PHỤ LỤC 5a. QUY TRÌNH PHÁT HIỆN, GHI NHẬN, XỬ TRÍ VÀ BÁO CÁO BIẾN CỐ BẤT LỢI TẠI BỆNH VIỆN TUYẾN TỈNH

1. MỤC ĐÍCH

Hướng dẫn thực hiện chuẩn về về việc phát hiện, ghi nhân, xử trí và báo cáo biến cố bất lợi và thay đổi thuốc điều trị trong khuôn khổ nghiên cứu bedaquilin, phần Cảnh giác dược.

2. ĐƠN VỊ THỰC HIỆN

3 bệnh viện tuyến tỉnh trong khuôn khổ nghiên cứu: Bệnh viện Phạm Ngọc Thạch, Bệnh viện Phổi Hà Nội và Bệnh viện Lao và Bệnh phổi Cần Thơ.

3. NGƯỜI THỰC HIỆN

- Bác sĩ, điều dưỡng tại khoa lao kháng thuốc của bệnh viện tuyến tỉnh.
- Cán bộ phụ trách eTB Manager của bệnh viện tuyến tỉnh.
- Điều phối viên của nghiên cứu tại bệnh viện tuyến tỉnh.

4. YÊU CẦU

4.1. Các trường hợp cần báo cáo

4.1.1. Các trường hợp cần báo cáo Mẫu 1

Tất cả bệnh nhân được thu nhận vào nghiên cứu đều cần điền Mẫu 1.

4.1.2. Các trường hợp cần báo cáo Mẫu 2

- Báo cáo tất cả các biến cố bất lợi (bao gồm những biểu hiện lâm sàng và/hoặc cận lâm sàng bất thường xảy ra trên bệnh nhân), bất kể mức độ nặng của biến cố, xảy ra trong quá trình điều trị nghi ngờ gây ra bởi thuốc chống lao.
- Các trường hợp xảy ra biến cố bất lợi nhẹ, không đòi hỏi can thiệp trên lâm sàng VẪN CẦN ĐƯỢC báo cáo.
- Báo cáo tất cả các trường hợp thay đổi liên quan đến thuốc chống lao trong quá trình điều trị (bao gồm thay đổi loại thuốc trong phác đồ điều trị hoặc thay đổi liều dùng của thuốc chống lao), bất kể nguyên nhân thay đổi.

4.2. Đối tượng thực hiện báo cáo

Mẫu 1, 2 và 3 được thực hiện bởi bác sĩ, điều dưỡng tại khoa lao kháng thuốc của bệnh viện tuyến tỉnh. Cụ thể trách nhiệm của mỗi cán bộ như sau:

- Bác sĩ cần điền thông tin về biến cố bất lợi và/hoặc thay đổi thuốc chống lao trong quá trình điều trị.
- Điều dưỡng hoặc các cán bộ có chức năng tương tự hỗ trợ bác sĩ điền thông tin chung và các kết quả xét nghiệm.
- Cán bộ phụ trách eTB Manager của bệnh viện tuyến tỉnh nhập Mẫu 1 và Mẫu 2 lên phần mềm eTB Manager (trong trường hợp eTB Manager đã tích hợp module Cảnh giác dược) hoặc scan báo cáo gửi đến địa chỉ e-mail của nhóm kỹ thuật triển khai bedaquilin của CTCLQG: bedaquiline.twg.vietnam@gmail.com (trong trường hợp eTB Manager chưa tích hợp module Cảnh giác dược).

