

KHẢO SÁT HIỆU QUẢ SỬ DỤNG KHÁNG SINH CEFTAZIDIM/AVIBACTAM TRONG ĐIỀU TRỊ NHIỄM TRÙNG BỘI NHIỄM Ở BỆNH NHÂN COVID-19 TẠI BỆNH VIỆN BỆNH NHIỆT ĐỚI

Hồ Quang Minh¹, Võ Thị Thúy Nga², Hà Thị Cẩm Tú², Huỳnh Phương Thảo¹,
Nguyễn Phú Hương Lan¹, Nguyễn Quốc Hòa², Nguyễn Ngọc Khôi²

Mở đầu: Nhiễm khuẩn do vi khuẩn Gram âm kháng carbapenem là một thách thức bệnh tật hiện nay. Đặc biệt, trong đại dịch COVID-19. Ceftazidim/avibactam (CZA) là một kháng sinh mới trong điều trị vi khuẩn Gram âm kháng carbapenem. Nghiên cứu nhằm khảo sát hiệu quả sử dụng kháng sinh ceftazidim/avibactam trong điều trị nhiễm khuẩn bội nhiễm ở bệnh nhân COVID-19 tại Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới.

Đối tượng và phương pháp: Nghiên cứu cắt ngang mô tả được tiến hành trên 118 bệnh nhân COVID-19 nhiễm khuẩn bội nhiễm có chỉ định điều trị ceftazidim/avibactam từ tháng 06/2021 đến tháng 6/2022.

Kết quả: Tuổi trung vị của bệnh nhân trong nghiên cứu là 58. Bệnh nhân có chẩn đoán viêm phổi chiếm tỷ lệ cao nhất trong mẫu nghiên cứu (77,12%). *K. pneumoniae* là vi khuẩn phổ biến nhất trong mẫu bệnh phẩm với tỷ lệ 75,21%. Trong mẫu bệnh phẩm, được xác định, trong đó phần lớn là OXA-48 (96,67%). Trung vị thời gian sử dụng CZA là 10 ngày. Hầu hết bệnh nhân sử dụng CZA phối hợp với kháng sinh khác (94,92%). Tuổi cao, rối loạn tri giác, sốc và gen OXA-48 có liên quan đến kết cục tử vong sau 7 ngày điều trị với CZA. Sử dụng CZA trên bệnh nhân có PCR OXA-48 dương tính có thể làm tăng tỷ lệ sống sót sau 7 ngày. Tuổi cao, rối loạn tri giác, sốc và nhiễm trùng tiểu có liên quan đến kết cục tử vong sau cùng.

Kết luận: CZA là một trong những kháng sinh được xem xét trong điều trị vi khuẩn Gram âm đa kháng, đặc biệt trên CRE sinh OXA-48 carbapenemase.

Từ khóa: Ceftazidim/avibactam, nhiễm trùng bội nhiễm, COVID-19.

ĐẶT VẤN ĐỀ

Nhiễm khuẩn do vi khuẩn Gram âm đa kháng là một thách thức bệnh tật hiện nay. Đặc biệt, ở các quốc gia thu nhập thấp - trung bình do hạn chế về nguồn lực và kiểm soát lây nhiễm. Các kháng sinh nhóm carbapenem vốn là loại kháng sinh được ưu tiên lựa chọn cho các nhiễm khuẩn này trong nhiều thập kỷ qua nhưng hiện tình trạng đề kháng nhóm kháng sinh này đang gia tăng một cách đáng báo động¹. Đặc biệt trong tình hình đại dịch COVID-19, bệnh nhân COVID-19 mức độ nặng

trở lên có liên quan đến thời gian nằm viện kéo dài và nguy cơ thở máy cao, từ đó gia tăng khả năng đồng nhiễm vi khuẩn và đề kháng kháng sinh.

