BỘ Y TẾ

**TRƯỜNG ĐẠI HỌC DƯỢC HÀ NỘI**

**NGUYỄN DUY TÂN**

# NGHIÊN CỨU XÂY DỰNG, THẨM ĐỊNH VÀ ÁP DỤNG MÔ HÌNH DỰ ĐOÁN *KLEBSIELLA PNEUMONIAE* VÀ *ESCHERICHIA COLI* ĐỀ KHÁNG KHÁNG SINH TRÊN BỆNH NHÂN NHIỄM KHUẨN HUYẾT TẠI VIỆN HUYẾT HỌC – TRUYỀN MÁU TRUNG ƯƠNG

**LUẬN VĂN DƯỢC SĨ CHUYÊN KHOA CẤP II**

**HÀ NỘI, NĂM 2022**

Trung tâm DI&ADR Quốc gia - tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC

BỘ Y TẾ

**TRƯỜNG ĐẠI HỌC DƯỢC HÀ NỘI**

**NGUYỄN DUY TÂN**

# NGHIÊN CỨU XÂY DỰNG, THẨM ĐỊNH VÀ ÁP DỤNG MÔ HÌNH DỰ ĐOÁN *KLEBSIELLA PNEUMONIAE* VÀ *ESCHERICHIA COLI* ĐỀ KHÁNG KHÁNG SINH TRÊN BỆNH NHÂN NHIỄM KHUẨN HUYẾT TẠI VIỆN HUYẾT HỌC – TRUYỀN MÁU TW

**LUẬN VĂN DƯỢC SĨ CHUYÊN KHOA CẤP II**

CHUYÊN NGÀNH: DƯỢC LÝ VÀ DƯỢC LÂM SÀNG

MÃ SỐ: CK 62720405

Người hướng dẫn khoa học: **TS. Vũ Đình Hòa**

**PGS.TS. Nguyễn Hà Thanh**

**HÀ NỘI, NĂM 2022**

Trung tâm DI&ADR Quốc gia - tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC

# LỜI CAM ĐOAN

Tôi xin cam đoan luận văn về đề tài "Nghiên cứu xây dựng, thẩm định và áp dụng mô hình dự đoán *Klebsiella pneumoniae* và *Escherichia coli* đề kháng kháng sinh trên bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết tại Viện Huyết học – Truyền máu trung ương" là công trình nghiên cứu cá nhân của tôi trong thời gian qua. Mọi số liệu sử dụng phân tích trong luận văn và kết quả nghiên cứu là do tôi tự tìm hiểu, phân tích một cách khách quan, trung thực, có nguồn gốc rõ ràng và chưa được công bố dưới bất kỳ hình thức nào. Tôi xin chịu hoàn toàn trách nhiệm nếu có sự không trung thực trong thông tin sử dụng trong công trình nghiên cứu này.

DI&ADR

Trung tâm DI&ADR Quốc gia - tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC

# LỜI CẢM ƠN

Đầu tiên, tôi xin gửi lời cảm ơn sâu sắc tới **PGS.TS. Vũ Đình Hòa**, Phó giám đốc Trung tâm DI&ADR Quốc gia, giảng viên bộ môn Dược Lâm sàng Trường đại học Dược Hà Nội và **PGS.TS. Nguyễn Hà Thanh**, Phó Viện Trưởng - Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương. Các thầy đã luôn chỉ dạy và tạo điều kiện cho tôi không chỉ trong quá trình thực hiện và hoàn thành khóa luận này.

Tôi xin được bày tỏ lòng biết ơn chân thành tới **PGS. TS. Nguyễn Hoàng Anh**, Giám đốc Trung tâm DI&ADR Quốc gia, người thầy đã định hướng cho tôi thực hiện đề tài và cho tôi những lời khuyên quý báu, giúp cho tôi có cơ hội được khám phá khoa học.

Tôi xin gửi lời cảm ơn chân thành tới **ThS. Nguyễn Thị Tuyến** và **DS. Nguyễn Hoàng Anh**, Chuyên viên Trung tâm DI&ADR Quốc gia đã tận tình hướng dẫn và hỗ trợ tôi trong lúc thực hiện khóa luận này.

