

CẬP NHẬT SỬ DỤNG KHÁNG SINH TRONG NHIỄM KHUẨN GRAM ÂM ĐA KHÁNG THEO HƯỚNG DẪN CỦA IDSA 2023

Võ Tấn Cường^{1*}, Nguyễn Thiên Vũ¹, Võ Phạm Minh Thu², Ngô Thị Yến Nhi¹

1. Bệnh viện Trường Đại học Y Dược Cần Thơ

2. Trường Đại học Y Dược Cần Thơ

*Email: vtcuong.bv@ctump.edu.vn

Ngày nhận bài: 25/9/2023

Ngày phản biện: 20/10/2023

Ngày duyệt đăng: 06/11/2023

TÓM TẮT

Theo Tổ chức Y tế thế giới (WHO), đề kháng kháng sinh (antibiotic resistance - AMR) là một trong 10 mối đe dọa sức khỏe cộng đồng toàn cầu mà nhân loại phải đối mặt. Tại Việt Nam, hầu hết các cơ sở khám, chữa bệnh đang phải đối mặt với tốc độ lan rộng các vi khuẩn kháng với nhiều loại kháng sinh và đã xuất hiện các vi khuẩn kháng với hầu hết kháng sinh, còn gọi là vi khuẩn siêu kháng thuốc. Ngày 06/07/2023, Hiệp hội bệnh truyền nhiễm Hoa kỳ (Infectious Diseases Society of America – IDSA) tiếp tục cập nhật các khuyến cáo về điều trị nhiễm khuẩn do các chủng Gram âm đa kháng thuốc. Hướng dẫn tập trung vào các giải pháp lựa chọn các kháng sinh ưu tiên và thay thế trong điều trị các chủng *Enterobacterales* sản xuất β -lactamase phổ rộng (ESBL-E), *Enterobacterales* sản xuất AmpC β -lactamase (AmpC-E), *Enterobacterales* kháng Carbapenem (CRE), *Pseudomonas aeruginosa* đa kháng khó điều trị (DTR-P. *aeruginosa*), *Acinetobacter baumannii* kháng Carbapenem (CRAB) và *Stenotrophomonas maltophilia*. Hướng dẫn được áp dụng cho cả người lớn và trẻ em.

Từ khóa: Kháng kháng sinh, nhiễm khuẩn gram âm đa kháng, IDSA

ABSTRACTS

UPDATE ON ANTIBIOTICS USE IN MULTI-RESISTANT GRAM-NEGATIVE INFECTION ACCORDING TO GUIDELINE IDSA 2023

Vo Tan Cuong^{1*}, Nguyen Thien Vu¹, Vo Pham Minh Thu², Ngo Thi Yen Nhi¹

1. Can Tho University of Medicine and Pharmacy Hospital

2. Can Tho University of Medicine and Pharmacy

According to the World Health Organization (WHO), antibiotic resistance (AMR) is one of the 10 global public health threats facing humanity. In Vietnam, most medical and treatment facilities are facing the rapid spread of antibiotic-resistant bacteria with many types of antibiotics and the emergence of bacteria resistant to most antibiotics, also known as super-reflective drug bacteria. On June 7, 2023, the Infectious Diseases Society of America (IDSA) continued to update promotional programs on the treatment of infections caused by multidrug-resistant Gram-negative strains. The guideline focuses on solutions for selecting priority and alternative antibiotics in the treatment of *Enterobacterales* strains commonly producing β -lactamase (ESBL-E), *Enterobacterales* producing AmpC β -lactamase (AmpC-E), Carbapenem-resistant *Enterobacterales* (CRE), Treatment-resistant *Pseudomonas aeruginosa* (DTR-P. *aeruginosa*), Carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* (CRAB), and *Stenotrophomonas maltophilia*. Instructions apply to both adults and children.

Keywords: Antimicrobial resistance, Multidrug-resistant Gram-negative, IDSA

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Theo Tổ chức Y tế thế giới (WHO), đề kháng kháng sinh (AMR) là một trong 10 mối đe dọa sức khỏe cộng đồng toàn cầu mà nhân loại phải đối mặt. Trên toàn thế giới, ước tính có khoảng 1,3 triệu ca tử vong có liên quan trực tiếp đến mầm bệnh vi khuẩn kháng kháng sinh vào năm 2019. Tại Hoa Kỳ, mầm bệnh kháng kháng sinh đã gây ra hơn 2,8 triệu ca nhiễm trùng và hơn 35.000 ca tử vong hàng năm từ năm 2012 đến năm 2017 [1], [2]. Tại Việt Nam, hầu hết các cơ sở khám, chữa bệnh đang phải đối mặt với tốc độ lan rộng các vi khuẩn kháng với nhiều loại kháng sinh và đã xuất hiện các vi khuẩn kháng với hầu hết kháng sinh, còn gọi là vi khuẩn siêu kháng thuốc. Tình trạng kháng thuốc không chỉ là mối lo ngại của các bác sỹ lâm sàng trong điều trị mà còn là mối quan tâm chung của toàn xã hội đối với sức khỏe cộng đồng. Ngày 06/07/2023, Hiệp hội bệnh truyền nhiễm Hoa kỳ (Infectious Diseases Society of America – IDSA) tiếp tục cập nhật các khuyến cáo về điều trị nhiễm khuẩn do các chủng Gram âm đa kháng thuốc [3]. Hướng dẫn tập trung vào các giải pháp lựa chọn các kháng sinh ưu tiên và thay thế trong điều trị các chủng *Enterobacterales* sản xuất β -lactamase phổ rộng (ESBL-E), *Enterobacterales* sản xuất AmpC β -lactamase (AmpC-E), *Enterobacterales* kháng Carbapenem (CRE), *Pseudomonas aeruginosa* đa kháng khó điều trị (DTR-*P. aeruginosa*), *Acinetobacter baumannii* kháng Carbapenem (CRAB) và *Stenotrophomonas maltophilia*. Hướng dẫn được trình bày dưới dạng câu trả lời cho một loạt câu hỏi lâm sàng cho từng tác nhân gây bệnh và được áp dụng cho cả người lớn và trẻ em [3].