Trên thế giới, nhiều loại kháng sinh thế hệ mới (ceftazidim - avibactam, ceftolozan - tazobactam, imipenem - cilastatin - relebactam...) được khuyến cáo điều trị các vi trùng đa kháng. Từ tháng 6/2021, kháng sinh ceftazidim-avibactam (CZA) bắt đầu được sử dụng tại Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới TP. Hồ Chí Minh. Theo khuyến cáo từ các Hiệp hội bệnh truyền nhiễm Hoa Kỳ (IDSA) và Hội Vi sinh lâm sàng và Bệnh truyền nhiễm châu Âu (ESCMID), CZA là một trong các kháng sinh ưu tiên trong điều trị vi khuẩn Gram âm kháng kháng sinh carbapenem^{2,3}. Tuy nhiên, đây là một kháng sinh mới với bằng chứng lâm sàng về hiệu quả điều trị còn hạn chế³. Xuất phát từ tình hình thực tế trên, chúng tôi thực hiện nghiên cứu với các mục tiêu sau:

⁽¹⁾ Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới

⁽²⁾ Khoa Dược, Đại học Y Dược TP. Hồ Chí Minh

Ngày nhận bài: 15/10/2024

Ngày phản biện xong: 05/11/2024

Ngày duyệt đăng: 09/3/2025

Người chịu trách nhiệm nội dung khoa học: Hồ Quang Minh,
Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới

Điện thoại: 09793230545. Email: minhquangho@gmail.com



1. Khảo sát đặc điểm lâm sàng, cận lâm sàng của bệnh nhân COVID-19 nhiễm trùng bội nhiễm có sử dụng ceftazidim-avibactam.

2. Khảo sát hiệu quả điều trị và các yếu tố liên quan đến thất bại điều trị ceftazidim-avibactam trên bệnh nhân COVID-19 nhiễm trùng bội nhiễm.

ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

Phương pháp

Thiết kế nghiên cứu: Nghiên cứu mô tả loạt ca bệnh.

Thời gian thu thập số liệu: Từ tháng 8/2022 đến tháng 7/2023.

Đối tượng nghiên cứu: Bệnh nhân có điều trị bằng ceftazidim-avibactam tại Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới, từ tháng 6/2021 đến tháng 6/2022.

Tiêu chuẩn chọn mẫu: Bệnh nhân người lớn (≥ 18 tuổi), được chẩn đoán xác định COVID-19, được bác sĩ lâm sàng chẩn đoán nhiễm trùng bội nhiễm (viêm phổi, nhiễm trùng tiểu, nhiễm trùng huyết) và có chỉ định điều trị ceftazidim-avibactam.

Tiêu chuẩn loại trừ: Loại hồ sơ bệnh án điều trị CZA ≤ 48 giờ.

Biến số thu thập: chúng tôi thu thập dữ kiện về đặc điểm dịch tễ của bệnh nhân (tuổi, giới tính, cân nặng, chiều cao, BMI, tình trạng bệnh nền, chủng ngừa COVID-19 và bệnh đồng mắc), đặc điểm lâm sàng (sốt, hạ thân nhiệt, sốc nhiễm trùng, suy hô hấp, rối loạn tri giác), đặc điểm cận lâm sàng (tổng phân tích tế bào máu, bilirubin, creatinin, ALT, AST, khí máu động mạch, tổn thương thận cấp), đặc điểm vi sinh (bệnh phẩm phân lập, tác nhân phân lập, đặc điểm nhạy cảm kháng sinh đồ, số mẫu cấy, kết quả PCR gene kháng thuốc), đặc điểm điều trị (thở máy, kháng sinh, số ngày dùng CZA, đơn trị hay phối hợp,

kháng sinh phối hợp) và kết cục điều trị (sống còn/tử vong sau 7 ngày và sau đợt điều trị, đáp ứng về mặt vi sinh sau 7 ngày, số ngày nằm viện).

Định nghĩa các biến số

- Tiêu chuẩn chẩn đoán nhiễm khuẩn huyết, viêm phổi, nhiễm trùng tiểu: được ghi nhận dựa trên chẩn đoán của bác sĩ lâm sàng.

