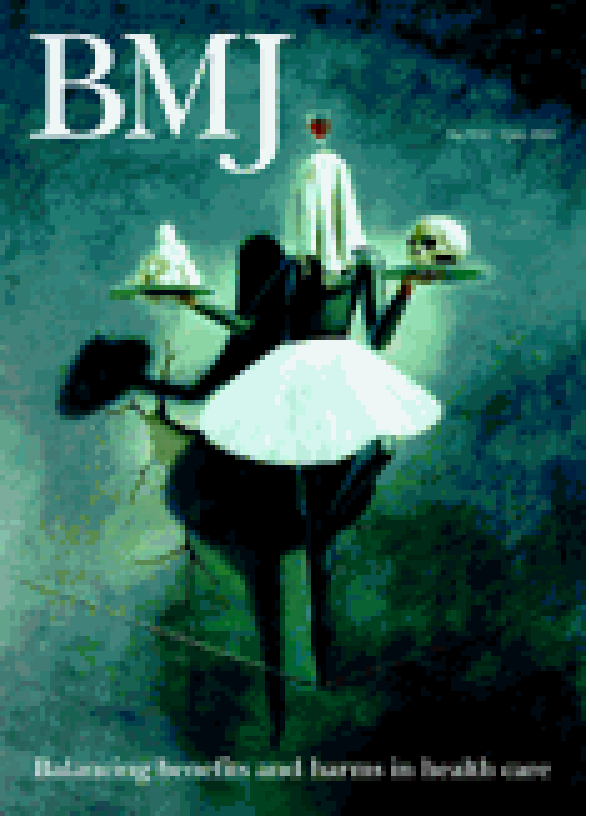
PHARMACOVIGILANCE RESEARCH APPLIED IN PROMOTION OF RATIONAL AND SAFE USE OF MEDICINES: EXPERIENCE FROM RESOURCE LIMITED SITUATION IN VIETNAM

Hoang Anh NGUYEN

The National Center for Drug Information and ADR monitoring, Hanoi University of Pharmacy, Vietnam

The Second International Conference on Pharmacy Education and Research Network of ASEAN **"Advancing Multidimensional Roles of Pharmacy Education and Research"**, November 21-22th, 2017, Kuala Lumpur, Malaysia



BURDENS OF ADRs

Papers

Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients

Munir Pirmohamed, Sally James, Shaun Meakin, Chris Green, Andrew K Scott, Thomas J Walley, Keith Farrar, B Kevin Park, Alasdair M Breckenridge

Abstract

Objective To ascertain the current burden of adverse drug reactions (ADRs) through a prospective analysis of all admissions to hospital.
Design Prospective observational study.
Setting Two large general hospitals in Merseyside, England.
Participants 18 820 patients aged >16 years admitted over six months and assessed for cause of admission.
Main outcome measures Prevalence of admissions due to an ADR, length of stay, avoidability, and outcome.
Results There were 1225 admissions related to an ADR, giving a prevalence of 6.5%, with the ADR directly leading to the admission in 80% of cases. The median bed stay was eight days, accounting for 4% of the hospital bed capacity. The projected annual cost of such admissions to the NHS is £466m (€706m, $847m). The overall fatality was 0.15%. Most reactions were either definitely or possibly avoidable. Drugs most commonly implicated in causing these admissions included low dose aspirin, diuretics, warfarin, and r
other than asp
gastrointestina
Conclusion Tl
accounting for
extra costs. Alt
have proved be
place to reduc
further improv

Introductio

Lazarou and
reactions (AD
United States in 1994.[1] However, this study was criticised for various reasons, including that the death rate was extrapolated from admission rates in 1994, yet based on rates of ADRs taken from studies conducted before 1981.[2] Publication bias may have also contributed to what many investigators regard as inflated mortality data.

There are few recent data on epidemiology of ADRs.[3] In the United Kingdom, most studies were performed 10 to 30 years ago and were relatively small, often confined to individual units such as for care of the elderly.[4–11] The largest UK study was based on retrospective review of case notes,[12] and, given the poor documentation of ADRs in medical case notes, it probably underestimated the impact. Of the two most recent UK studies, one concentrated on an acute medical admissions unit,[13] while another had broad inclusion criteria for drug related admissions, including overdoses.[14] Given the changes in medical practice over the past two decades, more recent estimates of the burden of ADRs on hospitals are needed. We undertook a prospective analysis of admissions caused by ADRs in two large UK hospitals to define prevalence and outcome and to assess causality and preventability.

Methods

The study was conducted from November 2001 to April 2002 in two NHS hospitals in Merseyside: hospital A—a teaching hospital serving a population of 300 000—and hospital B—a district general hospital, serving a population of 330 000. To ensure that there

ADR by either SM (in hospital A) or SJ (in hospital B) if the cause of admission was consistent with the known adverse effect profile of the drug (according to the *British National Formulary*[10]), if there was temporal relation with the start of drug therapy, and if, after appropriate investigations, other causes were excluded. When the drug history was unclear, we interviewed the patients or relatives or obtained further details from the general practitioner. All patients initially categorised as having an ADR were assessed again by two or

Department of Pharmacology and Therapeutics, University of Liverpool, Liverpool L69 3GE
Munir Pirmohamed *professor of clinical pharmacology*
Thomas J Walley *professor of clinical pharmacology*
B Kevin Park *professor of pharmacology*
Alasdair M Breckenridge *professor of clinical pharmacology*
Royal Liverpool University Hospital, Liverpool L7 8XP
Shaun Meakin *research nurse*
Chris Green *senior pharmacist*
Wirral Hospitals NHS Trust, Wirral CH49 5PE

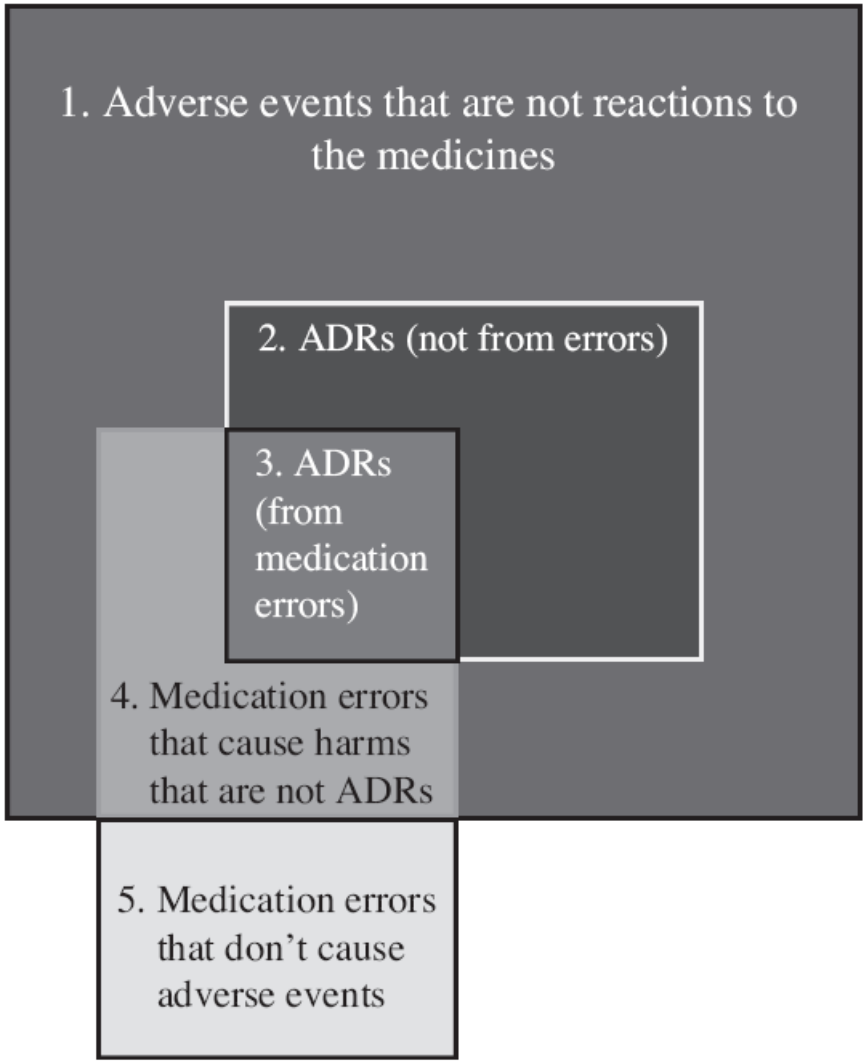
18 820 patients required hospitalization

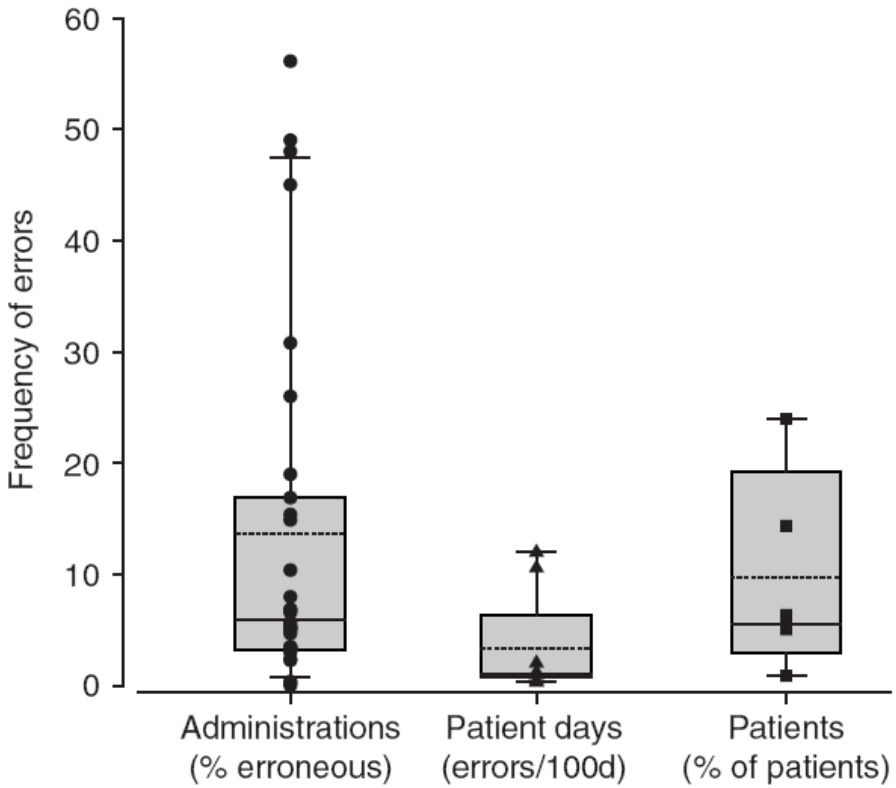
1225 (6.5%) caused by ADRs; 0.15% fatal cases

Most of cases were preventable

Pirmohamed M (2004), BMJ, 329:15-19

MEDICATION ERRORS IN HOSPITALS





- **5.7% administrations was erroneous**
- **1.07 errors/100 patient - days**
- **6% hospitalized patients**

Aronso JK, Ferner RE (2005) Drug Saf; 28: 851-970

Ferner RE, Aronso JK (2006) Drug Saf; 29: 1011-1022

Melcher-Krahenbuhl A et al (2007) Drug Saf; 30: 379-407

ROLE OF PHARMACOVIGILANCE IN CLINICAL PRACTICE

9

Pharmacovigilance: ensuring the safe use of medicines

Pharmacovigilance (PV) is defined as the science and activities relating to the **detection, assessment, understanding and prevention** of adverse effects or any other drug-related problem.

Objectives of Pharmacovigilance (EU Good Vigilance Practice 2014):

- **Preventing harm from adverse reactions** in humans arising from the use of authorized medicinal products within or outside the terms of marketing authorization or from occupational exposure
- **Promoting the safe and effective use of medicinal products**, in particular through providing timely information about the safety of medicinal products to patients, healthcare professionals and the public.