3.3. Thời gian gửi báo cáo

- Bản giấy Mẫu 1 cần được thực hiện trong thời gian sớm nhất có thể sau khi thu nhận bệnh nhân vào nghiên cứu. Sau đó, bản giấy Mẫu 1 được chuyển đến cán bộ phụ trách eTB Manager để nhập vào hệ thống hoặc scan báo cáo gửi đến địa chỉ e-mail của nhóm kỹ thuật triển khai bedaquilin của Chương trình Chống Lao Quốc gia (CTCLQG): bedaquiline.twg.vietnam@gmail.com ***không chậm hơn 3 ngày sau khi bệnh nhân khởi đầu điều trị***. Bản gốc Mẫu 1 của các báo cáo được cán bộ đầu mối của nghiên cứu tại bệnh viện tuyến tỉnh tập hợp và gửi hàng tháng về Trung tâm DI & ADR Quốc gia trước ngày 30 của tháng. Cán bộ đầu mối của nghiên cứu tại bệnh viện tuyến tỉnh photo Mẫu 1 để lưu lại tại cơ sở.
- Mẫu 2 cần được thực hiện trong thời gian sớm nhất có thể sau khi phát hiện biến cố hoặc tái khám hàng tháng cho bệnh nhân. Sau đó, bản giấy Mẫu 2 được chuyển đến cán bộ phụ trách eTB Manager để nhập vào hệ thống hoặc scan báo cáo gửi đến địa chỉ e-mail của nhóm kỹ thuật triển khai bedaquilin của CTCLQG: bedaquiline.twg.vietnam@gmail.com theo thời hạn như sau *(tính theo ngày cập nhật trên hệ thống eTB Manager hoặc báo cáo scan được gửi đến địa chỉ e-mail trên)*:

- Báo cáo biến cố bất lợi nghiêm trọng gây tử vong hoặc đe dọa tính mạng bệnh nhân: không muộn hơn 3 ngày làm việc kể từ thời điểm xảy ra biến cố.
- Báo cáo biến cố nghiêm trọng khác: không muộn hơn 7 ngày làm việc kể từ thời điểm xảy ra biến cố.
- Báo cáo thông thường: không muộn hơn ngày 28 của tháng. Các báo cáo sau ngày 28 được chuyển sang tháng tiếp theo.

  Báo cáo scan gửi đến địa chỉ e-mail bedaquiline.twg.vietnam@gmail.com cần ghi tiêu đề mail như sau: Nghiên cứu bedaquilin, phần Cảnh giác dược – Mẫu [*loại mẫu*] (loại mẫu 1 hoặc 2 tương ứng) – [*tên viết tắt của tỉnh*] (tên viết tắt của tỉnh tương ứng HCM, CT hoặc HN) (ví dụ: "Nghiên cứu bedaquilin, phần Cảnh giác dược – Mẫu 2 – CT").

- Bản giấy của các Mẫu 2 được tập hợp và gửi hàng tháng về Trung tâm DI & ADR Quốc gia trước ngày 30 của tháng. Địa chỉ: Trung tâm DI & ADR Quốc gia – Trường Đại học Dược Hà Nội, 13 – 15 Lê Thánh Tông, quận Hoàn Kiếm, Hà Nội
- Mẫu 3 được kẹp vào hồ sơ bệnh án của bệnh nhân tại bệnh viện tuyến tỉnh và không cần gửi về Trung tâm DI & ADR Quốc gia.

5. MÔ TẢ

5.1. Quy trình trong giai đoạn điều trị nội trú ban đầu

5.1.1. Phát hiện biến cố bất lợi

Bác sĩ cần lưu ý:

- Theo dõi chặt chẽ tình trạng của bệnh nhân, đặc biệt chú ý đến các đối tượng có nguy cơ cao gặp biến cố bất lợi (như người mắc kèm nhiều bệnh, dùng đồng thời nhiều thuốc, người trên 65 tuổi, người có rối loạn chức năng gan, thận, người có tiền sử / cơ địa dị ứng, nghiện rượu, suy kiệt).
- Hỏi bệnh nhân/người nhà bệnh nhân về các biểu hiện lâm sàng bất thường.
- Rà soát các kết quả xét nghiệm để phát hiện các kết quả bất thường và có hướng can thiệp phù hợp trong trường hợp cần thiết.