- Dùng kháng sinh theo kết quả vi sinh: Khi bệnh nhân có phân lập được vi khuẩn có thử nghiệm nhạy cảm với kháng sinh ceftazidim/avibactam hoặc thực hiện xét nghiệm PCR carbapenemase dương tính với kiểu gene OXA-48. Dùng kháng sinh theo kinh nghiệm: Dựa trên đánh giá của bác sĩ lâm sàng.

Phương pháp phân tích thống kê:

- Nhập và phân tích số liệu bằng phần mềm Excel 2016 và SPSS 26.0, $p < 0,05$ được xem là có ý nghĩa thống kê.

- Các biến số định tính được tính bằng tỷ lệ phần trăm. Biến số định lượng được biểu diễn bằng giá trị trung bình $\pm$ SD hay trung vị (IQR). Sự khác biệt về tỷ lệ giữa hai nhóm được so sánh bằng phép kiểm chi bình phương. Các giá trị liên tục có phân phối chuẩn được so sánh bằng phép kiểm T (2 nhóm) hay phép kiểm ANOVA (≥ 3 nhóm). Các giá trị liên tục không có phân phối chuẩn được so sánh bằng phép kiểm Mann-Whitney U (2 nhóm) hay phép kiểm Kruskal Wallis (≥ 3 nhóm). Phương trình hồi quy logistic đơn biến được áp dụng để xác định các yếu tố liên quan đến kết cục điều trị.

- Phương trình hồi quy logistic đơn biến được áp dụng để xác định các yếu tố liên quan đến kết cục điều trị, sau đó các yếu tố có $p < 0,2$ được tiếp tục phân tích bằng phương trình hồi quy logistic đa biến theo phương pháp Backward LR.

KẾT QUẢ

Trong khoảng thời gian nghiên cứu từ tháng 6/2021 đến tháng 6/2022, có tất cả 118 bệnh nhân thỏa mãn điều kiện nghiên cứu.

Đặc điểm nhóm đối tượng nghiên cứu

Bảng 1. Đặc điểm nhóm đối tượng nghiên cứu

Đặc điểm	Kết quả (N = 118)
Tuổi, trung vị (IQR)	58 (48 - 68)
Tuổi ≥ 60 , n(%)	50 (42,37)

Đặc điểm		Kết quả (N = 118)
Giới tính	Nam, n(%)	57 (48,31)
	Nữ, n(%)	61 (51,69)
Bệnh nền	Có, n(%)	86 (72,88)
Tiêm ngừa COVID-19 (có), n(%)		31 (26,27)
Tiền căn nhập viện tuyến trước (có), n(%)		72 (61,02)
Nhập ICU (có), n(%)		112 (94,92)

Đặc điểm lâm sàng

Thông số	Tần số, tỷ lệ (N = 118)
Sốt	48 (40,68)
Hạ thân nhiệt	12 (10,17)
Sốc	66 (55,93)
Suy hô hấp	114 (96,61)
Rối loạn tri giác	63 (53,39)
Tổn thương thận cấp	50 (45,87)
Vị trí nhiễm khuẩn	Tần số, tỷ lệ (N = 118)
Viêm phổi	91 (77,12)
Nhiễm trùng tiểu	40 (33,9)
Nhiễm khuẩn huyết	21 (17,8)
Đặc điểm cận lâm sàng	Kết quả (N = 118), TB $\pm$ SD/ TV (IQR)
WBC (K/ μ L)	14,85 $\pm$ 8,05
%Neu	83,16% $\pm$ 13,35%
PLT (g/L)	230 $\pm$ 145
Bilirubin TP (μ mol/L)	17,00 (10,30 - 56,20)
Creatinin (μ mol/L)	113,23 $\pm$ 80,74
ALT (IU/L)	55,75 $\pm$ 66,59
AST (IU/L)	77,58 $\pm$ 107,49
Pro-calcitonin (ng/mL)	0,90 (0,21 - 1,86)
Lactat ĐM (mmol/l)	2,39 $\pm$ 1,02

Đặc điểm vi sinh của mẫu nghiên cứu

Tổng số mẫu bệnh phân lập được vi khuẩn kháng carbapenem là 121, trong đó *K. pneumoniae* chiếm tỷ lệ nhiều nhất là 75,21%. Về PCR gen kháng thuốc của tác nhân CRE, OXA-48 chiếm tỷ lệ cao nhất với 70%, tiếp theo là OXA-48 + NDM với 25%, NDM chiếm 3,33% và OXA-48 + KPC chiếm 1,67%.