PHARMACOVIGILANCE PRACTICE IN VIETNAM
SOME IMPORTANCE DATES

1999: Became full member of WHO monitoring program

3/2009: Foundation of The National DI & ADR Center at Hanoi University of Pharmacy

3/2011: Foundation of the Regional Southern DI & ADR Center at Cho ray hospital, HCM city

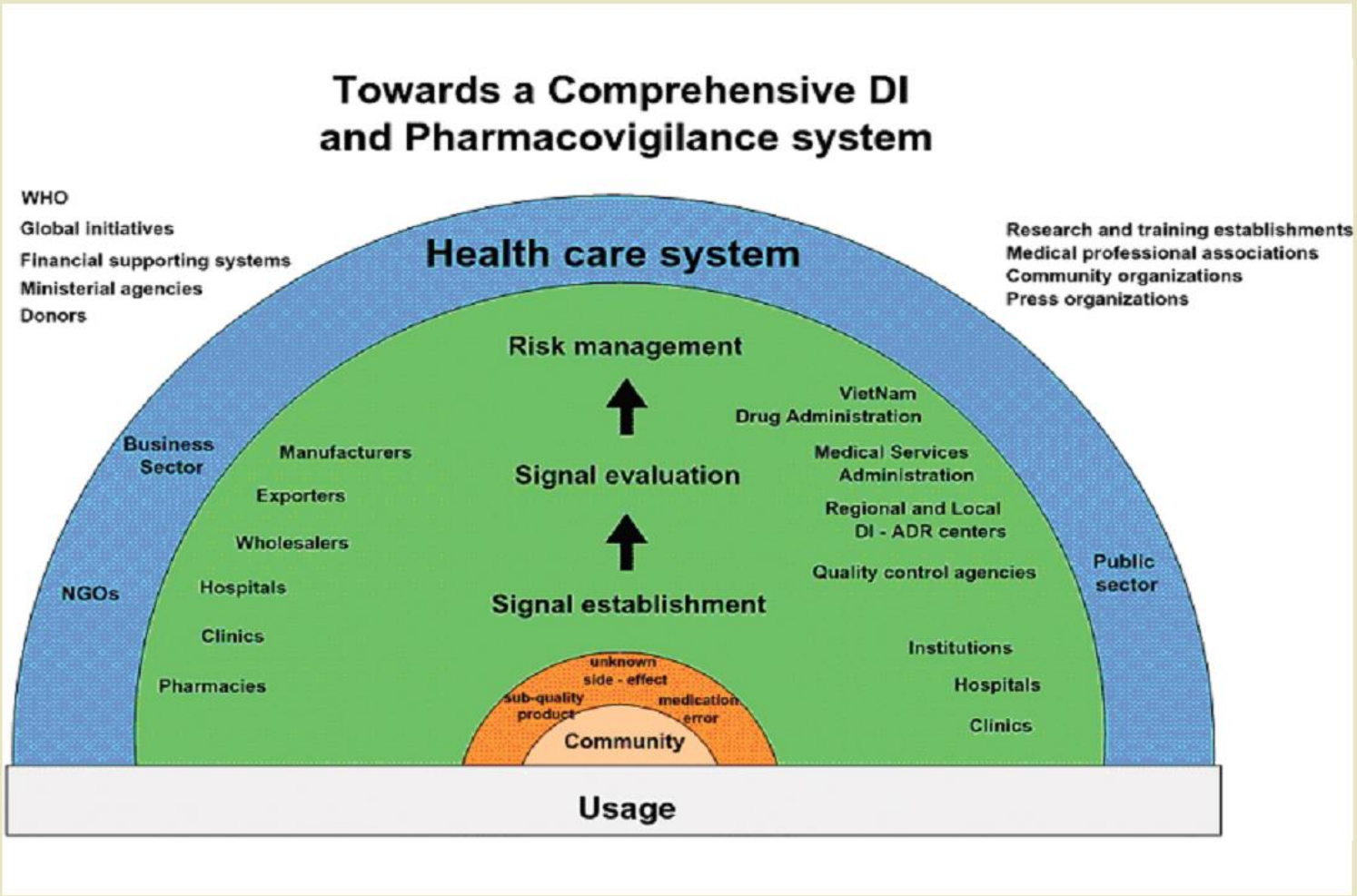
06/2015: Issue of the first National Guidelines for Pharmacovigilance

01/2017: New law on Pharmacy

1994: Foundation of Hanoi ADR center

GENERAL GOALS

Building up a comprehensive DI & PV system to ensure drug safety all over the country



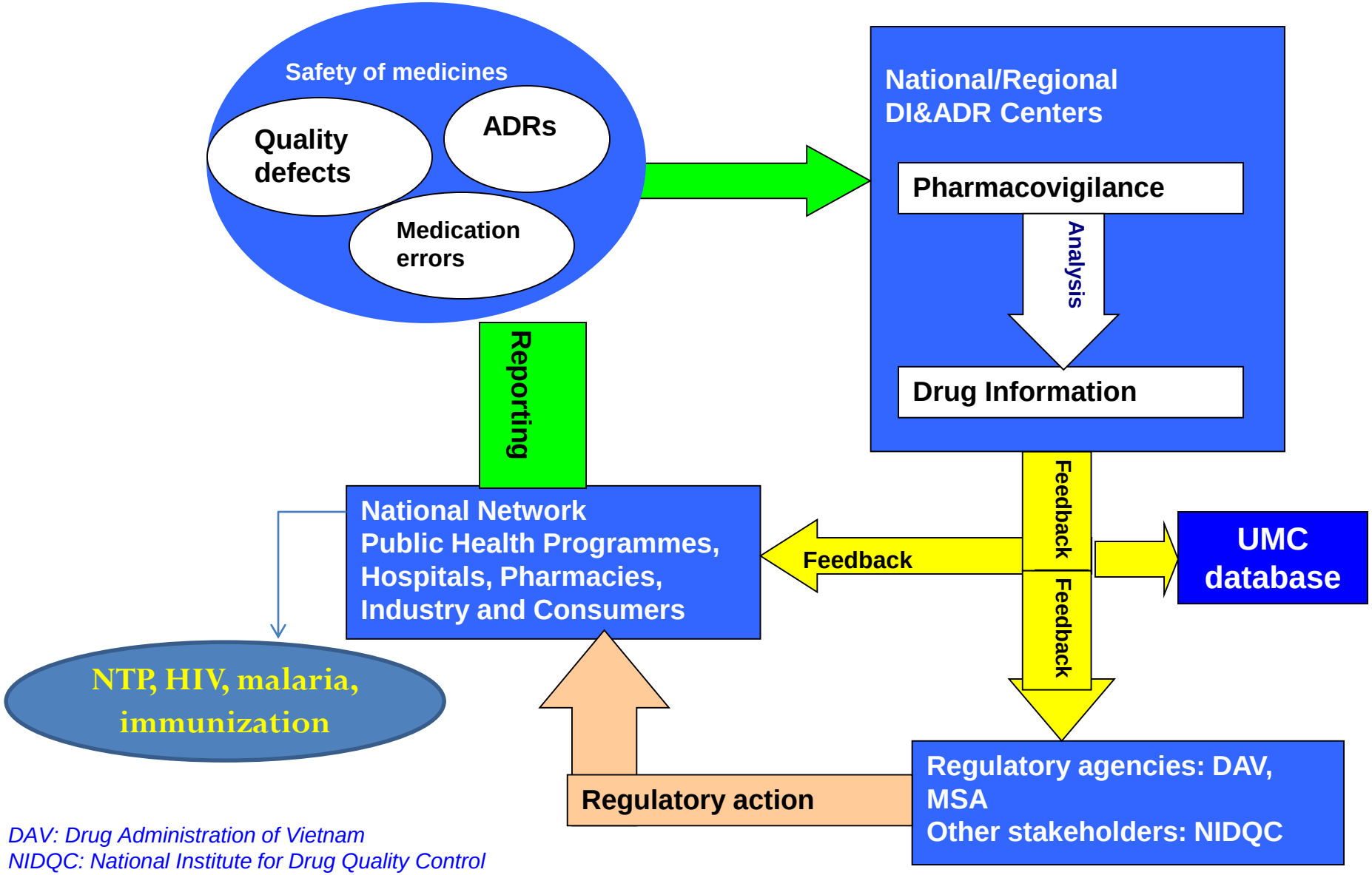
SYSTEM OBJECTIVES

Strengthening and developing a comprehensive Pharmacovigilance System to ensure drug safety in Vietnam

Specific objectives

1. Improve patient care and safety in relation to the use of medicines
2. Detect problems related to the use of medicines and communicate the findings in a timely manner
3. Contribute to the assessment of benefit, harm, effectiveness and risk of medicines, leading to the prevention of harm and maximization of benefit
4. Encourage the safe, rational and more effective (including cost-effective) use of medicines
5. Promote understanding, education and clinical training in pharmacovigilance and its effective communication to the public

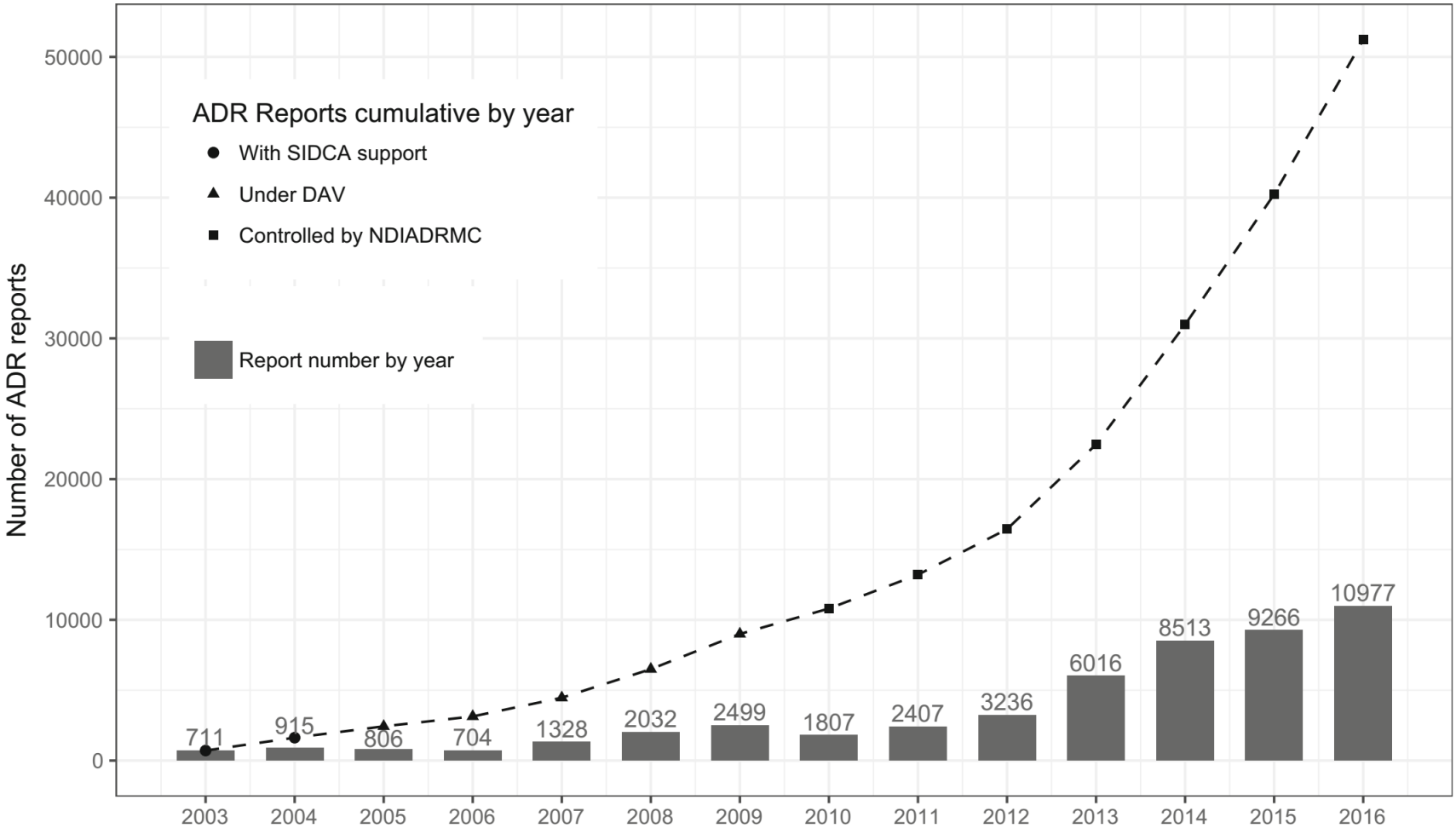
PHARMACOVIGILANCE SYSTEM IN VIETNAM
Cycle of processing and information feedback



DAV: Drug Administration of Vietnam
NIDQC: National Institute for Drug Quality Control
MSA: Medical Service Administration

ADR DATABASE: IMPORTANT SOURCE FOR RESEARCH

Number of ADR reports received from spontaneous system



PHARMACOVIGILANCE STUDIES APPLIED IN PROMOTION OF RATIONAL AND SAFE USE OF MEDICINES

PHARMACOVIGILANCE PROCESS

Risk detection
Spontaneous reporting
Drug information inquiries
Evaluation of drug usage/drug utilization

Risk assessement
Assessing benefit-risk profile

Risk minimisation and communication
Minimising risk by appropriate Regulatory actions including communicating to optimize safe & effective use

Evaluation of taken actions

Data collection
- ADR report
- Drug Information enquiries
- Drug use evaluation (DUE)

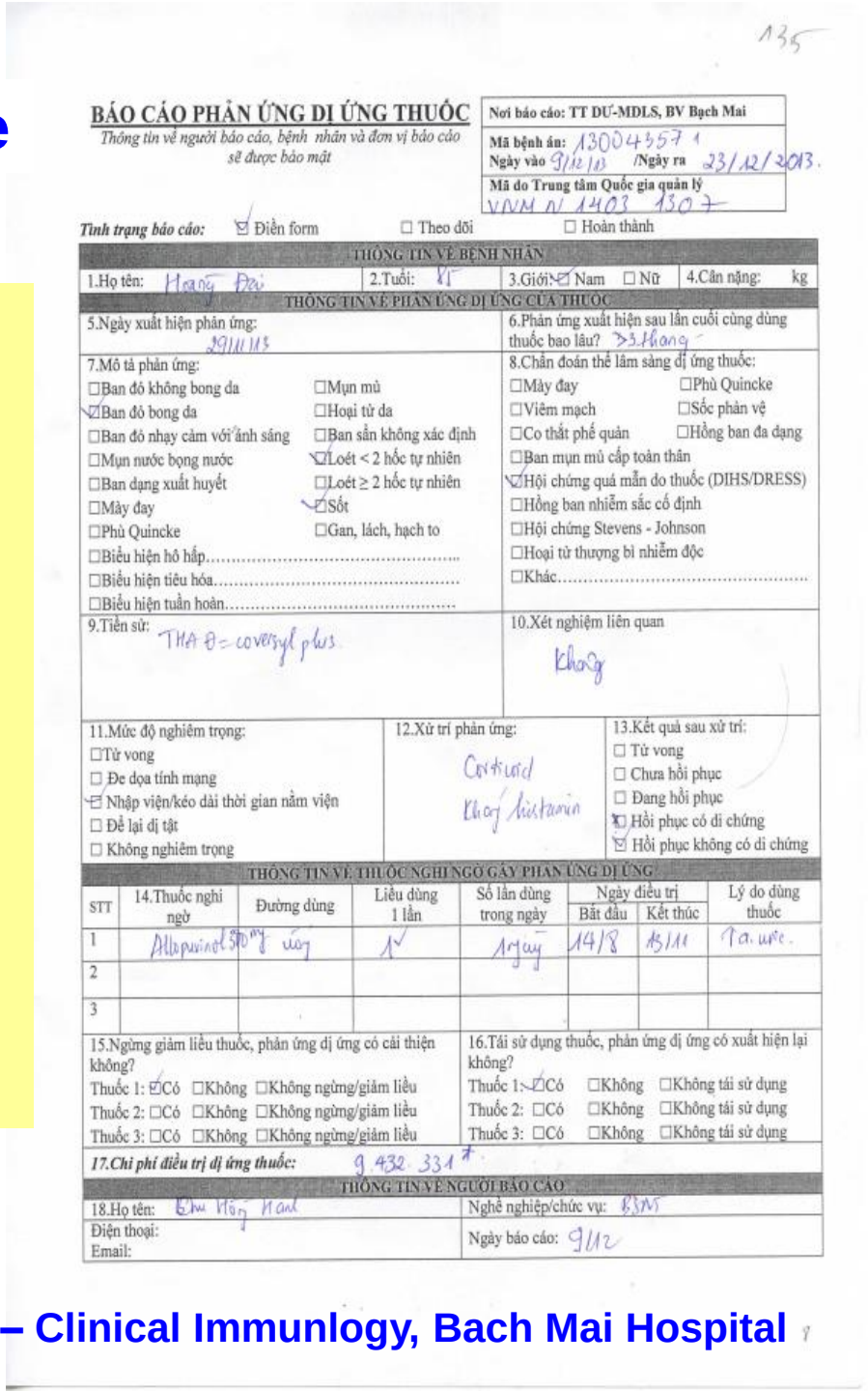
Methodology
- Pharmacoepidemiology
- Clinical Pharmacology

