối với nhiễm khuẩn đường hô hấp điều trị ngoài ICU, khi lâm sàng nhiễm khuẩn rõ hoặc lâm sàng không rõ nhiễm khuẩn nhưng PCT ≥ 0,25 ng/ml nên bắt đầu sử dụng kháng sinh theo kinh nghiệm. PCT nên được làm lại vào các thời điểm sau 1 ngày (đo chính xác nồng độ đỉnh), sau 3 - 4 ngày, sau 5 – 7 ngày sau khi nhập viện trong theo dõi điều trị. Nếu vào ngày thứ 5 – 7, PCT < 0,25 ng/ml hoặc giảm 80% thì xem xét ngừng kháng sinh¹⁸. Các chuyên gia cũng đồng thuận hướng dẫn sử dụng PCT trong điều trị kháng sinh không áp dụng được trong viêm phổi hít, viêm phổi do Pseudomonas aeruginosa, Staphylococcus aureus và Legionella, áp xe phổi, viêm mủ màng phổi vì điều trị kháng sinh ngắn hạn ở nhóm bệnh này có thể dẫn đến tái phát viêm phổi^{19,20}. Hướng dẫn của ERS/ESICM/ESCMID/ALAT về quản lý viêm phổi cộng đồng mức độ nặng năm 2023 khuyến cáo sử dụng PCT để giảm thời gian sử dụng kháng sinh cùng với đánh giá lâm sàng. PCT không hữu ích đối với các trường hợp lâm sàng đã đạt ổn định trong thời gian điều trị kháng sinh từ 5 – 7 ngày²¹. Theo tài liệu hướng dẫn về Procalcitonin của AACC năm 2023, các điểm chính gồm đối với bệnh nhân nhập viện ICU nên sử dụng PCT để giảm thời gian dùng kháng sinh. Dữ liệu không hỗ trợ việc sử dụng PCT để hướng dẫn bắt đầu dùng kháng sinh ở những bệnh nhân này²².

Procalcitonin trong viêm phổi bệnh viện/ viêm phổi liên quan thở máy

Hướng dẫn của UNMC (University of Nebraska Medical Center) năm 2021 về điều trị kháng sinh trong viêm phổi bệnh viện khuyến cáo không nên chỉ dựa

vào PCT để quyết định điều trị kháng sinh, kết quả nồng độ PCT máu nên được đặt vào bối cảnh lâm sàng của từng trường hợp bệnh nhân cụ thể về khả năng nhiễm khuẩn, mức độ nặng của bệnh và định lượng PCT máu có thể được sử dụng để rút ngắn thời gian điều trị dưới 7 ngày một cách an toàn²³. Trong hướng dẫn của UNMC 2021 đề cập đến giá trị nồng độ PCT máu ban đầu trong nhiễm khuẩn đường hô hấp dưới. Nếu PCT từ 0,25 ng/ml trở lên khuyến khích sử dụng kháng sinh và làm lại định lượng PCT máu mỗi 2 – 3 ngày để xem xét ngừng kháng sinh sớm. Nếu PCT < 0,25 ng/ml không khuyến khích sử dụng kháng sinh, xem xét chẩn đoán khác, xét nghiệm lại định lượng PCT máu trong vòng 6 – 12h khi lâm sàng không cải thiện với việc không sử dụng kháng sinh. Với giá trị nồng độ PCT máu theo dõi, nếu PCT từ 0,25 ng/ml thì không khuyến khích ngừng kháng sinh và cần đánh giá lại chẩn đoán lâm sàng cũng như phác đồ kháng sinh. Nếu PCT < 0,25 ng/ml hoặc giảm > 80% so với giá trị ban đầu thì khuyến khích ngừng kháng sinh sau khi đã xem xét đánh giá lâm sàng²³. Hướng dẫn sử dụng Procalcitonin trong điều trị kháng sinh của Ấn Độ năm 2022 cũng đồng thuận PCT đơn thuần ít hữu ích trong chẩn đoán hoặc tiên lượng kết quả viêm phổi bệnh viện và viêm phổi liên quan đến thở máy. PCT có thể được sử dụng để hỗ trợ các thông số lâm sàng cho việc ra quyết định điều trị. Định lượng PCT máu lặp lại sau mỗi 48h để xem xét giảm bậc kháng sinh. Nồng độ procalcitonin máu < 0,5 ng/mL hoặc giảm 80% so với ban đầu cùng với các tiêu chí lâm sàng nên được sử dụng để giảm bậc điều trị²⁴.