Bảng 2. Đặc điểm vi sinh mẫu nghiên cứu

Biến khảo sát	Tần số	Tỷ lệ (%)
Loại bệnh phẩm (N = 147)		
Dịch hút/rửa phế quản/đàm	86	58,50
Nước tiểu	40	27,21
Máu	21	14,28
Vi khuẩn kháng carbapenem (N = 121)		
<i>K. pneumoniae</i>	91	75,21
<i>A. baumannii</i>	19	15,70
<i>P. aeruginosa</i>	11	9,09
PCR gen kháng thuốc của tác nhân CRE (N = 60)		
OXA-48	42	70,00
NDM	2	3,33



Biến khảo sát	Tần số	Tỷ lệ (%)
KPC	0	0,00
VIM	0	0,00
OXA-48 + NDM	15	25,00
OXA-48 + VIM	0	0,00
OXA-48 + KPC	1	1,67

Khảo sát hiệu quả điều trị ceftazidim-avibactam trên bệnh nhân COVID-19 nhiễm khuẩn bội nhiễm

Hầu hết bệnh nhân sử dụng CZA phối hợp với kháng sinh khác*, chiếm tỷ lệ 94,92%. Loại kháng sinh phối hợp nhiều nhất là colistin chiếm tỷ lệ 71,19%.

Bảng 3. Đặc điểm điều trị của ceftazidim-avibactam

Biến khảo sát		Kết quả (N = 118)
Thời gian sử dụng CZA (ngày), trung vị (IQR)		10 (5 - 14)
Đơn độc, n (%)		6 (5,08)
Phối hợp, n (%)		112 (94,92)
Kháng sinh phối hợp	Colistin, n (%)	84 (71,19)
	Tigecyclin, n (%)	14 (11,86)
	Fosfomycin, n (%)	8 (6,78)
	Khác*, n (%)	90 (76,27)
Điều trị theo kinh nghiệm, n (%)		29 (24,58)
Điều trị theo vi sinh, n (%)		89 (75,42)
*: Vancomycin, teicoplanin, linezolid, trimethoprim-sulfamethoxazol, amikacin, gentamycin, imipenem-cilastatin, meropenem, cefoperazon-sulbactam, ciprofloxacin, doxycyclin.		

Kết cục điều trị

Sau 7 ngày điều trị, tỷ lệ tử vong là 27,97%. Tại thời điểm xuất viện, tỷ lệ bệnh nhân tử vong chiếm tỷ lệ 55,08%.

Bảng 4. Kết cục điều trị

Biến khảo sát		Kết quả (N = 118)
Kết cục điều trị sau 7 ngày	Sống, n (%)	85 (72,03%)
	Tử vong, n (%)	33 (27,97%)
Kết cục xuất viện	Sống, n (%)	53 (44,92%)
	Tử vong, n (%)	65 (55,08%)
Thời gian nằm viện (ngày), trung vị (IQR)		41,00 (25,00 - 64,25)