SEVERE CUTANEOUS ADVERSE REACTIONS (SCAR) RELATED TO ALLOPURINOL: FROM ADR REPORTS TO RISK COMMUNICATION

From a report on a clinical case

- A 85 year-old male patient with hyperuricemia, prescribed allopurinol 300 mg/day
- After 3 months of administration, patients suffered from:
  - Skin exfoliation
  - Blisters/ulceration on the mucous membranes
  - Fever

  ⇒ *Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS syndrome)*



135

BÁO CÁO PHẢN ỨNG DỊ ỨNG THUỐC

Thông tin về người báo cáo, bệnh nhân và đơn vị báo cáo sẽ được bảo mật

Nơi báo cáo: TT DƯ-MDLS, BV Bạch Mai

Mã bệnh án: 13004357 1

Ngày vào 9/12/13 /Ngày ra 23/12/2013.

Mã do Trung tâm Quốc gia quản lý VNM N 1403 1307

Tình trạng báo cáo: ☑ Điền form ☐ Theo dõi ☐ Hoàn thành

THÔNG TIN VỀ BỆNH NHÂN

1.Họ tên: Hoàng Đại 2.Tuổi: 85 3.Giới: ☑ Nam ☐ Nữ 4.Cân nặng: kg

THÔNG TIN VỀ PHẢN ỨNG DỊ ỨNG CỦA THUỐC

5.Ngày xuất hiện phản ứng: 29/11/13

6.Phản ứng xuất hiện sau lần cuối cùng dùng thuốc bao lâu? 3 tháng

7.Mô tả phản ứng:
- ☐ Ban đỏ không bong da
- ☑ Ban đỏ bong da
- ☐ Ban đỏ nhạy cảm với ánh sáng
- ☐ Mụn nước bọng nước
- ☐ Ban dạng xuất huyết
- ☐ Mày đay
- ☐ Phù Quincke
- ☐ Mụn mủ
- ☐ Hoại tử da
- ☐ Ban sẩn không xác định
- ☑ Loét < 2 hốc tự nhiên
- ☐ Loét ≥ 2 hốc tự nhiên
- ☑ Sốt
- ☐ Gan, lách, hạch to
- ☐ Biểu hiện hô hấp.....
- ☐ Biểu hiện tiêu hóa.....
- ☐ Biểu hiện tuần hoàn.....

8.Chẩn đoán thể lâm sàng dị ứng thuốc:
- ☐ Mày đay
- ☐ Phù Quincke
- ☐ Viêm mạch
- ☐ Sốc phản vệ
- ☐ Co thắt phế quản
- ☐ Hồng ban đa dạng
- ☐ Ban mụn mủ cấp toàn thân
- ☑ Hội chứng quá mẫn do thuốc (DIHS/DRESS)
- ☐ Hồng ban nhiễm sắc cố định
- ☐ Hội chứng Stevens - Johnson
- ☐ Hoại tử thượng bì nhiễm độc
- ☐ Khác.....

9.Tiền sử: THA 8 = coversyl plus

10.Xét nghiệm liên quan: Không

11.Mức độ nghiêm trọng:
- ☐ Tử vong
- ☐ Đe dọa tính mạng
- ☑ Nhập viện/kéo dài thời gian nằm viện
- ☐ Để lại di tật
- ☐ Không nghiêm trọng

12.Xử trí phản ứng: Corticoid, không histamin

13.Kết quả sau xử trí:
- ☐ Tử vong
- ☐ Chưa hồi phục
- ☐ Đang hồi phục
- ☐ Hồi phục có di chứng
- ☑ Hồi phục không có di chứng

THÔNG TIN VỀ THUỐC NGHI NGỜ GÂY PHẢN ỨNG DỊ ỨNG

STT	14.Thuốc nghi ngờ	Đường dùng	Liều dùng 1 lần	Số lần dùng trong ngày	Ngày điều trị		Lý do dùng thuốc
					Bắt đầu	Kết thúc	
1	Allopurinol 300 mg	uống	1	1 ngày	14/8	15/11	Ta. uric.
2							
3							

15.Ngừng giảm liều thuốc, phản ứng dị ứng có cải thiện không?
- Thuốc 1: ☑ Có ☐ Không ☐ Không ngừng/giảm liều
- Thuốc 2: ☐ Có ☐ Không ☐ Không ngừng/giảm liều
- Thuốc 3: ☐ Có ☐ Không ☐ Không ngừng/giảm liều

16.Tái sử dụng thuốc, phản ứng dị ứng có xuất hiện lại không?
- Thuốc 1: ☑ Có ☐ Không ☐ Không tái sử dụng
- Thuốc 2: ☐ Có ☐ Không ☐ Không tái sử dụng
- Thuốc 3: ☐ Có ☐ Không ☐ Không tái sử dụng

17.Chi phí điều trị dị ứng thuốc: 9.432.331 đ

THÔNG TIN VỀ NGƯỜI BÁO CÁO

18.Họ tên: Đỗ Hồng Nam Nghề nghiệp/chức vụ: BSNT

Điện thoại:

Email:

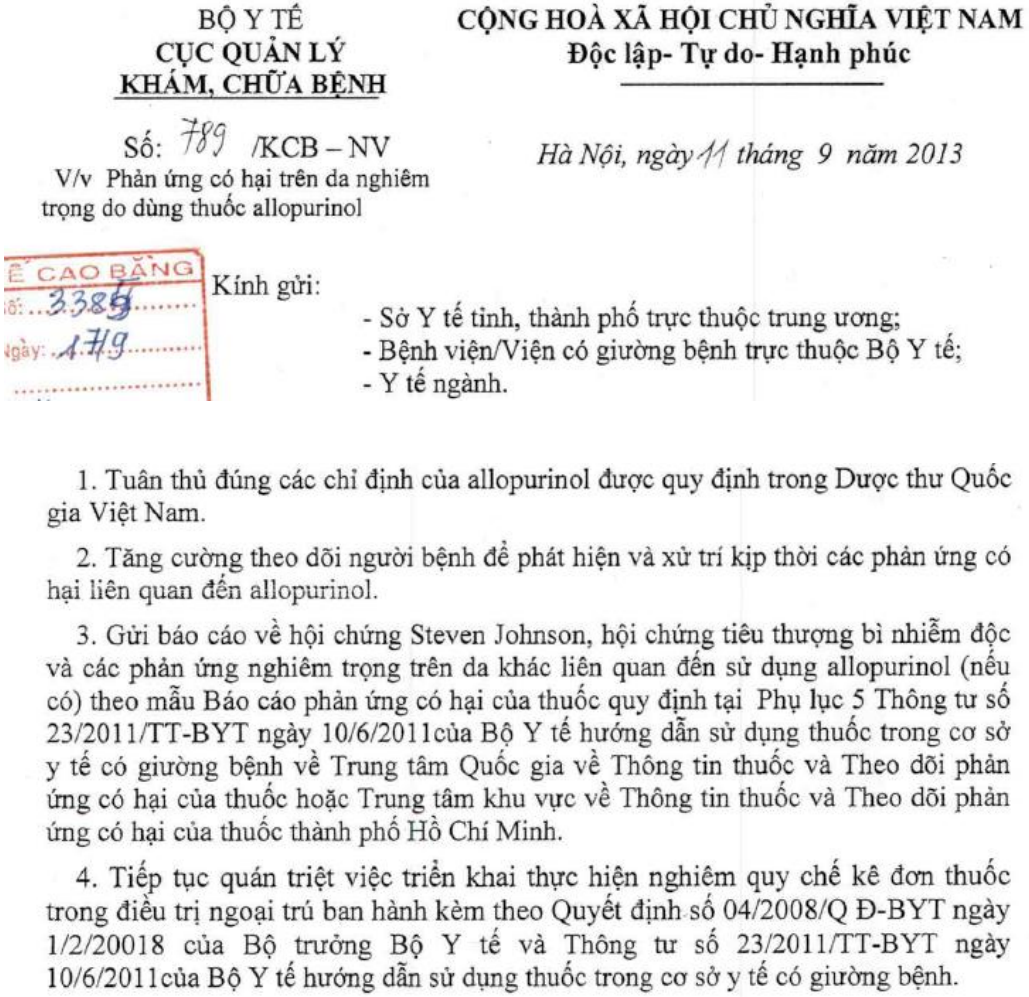
Ngày báo cáo: 9/12

Report from The Center of Allergy – Clinical Immunlogy, Bach Mai Hospital

SCREENING NATIONAL DATABASE OF ICSRs (ADR reports)

Detection of allopurinol-SCAR

- 56 cases of SCAR related to allopurinol (2006-2013).
- Risk of SCAR related to allopurinol: PRR = 45,3 (CI95%: 33,9 - 60,6) - highest PRR in the national database.
- Irrational use: Inappropriate prescription: High level of acid uric without clinical symptoms/ Tuberculosis (43%), the initial dosage was too high (≥ 300 mg/day: 95,2%). A number of old patients with renal failure were not rationally adjusted dosage
- Pharmacogenomics: HLA-B 1502



BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ
KHÁM, CHỮA BỆNH

CỘNG HOÀ XÃ HỘI CHỦ NGHĨA VIỆT NAM
Độc lập- Tự do- Hạnh phúc

Số: 789 /KCB – NV
V/v Phản ứng có hại trên da nghiêm trọng do dùng thuốc allopurinol

Hà Nội, ngày 11 tháng 9 năm 2013

SỞ Y TẾ CAO BẰNG
Số: 3385
Ngày: 17/9

Kính gửi:
- Sở Y tế tỉnh, thành phố trực thuộc trung ương;
- Bệnh viện/Viện có giường bệnh trực thuộc Bộ Y tế;
- Y tế ngành.

1. Tuân thủ đúng các chỉ định của allopurinol được quy định trong Dược thư Quốc gia Việt Nam.

2. Tăng cường theo dõi người bệnh để phát hiện và xử trí kịp thời các phản ứng có hại liên quan đến allopurinol.

3. Gửi báo cáo về hội chứng Steven Johnson, hội chứng tiêu thượng bì nhiễm độc và các phản ứng nghiêm trọng trên da khác liên quan đến sử dụng allopurinol (nếu có) theo mẫu Báo cáo phản ứng có hại của thuốc quy định tại Phụ lục 5 Thông tư số 23/2011/TT-BYT ngày 10/6/2011của Bộ Y tế hướng dẫn sử dụng thuốc trong cơ sở y tế có giường bệnh về Trung tâm Quốc gia về Thông tin thuốc và Theo dõi phản ứng có hại của thuốc hoặc Trung tâm khu vực về Thông tin thuốc và Theo dõi phản ứng có hại của thuốc thành phố Hồ Chí Minh.

4. Tiếp tục quán triệt việc triển khai thực hiện nghiêm quy chế kê đơn thuốc trong điều trị ngoại trú ban hành kèm theo Quyết định số 04/2008/Q Đ-BYT ngày 1/2/20018 của Bộ trưởng Bộ Y tế và Thông tư số 23/2011/TT-BYT ngày 10/6/2011của Bộ Y tế hướng dẫn sử dụng thuốc trong cơ sở y tế có giường bệnh.