Tôi xin trân trọng cảm ơn Ban Lãnh đạo Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương, **ThS.Vũ Duy Hồng** – Trưởng khoa Dược, các cán bộ nhân viên khoa Dược, lãnh đạo, các bác sĩ, điều dưỡng của các khoa Vi sinh , khoa H7 và phòng Kế hoạch tổng hợp đã tạo điều kiện cho tôi được thực hiện nghiên cứu tại Viện. Cảm ơn **DS. Trần Duy Anh, DS. Lê Hồng Anh** và **DS. Trần Thị Thu Hà** phòng Dược lâm sàng, khoa Dược đã luôn giúp đỡ tôi trong quá trình nghiên cứu.

Tôi cũng xin gửi lời cảm ơn chân thành tới **DS. Nguyễn Ngọc Triển**, **DS Nguyễn Quang Sáng** đã hỗ trợ tôi trong quá trình nghiên cứu.

Xin trân trọng cảm ơn Ban Giám hiệu, các thầy cô trong chuyên ngành **Dược lý – Dược lâm sàng** và **Trường Đại học Dược Hà Nội** đã dạy bảo tôi trong suốt những năm vừa qua, giúp tôi có được nền tảng kiến thức để thực hiện luận văn.

Cuối cùng, xin được gửi lời cảm ơn đến gia đình và bạn bè là nguồn động lực đã luôn ở bên hỗ trợ tôi trong quá trình học tập và thực hiện luận văn này.

Xin chân thành cảm ơn!

*Hà Nội, ngày  tháng 4  năm 2022*

**Học viên**

**Nguyễn Duy Tân**


Trung tâm DI&ADR Quốc gia - tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC

# MỤC LỤC

DANH MỤC CÁC BẢNG .....

DANH MỤC CÁC HÌNH .....

DANH MỤC CÁC CHỮ VIẾT TẮT .....

ĐẶT VẤN ĐỀ .....1

CHƯƠNG 1. TỔNG QUAN .....3

1.1. Nhiễm khuẩn huyết do vi khuẩn gram âm trên bệnh nhân huyết học .....3

1.1.1. Đại cương về nhiễm khuẩn huyết và nhiễm khuẩn huyết trên bệnh nhân huyết học .....3

1.1.2. Tình hình đề kháng và ảnh hưởng của đề kháng kháng sinh của Enterobacteriaceae gây nhiễm khuẩn huyết trên bệnh nhân huyết học .....7

1.1.3. Yếu tố nguy cơ nhiễm khuẩn huyết do vi khuẩn gram âm kháng cephalosporin và carbapenem .....9

1.2. Mô hình tiên lượng nguy cơ nhiễm vi khuẩn đa kháng .....12

1.2.1. Mô hình tiên lượng .....13

1.2.2. Xây dựng và thẩm định mô hình tiên lượng .....14

1.2.3. Một số mô hình tiên lượng đề kháng kháng sinh trong nhiễm khuẩn huyết .....18

1.3. Điều trị nhiễm khuẩn huyết trên bệnh nhân huyết học .....21

1.3.1. Phác đồ kinh nghiệm điều trị nhiễm khuẩn huyết trên bệnh nhân huyết học .....21

1.3.2. Phác đồ điều trị nhiễm khuẩn huyết trên bệnh nhân huyết học sau khi có kết quả kháng sinh đồ .....23

Trung tâm DI&ADR Quốc gia - tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC

1.3.3. Đặc điểm nhiễm khuẩn huyết tại Viện huyết học - Truyền máu Trung ương ..... 25
CHƯƠNG 2. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU ..... 26
2.1. Đối tương nghiên cứu ..... 26
2.1.1. Đối tượng nghiên cứu của mục tiêu 1 và mục tiêu 2 ..... 26
2.1.2. Đối tượng nghiên cứu của mục tiêu 3 ..... 26
*2.1.2.1. Tiêu chuẩn lựa chọn:* ..... 26
2.2. Phương pháp nghiên cứu ..... 27
2.2.1. Thiết kế nghiên cứu ..... 27
2.2.2. Phương pháp thu thập số liệu ..... 28
2.3. Các quy ước sử dụng trong nghiên cứu: ..... 29
2.4. Các nội dung và tiêu chí nghiên cứu ..... 30
2.4.1. Nội dung và tiêu chí nghiên cứu mục tiêu 1 ..... 30
2.4.2. Nội dung và tiêu chí nghiên cứu mục tiêu 2 ..... 31
2.4.3. Nội dung và tiêu chí nghiên cứu mục tiêu 3 ..... 31
2.5. Các thang điểm, tiêu chí đánh giá sử dụng trong nghiên cứu ..... 31
2.5.1. Tiêu chí đánh giá sự phù hợp giữa phác đồ kháng sinh và kháng sinh đồ: ..... 31
2.5.2. Đánh giá đáp ứng điều trị với kháng sinh tại thời điểm phân lập được vi khuẩn: ..... 32
2.5.3. Các thang điểm sử dụng trong nghiên cứu: ..... 32
2.6. Đạo đức nghiên cứu ..... 34
2.7. Phân tích và quản lý số liệu ..... 34
CHƯƠNG 3. KẾT QUẢ NGHIÊN CỨU ..... 37