II. TIẾP CẬN ĐIỀU TRỊ CHUNG

Tiếp cận điều trị chung bao gồm điều trị theo kinh nghiệm và độ dài đợt điều trị không thay đổi so với khuyến cáo trong các phiên bản cũ.

Việc điều trị theo kinh nghiệm nên dựa trên tác nhân gây bệnh nghi ngờ nhất, mức độ nặng của bệnh, nguồn lây nhiễm nghi ngờ và tất cả đặc điểm khác liên quan đến người bệnh (ví dụ: dị ứng penicillin nghiêm trọng, bệnh thận mạn). Khi xác định phương pháp điều trị kháng sinh theo kinh nghiệm cho một người bệnh cụ thể, cũng cần xem xét đến các yếu tố như: (1) các vi khuẩn đã được xác định trên người bệnh trước đó và dữ liệu về độ nhạy của các kháng sinh liên quan trong sáu tháng, (2) tiền sử sử dụng kháng sinh trong vòng 30 ngày trước và (3) dữ liệu về độ nhạy của các vi khuẩn có khả năng gây bệnh nhất tại cơ sở y tế. Việc điều trị theo kinh nghiệm cần được điều chỉnh khi có kết quả định danh và kết quả kháng sinh đồ của tác nhân gây bệnh.

Về thời gian điều trị và chuyển đổi kháng sinh sang đường uống: Chưa có các khuyến cáo về thời gian điều trị kháng sinh, tuy nhiên cũng cần lưu ý rằng thời gian điều trị kháng sinh không có sự khác biệt giữa bệnh nhiễm trùng gây ra bởi các tác nhân kháng thuốc so với bệnh nhiễm trùng gây ra bởi các tác nhân nhạy cảm hơn. Kết quả kháng sinh đồ có thể ảnh hưởng đến thời gian điều trị. Ví dụ, ở những bệnh nhiễm trùng nhẹ như viêm bàng quang. Nếu một loại kháng sinh được sử dụng theo kinh nghiệm ban đầu có kết quả cấy là không nhạy với tác nhân gây bệnh, nhưng vẫn có sự cải thiện lâm sàng, thì không cần thiết phải cấy lại nước tiểu, thay đổi phác đồ kháng sinh đang sử dụng hoặc kéo dài liệu trình điều trị theo kế hoạch. Bên cạnh đó, ngay khi có thể, nên xem xét điều trị bằng đường uống, đặc biệt nếu đáp ứng các tiêu chí sau: (1) kháng sinh đường uống có tác dụng trên tác nhân gây bệnh, (2) người bệnh ổn định về mặt huyết động, (3) có các biện pháp kiểm soát nguồn bệnh phù hợp, và (4) không có tình trạng ảnh hưởng sự hấp thu tại ruột.

II. TIẾP CẬN ĐIỀU TRỊ ĐƯỢC ĐỀ XUẤT ĐỐI VỚI CÁC CHỨNG CỤ THỂ

2.1. Lựa chọn kháng sinh điều trị các nhiễm khuẩn do ESBL-E (*Enterobacterales sinh β -lactamase phổ mở rộng*)

ESBLs (extended spectrum beta-lactamases, các beta-lactamase phổ mở rộng) là những enzym có khả năng bất hoạt hầu hết các kháng sinh nhóm penicillins, cephalosporins, và aztreonam. Nhìn chung ESBL-E (*Enterobacterales* tiết men beta-lactamases phổ mở rộng) vẫn nhạy cảm với các kháng sinh carbapenem. ESBLs không làm bất hoạt các tác nhân không phải β -lactam (ví dụ: ciprofloxacin, trimethoprim-sulfamethoxazol [TMP-SMX], gentamycin). Bất kỳ một vi khuẩn gram âm nào đều tiềm ẩn khả năng mang các gen quy định khả năng tiết ESBL [4]. Tuy nhiên, phổ biến nhất là *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Klebsiella oxytoca* và *Proteus mirabilis* [5], [6].

Hầu hết các phòng thí nghiệm vi sinh lâm sàng không thực hiện xét nghiệm ESBL thường quy. Thay vào đó, tính không nhạy cảm với ceftriaxon (tức là nồng độ ức chế tối thiểu của ceftriaxon MIC $\geq 2 \mu\text{g/mL}$) thường được sử dụng nhận diện các chủng tiết ESBL, mặc dù ngưỡng này có độ đặc hiệu không cao vì các vi khuẩn có thể không nhạy cảm với ceftriaxon do nhiều cơ chế khác nhau bên cạnh tiết ESBL [7], [8].