Các yếu tố liên quan đến kết cục tử vong sau 7 ngày điều trị

Bảng 5. Các yếu tố liên quan đến kết cục tử vong sau 7 ngày điều trị

Yếu tố khảo sát	Sống (n = 85)	Tử vong (n = 33)	Giá trị p
Tuổi	Tuổi < 60	11 (33,33)	0,001
	Tuổi ≥ 60	22 (66,67)	
Giới tính	Nam	18 (54,55)	0,419
	Nữ	15 (45,45)	
Bệnh kèm	56 (65,88)	30 (90,91)	0,010
Tiêm ngừa vắc xin COVID-19 (có)	23 (27,06)	8 (24,24)	0,820
Viêm phổi	64 (75,29)	27 (81,82)	0,480
Nhiễm trùng tiểu	25 (29,41)	15 (45,45)	0,129
Nhiễm trùng huyết	17 (20,00)	4 (12,12)	0,425

Yếu tố khảo sát		Sống (n = 85)	Tử vong (n = 33)	Giá trị p
Sốc		39 (45,88)	27 (81,82)	< 0,001
Rối loạn tri giác		38 (44,71)	25 (75,76)	0,004
Dùng kháng sinh	Vì sinh	63 (74,12)	26 (78,79)	0,643
	Kính nghiệm	22 (25,88)	7 (21,21)	
OXA - 48		42 (49,41)	11 (33,33)	0,150

Nhận xét: Dựa trên kết quả phân tích hồi quy logistic đơn biến trên các yếu tố khảo sát, lựa chọn các yếu tố có $p < 0,2$ phân tích đa biến bao gồm: tuổi cao, bệnh kèm, nhiễm trùng tiểu, sốc, rối loạn tri giác, OXA-48.

Bảng 6. Phân tích hồi quy logistic đa biến các yếu tố liên quan đến kết cục tử vong sau 7 ngày điều trị

Biến tiên lượng	Tỷ số Odds	95% CI	Giá trị p
Tuổi cao	3,40	1,29 - 8,96	0,013
Rối loạn tri giác	3,93	1,44 - 10,71	0,007
Sốc	3,25	1,11 - 9,52	0,032
OXA - 48	0,37	0,14 - 0,98	0,045

Nhận xét: Theo kết quả của mô hình hồi quy logistic đa biến, có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ở các biến: tuổi cao ($p = 0,013$), rối loạn tri giác ($p = 0,007$), sốc ($p = 0,032$), OXA - 48 ($p = 0,045$).

Các yếu tố liên quan đến kết cục tử vong sau cùng

Kết quả cho thấy có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa hai nhóm bệnh nhân ở tỷ lệ tử vong sau cùng ở các yếu tố là nhóm tuổi, bệnh kèm, nhiễm trùng tiểu, sốc và rối loạn tri giác.

Bảng 7. Các yếu tố liên quan đến kết cục tử vong sau cùng

Yếu tố khảo sát		Sống (n = 85)	Tử vong (n = 33)	Giá trị p
Tuổi	Tuổi < 60	41 (77,36)	27 (41,54)	< 0,001
	Tuổi ≥ 60	12 (22,64)	38 (58,46)	< 0,001
Giới tính	Nam	26 (49,06)	31 (47,69)	0,999
	Nữ	27 (50,94)	34 (52,31)	
Bệnh kèm		32 (60,38)	54 (83,08)	0,007
Tiêm ngừa vắc xin COVID-19 (có)		15 (28,30)	16 (24,62)	0,679
Viêm phổi		39 (73,58)	52 (80,00)	0,510
Nhiễm trùng tiểu		12 (22,64)	28 (43,08)	0,031
Nhiễm trùng huyết		13 (24,53)	8 (12,31)	0,096
Sốc		19 (35,85)	47 (72,31)	< 0,001
Rối loạn tri giác		17 (32,08)	46 (70,77)	< 0,001
Dùng kháng sinh	Vì sinh	38 (71,70)	51 (78,46)	0,520
	Kính nghiệm	15 (28,30)	14 (21,54)	
OXA - 48		24 (45,28)	29 (44,62)	0,999

Bảng 8. Phân tích hồi quy logistic đa biến các yếu tố liên quan đến kết cục tử vong sau cùng

Biến tiên lượng	Tỷ số Odds	95% CI	Giá trị p
Tuổi cao	4,62	1,76 - 12,15	0,002
Rối loạn tri giác	5,07	2,05 - 12,53	< 0,001
Sốc	2,66	1,07 - 6,60	0,035
Nhiễm trùng tiểu	2,67	1,01 - 7,03	0,047

Nhận xét: Theo kết quả của mô hình hồi quy logistic đa biến, có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê ở các biến: Tuổi cao ($p = 0,002$), rối loạn tri giác ($p < 0,001$), sốc ($p = 0,035$), nhiễm trùng tiểu ($p = 0,047$).