Procalcitonin trong đợt cấp bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính

PCT được dùng để phân biệt giữa đợt cấp COPD do nhiễm vi rút với nhiễm vi khuẩn để tránh sử dụng kháng sinh quá mức trong một số trường hợp. Ở bệnh nhân đợt cấp COPD nhập viện nên chỉ định định lượng PCT máu²⁶⁻³⁰. Việc sử dụng kháng sinh theo kinh nghiệm nên bắt đầu sớm ở bệnh nhân đợt cấp COPD nặng nghi do nhiễm khuẩn và PCT có vai trò trong việc xem xét ngừng kháng sinh hơn là bắt đầu điều trị kháng sinh.

III. Phần báo cáo và thảo luận của Ban cố vấn:

1. Tóm tắt báo cáo của PGS. TS. Vũ Văn Giáp về thực trạng và thách thức trong quản lý viêm phổi ở bệnh nhân nội viện: Viêm phổi là bệnh lý nhiễm khuẩn đường hô hấp dưới thường gặp, bao gồm viêm phổi mắc phải cộng đồng (ngoại trú và nội trú), viêm phổi bệnh viện (nội trú), viêm phổi liên quan đến thở máy (nội trú). Viêm phổi đã và đang làm tăng chi phí điều trị và tăng gánh nặng cho hệ thống y tế và cho người bệnh. Trong thời gian gần đây, các nghiên cứu về dữ liệu vi sinh gây viêm phổi bệnh viện, viêm phổi thở máy thấy gia tăng các chủng vi khuẩn kháng thuốc, nhất là vi khuẩn Gram âm. Tỷ lệ vi khuẩn đề kháng sinh ngày càng tăng cao cùng với chẩn đoán không kịp thời và lựa chọn liệu pháp kháng sinh ban đầu không phù hợp cũng góp phần làm tăng tỷ lệ tử vong. Với viêm phổi, thách thức nhất với bác sĩ lâm sàng là phân tầng nguy cơ viêm phổi mắc phải cộng đồng. Các dấu ấn sinh học như PCT và CRP đã và đang được sử dụng rộng rãi, tuy nhiên cần áp dụng đúng các hướng dẫn hiện nay về sử dụng PCT. Theo IDSA/ATS khuyến cáo ở những người có triệu chứng lâm sàng nghi ngờ và khẳng định được viêm phổi bằng X-quang thì nên tiến hành điều trị kháng sinh theo kinh nghiệm bắt kê kết quả Procalcitonin như thế nào (khuyến cáo mạnh, mức độ chứng cứ vừa phải). Theo dõi nồng độ PCT máu có ích cho những nơi mà thời gian nằm viện vì viêm phổi vượt quá thực hành thường qui (5-7 ngày). Đối với bệnh nhân nghi ngờ viêm phổi bệnh viện/ viêm phổi liên quan đến thở máy, khuyến cáo quyết định bằng lâm sàng, hơn là sự phối hợp của PCT và đánh giá lâm sàng để bắt đầu kháng sinh (khuyến cáo mạnh, chất lượng chứng cứ trung bình). Hướng dẫn quốc gia cho viêm phổi bệnh viện/viêm phổi liên quan đến thở máy khuyến cáo quyết định ngừng kháng sinh dựa vào đáp ứng lâm sàng và kết quả xét nghiệm PCT. Nồng độ PCT máu được khuyến cáo để xem xét ngừng kháng sinh là 0.25-0.5 ng/ml. Hỗ trợ PCT đối với việc ra quyết định về kháng sinh trong hỗ trợ chẩn đoán gồm định hướng lựa chọn xét nghiệm thích hợp (thăm dò xâm lấn), kết hợp với các thăm dò chẩn đoán hình ảnh, chỉ định các xét nghiệm vi khuẩn và vi rút phù hợp, đồng thời trong hỗ trợ điều trị gồm quyết