Kháng sinh ưu tiên cho điều trị viêm bàng quang không biến chứng do ESBL-E

- Lựa chọn điều trị ưu tiên là nitrofuratoin và trimethoprim-sulfamethoxazol.
- Lựa chọn thay thế là ciprofloxacin, levofloxacin và carbapenem, aminoglycosid liều duy nhất và fosfomycin đường uống (chỉ dùng cho *E. coli*).

Kháng sinh ưu tiên cho điều trị viêm bể thận và nhiễm khuẩn đường tiết niệu có biến chứng do ESBL-E

- Lựa chọn điều trị ưu tiên là trimethoprim-sulfamethoxazol, ciprofloxacin, hoặc levofloxacin.
- Ertapenem, meropenem, và imipenem-cilastatin được ưu tiên khi bệnh nhân không thể sử dụng trimethoprim-sulfamethoxazol hoặc fluoroquinolon do vi khuẩn kháng thuốc.
- Lựa chọn thay thế là aminoglycosid dùng đến khi đủ độ dài đợt điều trị.

Kháng sinh ưu tiên điều trị các nhiễm khuẩn khác ngoài đường tiết niệu do ESBL-E

- Lựa chọn điều trị ưu tiên là meropenem, imipenem-cilastatin, hoặc ertapenem. Meropenem và imipenem-cilastatin được ưu tiên hơn ở bệnh nhân nặng và/hoặc có hạ albumin máu.
- Sau khi có đáp ứng lâm sàng, cân nhắc chuyển sang trimethoprim-sulfamethoxazol, ciprofloxacin, hoặc levofloxacin đường uống nếu vi khuẩn nhạy cảm.

Vai trò của piperacillin-tazobactam trong điều trị nhiễm khuẩn do ESBL-E

- Nếu phác đồ kinh nghiệm ban đầu cho viêm bàng quang không biến chứng sử dụng piperacillin-tazobactam, sau đó vi khuẩn phân lập được là ESBL-E và bệnh nhân có cải thiện lâm sàng, không cần thiết phải thay đổi hoặc kéo dài thời gian điều trị kháng sinh.
- Nhóm đồng thuận gợi ý trimethoprim-sulfamethoxazol, ciprofloxacin, levofloxacin, hoặc carbapenem hơn là piperacillin-tazobactam cho điều trị viêm bể thận và nhiễm khuẩn đường tiết niệu có biến chứng do ESBL-E, mặc dù nguy cơ thất bại lâm sàng với piperacillin-tazobactam có thể thấp.

- Piperacillin-tazobactam không được khuyến cáo cho điều trị các nhiễm khuẩn khác ngoài đường tiết niệu do ESBL-E, thậm chí cả khi vi khuẩn nhạy cảm.

Vai trò của cefepim trong điều trị nhiễm khuẩn do ESBL-E

- Nếu phác đồ kinh nghiệm ban đầu cho viêm bàng quang không biến chứng sử dụng cefepim, sau đó vi khuẩn phân lập được là ESBL-E và bệnh nhân có cải thiện lâm sàng, không cần thiết phải thay đổi hoặc kéo dài thời gian điều trị kháng sinh.

- Nhóm đồng thuận khuyến cáo không sử dụng cefepim trong điều trị viêm bể thận và nhiễm khuẩn đường tiết niệu có biến chứng do ESBL-E.

- Cefepim không được khuyến cáo cho điều trị các nhiễm khuẩn khác ngoài đường tiết niệu do ESBL-E, thậm chí cả khi vi khuẩn nhạy cảm.

Vai trò của các cephamycin trong điều trị nhiễm khuẩn do ESBL-E

- Các cephamycin không được khuyến cáo cho điều trị nhiễm khuẩn do ESBL-E cho đến khi có nhiều dữ liệu lâm sàng hơn về việc sử dụng cefoxitin hoặc cefotetan và liều dùng tối ưu được xác định.

Vai trò các chất ức chế β -lactamase và cefiderocol trong điều trị nhiễm khuẩn do ESBL-E

- Nhóm đồng thuận khuyến cáo chỉ sử dụng ceftazidim-avibactam, meropenem-vaborbactam, imipenem-cilastatin-relebactam, và cefiderocol trong điều trị nhiễm khuẩn do các chủng kháng carbapenem.

- Nhóm đồng thuận khuyến cáo không sử dụng ceftolozane-tazobactam trong điều trị nhiễm khuẩn do ESBL-E, trừ trường hợp nhiễm nhiều loại vi khuẩn cùng lúc.

2.2. Lựa chọn kháng sinh điều trị các nhiễm khuẩn do *Enterobacterales* sinh AmpC β -lactamase

AmpC β -lactamase là các β -lactamase được sản xuất bởi một số vi khuẩn họ *Enterobacterales* và vi khuẩn gram âm không lên men glucose. Chức năng chính của các enzym này là giúp hỗ trợ tái tạo thành tế bào vi khuẩn, bên cạnh đó có khả năng thủy phân một số kháng sinh có vòng β -lactam khi được tiết ở mức độ cao ở một số chủng và thậm chí ở mức độ bình thường với một số chủng khác.

Một số kháng sinh có thể cảm ứng khả năng tiết AmpC của chủng *Enterobacterales* dẫn đến hiện tượng tăng MIC của chúng đối với các kháng sinh này, chẳng hạn như là ceftriaxon, cefotaxim và ceftazidim. Hệ quả là một số chủng *Enterobacterales* nhạy cảm với ceftriaxon trên *invitro* nhưng sau đó kém đáp ứng khi điều trị bằng ceftriaxon. Trong hướng dẫn này, những chủng vi khuẩn như vậy (bao gồm *Enterobacter cloacae*, *Klebsiella aerogenes* và *Citrobacter freundii*) được mô tả có nguy cơ từ trung bình đến cao đối với việc tiết AmpC có ý nghĩa lâm sàng [9], [10].