5.1.2. Xử trí biến cố bất lợi

- Bác sĩ thực hiện xử trí biến cố bất lợi theo hướng dẫn xử trí biến cố bất lợi trong điều trị lao đa kháng thuốc, đặc biệt đối với biến cố bất lợi trên tim (kéo dài khoảng QT) và biến cố bất lợi trên gan cần tiến hành xử trí theo hướng dẫn của Tổ chức Y tế Thế giới áp dụng cho việc sử dụng bedaquilin.
- Trong trường hợp biến cố nặng và cơ sở không giải quyết được, cơ sở có thể đề xuất xin ý kiến trực tiếp của Hội đồng Lâm sàng Trung ương.
- Giám sát chặt chẽ bệnh nhân và chuẩn bị sẵn sàng các phương tiện cấp cứu cần thiết trong trường hợp bắt buộc sử dụng lại thuốc nghi ngờ gây biến cố bất lợi khi không có thuốc thay thế hoặc khi lợi ích của thuốc vượt trội hơn nguy cơ.

5.1.3. Báo cáo biến cố bất lợi

- Khi bác sĩ phát hiện được biến cố bất lợi nghi ngờ liên quan đến thuốc chống lao, bác sĩ, điều dưỡng cần điền thông tin vào phần "Báo cáo biến cố bất lợi" trong Mẫu 2.
- Sau khi hoàn thành mẫu báo cáo biến cố bất lợi, bác sĩ cần điền thông tin về biến cố vào bảng quản lý biến cố bất lợi (Mẫu 3) được kẹp vào hồ sơ bệnh án nghiên cứu của bệnh nhân. Trong trường hợp biến cố vẫn còn tồn tại, bác sĩ cần theo dõi biến cố để báo cáo bổ sung định kỳ vào tháng tiếp theo.
- Trong trường hợp bệnh nhân điều trị nội trú kéo dài trên 1 tháng, không xuất hiện biến cố bất lợi, bác sĩ sẽ điền Mẫu 2 định kỳ 1 lần/tháng xác nhận về việc không ghi nhận được biến cố bất lợi nào xảy ra trong tháng vừa qua. Báo cáo của tháng thứ 1 cần thực hiện sau ít nhất 21 ngày kể từ khi bắt đầu điều trị.

<u>Chú ý các trường hợp sau:</u>

Nhiều biến cố xảy ra đồng thời: mỗi biến cố cùng loại độc tính sẽ được điền vào một Mẫu 2. Ví dụ, nếu bệnh nhân có biểu hiện buồn nôn, chán ăn, ASAT/ ALAT 250/325, mất ngủ, nhịp tim nhanh, bác sĩ cần điền thông tin vào 3 mẫu báo cáo biến cố bất lợi khác nhau. Trong đó, báo cáo thứ 1 về biến cố buồn nôn, chán ăn, ASAT/ ALAT 250/325 (nghi ngờ độc tính trên gan), báo cáo thứ 2 về tình trạng mất ngủ (nghi ngờ độc tính trên thần kinh trung ương) và báo cáo thứ 3 về nhịp tim nhanh (nghi ngờ độc tính

trên tim mạch). Tương ứng với mỗi biến cố này, bác sĩ cần điền đầy đủ các trường thông tin được yêu cầu trong Mẫu 2.

Biến cố diễn tiến qua nhiều ngày: không đủ chỗ ghi, ghi thông tin ra 1 tờ giấy rồi đính kèm vào mẫu báo cáo. Nếu biến cố được phát hiện và theo dõi liên tục bằng các xét nghiệm cận lâm sàng, các kết quả xét nghiệm được điền vào Mẫu 2 là các kết quả *ở thời điểm phát hiện biến cố* (cần ghi đầy đủ các chỉ số, kể cả các chỉ số có kết quả bình thường). Các phiếu kết quả xét nghiệm trong quá trình theo dõi sau đó có thể photo để kẹp vào mẫu phiếu hoặc ghi diễn biến của chỉ số xét nghiệm bất thường đang theo dõi ra 1 tờ giấy riêng kẹp vào mẫu phiếu (các chỉ số xét nghiệm còn lại bình thường không nhất thiết phải ghi).