BÀN LUẬN

Về độ tuổi của mẫu nghiên cứu, tuổi trung vị là 58 (48 - 68) và bệnh nhân cao tuổi chiếm 42,37%. Kể từ khi bắt đầu đại dịch, tuổi tác đã được coi là yếu tố quyết định tiên lượng chính ở bệnh nhân COVID-19. Tỷ lệ bệnh nhân nam và nữ không chênh lệch nhau nhiều. Mẫu nghiên cứu của chúng tôi ghi nhận hoàn toàn trên bệnh nhân COVID-19, điều này khác biệt so với các nghiên cứu liên quan. Nghiên cứu của Soriano và cộng sự (2023)⁴ có tỷ lệ bệnh nhân nhiễm COVID-19 là 12,2%. Nguyên nhân do là kể từ lúc đại dịch COVID-19 vào năm 2021, kháng sinh ceftazidim/avibactam mới bắt đầu được sử dụng phổ biến hơn trong điều trị nhiễm trùng bội nhiễm ở bệnh nhân COVID-19.

Trong mẫu nghiên cứu, có 121 mẫu bệnh phẩm phân lập được vi khuẩn kháng carbapenem, trong đó *K. pneumoniae* chiếm tỷ lệ nhiều nhất với hơn 3/4. Tỷ lệ *K. pneumoniae* trong mẫu nghiên cứu cao hơn nghiên cứu của Jorgensen và cộng sự (2019)¹ và khá tương đồng với nghiên cứu của Soriano và cộng sự (2023)⁴. Gen kháng thuốc của vi khuẩn CRE chủ yếu là của *K. pneumoniae*, trong đó OXA-48 và OXA-48-NDM chiếm tỷ lệ lớn. IDSA đã khuyến nghị CZA là lựa chọn ưu tiên trong điều trị cho các nhiễm khuẩn sản xuất OXA-48³. Phối hợp kháng sinh có amikacin hoặc colistin đạt được hiệu quả trong một vài trường hợp^{5,6}. CZA đã được xem là một lựa chọn điều trị quan trọng đối với chủng CRE do hoạt tính chống lại các vi khuẩn sản xuất KPC và hoặc OXA-48⁶.

Về tình hình đề kháng, *K. pneumoniae* kháng imipenem và meropenem lần lượt là 75,93%, 89,44% trong mẫu nghiên cứu. Với colistin, *K. pneumoniae* kháng 41,88%. Kết quả này cho thấy tình hình kháng kháng sinh đáng báo động của *K. pneumoniae* tại các bệnh viện tuyến. Điều trị dựa theo kinh nghiệm chiếm tỷ lệ gần 25% và điều trị dựa vào kết quả vi sinh chiếm gần 75%. Phần lớn bệnh nhân được sử dụng CZA phối hợp với các kháng sinh khác. Điều này có thể do trong mẫu nghiên cứu phần lớn là bệnh nhân COVID-19 mức độ nặng, nguy kịch, nhập ICU đồng thời có tỷ lệ đồng nhiễm vi khuẩn khá cao do đó tỷ lệ phối hợp kháng sinh cao hơn so với các nghiên cứu liên quan.