Trung tâm DI&ADR Quốc gia - tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC

3.1. Xây dựng mô hình dự đoán nguy cơ nhiễm *K. pneumoniae* và *E. coli* đề kháng cephalosporin thế hệ 3/thế hệ 4 và đề kháng carbapenem .....37

3.1.1. Đặc điểm bệnh nhân trong quần thể xây dựng mô hình .....37

3.1.2. Xây dựng thang điểm dự đoán nguy cơ kháng C3G/C4G .....40

3.1.3. Xây dựng thang điểm dự đoán nguy cơ kháng carbapenem .....44

3.2. Thẩm định mô hình dự đoán nguy cơ nhiễm *K. pneumoniae* và *E. coli* đề kháng cephalosporin thế hệ 3/thế hệ 4 và đề kháng carbapenem .....48

3.2.1. Đặc điểm bệnh nhân trong quần thể thẩm định mô hình .....49

3.2.2. Thẩm định thang điểm dự đoán nguy cơ kháng C3G/C4G.....51

3.2.3. Thẩm định thang điểm dự đoán nguy cơ kháng carbapenem .....52

3.3. Bước đầu áp dụng mô hình dự đoán nhiễm khuẩn huyết do *Klebsiella pneumoniae* và *Escherichia coli* kháng kháng sinh trong điều chỉnh phác đồ kháng sinh bệnh viện.....54

3.3.1. Lựa chọn điểm cắt để áp dụng trong quần thể bệnh nhân nhiễm K.pneumoniae và/hoặc E.coli.....54

3.3.2. Đặc điểm bệnh nhân, đặc điểm vi sinh và đặc điểm sử dụng kháng sinh .....55

3.3.3. Khả năng áp dụng mô hình dự đoán .....57

CHƯƠNG 4. BÀN LUẬN .....61

4.1. Xây dựng mô hình.....62

4.1.1. Yếu tố nguy cơ đề kháng kháng sinh .....62

4.1.2. Lựa chọn mô hình và xây dựng thang điểm dự đoán.....71

4.1.3. Tính phân biệt và điểm cắt .....74

4.1.4. Khả năng hiệu chuẩn .....75

4.2. Thẩm định mô hình .....75

Trung tâm DI&ADR Quốc gia - tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC

4.2.1. Phân bố điểm số và khả năng dự đoán tại các mức điểm.....75
4.2.2. Tính phân biệt.....76
4.2.3. Khả năng hiệu chuẩn .....76
4.3. Bước đầu áp dụng mô hình trong thực hành lâm sàng.....76
4.3.1. Lựa chọn điểm cắt trong mô hình .....76
4.3.2. Khả năng áp dụng thực tế của mô hình .....78
4.3.3. Một số khó khăn khi triển khai mô hình dự đoán trong thực hành lâm sàng .....79
4.4. Ưu điểm và hạn chế của nghiên cứu .....80
4.4.1. Ưu điểm của nghiên cứu .....80
4.4.2. Hạn chế của nghiên cứu .....81
KẾT LUẬN VÀ KIẾN NGHỊ.....82
TÀI LIỆU THAM KHẢO.....