định bắt đầu sử dụng kháng sinh, hướng dẫn thời gian điều trị, lên thang hoặc xuống thang kháng sinh.

2. Chỉ định xét nghiệm định lượng nồng độ Procalcitonin máu cho đối tượng nào?

- **PGS. TS. Trần Văn Ngọc:** Các bệnh nhân nhập viện vì viêm phổi cộng đồng, viêm phổi bệnh viện mức độ nặng nên được chỉ định xét nghiệm PCT huyết thanh để phân biệt giữa nhiễm vi rút và nhiễm vi khuẩn. Xét nghiệm PCT cũng nên được chỉ định để phân biệt giữa nhiễm khuẩn đường hô hấp dưới với các trường hợp tổn thương phổi khác như bệnh phổi kẽ tiến triển, IPF,.. giúp cung cấp quyết định điều trị kháng sinh. Bệnh nhân viêm phổi điều trị ngoại trú không cần thiết làm PCT.

- **PGS. TS. Chu Thị Hạnh:** xét nghiệm PCT huyết thanh nên được chỉ định ở các bệnh nhân có triệu chứng lâm sàng không rõ ràng nhiễm khuẩn để chẩn đoán phân biệt giữa nhiễm vi khuẩn và nhiễm vi rút. Đối với bệnh nhân viêm phổi nặng điều trị ngoài ICU và bệnh nhân viêm phổi nặng điều trị ICU, xét nghiệm PCT huyết thanh giúp xuống thang điều trị kháng sinh. Đối với bệnh nhân đợt cấp COPD, xét nghiệm PCT huyết thanh cũng giúp phân biệt căn nguyên vi rút, nấm và vi khuẩn. Xét nghiệm PCT huyết cũng nên được chỉ định ở bệnh nhân sử dụng kháng sinh quá ngày mà chưa đạt ổn định lâm sàng với phác đồ thông thường.

- **BSCK2. Đặng Vũ Thông:** bổ sung thêm giá trị của xét nghiệm PCT huyết thanh phân biệt với viêm phổi trong trường hợp bệnh nhân có triệu chứng giống viêm phổi như bệnh nhân mắc bệnh hệ thống đợt tiến triển có chỉ định điều trị thuốc úc chế miễn dịch, trong trường hợp sốt do dùng kháng sinh.

- **TS. Cao Thị Mỹ Thúy:** Theo thông tư 50/2017/TT-BYTTH, định lượng Procalcitonin máu được chỉ định chẩn đoán và theo dõi tình trạng nhiễm trùng nặng khi có một trong những dấu hiệu điểm suy đa tạng (SOFA) > 2; nghi ngờ có ổ nhiễm trùng và có 2 trong 3 tiêu chuẩn: nhịp thở > 22 lần/phút; huyết áp tâm thu < 100 mmHg; glassgow < 13 điểm. Trong thực hành lâm sàng, định lượng Procalcitonin máu còn nên được chỉ định trong trường hợp phân biệt nhiễm vi khuẩn với nhiễm vi rút, với tổn thương phổi do suy tim,... Điều trị kháng sinh ở

bệnh nhân đợt cấp COPD theo các khuyến cáo chỉ dựa vào lâm sàng. Theo khuyến cáo chẩn đoán và điều trị viêm phổi bệnh viện/viêm phổi liên quan đến thở máy của Hội Hô hấp Việt Nam và Hội Hồi sức cấp cứu và chống độc Việt Nam đã đưa ra ngừng kháng sinh dựa vào đáp ứng lâm sàng và kết quả xét nghiệm Procalcitonin (nồng độ Procalcitonin xem xét ngừng kháng sinh là 0,25 – 0,5 ng/l). Cần có đồng thuận của các chuyên gia dưới dạng lược đồ để giúp cho các bác sĩ áp dụng trong thực hành lâm sàng.