5.1.4. Báo cáo thay đổi thuốc chống lao

- Trong trường hợp có thay đổi thuốc trong điều trị (bao gồm thay đổi loại thuốc trong phác đồ điều trị hoặc liều dùng của thuốc chống loại), bất kể lý do thay đổi, bác sĩ cần điền thông tin vào phần "Thay đổi thuốc chống lao" trong Mẫu 2 (ghi rõ lý do thay đổi thuốc).
- Trong trường hợp thay đổi thuốc do gặp biến cố bất lợi, bác sĩ điền thông tin về biến cố bất lợi và thay đổi thuốc vào cùng một Mẫu 2.

5.1.5. Thu thập và gửi báo cáo

- Sau khi hoàn thành Mẫu 2 và cập nhật vào Mẫu 3, bản giấy Mẫu 2 sẽ được chuyển đến cán bộ phụ trách eTB Manager để nhập lên hệ thống hoặc scan báo cáo gửi đến địa chỉ email của nhóm triển khai bedaquilin của CTCLQG theo đúng thời hạn quy định, tùy theo mức độ nghiêm trọng của biến cố, cụ thể như sau:
    - Biến cố gây tử vong hoặc đe doạ tính mạng bệnh nhân: bác sĩ, điều dưỡng tại khoa lao kháng thuốc chuyển ngay Mẫu 2 cho cán bộ phụ trách eTB Manager tại cơ sở để cập nhật trên hệ thống eTB Manager hoặc báo cáo scan được gửi đến địa chỉ e-mail trên ***không muộn hơn 3 ngày làm việc*** kể từ thời điểm xảy ra biến cố.
    - Báo cáo biến cố nghiêm trọng khác (nhập viện/ kéo dài thời gian nằm viện hoặc gây thương tật vĩnh viễn cho bệnh nhân): bác sĩ, điều dưỡng tại khoa

lao kháng thuốc chuyển sớm Mẫu 2 cho cán bộ phụ trách eTB Manager tại cơ sở để cập nhật trên hệ thống eTB Manager hoặc báo cáo scan được gửi đến địa chỉ e-mail trên ***không muộn hơn 7 ngày làm việc*** kể từ thời điểm xảy ra biến cố.

- Báo cáo thông thường và báo cáo thay đổi thuốc chống lao: bác sĩ, điều dưỡng tại khoa lao kháng thuốc tập hợp chuyển đến cán bộ phụ trách eTB Manager hàng tháng để cập nhật lên hệ thống eTB Manager ***trước ngày 28 của tháng***.
- Sau khi cập nhật lên hệ thống eTB Manager, cán bộ phụ trách eTB Manager của cơ sở bàn giao toàn bộ bản giấy Mẫu 2 cho cán bộ đầu mối của nghiên cứu để gửi về Trung tâm DI & ADR Quốc gia ***trước ngày 30 hàng tháng***.