Nguyen Hoang Anh et al. Journal of Practical Medicines No. 3/2015: 106-110

PROMOTING SIGNAL DETECTION BY ENCOURAGING HEALTHCARE WORKERS TO REPORT ADRs

Co-operating with clinical department to collect SCAR cases: the model of Pharmacy Department - The Center of Allergy – Clinical Immunology, Bach Mai Hospital and The National DI&ADR Center

Clinical pharmacists co-operated with resident doctors and staffs from the National DI & ADR Center: detecting and reporting SCAR related to medicines: during the last 6 months of 2013

- Using simple reporting form.
- Training for resident doctors, unifying the process of exchanging information.
- Causality assessment and feed back to reporters
- Periodical review and draw experiences from collected cases

BÁO CÁO PHẢN ỨNG DỊ ỨNG THUỐC

Thông tin về người báo cáo, bệnh nhân và đơn vị báo cáo sẽ được bảo mật

Nơi báo cáo: TT DƯ-MDLS, BV Bạch Mai
Mã bệnh án: **Ngày vào /Ngày ra**
Mã do Trung tâm Quốc gia quản lý

Tình trạng báo cáo: ☐ Điền form ☐ Theo dõi ☐ Hoàn thành

THÔNG TIN VỀ BỆNH NHÂN

1.Họ tên:	2.Tuổi:	3.Giới: ☐ Nam ☐ Nữ	4.Cân nặng: kg

THÔNG TIN VỀ PHẢN ỨNG DỊ ỨNG CỦA THUỐC

5.Ngày xuất hiện phản ứng:	6.Phản ứng xuất hiện sau lần cuối cùng dùng thuốc bao lâu?
7.Mô tả phản ứng: ☐Ban đỏ không bong da ☐Mụn mủ ☐Ban đỏ bong da ☐Hoại tử da ☐Ban đỏ nhạy cảm với ánh sáng ☐Ban sần không xác định ☐Mụn nước bọng nước ☐Loét < 2 hốc tự nhiên ☐Ban dạng xuất huyết ☐Loét ≥ 2 hốc tự nhiên ☐Mày đay ☐Sốt ☐Phù Quincke ☐Gan, lách, hạch to ☐Biểu hiện hô hấp…….. ☐Biểu hiện tiêu hóa…… ☐Biểu hiện tuần hoàn……	8.Chẩn đoán thể lâm sàng dị ứng thuốc: ☐Mày đay ☐Phù Quincke ☐Viêm mạch ☐Sốc phản vệ ☐Co thắt phế quản ☐Hồng ban đa dạng ☐Ban mụn mủ cấp toàn thân ☐Hội chứng quá mẫn do thuốc (DIHS/DRESS) ☐Hồng ban nhiễm sắc cố định ☐Hội chứng Stevens - Johnson ☐Hoại tử thượng bì nhiễm độc ☐Khác……
9.Tiền sử:	10.Xét nghiệm liên quan

11.Mức độ nghiêm trọng: ☐Tử vong ☐ Đe dọa tính mạng ☐ Nhập viện/kéo dài thời gian nằm viện ☐ Để lại di tật ☐ Không nghiêm trọng	12.Xử trí phản ứng:	13.Kết quả sau xử trí: ☐ Tử vong ☐ Chưa hồi phục ☐ Đang hồi phục ☐ Hồi phục có di chứng ☐ Hồi phục không có di chứng

THÔNG TIN VỀ THUỐC NGHI NGỜ GÂY PHẢN ỨNG DỊ ỨNG

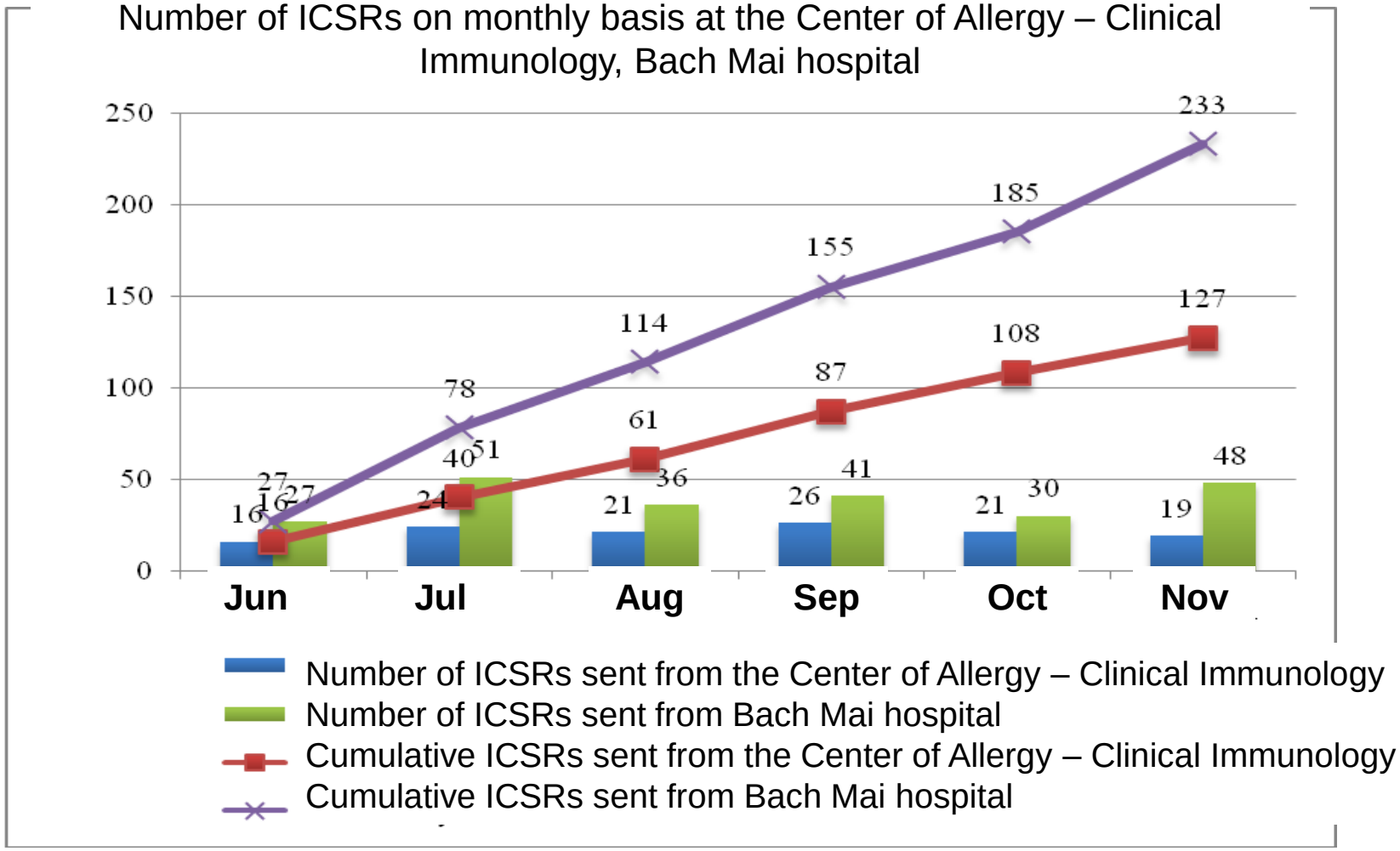
STT	14.Thuốc nghi ngờ	Đường dùng	Liều dùng 1 lần	Số lần dùng trong ngày	Ngày điều trị		Lý do dùng thuốc
					Bắt đầu	Kết thúc	
1							
2							
3							

15.Ngừng giảm liều thuốc, phản ứng dị ứng có cải thiện không? Thuốc 1: ☐Có ☐Không ☐Không ngừng/giảm liều Thuốc 2: ☐Có ☐Không ☐Không ngừng/giảm liều Thuốc 3: ☐Có ☐Không ☐Không ngừng/giảm liều	16.Tái sử dụng thuốc, phản ứng dị ứng có xuất hiện lại không? Thuốc 1: ☐Có ☐Không ☐Không tái sử dụng Thuốc 2: ☐Có ☐Không ☐Không tái sử dụng Thuốc 3: ☐Có ☐Không ☐Không tái sử dụng
17.Chi phí điều trị dị ứng thuốc:	

THÔNG TIN VỀ NGƯỜI BÁO CÁO

18.Họ tên:	Nghề nghiệp/chức vụ:
Điện thoại: Email:	Ngày báo cáo:

PROMOTING SIGNAL DETECTION BY ENCOURAGING HEALTHCARE WORKERS TO REPORT ADRs



Detected the following type of SCARs: DRESS, SJS/TEN, AGEP: 132 cases

Popularly suspected drug: allopurinol (21 cases)

MANAGEMENT OF HIGH RISK MEDICINES:

CONTRAST MEDIA

CONNECTION OF ADR REPORTING AND RATIONAL USE OF MEDICINES: MANAGEMENT OF HIGH RISK MEDICINES

Xenetix

Suspended the use of Xenetix 300mg/50ml

CV 14212/QLD-CL dated 30/08/2013
Suspended the use of Xenetix 300mg/50ml
Lot No. 12WC034A and 12WC027C.

BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
Số: 14212/QLD - CL
V/v tạm ngừng sử dụng các lô thuốc cản quang XENETIC 300mg/50ml

CỘNG HÒA XÃ HỘI CHỦ NGHĨA VIỆT NAM
Độc lập - Tự do - Hạnh phúc
Hà Nội, ngày 30 tháng 8 năm 2013

Kính gửi: - Sở Y tế các tỉnh, thành phố trực thuộc Trung ương;
- VPĐD công ty Hyphens Marketing & Technical Service Pte. Ltd.

Trong thời gian vừa qua, đã xảy ra một số trường hợp phản ứng có hại liên quan đến việc sử dụng các lô thuốc cản quang XENETIC 300 mg/50ml - Số lô: 12WC034A và 12WC027C; SĐK: VN-4976-07 do Công ty Guerbet - Pháp sản xuất, Công ty Hyphens Marketing & Technical Service Pte. Ltd đăng ký. Để đảm bảo an toàn cho người sử dụng, Cục Quản lý dược thông báo:

1. Tạm ngừng việc sử dụng đối với các lô thuốc cản quang XENETIC 300 mg/50ml - Số lô: 12WC034A và 12WC027C; SĐK: VN-4976-07 do Công ty Guerbet - Pháp sản xuất, Công ty Hyphens Marketing & Technical Service Pte. Ltd đăng ký.

ADR REPORTS RELATED TO CONTRAST MEDIA IN THE NATIONAL DATABASE

Year	No. of ICSRs related to contrast media	Total No. of ICSRs in the database	No. of ADR related to contrast media	Percentage of ICSRs related to contrast media /Total No. of ICSRs (%)
2006	18	704	44	2.56
2007	29	1328	82	2.18
2008	26	2032	52	1.28
2009	16	2499	35	0.64
2010	11	1807	21	0.61
2011	35	2407	48	1.45
2012	55	3024	75	1.82
Total	**190**	**13801**	**357**	**1.4**

Contrast media which were reported in ICSRs :

iobitriol (Xenetic), ioxithalamat (Telebrix), ipromid (Ultravist), iopamidol (Pamiray và Iopramio)

Nguyễn Phương Thúy et al. Pharmaceutical Journal No. 2/2014

ADR RELATED TO CONTRAST MEDIA

	2006 n=18	2007 n=29	2008 n=26	2009 n=16	2010 n=11	2011 n=35	2012 n=55	Total	Percentage % n=190
Anaphylactic reactions/shock	1	1	2	3	6	14	31	58	30,5
Fatal cases	0	0	1	-	0	1	5	7	3,7

Nguyễn Phương Thúy et al. Pharmaceutical Journal No. 2/2014

CLEAR SIGNAL OF ANAPHYLACTIC REACTIONS RELATED TO CONTRAST MEDIA IN THE NATIONAL DATABASE

Suspected drug		Case	Noncase	ROR adjusted by age and gender [95% CI]				
				2010	2010-2011	2010-2012	2010-2013	2010-2014
Cephalosporins	Cefotaxime	403	2337	1.9 [1.2-3.0]	1.9 [1.4-2.5]	1.9 [1.5-2.3]	2.0 [1.8-2.4]	2.0 [1.7-2.2]
	Ceftriaxone	214	1190	2.6 [1.6-4.1]	1.4 [1.0-2.0]	1.7 [1.3-2.2]	1.7 [1.4-2.1]	1.9 [1.6-2.2]
	Ceftazidime	197	869	2.7 [1.3-5.6]	4.2 [2.9-6.1]	3.2 [2.4-4.2]	2.7 [2.2-3.3]	2.5 [2.1-2.9]
	Cefoperazone	83	388	1.3 [0.4-3.7]	1.8 [0.9-3.1]	1.9 [1.2-3.0]	2.2 [1.6-3.0]	2.1 [1.7-2.8]
	Cefalexin	47	312	1.7 [0.7-3.9]	0.9 [0.5-1.9]	1.0 [0.6-1.7]	0.8 [0.5-1.1]	1.5 [1.1-2.0]
	Cefepime	20	111	- - -	- - -	2.0 [0.7-5.4]	1.6 [0.8-3.2]	1.7 [1.1-2.8]
	Cefazolin	19	113	0.9 [0.1-7.1]	1.1 [0.3-3.7]	1.4 [0.6-3.3]	1.4 [0.7-2.7]	1.8 [1.1-2.9]
	Ceftizoxime	18	91	9.2 [0.6-151.8]	8.8 [1.2-63.1]	2.6 [0.5-13.0]	2.1 [0.8-5.1]	1.9 [1.2-3.3]
	Cefadroxil	16	69	- - -	7.3 [2.2-9.2]	5.0 [2.1-12.0]	3.1 [1.5-6.1]	2.5 [1.4-4.4]
Penicillins	Ampicillin	56	382	3.0 [1.4-6.5]	1.8 [1.0-3.2]	1.5 [0.9-2.3]	1.6 [1.1-2.3]	1.4 [1.1-1.9]
	Phenoxymethylpenicillin	18	47	4.7 [1.4-15.8]	4.3 [1.5-12.8]	4.1 [1.6-10.1]	4.1 [1.8-9.1]	4.7 [2.6-8.6]
	Benzylpenicillin	15	83	- - -	2.5 [0.8-7.5]	2.0 [0.9-4.5]	2.2 [1.2-4.0]	1.8 [1.0-3.1]
Aminoglycosides	Gentamicin	35	222	2.7 [0.9-8.3]	1.9 [0.9-3.9]	1.6 [0.9-2.9]	1.7 [1.1-2.7]	1.7 [1.2-2.4]
Amphenicols	Chloramphenicol	17	82	4.4 [1.5-13.0]	2.1 [0.8-5.5]	2.6 [1.2-5.5]	1.8 [0.9-3.7]	2.1 [1.2-3.5]
Anesthetics	Lidocaine	42	144	3.4 [0.9-12.7]	2.7 [1.1-6.8]	3.8 [2.1-6.7]	4.3 [2.8-6.5]	3.5 [2.4-5.0]
	Propofol	18	54	- - -	- - -	4.7 [0.4-52.1]	2.9 [1.3-6.5]	4.3 [2.5-7.7]
	Bupivacaine	17	67	2.4 [0.3-21.8]	1.0 [0.1-8.3]	1.9 [0.5-6.6]	2.0 [0.9-4.4]	3.1 [1.7-5.3]
	Fentanyl	14	63			3.3 [0.6-8.0]	2.7 [1.3-5.4]	2.6 [1.4-4.7]
Contrast media	Iobitridol	30	122	- - -	2.8 [0.7-10.3]	1.2 [0.4-3.6]	2.2 [1.3-3.8]	2.4 [1.6-3.7]
	Ioxitalamic acid	26	80	9.9 [1.4-70.9]	12.5 [3.9-39.6]	2.7 [1.2-6.1]	2.6 [1.4-5.0]	3.5 [2.2-5.7]
	Iopromide	25	78	- - -	3.8 [1.3-11.1]	2.1 [0.8-5.8]	3.4 [1.9-6.2]	3.4 [2.1-5.6]
Antacid	Omeprazole	15	81	3.7 [0.4-36.3]	3.9 [1.4-11.3]	2.4 [1.0-5.6]	1.6 [0.8-3.3]	1.8 [1.0-3.1]
	Ranitidine	12	36	16.8 [1.5-188.7]	6.8 [1.8-25.5]	3.8 [1.4-10.1]	3.8 [1.7-8.4]	3.9 [2.0-7.9]
Solution additives	Amino acid	18	86	4.3 [1.1-17.7]	3.5 [1.4-8.4]	2.9 [1.3-6.1]	2.0 [1.0-3.8]	2.0 [1.2-3.3]
Hematological agents (enzymes)	Chymotrypsin	36	175	3.7 [0.9-14.1]	2.0 [0.7-5.3]	2.3[1.2-4.2]	1. 9 [1.1-3.1]	2.1 [1.5-3.1]
Antifibrinolytics	Tranexamic acid	12	33	8.9 [0.5-14.8]	8.6 [1.7-43.0]	9.7 [3.5-27.0]	9.3 [3.9-21.0]	4.6 [2.3-9.5]
Muscle relaxants	Atracurium	16	23	- - -	9.9 [0.6-159.1]	20.5 [3.7-112.3]	21.2 [6.5-69.0]	20.3 [8.3-49.5]
System hormonal preparation	Oxytocin	18	125	- - -	1.8 [0.5-6.2]	2.7 [1.2-6.0]	2.6 [1.4-4.7]	1.5 [0.9-2.5]
Antineoplastic agents	Oxaliplatin	11	40	9.4 [0.6-151.2]	1.7 [0.2-14.9]	0.9 [0.1-6.8]	2.6 [0.9-7.2]	2.7 [1.3-5.4]