- **PGS. TS. Đặng Quốc Tuân:** Đối tượng bệnh nhân viêm phổi bệnh viện/viêm phổi liên quan đến thở máy đã có khuyến cáo rõ về xét nghiệm Procalcitonin với vai trò phân biệt giữa nhiễm vi khuẩn và nhiễm vi rút, đồng thời không được dùng như một tiêu chuẩn chẩn đoán xác định, nhưng có giá trị trong theo dõi đáp ứng điều trị và để quyết định ngừng kháng sinh. Đối với bệnh nhân viêm phổi cộng đồng nhẹ, các nghiên cứu chỉ ra PCT không có ý nghĩa quyết định khi dùng kháng sinh. Xét nghiệm nồng độ PCT nên chỉ định ở bệnh nhân viêm phổi nhập viện.
- **TS. Vũ Đình Phú:** Đồng ý với chỉ định định lượng Procalcitonin máu trong các trường hợp đã được nêu. Bên cạnh việc giúp chẩn đoán phân biệt, tiên lượng bệnh nhân, định lượng PCT máu ban đầu trước điều trị còn giúp có dữ liệu so sánh với giá trị PCT trong quá trình theo dõi và đánh giá điều trị, từ đó có quyết định giảm thời gian sử dụng kháng sinh hoặc ngừng sử dụng kháng sinh.
- **PGS. TS. Trần Văn Ngọc:** Cần nêu rõ tránh hiểu sai như trường hợp lâm sàng nhiễm khuẩn rõ, nhưng nồng độ PCT máu thấp thì lại không cho dùng kháng sinh, hoặc trường hợp bệnh nhân đã điều trị kháng sinh từ trước thì có thể nồng độ PCT máu sẽ thấp lúc nhập viện dẫn đến không sử dụng kháng sinh.
- **PGS. TS. Đỗ Quốc Huy:** Bệnh nhân nhiễm khuẩn nặng nên chỉ định xét nghiệm định lượng nồng độ PCT máu. Bệnh nhân nhiễm khuẩn không nặng thì ko nên chỉ định xét nghiệm này. Việc chỉ dùng qSOFA để đánh giá nhiễm trùng nặng là không đặc hiệu. Đề nghị bệnh nhân nhiễm khuẩn đường hô hấp dưới nhập viện là đối tượng có chỉ định định lượng nồng độ PCT máu.

- **Ban cố vấn nhất trí đồng thuận:** *xét nghiệm định lượng nồng độ Procalcitonin máu được chỉ định cho bệnh nhân nhiễm khuẩn đường hô hấp dưới nhập viện.*