5.2. Quy trình trong trường hợp bệnh nhân tái khám theo lịch hàng tháng trong giai đoạn điều trị ngoại trú

5.2.1. Phát hiện biến cố bất lợi

- Điều dưỡng phát phiếu "Khai thác thông tin bệnh nhân" cho các bệnh nhân trong nghiên cứu khi đến tái khám và hướng dẫn bệnh nhân thêm bệnh nhân điền trong trường hợp cần thiết. Bệnh nhân cần hoàn thiện các thông tin này trước khi vào tái khám.
- Khi đến lượt tái khám cho mỗi bệnh nhân, bác sĩ tiến hành thăm khám lâm sàng trực tiếp kết hợp rà soát các Mẫu 4 (đã được đính kèm trong hồ sơ bệnh án) và phiếu "Khai thác thông tin bệnh nhân" (bệnh nhân đã điền) để tìm hiểu khả năng xuất hiện biến cố bất lợi trong tháng vừa qua.
- Với các dấu hiệu bất thường phát hiện được, bác sĩ cần hỏi cẩn thận bệnh nhân về ngày xuất hiện biến cố, mức độ của biến cố, mô tả biểu hiện và diễn biến của biến cố để đối chiếu với thông tin đã được điền vào Mẫu 4.
- Bác sĩ kiểm tra bảng quản lý biến cố bất lợi (Mẫu 3) được đính kèm vào bệnh án để cập nhật các biến cố mới phát hiện, đồng thời, thăm khám hoặc hỏi thêm bệnh nhân về các biến cố chưa được giải quyết ở tháng trước.

- Bác sĩ kiểm tra danh mục các xét nghiệm cần thực hiện ở mỗi lần tái khám để chỉ định xét nghiệm phù hợp cho bệnh nhân. Sau khi có kết quả xét nghiệm, bác sĩ rà soát các kết quả xét nghiệm, phát hiện các xét nghiệm có kết quả bất thường để có biện pháp can thiệp kịp thời trong trường hợp cần thiết. Các kết quả xét nghiệm bất thường trong quá trình sử dụng thuốc cũng được coi là biến cố bất lợi.

5.2.2. Xử trí biến cố bất lợi

Bác sĩ thực hiện xử trí biến cố bất lợi theo hướng dẫn xử trí biến cố bất lợi trong điều trị lao đa kháng thuốc, đặc biệt đối với biến cố bất lợi trên tim (kéo dài khoảng QT) và biến cố bất lợi trên gan cần tiến hành theo hướng dẫn của Tổ chức Y tế Thế giới áp dụng cho việc sử dụng bedaquilin.

5.2.3. Báo cáo biến cố bất lợi

- Sau khi thăm khám trực tiếp cho bệnh nhân, đối chiếu thông tin trong Mẫu 4 và phiếu "Khai thác thông tin bệnh nhân", bác sĩ ghi chép thông tin về biến cố bất lợi phát hiện được vào Mẫu 2. Cụ thể như sau:
    - *Trong trường hợp bác sĩ ở bệnh viện tuyến tỉnh phát hiện được biến cố bất lợi mà **chưa có Mẫu 4** của tổ chống lao quận (huyện) ghi nhận*: bác sĩ ở bệnh viện tuyến tỉnh cần khai thác thông tin hồi cứu từ bệnh nhân và điền trực tiếp các thông tin về biến cố khai thác được vào Mẫu 2.
    - *Trong trường hợp bác sĩ bác sĩ ở bệnh viện tuyến tỉnh ghi nhận được biến cố bất lợi và **đã có Mẫu 4** của tổ chống lao quận (huyện) ghi nhận*, bác sĩ cần hỏi cẩn thận lại bệnh nhân về ngày xuất hiện biến cố, mức độ của biến cố, mô tả biểu hiện và diễn biến của biến cố để đối chiếu với thông tin đã được điền vào Mẫu 4. Nếu thông tin khai thác được mâu thuẫn với thông tin trong Mẫu 4, bác sĩ ở bệnh viện tuyến tỉnh chủ động liên lạc với bác sĩ tại tổ chống lao quận (huyện) chịu trách nhiệm quản lý bệnh nhân để hỏi lại thông tin. Thông tin thống nhất được điền vào Mẫu 2.
    - *Trong trường hợp bác sĩ ở bệnh viện tuyến tỉnh **không ghi nhận được biến cố bất lợi tương tự** biến cố được ghi nhận trong Mẫu 4 của tổ chống lao*

quận (huyện):Bác sĩ cần rà soát lại bảng quản lý biến cố bất lợi (Mẫu 3) xem biến cố này đã được báo cáo ở tháng trước đó chưa:

- Nếu biến cố đã được báo cáo ở tháng trước (*nghĩa là đã có thông tin trong Mẫu 3*), bác sĩ tuyến (tỉnh) không cần báo cáo lại trường hợp này (trừ trường hợp, biến cố vẫn đang tồn tại và cần báo cáo tiếp tục ở tháng tiếp theo).
- Nếu biến cố chưa từng được báo cáo ở tháng trước (*nghĩa là không có thông tin trong Mẫu 3*): bác sĩ ở bệnh viện tuyến tỉnh chủ động liên lạc với bác sĩ tại tổ chống lao quận (huyện) chịu trách nhiệm quản lý bệnh nhân để hỏi lại thông tin. Trong trường hợp xác nhận được biến cố đã xảy ra, bác sĩ tại bệnh viện tuyến tỉnh chủ động điền thông tin vào Mẫu 2.

- Trong trường hợp không phát hiện được biến cố bất lợi nào khi tái khám hàng tháng, bác sĩ của bệnh viện tuyến tỉnh tái khám cho bệnh nhân cần xác nhận thông tin này vào Mẫu 2.
- Điều dưỡng hỗ trợ bác sĩ điền thông tin chung và các kết quả xét nghiệm này vào Mẫu 2 (cần điền đầy đủ các kết quả xét nghiệm ở mỗi lần tái khám).

Chú ý các trường hợp sau:

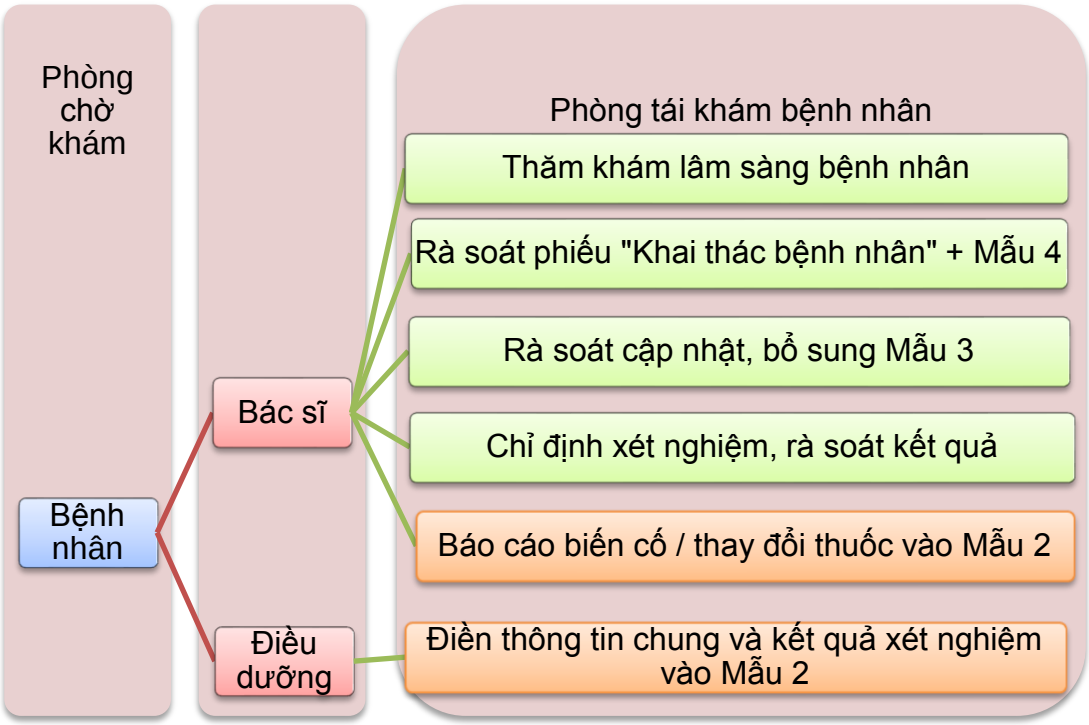
Mỗi biến cố có cùng kiểu độc tính cần điền vào một báo cáo Mẫu 2 riêng biệt. Bác sĩ cũng nên lưu ý khai thác bệnh nhân có dùng thêm thuốc nào khác (kể cả thuốc có nguồn gốc dược liệu, hoặc thực phẩm chức năng) ngoài các thuốc được cấp kể từ lần khám trước không.