---: anaphylaxis signal was not detected

Lê Thị Thùy Linh et al. Proc. IndoChina. Pharm. Sci, Dec 2015, Bangkok,Thái Lan.

MANAGEMENT APPROACH: DEVELOP AND A STANDARD GUIDELINE ON CONTRAST MEDIA USAGE IN CLINICAL PRACTICE

Based on ESUR Guidelines on Contrast Media

Bảng 4: Các yếu tố nguy cơ có thể gây phản ứng tương tự dị ứng với thuốc cản quang

Phản ứng với thuốc cản quang trước đó
Tiền sử dị ứng
Bệnh tim mạch
Mất nước
Bệnh thận
Tuổi: trẻ sơ sinh/người cao tuổi
Bệnh về huyết học/chuyển hóa (vd: hồng cầu hình liềm, đa hồng cầu)
Lo âu/trầm cảm
Thuốc: thuốc chẹn beta, interleukin-2, asp
NSAID
Mùa: thời kỳ dị ứng phấn hoa

Bảng 5: Hướng dẫn xử trí sốc phản vệ của ESUR năm 2004

1. Gọi nhóm hồi sức
2. Đặt nội khí quản nếu cần thiết
3. Nâng cao chân bệnh nhân nếu bị hạ huyết áp
4. Thở oxy (6-10 L/phút)
5. Tiêm bắp adrenalin (epinephrine) [1:1000], 0,5ml (0,5mg) với người lớn, nhắc lại nếu cần. Đối với trẻ nhỏ: 0,01mg/kg đến liều tối đa 0,3mg
6. Truyền dung dịch tĩnh mạch (ví dụ: dung dịch muối, dung dịch Ringer Lactat)
7. Thuốc kháng histamine H_1 (ví dụ: tiêm tĩnh mạch diphenhydramin 25-50mg)

MANAGEMENT APPROACH: DEVELOP AND A STANDARD GUIDELINE ON CONTRAST MEDIA USAGE IN CLINICAL PRACTICE

SOPs and form to control the usage of Contrast Media

BỘ Y TẾ
BỆNH VIỆN BẠCH MAI

PHIẾU CHỈ ĐỊNH CHẨN ĐOÁN HÌNH ẢNH (NỘI TRÚ)

Cấp cứu ☐ **Thường** ☐

Địa chỉ thực hiện: ……..

A – PHẦN DÀNH CHO BÁC SĨ CHỈ ĐỊNH

1 - Thông tin hành chính:

Họ và tên:..... ……. Tuổi:..... Nam/Nữ.

Mã bệnh án/Số BHYT ..... Khoa/phòng..... Số giường: …….

Chẩn đoán: ....

2. Yêu cầu chiếu/chụp:
Nội dung
Có thuốc cản quang ☐
Không thuốc cản quang ☐

3. Các yếu tố nguy cơ của bệnh nhân		
Nội dung	**Có**	**Không**
Tiền sử dị ứng		
Tiền sử hoặc đang mắc bệnh hen		
Tiền sử hoặc đang mắc bệnh thận		
Suy tim		
Tăng huyết áp		
Đái tháo đường		
Tiền sử bệnh cường giáp		
Đang sử dụng thuốc chẹn β, metformin		
Đang sử dụng các thuốc độc tính trên thận như: NSAIDs, ACEI, aminosid, vancomycin, cisplatin, cyclosporin, ….		

.....giờ..... phút, ngày .....tháng.....năm 201.....

Bác sỹ chỉ định

(ki, ghi rõ họ tên)

B – PHẦN DÀNH CHO KHOA CHẨN ĐOÁN HÌNH ẢNH

1 - Chỉ định thuốc cản quang:

Tên thuốc (*hàm lượng, nồng độ*):.....

Liều lượng:..... Đường dùng (ghi rõ vị trí tiêm):.....

Thời điểm tiêm thuốc: .....giờ..... phút, ngày..... tháng..... năm.....

2 - Theo dõi bệnh nhân trong và sau tiêm thuốc (Dành cho bác sĩ/điều dưỡng khoa Chẩn đoán hình ảnh và khoa lâm sàng):

Bệnh nhân có gặp phản ứng bất lợi nào sau tiêm không? *(ghi rõ biểu hiện và xử trí nếu có)*

.....

.....

.....giờ..... phút, ngày .....tháng.....năm 201.....

Điều dưỡng thực hiện — *(ki, ghi rõ họ tên)*

Bác sỹ CĐHA — *(ki, ghi rõ họ tên)*

BỆNH VIỆN BẠCH MAI

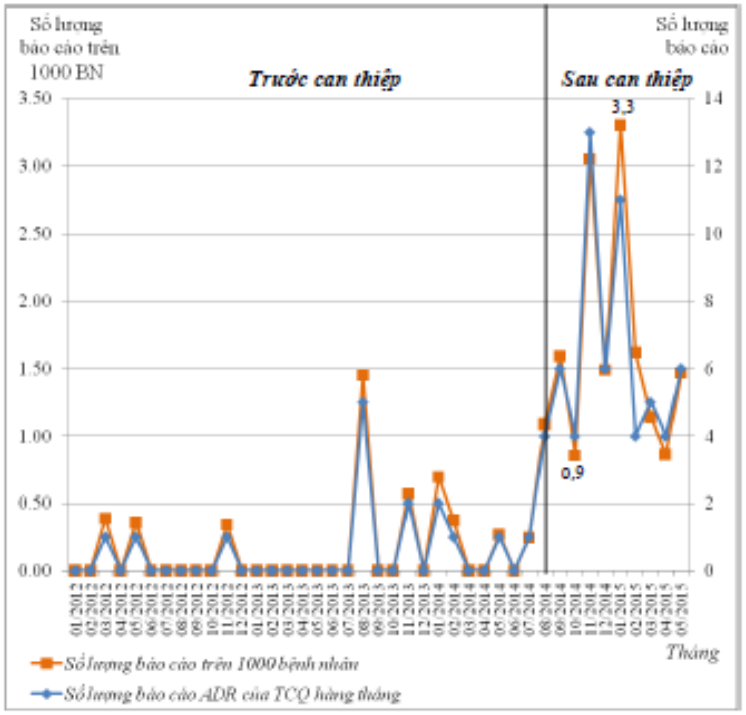
Standard Operation Procedure To monitor ADRs related to Contrast Media

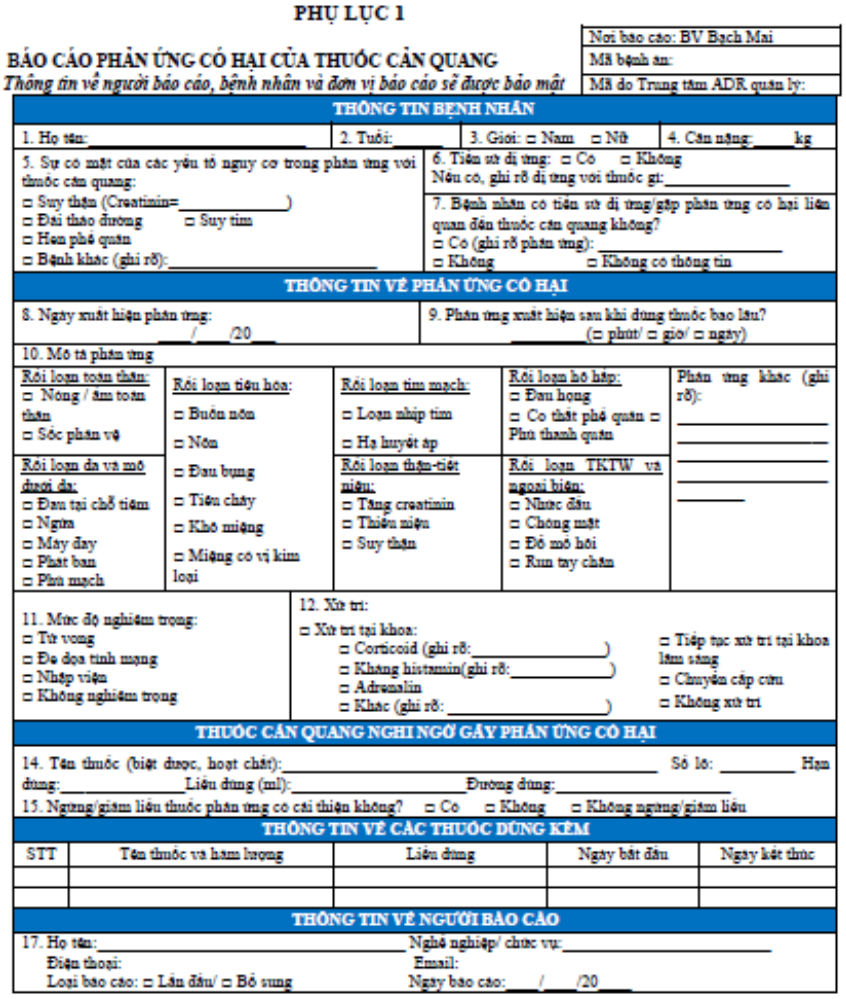
	Người viết	Người kiểm tra	Người phê duyệt
Họ và tên	Bùi Ngọc Thực	Nguyễn Hồng Thủy	GS.TS. Phạm Minh Thông
Ký			

PROMOTING SIGNAL DETECTION BY TARGETED REPORTING

Working group: clinical pharmacists + radiologists

- Simple form
- Training and regular meeting
- Causality assessment and feedback





PHỤ LỤC 1

BÁO CÁO PHẢN ỨNG CÓ HẠI CỦA THUỐC CẢN QUANG

Thông tin về người báo cáo, bệnh nhân và đơn vị báo cáo sẽ được bảo mật

Nơi báo cáo: BV Bạch Mai
Mã bệnh án:
Mã do Trung tâm ADR quản lý:

THÔNG TIN BỆNH NHÂN

1. Họ tên: _____ 2. Tuổi: _____ 3. Giới: ☐ Nam ☐ Nữ 4. Cân nặng: ____kg

5. Sự có mặt của các yếu tố nguy cơ trong phản ứng với thuốc cản quang:
☐ Suy thận (Creatinin=_____)
☐ Đái tháo đường ☐ Suy tim
☐ Hen phế quản
☐ Bệnh khác (ghi rõ):_____

6. Tiền sử dị ứng: ☐ Có ☐ Không
Nếu có, ghi rõ dị ứng với thuốc gì:_____

7. Bệnh nhân có tiền sử dị ứng/gặp phản ứng có hại liên quan đến thuốc cản quang không?
☐ Có (ghi rõ phản ứng): _____
☐ Không ☐ Không có thông tin

THÔNG TIN VỀ PHẢN ỨNG CÓ HẠI

8. Ngày xuất hiện phản ứng: ____/____/20__

9. Phản ứng xuất hiện sau khi dùng thuốc bao lâu? _____ (☐ phút/ ☐ giờ/ ☐ ngày)

10. Mô tả phản ứng

Rối loạn toàn thân:	Rối loạn tiêu hóa:	Rối loạn tim mạch:	Rối loạn hô hấp:	Phản ứng khác (ghi rõ):
☐ Nóng / ấm toàn thân ☐ Sốc phản vệ	☐ Buồn nôn ☐ Nôn ☐ Đau bụng ☐ Tiêu chảy ☐ Khô miệng ☐ Miệng có vị kim loại	☐ Loạn nhịp tim ☐ Hạ huyết áp	☐ Đau họng ☐ Co thắt phế quản ☐ Phù thanh quản	_____ _____ _____ _____ _____
Rối loạn da và mô dưới da: ☐ Đau tại chỗ tiêm ☐ Ngứa ☐ Mày đay ☐ Phát ban ☐ Phù mạch		Rối loạn thận-tiết niệu: ☐ Tăng creatinin ☐ Thiểu niệu ☐ Suy thận	Rối loạn TKTW và ngoại biên: ☐ Nhức đầu ☐ Chóng mặt ☐ Đổ mồ hôi ☐ Run tay chân	