3. Thời điểm xét nghiệm định lượng procalcitonin máu?

- **PGS. TS. Đặng Quốc Tuân:** Theo như báo cáo thì nồng độ PCT máu tăng đạt đỉnh ở thời điểm 12h – 24h khi nhiễm khuẩn, do vậy nên làm xét nghiệm nồng độ PCT máu ở ngày thứ nhất sau khi dùng kháng sinh. Nồng độ PCT máu ở bệnh nhân nặng vào ngày thứ 3 có ý nghĩa tiên lượng tử vong, vào ngày thứ 7 có ý nghĩa xem xét dừng kháng sinh. Không dùng đơn thuần giá trị nồng độ PCT máu để quyết định sử dụng hay ngừng kháng sinh. Xét nghiệm định lượng PCT máu hàng ngày cũng không có ý nghĩa. Đề xuất thời gian định lượng PCT máu vào ngày thứ nhất sau dùng kháng sinh, ngày thứ 3 và ngày thứ 7 điều trị kháng sinh.
- **PGS. TS. Chu Thị Hạnh:** Thực tế lâm sàng nhiều bệnh nhân có triệu chứng nhiễm khuẩn 2 – 3 ngày mới đến khám, lúc đó nồng độ PCT máu đã đạt đỉnh rồi, nên đề xuất là xét nghiệm nồng độ PCT máu trong vòng 24h nhập viện và trước điều trị kháng sinh.
- **PGS. TS. Nguyễn Minh Hiền:** xét nghiệm nồng độ PCT máu là xét nghiệm đánh giá nhiễm trùng không đặc hiệu giống như các biomarker viêm khác, nên việc quyết định chỉ định xét nghiệm lúc nào là do bác sĩ lâm sàng đánh giá cụ thể trên mỗi bệnh nhân, không nên ràng buộc về số lần, thời điểm xét nghiệm.
- **PGS. TS. Đỗ Quốc Huy:** xét nghiệm nồng độ PCT máu nên làm tại thời điểm lúc nhập viện, sau 48- 72h và sau 5 ngày để xem xét đánh giá giảm bớt/ dừng kháng sinh.
- **TS. Vũ Minh Điền:** Tại hội nghị đồng thuận châu Á Thái Bình Dương và theo hướng dẫn của Nhật bản về PCT đã chỉ ra PCT chỉ là công cụ hỗ trợ lâm sàng. PCT có vai trò giúp chẩn đoán phân biệt trong nhiều trường hợp và là một yếu tố tiên lượng bệnh. Đối với bệnh nhân có nhiễm trùng nặng ở 3 thời điểm xét nghiệm định lượng PCT máu ngày 1 để hỗ trợ chẩn đoán, ngày 3 để tiên lượng, ngày 5 - 7 để quyết định ngừng kháng sinh. Nên xây dựng lược đồ để sử dụng trên lâm sàng.

- **PGS. TS. Trần Văn Ngọc:** Nhất trí phải theo dõi động học của nồng độ PCT máu để theo dõi lâm sàng xem xét xuống thang điều trị tại thời điểm trong vòng 24h, ngày thứ 3, ngày thứ 7 điều trị.
- **Ban cố vấn đồng thuận nên chỉ định xét nghiệm định lượng Procalcitonin máu trong 24h đầu nhập viện, vào ngày thứ 3, vào ngày thứ 5 – 7 điều trị kháng sinh.** Đối với bệnh nhân nhiễm khuẩn phức tạp, bệnh đồng mắc, .. có thể chỉ định tần suất nhiều hơn theo cụ thể bệnh nhân.

4. Nguồn giá trị nồng độ Procalcitonin máu sử dụng trong lâm sàng?

- **PGS. TS. Chu Thị Hạnh:** cần có nguồn nồng độ PCT máu cụ thể sử dụng trong lâm sàng, tuy nhiên, không chỉ dựa đơn độc vào giá trị này mà cần kết hợp lâm sàng và X-quang ngực khi đưa ra quyết định thay đổi điều trị.
- **PGS. TS. Nguyễn Minh Hiền:** Giá trị nồng độ PCT máu bị ảnh hưởng phụ thuộc vào nhiều yếu tố như loại máy xét nghiệm, bệnh nhân mang thai, bệnh nhân suy gan, suy thận, ... Do vậy nên sử dụng nguồn nồng độ PCT máu giảm 80% so với giá trị ban đầu để xem xét ngừng kháng sinh hơn là đưa ra một giá trị tuyệt đối.
- **PGS. TS. Đỗ Quốc Huy:** Nguồn nồng độ PCT máu trong nhiều tài liệu là khác nhau nên khó đưa ra giá trị nhất định.
- **TS. Vũ Minh Điền:** Nguồn cut-off nồng độ PCT máu nên dựa vào biến động của giá trị PCT trên mỗi bệnh nhân.
- **PGS. TS. Trần Văn Ngọc:** Nguồn giá trị nồng độ PCT máu hiện tại có nhiều hướng dẫn, nên cần dựa vào lâm sàng ở bệnh nhân cụ thể để xem xét quyết định. Trường hợp nhiễm *Pseudomonas*, nhiễm đa vi khuẩn sẽ khó khăn nếu chỉ đơn thuần dựa vào giá trị nồng độ PCT máu để ngừng kháng sinh.
- **PGS. TS. Đặng Quốc Tuấn:** Nếu chỉ dựa vào giá trị nồng độ PCT máu giảm 80% so với ban đầu để xem xét ngừng kháng sinh thì đối với các trường hợp nhiễm khuẩn nặng PCT 100 ng/ml, khi giảm 80% còn 20ng/ml thì không thể dừng kháng sinh ở các bệnh nhân này. Do vậy nên có giá trị tuyệt đối là nồng độ PCT máu dưới 0,25 ng/ml thì xem xét ngừng kháng sinh.