Báo cáo biến cố cũ vẫn đang tiếp tục theo dõi: khuyến khích bác sĩ mô tả đầy đủ diễn biến của biến cố trong tháng, bao gồm cả ngừng/giảm liều và tái sử dụng thuốc nghi ngờ (nếu có). Nếu các thông tin trong Mẫu 2 chưa được ghi nhận đầy đủ phục vụ thẩm định mối liên quan giữa việc sử dụng thuốc và biến cố bất lợi xảy ra, cán bộ điều phối của nghiên cứu chịu trách nhiệm khai thác thêm thông tin để cung cấp cho nhóm nghiên cứu diễn biến chi tiết của biến cố (nếu nhóm nghiên cứu đề nghị).

5.2.4. Báo cáo thay đổi thuốc chống lao: tương tự mục 5.1.4.

5.2.5. Thu thập và gửi báo cáo

- Bác sĩ, điều dưỡng tại khoa lao kháng thuốc tập hợp chuyển đến cán bộ phụ trách eTB Manager hàng tháng để cập nhật lên hệ thống eTB Manager trước ngày 28 của tháng.
- Sau khi cập nhật lên hệ thống eTB Manager, cán bộ phụ trách eTB Manager của cơ sở bàn giao toàn bộ bản giấy Mẫu 2 cho cán bộ đầu mối của nghiên cứu để gửi về Trung tâm DI & ADR Quốc gia trước ngày 30 hàng tháng.



Hình 1. Tóm tắt quy trình trường hợp bệnh nhân tái khám theo lịch hàng tháng trong giai đoạn điều trị ngoại trú

5.3. Quy trình trong trường hợp tái khám bất thường hoặc bệnh nhân chuyển từ tổ chống lao quận (huyện) lên

5.3.1. Phát hiện biến cố bất lợi

Bác sĩ thăm khám trực tiếp và chỉ định các xét nghiệm phù hợp để phát hiện biến cố bất lợi.