Vai trò của cefepim trong điều trị nhiễm khuẩn do *Enterobacterales* sinh AmpC

- Cefepim được khuyến cáo điều trị các bệnh nhiễm trùng bởi các chủng vi khuẩn có nguy cơ tiết AmpC đáng kể từ trung bình đến cao (ví dụ: *E. cloacae*, *K. aerogenes* và *C. freundii*).

- Một số nghiên cứu khuyến cáo rằng carbapenem có thể là lựa chọn trong trường hợp các vi khuẩn này có MIC với cefepime ≥ 4 g/mL và còn nhạy cảm với carbapenem, nhất là trong trường hợp các chủng này đồng thời tiết AmpC và ESBL. Tuy nhiên, hiện vẫn cần nhiều chứng cứ hơn để ủng hộ khuyến cáo này.

Vai trò của ceftriaxon, cefotaxim và ceftazidim trong điều trị nhiễm khuẩn do Enterobacterales sinh AmpC

- Ceftriaxon (hoặc cefotaxim hoặc ceftazidim) không được khuyến cáo để điều trị các bệnh nhiễm trùng xâm lấn do các chủng vi khuẩn có nguy cơ tiết AmpC ở mức độ trung bình-cao có ý nghĩa trên lâm sàng từ trung bình đến cao (ví dụ: *E. cloacae*, *K. aerogenes* và *C. freundii*).

- Ceftriaxon có thể là lựa chọn hợp lý trong viêm bàng quang không biến chứng do những vi khuẩn này nếu có bằng chứng nhạy cảm.

Vai trò của piperacillin/tazobactam trong điều trị nhiễm khuẩn do Enterobacterales sinh AmpC

- Piperacillin-tazobactam không được khuyến cáo cho các bệnh nhiễm trùng nghiêm trọng do Enterobacterales có nguy cơ tiết AmpC mức độ trung bình-cao có ý nghĩa lâm sàng do cảm ứng gen AmpC

Vai trò của phối hợp thuốc ức chế β -lactam và cefiderocol trong điều trị nhiễm khuẩn do Enterobacterales sinh AmpC

- Ceftazidim-avibactam, meropenem-vaborbactam, imipenem-cilastatin-relebactam và cefiderocol nên được ưu tiên để điều trị các bệnh nhiễm trùng do chủng vi khuẩn có bằng chứng kháng với carbapenem.

- Không khuyến cáo sử dụng ceftolozan-tazobactam làm lựa chọn điều trị cho các bệnh nhiễm trùng AmpC-E, ngoại trừ trường hợp nhiễm trùng đa vi khuẩn.

Vai trò của liệu pháp không-beta-lactam trong điều trị nhiễm khuẩn do Enterobacterales sinh ampC

- Nitrofurantoin hoặc TMP-SMX là những lựa chọn điều trị ưu tiên cho bệnh viêm bàng quang do AmpC-E không biến chứng.

- Aminoglycoside là phương pháp điều trị thay thế cho bệnh viêm bàng quang không biến chứng, viêm bể thận và nhiễm trùng tiểu có biến chứng do AmpC-E gây ra.

- TMP-SMX hoặc fluoroquinolon là lựa chọn điều trị đối với các bệnh nhiễm trùng xâm lấn do các chủng vi khuẩn có nguy cơ tiết AmpC từ trung bình đến cao có ý nghĩa lâm sàng.

2.3. Lựa chọn kháng sinh điều trị các nhiễm khuẩn do Enterobacterales kháng carbapenem

Enterobacter kháng carbapenem (*Carbapenem-resistant enterobacterales*, CRE) là nhóm các chủng Enterobacterales có khả năng kháng ít nhất một loại carbapenem hoặc có khả năng tiết carbapenemase. Đối với vi khuẩn thường không nhạy cảm với imipenem (ví dụ: *Proteus* spp., *Morganella* spp., *Providencia* spp.), việc xác định là CRE cần có bằng chứng đề kháng thêm với ít nhất một carbapenem khác. Trong hướng dẫn này, CRE đề cập đến các chủng vi khuẩn kháng lại meropenem hoặc imipenem hoặc các chủng *Enterobacterales* tiết ra carbapenemase [11]. [12].

Lựa chọn ưu tiên đối với các bệnh nhiễm khuẩn do các chủng Enterobacterales không tiết carbapenemase, còn nhạy cảm với meropenem và imipenem nhưng không nhạy cảm với Ertapenem

- Nếu không tìm thấy carbapenemase, nên tiêm truyền kéo dài meropenem (hoặc imipenem-cilastatin) cho các bệnh nhiễm khuẩn do các chủng Enterobacterales phân lập nhạy cảm với meropenem và imipenem (tức là MIC 1 g/mL) nhưng không nhạy cảm với ertapenem (tức là MIC ≥ 1 μ g/mL).

Lựa chọn ưu tiên trong điều trị viêm bàng quang không biến chứng do CRE

- Nitrofurantoin, TMP-SMX, ciprofloxacin hoặc levofloxacin là những lựa chọn điều trị ưu tiên cho bệnh viêm bàng quang không biến chứng do CRE gây ra, mặc dù ít có khả năng nhạy cảm với bất kỳ loại thuốc nào trong số này.