Dựa trên kết quả phân tích hồi quy logistic đa biến, kết quả cho thấy yếu tố có liên quan đến tử vong sau

7 ngày bao gồm các biến: Tuổi cao, rối loạn tri giác, sốc, OXA-48. Bệnh nhân có nhiễm CRE sinh OXA-48 có tỷ số Odds của kết cục tử vong sau 7 ngày thấp hơn 63% so với bệnh nhân không có kết quả OXA-48 dương tính (OR = 0,37; 95% CI: 0,14 - 0,98; p = 0,045). Điều này cho thấy được sử dụng CZA trên bệnh nhân có PCR OXA-48 dương tính có thể làm tăng tỷ lệ sống sót sau 7 ngày. Ở mô hình hồi quy logistic đa biến OXA-48 có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê khi so sánh hai nhóm tử vong và sống sót sau 7 ngày điều trị với CZA (p = 0,045) điều này có thể là do giá trị p của OXA-48 trong mô hình hồi quy khá lớn, khả năng cao giá trị này xảy ra ngẫu nhiên trong mẫu dân số nhỏ, do vậy điều này xảy ra trong mẫu nghiên cứu. Các nghiên cứu với cỡ mẫu lớn hơn có thể làm thay đổi kết quả này.

Nghiên cứu của De la Calle và cộng sự (2018)⁷ đã chỉ ra rằng CZA có hiệu quả và an toàn trên bệnh nhân nhiễm trùng CRE sinh OXA-48. Nghiên cứu của Alraddadi và cộng sự (2019)⁸ đã đề cập rằng CZA có hiệu quả trên CRE sinh OXA-48 khi so sánh với các phương pháp điều trị tiêu chuẩn: nhóm CZA đạt thuyên giảm lâm sàng 80% so với 53,6% ở nhóm so sánh (p = 0,14). Tuy nhiên, cả hai nghiên cứu này đều có cỡ mẫu rất nhỏ, cần có nhiều nghiên cứu với số lượng bệnh nhân lớn hơn để khẳng định hiệu quả lâm sàng của CZA trên CRE sinh OXA-48. Tóm lại, trong mẫu nghiên cứu, kết cục tử vong sau 7 ngày điều trị CZA có liên quan đến tuổi cao, rối loạn tri giác, sốc nhiễm trùng và gen OXA-48.

Về phân tích yếu tố liên quan đến tử vong sau cùng, kết quả phân tích hồi quy đa biến cho thấy mô hình tối ưu bao gồm các biến: Tuổi cao, rối loạn tri giác, sốc, nhiễm khuẩn tiểu. Điều này cũng tương tự với các nghiên cứu trên thế giới về các yếu tố tiên lượng tử vong ở bệnh nhân COVID-19⁹.

KẾT LUẬN

Nghiên cứu được tiến hành trên 118 bệnh nhân COVID-19 có nhiễm khuẩn bội nhiễm tại Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới từ tháng 6/2021 đến tháng 6/2022. Qua phân tích cho thấy:

- Tuổi cao, rối loạn tri giác, sốc và gen OXA-48 có liên quan đến kết cục tử vong sau 7 ngày điều trị với CZA.

- Sử dụng CZA trên bệnh nhân có PCR OXA-48 dương tính có thể làm tăng tỷ lệ sống sót sau 7 ngày.

- CZA là một trong những kháng sinh được xem xét trong điều trị vi khuẩn Gram âm đa kháng, đặc biệt trên CRE sinh OXA-48 carbapenemase.