- **TS. Vũ Đình Phú:** Nhất trí đưa giá trị PCT < 0,25 ng/ml để xem xét ngừng kháng sinh hơn là ngưỡng < 0,5 ng/ml.
- **Ban cố vấn đồng thuận xem xét ngừng hoặc xuống thang kháng sinh khi ngưỡng nồng độ PCT máu < 0,25 ng/ml hoặc giá trị nồng độ PCT máu giảm 80% so với ban đầu và cần đánh giá phối hợp với đáp ứng lâm sàng.**

5. Khó khăn sử dụng Procalcitonin trong thực hành lâm sàng?

- **TS. Cao Thị Mỹ Thúy:** Thông tư 50/2017/TT-BYTTH, bảo hiểm y tế chỉ trả định lượng Procalcitonin máu trong trường hợp chẩn đoán và theo dõi tình trạng nhiễm trùng nặng khi có một trong những dấu hiệu điểm suy đa tạng (SOFA) > 2; nghi ngờ có ổ nhiễm trùng và có 2 trong 3 tiêu chuẩn: nhịp thở > 22 lần/phút; huyết áp tâm thu < 100 mmHg; glassgow < 13 điểm. Trong khi còn nhiều trường hợp cần được chỉ định như phân tích thảo luận ở trên mà không được thanh toán theo bảo hiểm y tế, đây là một rào cản trong thực hành lâm sàng.
- **PGS. TS. Đỗ Quốc Huy:** khó khăn khi sử dụng Procalcitonin trong thực hành lâm sàng là chi phí xét nghiệm PCT vẫn còn cao và điều kiện thanh toán của bảo hiểm y tế chưa bao phủ được nhiều trường hợp cần chỉ định.
- **PGS. TS. Chu Thị Hạnh:** qua thảo luận ở trên có thể thấy xét nghiệm nồng độ PCT máu có lợi ích cho bệnh nhân nhiễm khuẩn nhập viện. Xét về khía cạnh kinh tế y tế, khi sử dụng định lượng PCT máu với chỉ định phù hợp mà giảm được thời gian điều trị kháng sinh, thời gian nằm viện, giảm tỷ lệ kháng sinh thì chi phí cho xét nghiệm này không đáng kể so với chi phí của đợt điều trị và lợi ích mang lại. Giải pháp là cần có hướng dẫn rõ ràng việc chỉ định định lượng Procalcitonin máu sử dụng trong thực hành lâm sàng.
- **PGS. TS. Trần Văn Ngọc:** nên đề xuất sự tham gia của thành viên bên bảo hiểm y tế tại các buổi họp chuyên môn để hiểu được ý nghĩa của xét nghiệm, lợi ích đối với bệnh nhân, đối với việc giảm tình trạng đề kháng sinh còn cao hơn chi phí xét nghiệm.