11. Mức độ nghiêm trọng:
☐ Tử vong
☐ Đe dọa tính mạng
☐ Nhập viện
☐ Không nghiêm trọng

12. Xử trí:
☐ Xử trí tại khoa:
☐ Corticoid (ghi rõ:_____)
☐ Kháng histamin(ghi rõ:_____)
☐ Adrenalin
☐ Khác (ghi rõ: _____)
☐ Tiếp tục xử trí tại khoa lâm sàng
☐ Chuyển cấp cứu
☐ Không xử trí

THUỐC CẢN QUANG NGHI NGỜ GÂY PHẢN ỨNG CÓ HẠI

14. Tên thuốc (biệt dược, hoạt chất):_____ Số lô: _____ Hạn dùng:_____ Liều dùng (ml):_____ Đường dùng:_____

15. Ngưng/giảm liều thuốc phản ứng có cải thiện không? ☐ Có ☐ Không ☐ Không ngưng/giảm liều

THÔNG TIN VỀ CÁC THUỐC DÙNG KÈM

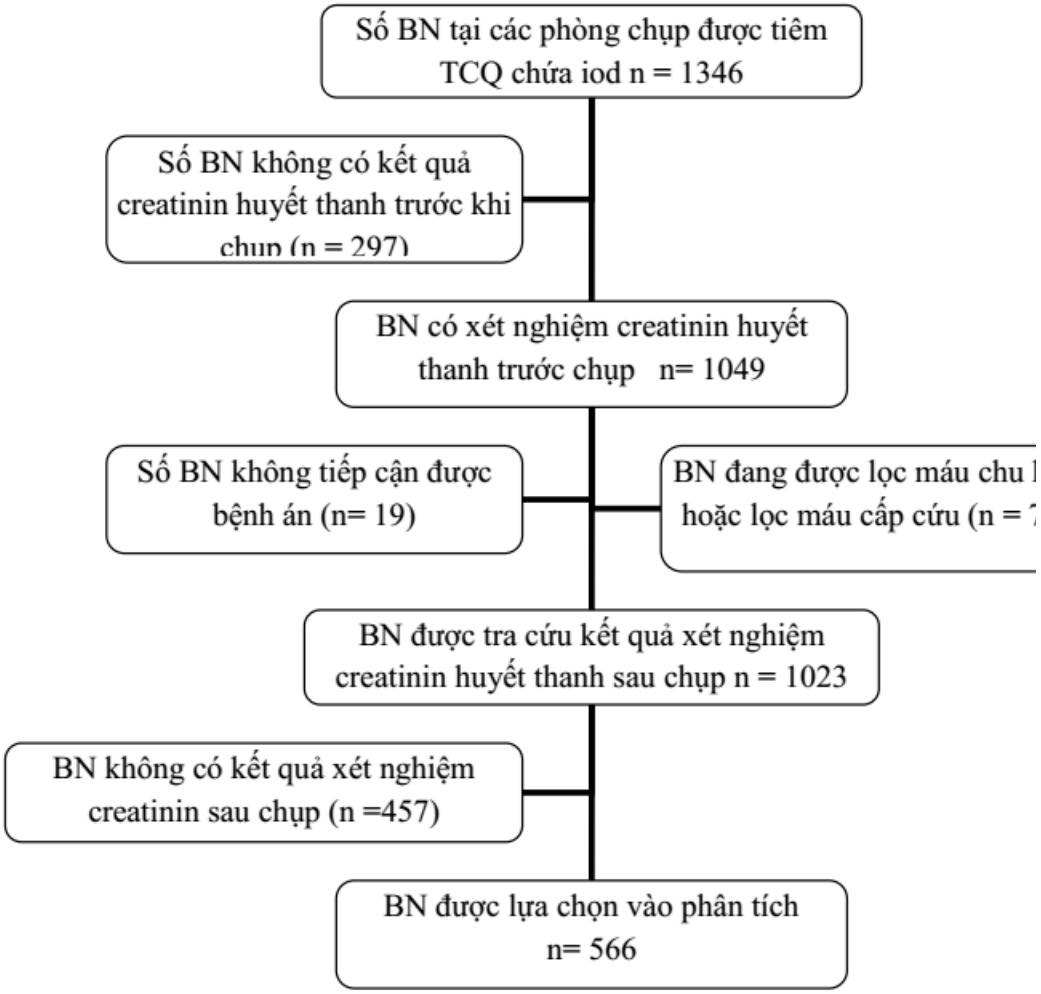
STT	Tên thuốc và hàm lượng	Liều dùng	Ngày bắt đầu	Ngày kết thúc

THÔNG TIN VỀ NGƯỜI BÁO CÁO

17. Họ tên:_____ Nghề nghiệp/ chức vụ:_____
Điện thoại: Email:
Loại báo cáo: ☐ Lần đầu/ ☐ Bổ sung Ngày báo cáo: ____/____/20____

Targeted reporting form for contrast media products at Bachmai hospital (Hanoi) and impact on number of ADR report

Management of high risk medicines: Assessing the risk of Contrast-induced nephropathy (CIN)



- Cohort on patients prescribed contrast media
- 40 patients experienced CIN (7.1%), in which 6 cases (1.1%) were clinically significant contrast induced nephropathy (CSCIN)
- Risk factors:
  - Age > 70: OR = 2.28 (1.11-4.68)
  - Low renal clearance (< 30 ml/min): OR = 7.97 (2.49-25.57),
  - High Volume of IV injection (> 200 ml): OR = 3.12 (1.12-8.68)

Bùi Thị Ngọc Thực et al. Pharmaceutical Journal; No. 11/2015: pp 9-13

LIVER INJURY RELATED TO MEDICINES:

FROM ADR reports, COHORT, ACTIVELY SCREENING TO RISK COMMUNICATION

From a case of Drug-induced liver injury (DILI)

BÁO CÁO PHẢN ỨNG CÓ HẠI CỦA THUỐC

THÔNG TIN VỀ NGƯỜI BÁO CÁO, BỆNH NHÂN VÀ ĐƠN VỊ BÁO CÁO SẼ ĐƯỢC BẢO MẬT

Nơi báo cá[redacted]

Mã số báo [redacted]

Mã số báo cáo (do Trung tâm quốc gia quản lý): VNMN12081584

Xin anh/chị hãy báo cáo kể cả khi không chắc chắn về sản phẩm đã gây ra phản ứng và/hoặc không có đầy đủ các thông tin

A. THÔNG TIN VỀ BỆNH NHÂN

1. Họ và tên:…[redacted]..... | 2. Ngày sinh:……/……/…… Hoặc tuổi: 72 tuổi | 3. Giới tính ☑ Nam ☐ Nữ | 4. Cân nặng: ……..…kg

B. THÔNG TIN VỀ PHẢN ỨNG CÓ HẠI (ADR)

5. Ngày xuất hiện phản ứng: 08/ 08 / 2012

6. Phản ứng xuất hiện sau bao lâu (tính từ lần dùng cuối cùng của thuốc nghi ngờ):……

7. Mô tả biểu hiện ADR
- Bệnh nhân v/v ngày 8/8 do: nôn ra máu + đi ngoài phân đen
- Thuốc sử dụng khi b/nhân v/v:
+ Natri clorid 0,9% 1000ml
+ Pantoprazole 40mg x 7 lọ
+ Gastro Meyer x 3 gói
- Sau đó BN được làm x/n sinh hóa lần 1(14h30) cho kq chỉ số AST, ALT bình thường
- BN tiếp tục được làm x/n sinh hóa lần 2,3... cho kq chỉ số AST, ALT tăng đột biến.
- Trước đó (ngày 3/8) bệnh nhân được kê đơn ngoại trú gồm 09 khoản thuốc:
1. Captopril 25mg
2. Dospirin 81 mg (aspirin)
3. Enpocetin 5mg
4. Glimaron 80mg (Glicalazid)
5. Metformin 500 mg
6. Nifedipin 20 mg
7. Vitamin B1 10 mg
8. Vitamin B6 25mg
9. Zalrinol 300mg (allopurinol)

8. Các xét nghiệm liên quan đến phản ứng

	8/8-lần1	8/8-L2	8/8-L3	9/8	10/8
AST	20	79	776	1166	1272 (UI/l)
ALT	14	65	790	1290	2081

9. Tiền sử (*dị ứng, thai nghén, nghiện thuốc lá, nghiện rượu, bệnh gan, bệnh thận…*)
- Nhồi máu não
- Goute
- ĐTĐ typ 2
- Suy thận II

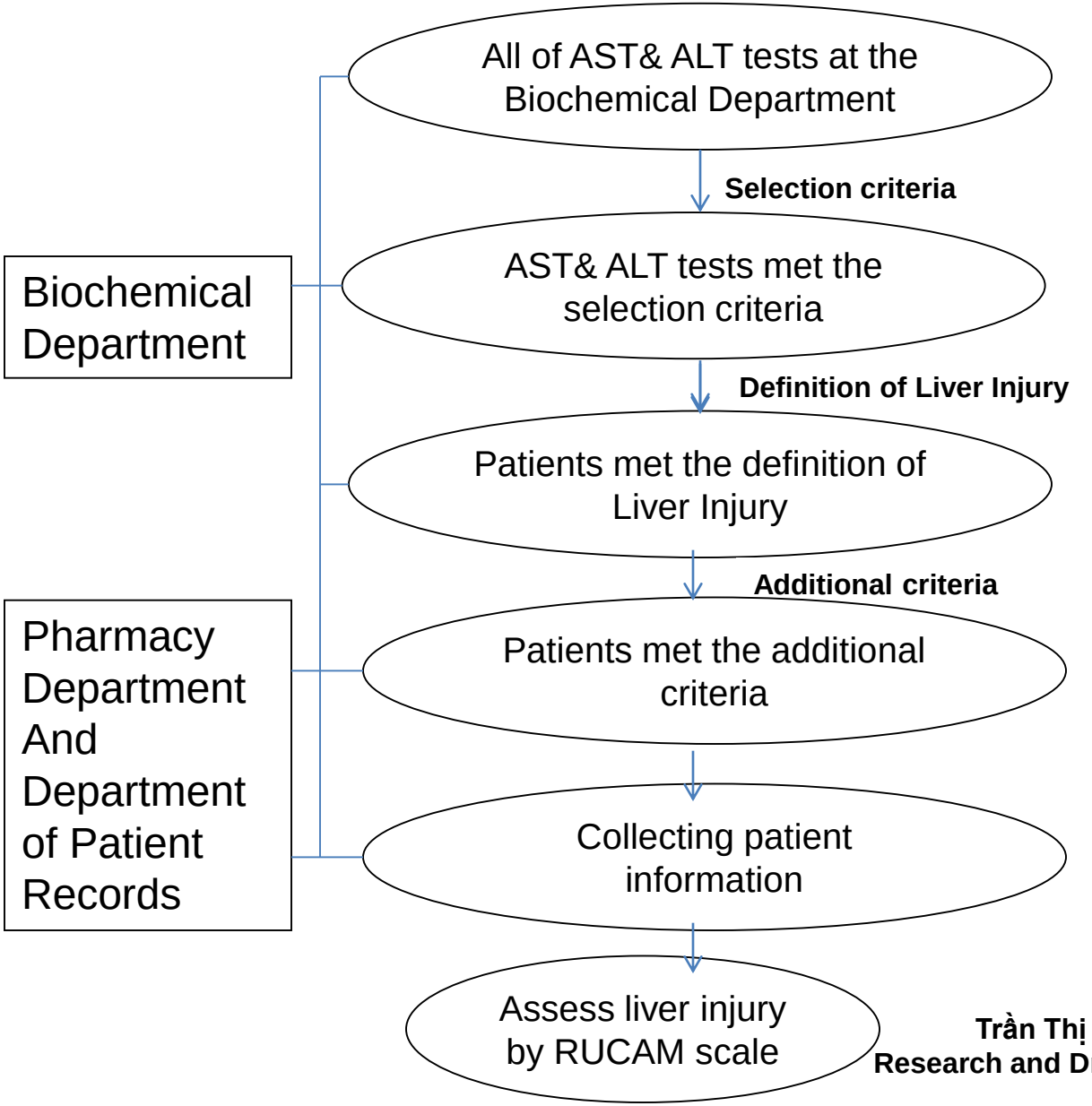
10. Cách xử trí phản ứng
- Ngừng dùng đơn thuốc ngoại trú
- Từ 9/8 – 13/8 : Hepaki 0,5g x 12 ống
- Từ 14/8 – 20/8: thay bằng Heparigen 5g x 2 ống

11. Mức độ nghiêm trọng của phản ứng
☐ Tử vong ☑ Nhập viện/Kéo dài thời gian nằm viện ☐ Dị tật thai nhi
☐ Đe dọa tính mạng ☐ Tàn tật vĩnh viễn/nặng nề ☐ Không nghiêm trọng

12. Kết quả sau khi xử trí phản ứng
☐ Tử vong do ADR ☐ Chưa hồi phục ☐ Hồi phục có di chứng ☐ Không rõ
☐ Tử vong không liên quan đến thuốc ☑ Đang hồi phục ☐ Hồi phục không có di chứng