KIẾN NGHỊ

Nghiên cứu có một số hạn chế là cỡ mẫu thu thập tương đối ít, là nghiên cứu quan sát, không so sánh với phương pháp điều trị khác; do đó có thể cần một nghiên cứu khác so sánh đối chứng với cỡ mẫu lớn hơn để xác định các yếu tố liên quan thất bại điều trị khác.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Jorgensen SCJ, Trinh TD, Zasowski EJ, et al. Real-World Experience With ceftazidime-avibactam for Multidrug-Resistant Gram-Negative Bacterial Infections. *Open forum Infect Dis*. 2019;6(12):ofz522. doi:10.1093/ofid/ofz522.
2. Paul M, Carrara E, Retamar P, et al. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) guidelines for the treatment of infections caused by multidrug-resistant Gram-negative bacilli (endorsed by European society of intensive care medicine). *Clin Microbiol Infect Off Publ Eur Soc Clin Microbiol Infect Dis*. 2022;28(4):521-547. doi:10.1016/j.cmi.2021.11.025.
3. Tamma PD, Aitken SL, Bonomo RA, Mathers AJ, van Duin D, Clancy CJ. Infectious Diseases Society of America 2022 Guidance on the Treatment of Extended-Spectrum β -lactamase Producing Enterobacterales (ESBL-E), Carbapenem-Resistant Enterobacterales (CRE), and *Pseudomonas aeruginosa* with Difficult-to-Treat Resistance (DTR-P). *Clin Infect Dis*. 2022;75(2):187-212. doi:10.1093/cid/ciac268.
4. Soriano A, Montravers P, Bassetti M, et al. The Use and Effectiveness of Ceftazidime-Avibactam in Real-World Clinical Practice: EZTEAM Study. *Infect Dis Ther*. 2023;12(3):891-917. doi:10.1007/s40121-023-00762-9.
5. Doi Y. Treatment Options for Carbapenem-resistant Gram-negative Bacterial Infections. *Clin Infect Dis an Off Publ Infect Dis Soc Am*. 2019;69(Suppl 7):S565-S575. doi:10.1093/cid/ciz830.
6. Stewart A, Harris P, Henderson A, Paterson D. Treatment of Infections by OXA-48-Producing Enterobacteriaceae. *Antimicrob Agents Chemother*. 2018;62(11). doi:10.1128/AAC.01195-18.
7. De la Calle C, Rodríguez O, Morata L, et al. Clinical characteristics and prognosis of infections caused by OXA-48 carbapenemase-producing Enterobacteriaceae in patients treated with ceftazidime-avibactam. *Int J Antimicrob Agents*. 2019;53(4):520-524. doi:https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2018.11.015.
8. Alraddadi BM, Saeedi M, Qutub M, Alshukairi A, Hassanien A, Wali G. Efficacy of ceftazidime-avibactam in the treatment of infections due to Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae. *BMC Infect Dis*. 2019;19(1):772. doi:10.1186/s12879-019-4409-1.
9. Goncalves Mendes Neto A, Lo KB, Wattoo A, et al. Bacterial infections and patterns of antibiotic use in patients with COVID-19. *J Med Virol*. 2021;93(3):1489-1495. doi:10.1002/jmv.26441.



EFFICACY OF CEFTAZIDIME/AVIBACTAM IN THE TREATMENT OF SUPERINFECTION IN COVID-19 PATIENTS AT HOSPITAL FOR TROPICAL DISEASES

Introduction: Carbapenem resistant Gram-negative bacteria (CRGNB) are a pressing infectious disease challenge, especially in the COVID-19 pandemic. According to IDSA, ceftazidime/avibactam (CZA) is one of the preferred options for CRGNB. This study aimed to investigate the effectiveness of CZA in the treatment of in COVID-19 patients.

Materials and methods: A cross-sectional descriptive study was conducted in 118 COVID-19 patients with who indicated CZA treatment from 6/2021 to 6/2022.

Results: The median age of patients in the study population was 58. Most patients were diagnosed with pneumoniae (77.12%). *K. pneumoniae* was the most common bacteria in the specimen (75.21%). Carbapenemase genes were detected in 60 specimens, of which the majority was OXA-48 (96.67%). Most patients received CZA as combination (94.92%) and the median duration of treatment with CZA was 10 days. Age ≥ 60 , unconsciousness, shock, and OXA-48 were associated factors with mortality after 7 days of treatment with CZA. Using CZA in patients with positive PCR OXA-48 may increase survival at 7 days. Elderly patients, unconsciousness, shock, and urinary tract infection (UTI) were associated with mortality outcome.

Conclusions: CZA is one of the antibiotics considered for treatment CRGNB, especially in CRE producing OXA-48 carbapenemase.

Key words: Ceftazidime/avibactam, infection, COVID-19.