IV. Phần biểu quyết và kết luận

Ban có vấn sau khi thảo luận đã đưa ra đồng thuận về các nội dung như sau:

- Định lượng nồng độ Procalcitonin máu nên được chỉ định ở bệnh nhân nghi nhiễm khuẩn đường hô hấp dưới nhập viện.
- Định lượng Procalcitonin máu nên được thực hiện trong 24h đầu nhập viện, vào ngày thứ 3 và vào ngày thứ 5 – 7 điều trị kháng sinh. Tần suất định lượng Procalcitonin thay đổi phụ thuộc vào đánh giá lâm sàng trên bệnh nhân cụ thể.
- Xem xét ngừng hoặc xuống thang kháng sinh khi ngưỡng nồng độ PCT máu < 0,25 ng/ml hoặc giá trị nồng độ PCT máu giảm 80% so với ban đầu và cần đánh giá phối hợp với đáp ứng lâm sàng.

Thư ký



Nguyễn Thanh Thủy

Ban chủ tọa



PGS.TS. Chu Thị Hạnh

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Prucha M., Bellinger G., Zazula R. Sepsis biomarkers. *Clin. Chim. Acta.* 2015;440:97–103. doi: 10.1016/j.cca.2014.11.012.
2. Gilbert DN. Procalcitonin as a biomarker in respiratory tract infection. *Clin Infect Dis* 2011; 52(suppl 4):S346–50.
3. Moya F., Nieto A., R-Candela J.L. Calcitonin biosynthesis: Evidence for a precursor. *Eur. J. Biochem.* 1975;55:407–413. doi: 10.1111/j.1432-1033.1975.tb02176.
4. Müller B, White JC, Nylén ES, Snider RH, Becker KL, Habener JF. Ubiquitous expression of the calcitonin-i gene in multiple tissues in response to sepsis. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:396–404.
5. Linscheid P, Seboek D, Nylen ES, et al. In vitro and in vivo calcitonin I gene expression in parenchymal cells: a novel product of human adipose tissue. *Endocrinology* 2003; 144:5578–84.
6. Cuquemelle E, Soulis F, Villers D, Roche-Campo F, Ara Somohano C, Fartoukh M, Kouatchet A, Mourvillier B, Dellamonica J, Picard W, Schmidt M, Boulain T, Brun-Buisson C, A/H1N1 REVA-SRLF Study Group: Can procalcitonin help identify associated bacterial infection in patients with severe influenza pneumonia? A multicentre study. *Intensive Care Med* 2011, 37: 796-800. 10.1007/s00134-011-2189-1.
7. Chua, A. P., and K. H. Lee. 2004. Procalcitonin in severe acute respiratory syndrome (SARS). *J. Infect.* 48:303-306.
8. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *NEJM* 28 Feb 2020, DOI: 10.1056/NEJMoa2002032.
9. Lippi G, Plebani M. Laboratory abnormalities in patients with COVID-2019 infection. *Clin Chem Lab Med* 2020;58:1131–4.
10. Stockmann C, Ampofo K, Killpack J, et al. Procalcitonin Accurately Identifies Hospitalized Children With Low Risk of Bacterial Community-Acquired Pneumonia. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2018; 7:46.
11. Raineri SM, Cortegiani A, Vitale F, et al. Procalcitonin for the diagnosis of invasive candidiasis: what is the evidence? *J Intensive Care* 2017; 5:58.
12. Bruneel F, Tubach F, Mira JP, et al. Imported falciparum malaria in adults: host- and parasite related factors associated with severity. The French prospective multicenter PALUREA cohort study. *Intensive Care Med* 2016; 42:1588.