- Các lựa chọn thay thế để điều trị viêm bàng quang không biến chứng do CRE bao gồm một liều duy nhất aminoglycoside, fosfomycin đường uống (chỉ dành cho E. coli), colistin, ceftazidime-avibactam, meropenem-vaborbactam, imipenem-cilastatin-relebactam và cefiderocol.

Lựa chọn kháng sinh trong viêm bể thận và nhiễm khuẩn đường tiểu dưới có biến chứng do CRE

- Nếu CRE còn nhạy cảm, TMP-SMX, ciprofloxacin hoặc levofloxacin là những lựa chọn điều trị thích hợp hơn cho viêm bể thận và cUTI.

- Các phương pháp điều trị được khuyến nghị khác cho bệnh viêm bể thận và cUTI bao gồm ceftazidim-avibactam, meropenem-vaborbactam, imipenem-cilastatin-relebactam và cefiderocol. Aminoglycosid là lựa chọn điều trị thay thế.

Lựa chọn kháng sinh trong nhiễm khuẩn ngoài đường tiết niệu do CRE khi kết quả xét nghiệm carbapenemase không có hoặc âm tính

- Ceftazidim-avibactam, meropenem-vaborbactam và imipenem-cilastatin-relebactam là những lựa chọn điều trị ưu tiên đối với các bệnh nhiễm trùng ngoài đường tiết niệu do CRE, khi không có kết quả xét nghiệm carbapenemase hoặc âm tính.

- Đối với những bệnh nhân bị nhiễm CRE trong vòng 12 tháng trước đó đã được chăm sóc y tế ở các quốc gia có tỷ lệ chủng vi khuẩn tiết metallo- β -lactamase tương đối cao hoặc những người trước đây đã có kết quả nuôi cấy lâm sàng hoặc giám sát tại đó phân lập được vi khuẩn tiết metallo- β -lactamase.

- Các lựa chọn điều trị ưu tiên đã được xác định bao gồm kết hợp ceftazidime-avibactam với aztreonam hoặc cefiderocol dưới dạng đơn trị liệu, trong khi chờ kết quả AST đối với các thuốc beta-lactam mới và kết quả xét nghiệm carbapenemase.

Lựa chọn ưu tiên điều trị các bệnh nhiễm trùng ngoài đường tiết niệu do CRE nếu có tiết KPC

- Meropenem-vaborbactam, ceftazidim-avibactam và imipenem-cilastatin-relebactam là những lựa chọn điều trị ưu tiên đối với các bệnh nhiễm trùng do KPC.

- Cefiderocol là một lựa chọn thay thế.

Lựa chọn ưu tiên để điều trị nhiễm trùng ngoài đường tiết niệu do CRE nếu có tiết NDM

- Ceftazidim-avibactam kết hợp với aztreonam, hoặc cefiderocol dưới dạng đơn trị liệu, là những lựa chọn điều trị ưu tiên đối với NDM và các bệnh nhiễm trùng tiết metallo- β -lactamase khác.

Lựa chọn ưu tiên để điều trị nhiễm trùng ngoài đường tiết niệu do CRE nếu có tiết OXA-48

- Ceftazidim-avibactam là lựa chọn điều trị ưu tiên đối với các bệnh nhiễm trùng giống OXA-48.

- Cefiderocol là một lựa chọn điều trị thay thế.

Vai trò của dẫn xuất tetracyclin trong điều trị nhiễm trùng do CRE

- Mặc dù thuốc β -lactam vẫn là lựa chọn điều trị ưu tiên đối với nhiễm trùng CRE, nhưng tigecyclin và eravacyclin là những lựa chọn thay thế khi thuốc β -lactam không có tác dụng hoặc không thể dung nạp được.

- Các dẫn xuất tetracyclin không được đề xuất để điều trị nhiễm trùng đường tiết niệu CRE hoặc nhiễm trùng máu.

Vai trò của polymyxin trong điều trị nhiễm trùng do CRE

- Polymyxin B và colistin không được đề xuất để điều trị nhiễm trùng do CRE.
- Colistin có thể được coi là thuốc thay thế cho bệnh viêm bàng quang CRE không biến chứng.

Vai trò của phối hợp thuốc ức chế β -lactam và cefiderocol trong điều trị nhiễm trùng do ESBL-E

- Liệu pháp kháng sinh kết hợp (sử dụng thuốc β -lactam kết hợp với aminoglycosid, fluoroquinolon, tetracyclin hoặc polymyxin) không được đề xuất để điều trị các bệnh nhiễm trùng do CRE gây ra.

2.4. Lựa chọn kháng sinh điều trị các nhiễm khuẩn do *Pseudomonas aeruginosa* đa kháng thuốc khó điều trị

MDR- *P. aeruginosa* được định nghĩa là *P. aeruginosa* không nhạy cảm với ít nhất một loại kháng sinh trong ít nhất ba nhóm kháng sinh mà *P. aeruginosa* thường được cho là nhạy cảm: Penicillin, Cephalosporin, Fluoroquinolon, Aminoglycosid và Carbapenem. Trong tài liệu hướng dẫn này, DTR được định nghĩa là *P. aeruginosa* biểu hiện không nhạy cảm với tất cả các thuốc sau: Piperacillin-Tazobactam, Ceftazidim, Cefepim, Aztreonam, Meropenem, Imipenem-Cilastatin, Ciprofloxacin và Levofloxacin [13].