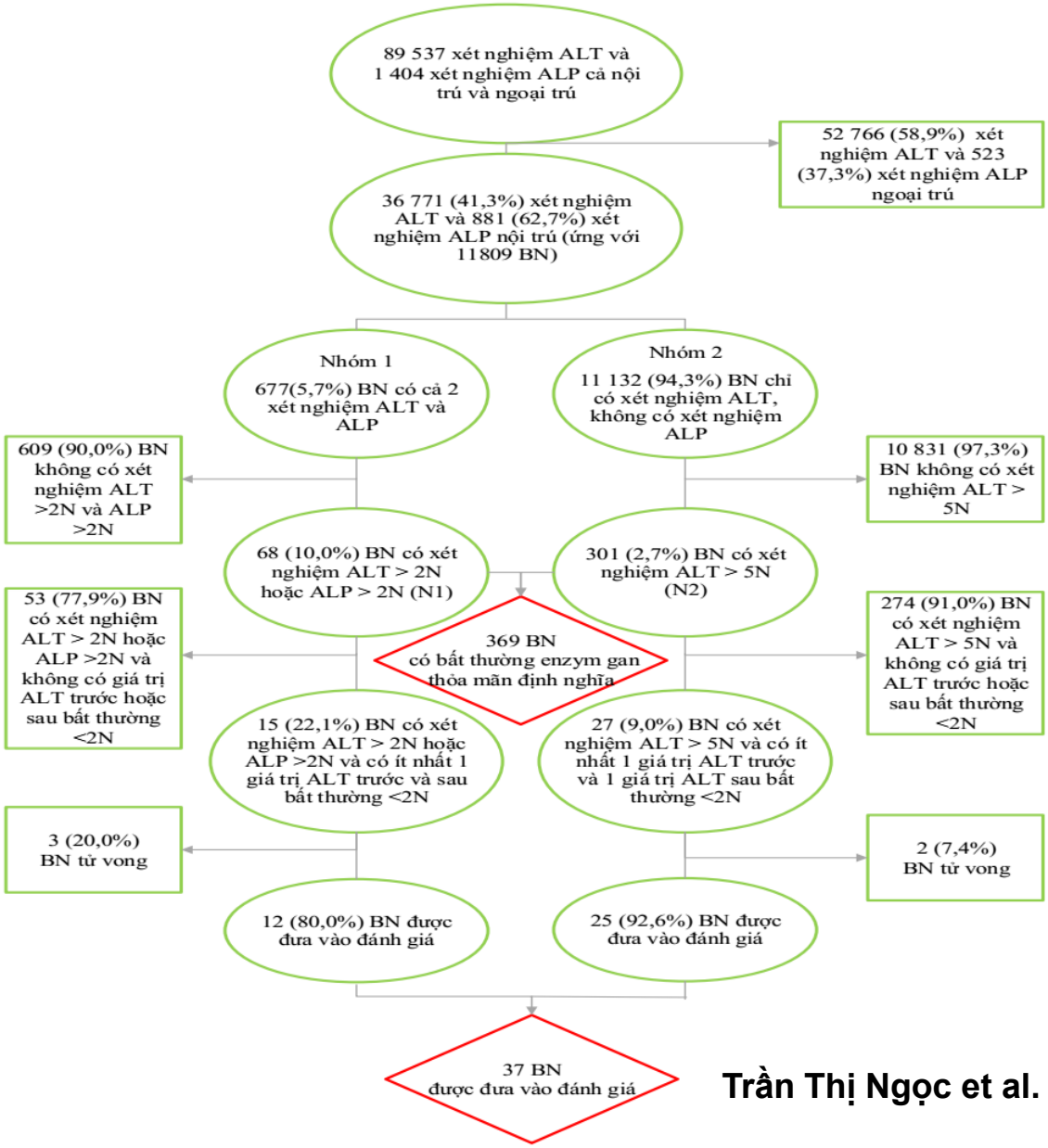
- DILI: serious reactions, life-threatening, needing to identify exactly suspected medicines to stop the administration.
- DILI is drawn less attention and less reported

Screening drug-induced liver injury in the database of laboratory tests at Huu Nghi Hospital



Trần Thị Ngọc et al. Journal of Pharmaceutical Research and Drug Information; Vol 4+5/2016: pp. 148

Screening drug-induced liver injury in the database of laboratory tests at Huu Nghi Hospital



- Screening 36771 ALT test and 881 ALP test (11809 in-patient entries in 2015)
- Detected 37 suspected cases in which 22 cases were DILI.
- Estimating the incidence of DILI: 0.11% in-patient, 6% patients with abnormal liver function tests
- Most of liver injury was severe and able to recover after 1 week to 1 month since drug withdraw
- Antibiotic (fluoroquinolon, amoxiclav) were the most frequently detected group

Trần Thị Ngọc et al. Journal of Pharmaceutical Research and Drug Information; Vol 4+5/2016: pp. 148

Case series from Department of Infectious Diseases, Bach Mai Hospital

National guideline of diagnosis, treatment and prevention of Tuberculosis

(Ban hành kèm theo Quyết định số: 4263 /QĐ-BYT ngày 13 tháng 10 năm 2015 của Bộ trưởng Bộ Y tế)

2.2.2. Điều trị lao tiềm ẩn bằng INH:

- **Đối tượng:**
  - + Tất cả những người nhiễm HIV (người lớn) đã được sàng lọc hiện không mắc bệnh lao.
  - + Trẻ em dưới 5 tuổi và trẻ 0-14 tuổi có HIV sống cùng nhà với người bệnh lao phổi, những trẻ này được xác định không mắc lao.

CHEST™
OFFICIAL PUBLICATION OF THE AMERICAN COLLEGE OF CHEST PHYSICIANS

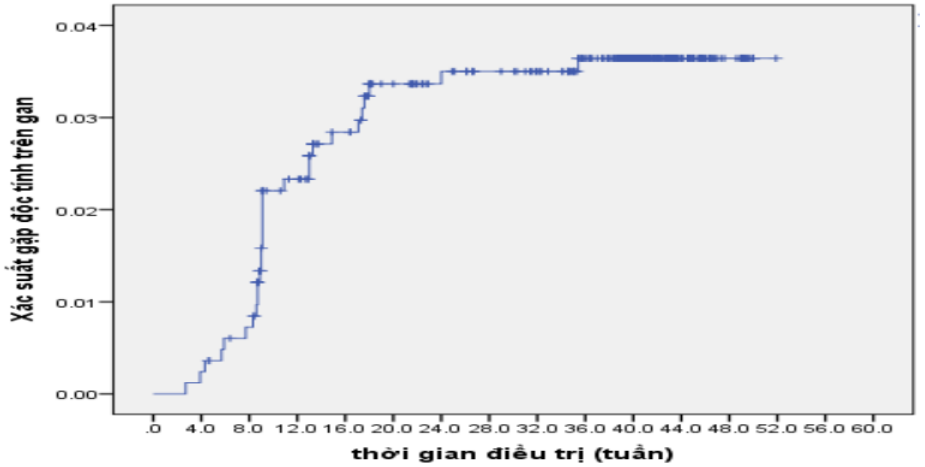
vs. the opposite opinion from literature …

Isoniazid-associated hepatitis in HIV-infected adults receiving thirty-six months isoniazid prophylaxis in Botswana

Zegabriel Tedla[*], Minh-Ly Nguyen[†], Thabisa Sibanda[*], Samba Nyirenda[*], Tefera B. Agizew[*], Sonali Girde[†‡], Charles E. Rose[†], Taraz Samandari[*§]

LIVER TOXICITY IN HIV-INFECTED PATIENTS USED ISONIAZID PREVENTIVE THERAPY HIV/AIDS OUT-PATIENT CLINICS, DEPARTMENT OF INFECTIOUS DISEASES, BACH MAI HOSOITAL

- **Retrospective cohort: 833 patients**
- **No. of patients experienced liver injury: 29 (3.5%).**
- **Average onset time of liver injury: 11.4 ± 9.4 (months)**
- **25 patients required drug withdrawal. 100% patients recovered.**
- **Independent risk factor (multivariate analysis): ALT baseline: OR = 1.02 (1.00-1.03), p=0.043 and HCV co-infection: OR = 3.82 (1.59-9.18), p= 0.003**
- **Adherence to the National guideline is highly recommended, closely monitoring high risk patients**



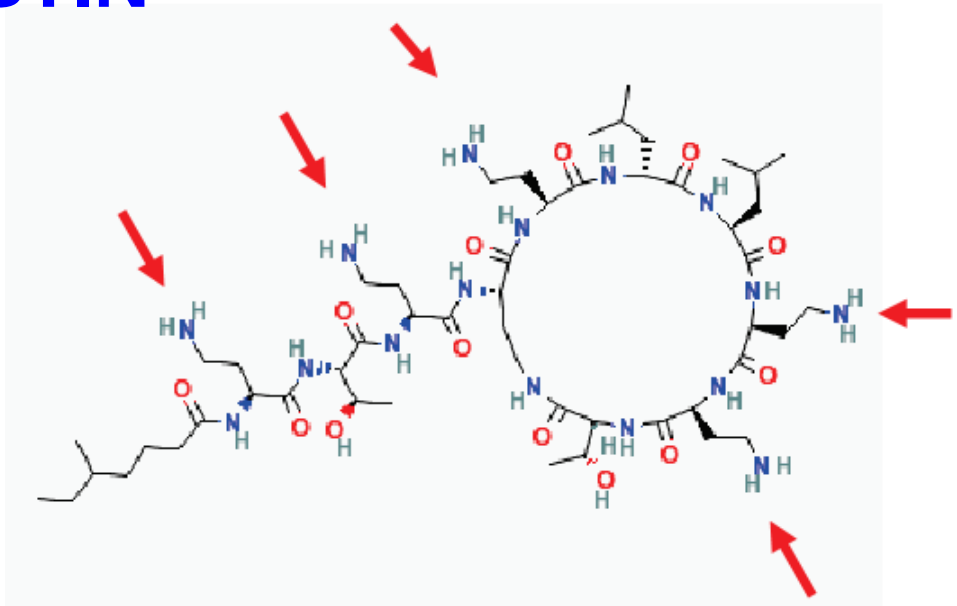
Time (week)	0	12	24	36	48	52
Patients	833	792	738	698	25	0

Cumulative incidence of liver toxicity during the administration of isoniazid preventive therapy

Nguyễn Thị Nga et al. Report at National Workshop on Infectious Diseases 2016

COLISTIN DOSAGE REGIMEN: BALANCE OF EFFECTIVENESS AND TOXICITY

COLISTIN



- Colistin is a re-emerging antibiotic used as the last resort for multi-resistant Gram (-) bacterial infections
- Identifying rational colistin dosage regimen in critically ill patients is a huge challenges in clinical practice
- Balance of effectiveness (depended on dose) and nephrotoxicity (also dose-dependent)

Colistin: the re-emerging antibiotic for multidrug-resistant Gram-negative bacterial infections

Jian Li, Roger L Nation, John D Turnidge, Robert W Milne, Kingsley Coulthard, Craig R Rayner, David L Paterson

Increasing multidrug resistance in Gram-negative bacteria, in particular *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii*, and *Klebsiella pneumoniae*, presents a critical problem. Limited therapeutic options have forced infectious disease clinicians and microbiologists to reappraise the clinical application of colistin, a polymyxin antibiotic discovered more than 50 years ago. We summarise recent progress in understanding the complex chemistry, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of colistin, the interplay between these three aspects, and their effect on the clinical use of this important antibiotic. Recent clinical findings are reviewed, focusing on evaluation of efficacy, emerging resistance, potential toxicities, and combination therapy. In the battle against rapidly emerging bacterial resistance we can no longer rely entirely on the discovery of new antibiotics; we must also pursue rational approaches to the use of older antibiotics such as colistin.

Lancet Infect Dis 2006; 6: 589–601

Facility for Anti-infective Drug Development and Innovation, Victorian College of Pharmacy, Monash University, Parkville, Victoria, Australia (J Li PhD, Prof R L Nation PhD, C R Rayner PharmD); Division of Laboratory Medicine (Prof J D Turnidge FRACP) and

Assessing effectiveness/safety of colistin low-dose regimen (Hospital guideline 2012)

BỆNH VIỆN BẠCH MAI
TÀI LIỆU LƯU HÀNH NỘI BỘ

Hướng dẫn sử dụng kháng sinh Colimycine

Colimycine 1.000.000 UI

Dạng bào chế: Lọ bột pha tiêm

Thành phần:

Colistine methane sulfonate natri: 1.000.000 UI

tương đương:

- 80mg Colistin methane sulfonat natri
- 33.3 mg dạng Colistin base

Phổ tác dụng: Colistin là kháng sinh diệt khuẩn có tác dụng trên các chủng vi khuẩn Gram âm: *Pseudomonas aeruginosa, Enterobacteriacea, Klebsiella spp, Acinetobacter spp, Citrobacter spp, Escherichia coli, Haemophilus influenzae.*

Tất cả các chủng vi khuẩn Gram dương, một số chủng vi khuẩn Gram âm như *Burkholdreria cepacia, Neisseria, Serratia, Proteus, Bacteroides fragilis* và hầu hết các cầu khuẩn Gram âm đều đề kháng tự nhiên với thuốc.

Chỉ định:

Colistin chỉ được chỉ định trong các trường hợp nhiễm khuẩn bệnh viện nặng do vi khuẩn Gram âm nhạy cảm với thuốc và đã đề kháng lại các kháng sinh khác.