13. Gilbert DN. Role of Procalcitonin in the Management of Infected Patients in the Intensive Care Unit. *Infect Dis Clin North Am* 2017; 31:435.
14. Schuetz P, Briel M, Christ-Crain M, Stolz D, Bouadma L, Wolff M, et al. Procalcitonin to guide initiation and duration of antibiotic treatment in acute respiratory infections: an individual patient data meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2012;55:651–62.
15. de Jong E, van Oers JA, Beishuizen A et al. Efficacy and safety of procalcitonin guidance in reducing the duration of antibiotic treatment in critically ill patients: a randomised, controlled, open-label trial. *Lancet Infect Dis*. 2016; 16: 819-827.
16. Mewes J.C. et al. The cost impact of PCT-guided antibiotic stewardship versus usual care for hospitalised patients with suspected sepsis or lower respiratory tract infections in the US: A health economic model analysis. *PLoS One* 2019;14 (4),e0214222.
17. ATS/IDSA (2019). Diagnosis and Treatment of Adults with Community-acquired Pneumonia. An Official Clinical Practice Guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America.
18. Akihiro Ito, Nobuaki Shime, Seitaro Fujishima, Shigeki Fujitani, Kosaku Komiya, Philipp Schuetz. An algorithm for PCT-guided antimicrobial therapy: a consensus statement by Japanese experts. *Clin Chem Lab Med* 2023; 61(3): 407–411.
19. Sun HY, Fujitani S, Quintiliani R, Yu VL. Pneumonia due to *Pseudomonas aeruginosa*: part II: antimicrobial resistance, pharmacodynamic concepts, and antibiotic therapy. *Chest* 2011; 139:1172–85.
20. Aliberti S, Giuliani F, Ramirez J, Blasi F, DURATION Study Group. How to choose the duration of antibiotic therapy in patients with pneumonia. *Curr Opin Infect Dis* 2015;28:177–84
21. ERS/ESICM/ESCMID/ALAT guidelines for the management of severe community-acquired pneumonia. *Intensive Care Med*, 2023 Jun;49(6):615-632. doi: 10.1007/s00134-023-07033-8
22. Chambliss AB, Patel K, Colón-Franco JM, Hayden J, Katz SE, Minejima E, Woodworth A. AACC guidance document on the clinical use of procalcitonin. *J Appl Lab Med* 2023;8:598–634.
23. University of Nebraska Medical Center (2021). Antibiotic Protocol for Empiric Therapy of Nosocomial Pneumonia: Hospital-Acquired Pneumonia (HAP) and Ventilator-Associated Pneumonia (VAP).

24. Khilnani GC, Tiwari P, Zirpe KG, Chaudhary D, Govil D, Dixit S, et al. Guidelines for the Use of Procalcitonin for Rational Use of Antibiotics. Indian J Crit Care Med 2022;26(S2):S77–S94.
25. Mathioudakis AG, Chatzimavridou-Grigoriadou V, Corlateanu A, Vestbo J. Procalcitonin to guide antibiotic administration in COPD exacerbations: a meta-analysis. Eur Respir Rev 2017; 26.
26. Stolz D, Christ-Crain M, Bingisser R, et al. Antibiotic treatment of exacerbations of COPD: a randomized, controlled trial comparing procalcitonin-guidance with standard therapy. Chest 2007; 131:9.
27. Kristoffersen KB, Søgaard OS, Wejse C, et al. Antibiotic treatment interruption of suspected lower respiratory tract infections based on a single procalcitonin measurement at hospital admission--a randomized trial. Clin Microbiol Infect 2009; 15:481.
28. Corti C, Fally M, Fabricius-Bjerre A, et al. Point-of-care procalcitonin test to reduce antibiotic exposure in patients hospitalized with acute exacerbation of COPD. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis 2016; 11:1381.
29. Verduri A, Luppi F, D'Amico R, et al. Antibiotic treatment of severe exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease with procalcitonin: a randomized noninferiority trial. PloS One 2015; 10:e0118241.
30. Bremmer DN, DiSilvio BE, Hammer C, et al. Impact of Procalcitonin Guidance on Management of Adults Hospitalized with Chronic Obstructive Pulmonary Disease Exacerbations. J Gen Intern Med 2018; 33:692.