Kháng sinh ưu tiên cho điều trị nhiễm khuẩn do *Pseudomonas aeruginosa* đa kháng thuốc

- Khi *P. aeruginosa* phân lập được nhạy cảm với các kháng sinh non-carbapenem β -lactam truyền thống (ví dụ như piperacillin-tazobactam, ceftazidim, cefepim, aztreonam) và carbapenem, các kháng sinh này được ưu tiên hơn carbapenem.

- Khi *P. aeruginosa* phân lập được không nhạy cảm với bất kỳ carbapenem nào nhưng nhạy cảm với các β -lactam truyền thống, hội đồng gợi ý sử dụng kháng sinh truyền thống ở mức liều cao, truyền kéo dài và lặp lại xét nghiệm AST.

- Ở bệnh nhân nặng hoặc kiểm soát nguồn nhiễm khuẩn kém, khi *P. aeruginosa* phân lập được kháng carbapenem nhưng nhạy cảm với các β -lactam truyền thống, sử dụng các β -lactam mới còn nhạy cảm (ceftolozan-tazobactam, ceftazidim-avibactam, imipenem-cilastatin-relebactam) cũng là một lựa chọn hợp lý.

Kháng sinh ưu tiên cho điều trị viêm bàng quang không biến chứng do DTR-*P. aeruginosa*

- Lựa chọn điều trị ưu tiên là ceftolozan-tazobactam, ceftazidim-avibactam, imipenem-cilastatin-relebactam, và cefiderocol.

- Lựa chọn thay thế là tobramycin hoặc amikacin một liều duy nhất.

Kháng sinh ưu tiên cho điều trị viêm bể thận và nhiễm khuẩn đường tiết niệu có biến chứng do DTR-*P. aeruginosa*

- Lựa chọn điều trị ưu tiên là ceftolozan-tazobactam, ceftazidim-avibactam, imipenem-cilastatin-relebactam, và cefiderocol

Kháng sinh ưu tiên cho điều trị các nhiễm khuẩn khác ngoài đường tiết niệu do DTR-P. aeruginosa

- Lựa chọn điều trị ưu tiên là ceftolozan-tazobactam, ceftazidim-avibactam, và imipenem-cilastatin-relebactam.

- Lựa chọn thay thế là cefiderocol

Kháng sinh ưu tiên cho điều trị nhiễm khuẩn do DTR-P. aeruginosa sinh enzym metallo- β -lactamase

- Lựa chọn điều trị ưu tiên là cefiderocol

Khả năng xuất hiện đề kháng với các kháng sinh β -lactam mới ở các chủng DTR-P. aeruginosa phân lập được, khi sử dụng các kháng sinh này để điều trị nhiễm khuẩn do DTR-P. aeruginosa

- Khả năng xuất hiện đề kháng là một điều đáng quan ngại với tất cả các kháng sinh β -lactam mới khi sử dụng để điều trị nhiễm khuẩn do DTR-P. aeruginosa. nhưng tần suất xuất hiện cao nhất với ceftolozan-tazobactam và ceftazidim-avibactam

Vai trò của việc phối hợp kháng sinh trong điều trị nhiễm khuẩn do DTR-P. aeruginosa

- Các phác đồ phối hợp kháng sinh không được khuyến cáo cho điều trị nhiễm khuẩn do DTR-P. aeruginosa nếu vi khuẩn nhạy cảm với ceftolozan-tazobactam, ceftazidim-avibactam, imipenem-cilastatin-relebactam hoặc cefiderocol

Vai trò của kháng sinh đường khí dung trong điều trị nhiễm khuẩn đường hô hấp do DTR-P. aeruginosa

- Không khuyến cáo sử dụng kháng sinh đường khí dung trong điều trị nhiễm khuẩn đường hô hấp do DTR-P. aeruginosa

2.5. Lựa chọn kháng sinh điều trị các nhiễm khuẩn do *Acinetobacter baumannii* kháng carbapenem (CRAB)

Nhiễm trùng *Acinetobacter baumannii* (CRAB) kháng Carbapenem đặt ra những thách thức đáng kể trong môi trường chăm sóc sức khỏe. Việc quản lý nhiễm CRAB rất khó khăn vì nhiều lý do. Đầu tiên, CRAB thường từ các mẫu bệnh phẩm đường hô hấp hoặc vết thương. Do đó, không phải lúc nào cũng rõ liệu một chủng phân lập có phải là sinh vật xâm lấn ở những bệnh nhân bị bệnh (ví dụ: bệnh nhân cần thở máy, bệnh nhân bị bỏng rộng). Thứ hai, một khi *A. baumannii* thể hiện tính kháng Carbapenem, nó thường kháng lại hầu hết các loại kháng sinh khác được cho là có hoạt tính chống lại *A. baumannii* hoang dã. Cuối cùng, không có chế độ kháng sinh “tiêu chuẩn” rõ ràng đối với nhiễm trùng CRAB [14].

Hướng dẫn cập nhật năm 2023 không khuyến cáo sử dụng phác đồ kháng sinh đơn độc trong điều trị nhiễm khuẩn do CRAB, kể cả ở mức độ nhẹ như trong Hướng dẫn phiên bản 2.0 (2021) trước đó.

Tiếp cận điều trị chung trong nhiễm khuẩn do CRAB

- Phối hợp ampicillin-sulbactam liều cao (tổng liều hàng ngày tương đương 6-9g sulbactam) với ít nhất một kháng sinh khác được khuyến cáo.