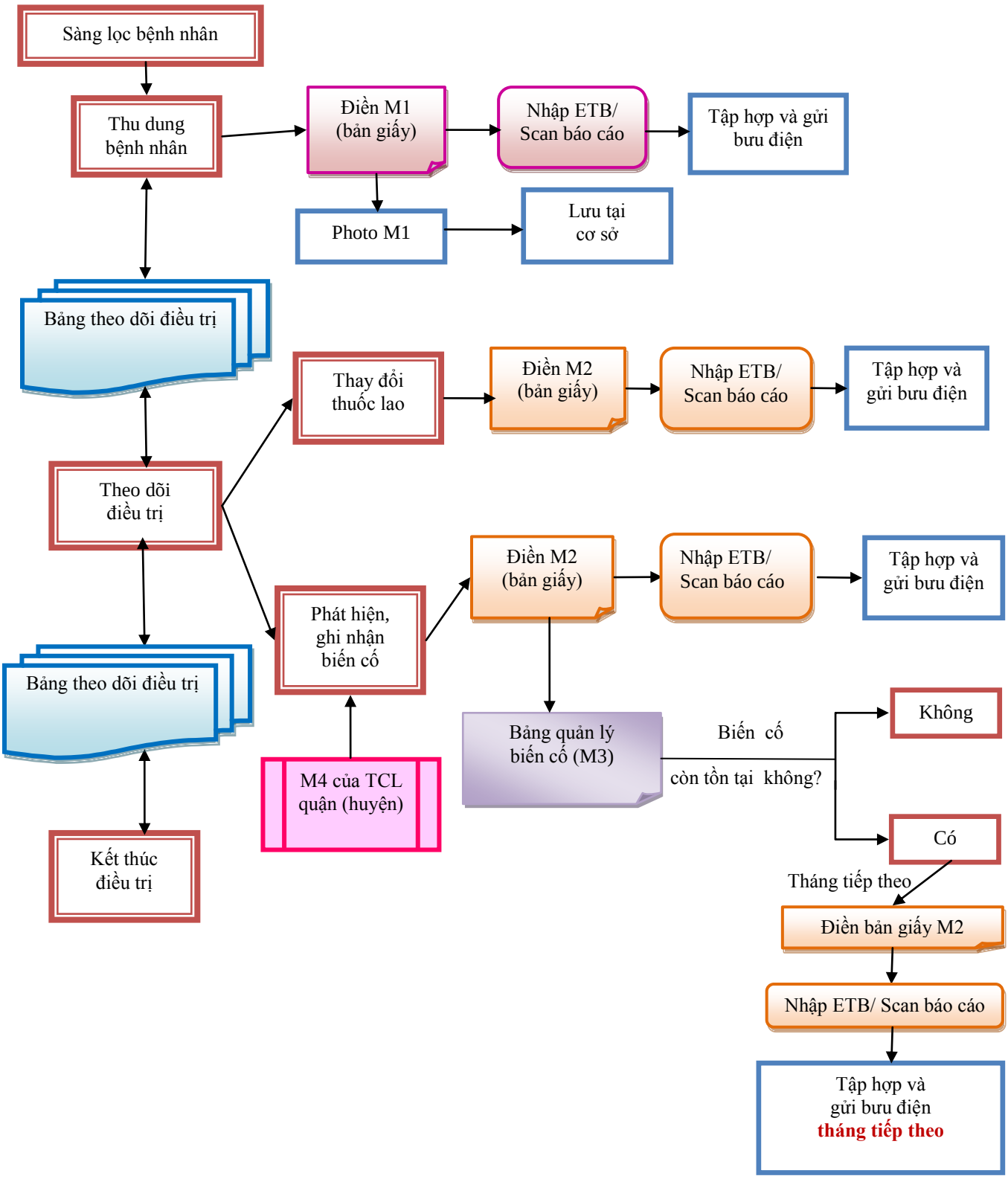
5.3.2. Xử trí biến cố bất lợi: tương tự mục 5.1.2

5.3.3. Báo cáo biến cố bất lợi

- Khi bác sĩ phát hiện được biến cố bất lợi nghi ngờ liên quan đến thuốc chống lao, bác sĩ, điều dưỡng cần điền thông tin vào Mẫu 2. Trong trường hợp biến cố được phát hiện ở tổ chống lao quận (huyện) và được chuyển lên bệnh viện tuyến tỉnh để xử trí, bác sĩ vẫn cần báo cáo biến cố bất lợi này.
- Sau khi hoàn thành mẫu báo cáo biến cố bất lợi, bác sĩ cần điền thông tin về biến cố vào bảng quản lý biến cố bất lợi (Mẫu 3) được kẹp vào hồ sơ bệnh án nghiên cứu của bệnh nhân. Trong trường hợp biến cố vẫn còn tồn tại, bác sĩ cần theo dõi biến cố để báo cáo bổ sung định kỳ vào tháng tiếp theo.

5.3.4. Báo cáo thay đổi thuốc chống lao: tương tự mục 5.1.4.

5.3.5. Thu thập và gửi báo cáo: tương tự mục 5.1.5.



Hình 2. Tóm tắt quy trình báo cáo biến cố bất lợi và thay đổi thuốc điều trị