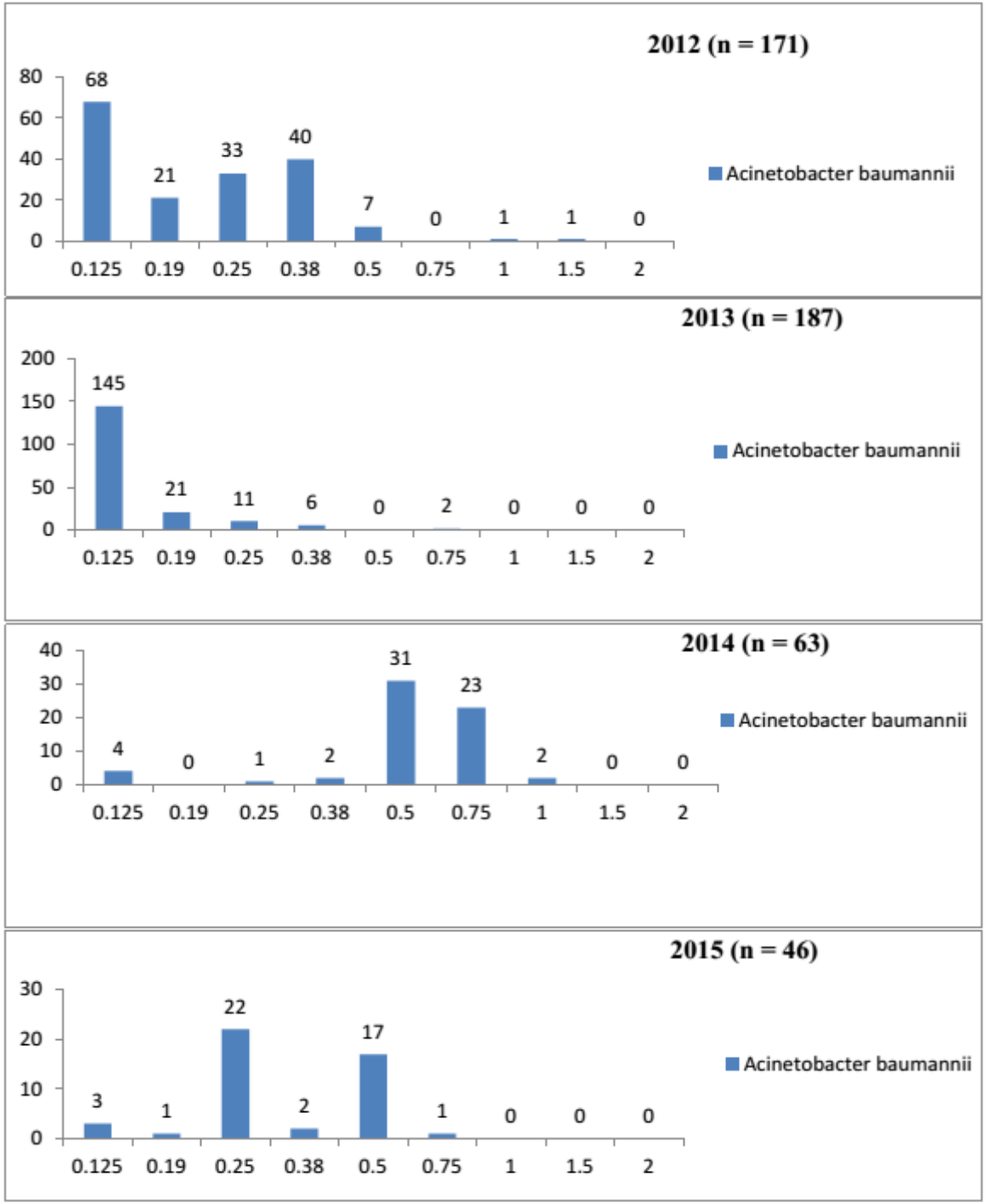
Những quy định khi sử dụng thuốc:

- Chỉ nên sử dụng colistin sau khi có kết quả kháng sinh đồ cho thấy vi khuẩn nhạy cảm với thuốc và không nhạy cảm với các kháng sinh nhóm beta lactam, aminoside hoặc quinolon.
- Tham khảo ý kiến khoa Vi sinh về tình hình nhạy – kháng, MIC của vi khuẩn đối với colistin trong bệnh viện.
- Tham khảo ý kiến khoa Dược về liều dùng, cách dùng của thuốc (nếu còn chưa rõ thông tin)
- Không được sử dụng colistin đơn độc, nên phối hợp với các kháng sinh khác như carbapenem, rifampicin, fluoroquinolon kể cả khi vi khuẩn đã đề kháng với các kháng sinh này bởi vì tác dụng hiệp đồng đã được chứng minh.
- Theo dõi độ nhạy cảm của colistin trong quá trình điều trị: lấy mẫu bệnh phẩm, tiến hành nuôi cấy định danh vi khuẩn và xác định lại độ nhạy cảm của kháng sinh dựa theo kết quả kháng sinh đồ.

- Prospective cohort in 28 critically patients with severe nosocomial infectionsfrom at the Department of Intensive Care unit, Bach Mai hospital.
- Average dose of colistin 4.1 ± 1.6 MIU/day
- Microbiological cure (day 5): 62.5%. Mortality (day 14): 28.6%.
- Nephrotoxicity: 21.4%
- However, the group of failure cure had higher MIC than the group of bacterial cure (0.38 vs 0.125, p = 0.022)

Nguyễn Gia Bình et al. Int. J. Infect. Dis 2015; 35: 18-23

Changes of MIC of colistin for *Acinetobacter baumanii:* signal for dosage revision?



Assessing effectiveness/safety of colistin high-dose regimen (recommended by EMA based on PK/PD data) (2015)

Type of infection	Dose	Time of infusion
Hospital – acquired infection	Loading: 9 MUI (applied to all patients)	90 min (in 250ml)
	Maintenance dose: 3 MUI every 8h	60 min (in 100ml)
Dose modification in renal failure patients		
> 50	3 MUI every 8h	
30 – 50	4 MUI every 12h	
10 – 30	3 MUI every 12h	
< 10	2 MUI every 12h	
Hemodialysis HD	Day of no HD: 1 MUI every 12h. Day of HD: 1 MUI every 12h + 1MUI right after HD	
CVVH	3 MUI every 8h	

Assessing effectiveness/safety of colistin high-dose regimen (2015)

Criteria	Results
Clinical response, n (%)	31 (70.5)
Microbacterial response, n (%)	31 (70.5)
Both clinical and microbacterial response	23 (52.3)
Mortality	
In Day 14	0 (0.0)
In Day 28	4 (9.1)
During the time hospitalized in ICU	5 (11.4)
Incidence of nephrotoxicity	14 (31.8)

- Prospective cohort on 44 infectious patients at ICU, Bạch mai Hospital
- Colistin high-dose regimen, average dose 8.3 MIU/day.
- Factor affecting on treatment outcome: age, severity (SOFA, APACHE II score, renal failure at baseline). MIC of colistin does not affect.

Đào Xuân Cơ et al. Vietnam Medicines No. 4/2016; pp 36-43.

Nephrotoxicity related to colistin

Risk factors (cox regression multivariate analysis)

Risk factors	Theo thời gian dùng thuốc		Theo liều colistin tích lũy	
	HR hiệu chỉnh CI 95%	p	HR hiệu chỉnh CI 95%	p
Age	-		1,03 (1,01 – 1,05)	**0,020**
Weight (kg)	1,05 (1,01 – 1,09)	**0,009**	1,05 (1,02 – 1,09)	**0,003**
Sepsis shock	-		-	
Charlson score	-		-	
Bilirubin increases	4,14 (0,90 – 19,06)	0,068	7,90 (1,63 – 38,22)	**0,010**
Colistin ≥4mg/kg/day	3,10 (1,41 – 6,81)	**0,005**	-	-
Co-administration of furosemid	2, 54 (0,92 – 7,00)	0,072	3,03 (1,08 – 8,50)	**0,035**
Co-administration of inotropic drugs	2,65 (1,21 - 5,80)	**0,015**	2,79 (1,27 -6, 14)	**0,011**

- Retrospective cohort in 131 patients used colistin. 30 (22.9%) patients experienced nephrotoxicity
- Independent factors were age, weight and high dosage of colistin

➡ **Develop a new dosage regimen of colistin to balance efficacy-toxicity**

Đào Xuân Cơ et al. Vietnam Medicines No. 4/2016; pp 36-43.

Protocol 2016: Balance efficacy and toxicity of colistin

Equation 9:
Loading dose of CBA (mg) = colistin $C_{ss,avg}$ target[b] × 2.0 × body wt (kg).[c] See caveat in footnote *c*. First maintenance dose should be given 24 h later.

Equation 10:
Daily dose of CBA (mg) = colistin $C_{ss,avg}$ target[b] × (1.50 × CrCL + 30).[d]
Recommended dosage intervals based on CrCL: <10 ml/min/1.73 m^2, every 12 h, 10-70 ml/min/1.73 m^2 every 12 (or 8) h, and >70 ml/min/1.73 12 (or 8) h. See important caveat in footnote *d*.

The new protocol was implemented in ICU-Bach Mai hospital based on Garonzik calculation (2011) with weight adjustment, C_{target} = 2 µg/ml (MIC_{90} of colistin with multi-resistant Gram (-) from 2012-2015 was 0.5 µg/ml)

WEIGHT-BASED LOADING DOSE	
≤ 30kg	4 MUI
> 30 – 40kg	5MUI
< 40- 50kg	6MUI
> 50- 60 kg	7MUI
> 60- 70kg	8MUI
Trên 70kg	9 MUI
MAINTENANCE DOSE BASED ON RENAL FUCTION	
ClCr < 15m/phút	3 MUI mỗi 24 giờ
ClCr: từ 15 - 30ml/phút	2 MUI mỗi 12 giờ
ClCr: từ 30 - 50ml/phút	3 MUI mỗi 12 giờ
ClCr: từ 50 - 80ml/phút	4 MUI mỗi 12 giờ
ClCr: >80ml/phút	3 MUI mỗi 8 giờ
Lọc máu ngắt quãng (HD)	2 MUI mỗi 24 giờ, bổ sung 1 MUI sau lọc
Lọc máu liên tục(CVVH)	3MUI mỗi 8 giờ

RESEARCH IN PHARMACOVIGILANCE: COME BACK TO IT'S ROLE IN CLINICAL PRACTICE

WHO Policy Perspectives on Medicines

9

October 2004
World Health Organization
Geneva

Pharmacovigilance: ensuring the safe use of medicines

Pharmacovigilance (PV) is defined as the ***science and activities*** relating to the **detection, assessment, understanding and prevention** of adverse effects or any other drug-related problem.

Objectives of Pharmacovigilance (EU Good Vigilance Practice 2014):

- **Preventing harm from adverse reactions** in humans arising from the use of authorized medicinal products within or outside the terms of marketing authorization or from occupational exposure
- **Promoting the safe and effective use of medicinal products**, in particular through providing timely information about the safety of medicinal products to patients, healthcare professionals and the public.

Lesson learnt…

- Pharmacovigilance was born in clinical practice context, aimed at managing drug related problems.
- Clinical practice serves as an important/critical resource for development of research question, hypothesis, hypothesis confirmation, for implementation interventions as well as impact evaluation
- Pharmacovigilance through pharmacoepidemiological, clinical pharmacology and clinical pharmacy approaches could help step by step the detection, evaluation, understanding and prevention of drug related problems in daily practice.

Acknowledgments

Hospitals and healthcare professionals

NGOs

PV team

Acknowledgments to ASEAN PharmNet

2015

BUILDING UP A SUSTAINED AND PRO-ACTIVE PHARMACOVIGILANCE SYSTEM IN A RESOURCE-RESTRICTED COUNTRY: EXPERIENCES FROM VIETNAM

Hoang Anh NGUYEN, Dang Hoa NGUYEN

National Center for Drug Information and ADR monitoring

& Hanoi University of Pharmacy

Hanoi, Vietnam

The 1st International Conference on Pharmacy Education and Research Network of ASEAN **"Harmonizing the Diversity of Pharmacy Profession in the Era of AEC"**, December 2-4th, 2015, Bangkok, Thailand

Drug Saf
DOI 10.1007/s40264-017-0598-y

LEADING ARTICLE

Overview of Pharmacovigilance System in Vietnam: Lessons Learned in a Resource-Restricted Country

Khac-Dung Nguyen[1,3] · Phuong-Thuy Nguyen[1] · Hoang-Anh Nguyen[1] · Anne Roussin[2] · Jean-Louis Montastruc[2,3] · Haleh Bagheri[2,3] · Sten Olsson[4]

© Springer International Publishing AG 2017

Abstract Drug safety issues in developing countries are complex and sensitive, and health authorities cannot always simply implement decisions from developed countries because the health system, disease patterns, and lists of marketed drugs all differ. A system for proactive and effective surveillance of drugs in each nation is needed to identify and manage the exact drug-related problems faced by patients in these countries. Vietnam launched its university-based National Drug Information and Adverse Drug Reaction Monitoring Centre (NDIADRMC) in 2009, a significant step towards catching up with international trends. Although the center is still in its infancy and has limited resources, it has attained some achievements and largely met the minimum World Health Organization requirements for a functional pharmacovigilance center. The number of reports has increased rapidly, with some important signals generated from the national database leading to regulatory actions at a national level. In addition, this system can help detect drug-quality problems that are less common in developed countries. The success of the quantity and quality of reporting, risk assessment, and communication is still limited compared with more developed systems. A number of opportunities remain to enhance the system, particularly in risk communication and evaluation of the impact of pharmacovigilance, and to apply reporting outcomes to reduce drug-related risks throughout the country. More internal and external support is needed to develop a stronger and more comprehensive pharmacovigilance system.

✉ Haleh Bagheri
haleh.bagheri@univ-tlse3.fr

1 The National Centre of Drug Information and Adverse Drug Reaction Monitoring, Hanoi University of Pharmacy, Hanoi, Vietnam

2 Laboratoire de Pharmacologie Médicale et Clinique, Equipe de Pharmacoépidémiologie de l'UMR INSERM 1027, Faculté de Médecine de l'Université Paul-Sabatier et Centre Hospitalier Universitaire de Toulouse, Toulouse, France

3 Centre Midi-Pyrénées de PharmacoVigilance, de Pharmacoépidémiologie et d'Information sur le Médicament de l'UMR INSERM 1027, Centre Hospitalier Universitaire, Toulouse, France

4 Pharmacovigilance Consulting, Uppsala, Sweden

Key Points

As an independent university-based center, the National Drug Information and Adverse Drug Reaction Monitoring Centre (NDIADRMC) in Vietnam has benefited from the well-educated human resources and research capacities of the Hanoi University of Pharmacy and close coordination with the drug regulatory authority in managing all pharmacovigilance activities.

With national and international support (from the Global Fund) and increasing participation from clinical pharmacists in reporting adverse drug reactions, the NDIADRMC has been able to solve drug safety problems to some extent, especially the detection of drug-quality signals.

An interactive two-way mechanism between the NDIADRMC and healthcare units has been created to enhance the quality of the pharmacovigilance process, from signal detection to risk management.

Published online: 03 October 2017

Adis

2017

THANKS FOR YOUR ATTENTION