- Khuyến cáo sử dụng phác đồ kết hợp ít nhất 2 kháng sinh, thời gian sử dụng ít nhất cho đến khi bệnh nhân có cải thiện trên lâm sàng.

Vai trò của polymyxin trong điều trị nhiễm khuẩn do CRAB

Có thể cân nhắc phối hợp polymyxin với ít nhất một kháng sinh khác

Vai trò của các dẫn xuất tetracyclin trong điều trị nhiễm khuẩn do CRAB

- Có thể cân nhắc phối hợp minocyclin hoặc tigecyclin liều cao với ít nhất một kháng sinh khác.

- Ưu tiên minocyclin do kinh nghiệm lâm sàng lâu dài và có sẵn tiêu chí phiên giải tính nhạy cảm; Tuy nhiên, tigecyclin cũng là một lựa chọn hợp lý.

Vai trò của cefiderocol trong điều trị nhiễm khuẩn do CRAB

- Chỉ nên giới hạn sử dụng cefiderocol trong điều trị nhiễm khuẩn do CRAB kháng trị hoặc không dung nạp với các kháng sinh khác.

- Khuyến cáo phối hợp cefiderocol với các kháng sinh khác nếu sử dụng để điều trị nhiễm khuẩn do CRAB.

Vai trò của meropenem hoặc imipenem-cilastatin truyền kéo dài trong điều trị nhiễm khuẩn do CRAB

- Khuyến cáo không sử dụng meropenem hoặc imipenem-cilastatin liều cao và truyền kéo dài

Vai trò của rifamycin trong điều trị nhiễm khuẩn do CRAB

- Khuyến cáo không sử dụng rifabutin hoặc các rifamycin khác

Vai trò của kháng sinh đường khí dung trong điều trị nhiễm khuẩn do CRAB

Không khuyến cáo sử dụng kháng sinh đường khí dung trong điều trị nhiễm khuẩn đường hô hấp do CRAB

2.6. Lựa chọn kháng sinh điều trị các nhiễm khuẩn do *Stenotrophomonas maltophilia*

Stenotrophomonas maltophilia là vi khuẩn Gram âm hiếu khí, dương tính với men catalase, âm tính với men oxidase, lần đầu tiên được phân lập ở người từ một mẫu dịch màng phổi vào năm 1943. *S. maltophilia* tồn tại và phát triển mạnh trong môi trường ẩm ướt, vì thế chủng này thường được phân lập từ máy phun khí dung, mẫu dịch thâm tách, ống nội khí quản, máy thở cơ học. Các yếu tố nguy cơ có thể dẫn đến nhiễm *S. maltophilia* bao gồm bệnh lý ác tính, giảm bạch cầu trung tính kéo dài, xơ nang, có sử dụng kháng sinh phổ rộng gần đây (đặc biệt là nhóm carbapenem), corticosteroid hoặc thuốc ức chế miễn dịch [15].

Nhiễm trùng *S. maltophilia* đặt ra những thách thức quản lý rất giống với nhiễm trùng CRAB. Hướng dẫn cập nhật năm 2023 không khuyến cáo sử dụng phác đồ kháng sinh đơn độc trong điều trị nhiễm khuẩn do *S. maltophilia*, kể cả ở mức độ nhẹ như trong Hướng dẫn phiên bản 2.0 (2021) trước đó.

Tiếp cận điều trị chung trong nhiễm khuẩn do *S. maltophilia*

- Có thể lựa chọn 1 trong 2 cách tiếp cận sau:

(1) Phối hợp 2 trong các thuốc sau: trimethoprim-sulfamethoxazol, minocyclin/tigecyclin, cefiderocol, hoặc levofloxacin

HOẶC (2) Phối hợp ceftazidim-avibactam và aztreonam, khi bệnh nhân không ổn định lâm sàng, không dung nạp hoặc không đáp ứng với các kháng sinh khác.

Vai trò của trimethoprim-sulfamethoxazol trong điều trị nhiễm khuẩn do *S. maltophilia*

- Trimethoprim-sulfamethoxazon phối hợp với kháng sinh khác, sử dụng ít nhất đến khi có cải thiện trên lâm sàng là lựa chọn ưu tiên

Vai trò của các dẫn xuất tetracyclin trong điều trị nhiễm khuẩn do *S. maltophilia*

- Minocyclin liều cao (200 mg tiêm truyền tĩnh mạch/ uống mỗi 12 giờ) phối hợp với kháng sinh khác, sử dụng ít nhất đến khi có cải thiện trên lâm sàng là lựa chọn ưu tiên.

- Ưu tiên minocyclin do dữ liệu *in vitro* tốt hơn, có thể sử dụng đường uống và khả năng dung nạp cải thiện hơn tigeicyclin; tuy nhiên, tigeicyclin cũng là một lựa chọn hợp lý.

Vai trò của cefiderocol trong điều trị nhiễm khuẩn do *S. maltophilia*

- Cefiderocol phối hợp với kháng sinh khác, sử dụng ít nhất đến khi có cải thiện trên lâm sàng là lựa chọn ưu tiên

Vai trò của ceftazidim-avibactam và aztreonam trong điều trị nhiễm khuẩn do *S. maltophilia*

- Phối hợp ceftazidim-avibactam và aztreonam được khuyến cáo ở bệnh nhân nặng không dung nạp hoặc không đáp ứng với các kháng sinh khác

Vai trò của ceftazidim trong điều trị nhiễm khuẩn do *S. maltophilia*

- Khuyến cáo không sử dụng ceftazidim trong điều trị nhiễm khuẩn do *S. maltophilia* do vi khuẩn có khả năng sinh men β -lactamase.

Vai trò của polymyxin trong điều trị nhiễm khuẩn do *S. maltophilia*

- Không khuyến cáo sử dụng Polymyxin cho nhiễm trùng do *S. maltophilia*.

III. KẾT LUẬN

Tình trạng kháng thuốc của vi khuẩn luôn thay đổi và phát triển nhanh chóng gây nhiều thách thức trong điều trị nhiễm khuẩn do vi khuẩn kháng thuốc. Các kháng sinh mới đang được đưa vào sử dụng trên lâm sàng để điều trị nhiễm khuẩn do vi khuẩn kháng thuốc và cần được đánh giá thêm về hiệu quả cũng như xu hướng kháng thuốc của vi khuẩn.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Antimicrobial Resistance Collaborators. Global burden of bacterial antimicrobial resistance in 2019: a systematic analysis. *Lancet*. 2022. 399(10325), 629-55, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02724-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02724-0)
2. Centers for Disease Control and Prevention. Antibiotic Resistance Threats in the United States 2019. *Centers for Disease Control and Prevention*. 2019. <http://dx.doi.org/10.15620/cdc:82532>.
3. Tamma PD, Aitken SL, Bonomo RA, Mathers AJ, van Duin D, Clancy CJ. Infectious Diseases Society of America Antimicrobial-Resistant Treatment Guidance: Gram-Negative Bacterial Infections. *Infectious Diseases Society of America*. 2023. DOI: 10.1093/cid/ciad428
4. Tamma PD, Smith TT, Adebayo A, et al. Prevalence of bla_{CTX-M} Genes in Gram-Negative Bloodstream Isolates across 66 Hospitals in the United States. *J Clin Microbiol*. 2021. 59(6). DOI: 10.1128/JCM.00127-21
5. Castanheira M, Kimbrough JH, DeVries S, Mendes RE, Sader HS. Trends of beta-Lactamase Occurrence Among Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae in United States Hospitals During a 5-Year Period and Activity of Antimicrobial Agents Against Isolates Stratified by beta-Lactamase Type. *Open Forum Infect Dis*. 2023. 10(2). DOI: 10.1093/ofid/ofad038
6. Bush K, Bradford PA. Epidemiology of beta-Lactamase-Producing Pathogens. *Clin Microbiol Rev*. 2020. 33(2). DOI: 10.1128/CMR.00047-19
7. Chou A, Welch E, Hunter A, Trautner BW. Antimicrobial Treatment Options for Difficult-to-Treat Resistant Gram-Negative Bacteria Causing Cystitis, Pyelonephritis, and Prostatitis: A Narrative Review. *Drugs*. 2022. 82(4), 407-438. DOI: 10.1007/s40265-022-01676-5
8. Tamma PD, Rodríguez-Baño J. The Use of Noncarbapenem beta-Lactams for the Treatment of Extended-Spectrum beta-Lactamase Infections. *Clin Infect Dis*. 2017. 64(7), 972-980. DOI: 10.1093/cid/cix034

9. Tamma PD, Doi Y, Bonomo RA, Johnson JK, Simner PJ, Antibacterial Resistance Leadership G. A Primer on AmpC beta-Lactamases: Necessary Knowledge for an Increasingly Multidrug-resistant World. *Clin Infect Dis*. 2019. 69(8), 1446-1455. DOI: 10.1093/cid/ciz173
 10. Tan SH, Ng TM, Chew KL, et al. Outcomes of treating AmpC-producing Enterobacterales bacteraemia with carbapenems vs. non-carbapenems. *Int J Antimicrob Agents*. 2020. 55(2). DOI: 10.1016/j.ijantimicag.2019.105860
 11. Sabour S, Huang Y, Bhatnagar A, et al. Detection and Characterization of Targeted Carbapenem-Resistant Healthcare-Associated Threats: Findings from The Antibiotic Resistance Laboratory Network, 2017 to 2019. *Antimicrob Agents Chemother*. 2021. 65. DOI: 10.1128/AAC.01105-21
 12. Horwich-Scholefield S, Lloyd T, Varghese V, Yette E, Huang S, Pandori M. Imipenem-Relebactam Susceptibility and Genotypic Characteristics of Carbapenem-Resistant Enterobacterales (CRE) Identified during Population-Based Surveillance. *Antimicrob Agents Chemother*. 2021. DOI: 10.1128/AAC.02288-20
 13. Shields RK, Stellfox ME, Kline EG, Samanta P, Van Tyne D. Evolution of Imipenem-Relebactam Resistance Following Treatment of Multidrug-Resistant *Pseudomonas aeruginosa* Pneumonia. *Clin Infect Dis*. 2022. 75(4), 710-714. DOI: 10.1093/cid/ciac097
 14. O'Donnell JN, Putra V, Lodise TP. Treatment of patients with serious infections due to carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii*: How viable are the current options? *Pharmacotherapy*. 2021. 41, 762-780. DOI: 10.1002/phar.2607
 15. Karaba SM, Goodman KE, Amoah J, Cosgrove SE, Tamma PD. StenoSCORE: Predicting *Stenotrophomonas maltophilia* Bloodstream Infections in the Hematologic Malignancy Population. *Antimicrob Agents Chemother*. 2021. 65(8). doi: 10.1128/AAC.00793-21
-