Trung tâm DI&ADR Quốc gia - tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC

## DANH MỤC CÁC BẢNG

Bảng 1.1 Yếu tố nguy cơ nhiễm khuẩn huyết do vi khuẩn gram âm sinh ESBL .....9
Bảng 1.2 Yếu tố nguy cơ nhiễm khuẩn huyết do vi khuẩn gram âm sinh carbapenemase.....11
Bảng 1.3 Mô hình của Augustine và cộng sự .....18
Bảng 1.4 Mô hình của Lee và cộng sự.....19
Bảng 1.5 Mô hình của Tumbarello và cộng sự .....20
Bảng 2.1 Các qui ước sử dụng trong nghiên cứu .....29
Bảng 2.2 Phân loại mức độ đa kháng của vi khuẩn .....33
Bảng 3.1 Đặc điểm chung mẫu nghiên cứu.....38
Bảng 3.2 Đặc điểm tiền sử, lâm sàng và vi khuẩn của bệnh nhân quần thể xây dựng .....39
Bảng 3.3 Kết quả phân tích hồi quy logistic đa biến mô hình C3G/C4G và cho điểm mô hình.....42
Bảng 3.4 Khả năng dự đoán tại mỗi mức điểm quần thể xây dựng mô hình C3G/C4G .....43
Bảng 3.5 Kết quả phân tích hồi quy logistic đa biến và cho điểm mô hình carbapenem .....46
Bảng 3.6 Khả năng dự đoán tại mỗi mức điểm quần thể xây dựng mô hình carbapenem.....47
Bảng 3.7 Đặc điểm nhân khẩu học của quần thể bệnh nhân thẩm định.....49
Bảng 3.8. Đặc điểm tiền sử và đặc điểm lâm sàng của bệnh nhân quần thể thẩm định .....50
Bảng 3.9 Khả năng dự đoán tại mỗi mức điểm quần thể thẩm định mô hình C3G/C4G .....51
Bảng 3.10 Khả năng dự đoán tại mỗi mức điểm quần thể thẩm định mô hình carbapenem.....53
Bảng 3.11 Đặc điểm bệnh nhân trong mẫu nghiên cứu .....55
Bảng 3.12 Đặc điểm đề kháng của vi khuẩn trong mẫu nghiên cứu.....56

Trung tâm DI&ADR Quốc gia - tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC

Bảng 3.13 Phác đồ kháng sinh trong mẫu nghiên cứu .....56
Bảng 3.14 Tỷ lệ phù hợp của mô hình dự đoán C3G/C4G .....57
Bảng 3.15 Tỷ lệ phù hợp của mô hình dự đoán carbapenem .....58

Trung tâm DI&ADR Quốc gia - tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC

## DANH MỤC CÁC HÌNH

Hình 2.1 Sơ đồ nghiên cứu của mục tiêu 3 .....27
Hình 2.2 Quy trình thu thập dữ liệu mục tiêu 1 và mục tiêu 2.....28
Hình 3.1 Sơ đồ lựa chọn mẫu nghiên cứu quần thể xây dựng .....37
Hình 3.2 Kết quả phân tích đơn biến các yếu tố nguy cơ đề kháng C3G/C4G .....41
Hình 3.3 Tính phân biệt và khả năng hiệu chuẩn của quần thể xây dựng mô hình C3G/C4G.....44
Hình 3.4 Kết quả phân tích đơn biến các yếu tố nguy cơ đề kháng carbapenem ....45
Hình 3.5 Tính phân biệt và khả năng hiệu chuẩn của quần thể xây dựng mô hình carbapenem.....48
Hình 3.6 Sơ đồ lựa chọn mẫu nghiên cứu quần thể thẩm định .....48
Hình 3.7 Tính phân biệt và khả năng hiệu chuẩn của quần thể thẩm định mô hình C3G/C4G.....52
Hình 3.8 Tính phân biệt và khả năng hiệu chuẩn của quần thể thẩm định mô hình carbapenem.....54
Hình 3.9 Lưu đồ theo dõi và xử trí bệnh nhân .....58
Hình 3.10 Tỷ lệ sử dụng các loại kháng sinh trong mẫu nghiên cứu.....59

Trung tâm DI&ADR Quốc gia - tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC

## DANH MỤC CÁC CHỮ VIẾT TẮT

| | |
|---|---|
| BCTT | Bạch cầu trung tính |
| BL/BLI | Kháng sinh β-lactam/ức chế β-lactamase |
| BMA | Bayesian Model Average |
| BSI | Nhiễm khuẩn huyết (Bloodstream infection) |
| C3G/C4G | Cephalosporin thế hệ 3 hoặc thế hệ 4 |
| CA-BSI | Nhiễm khuẩn huyết liên quan tới cộng đồng (Community-associated bloodstream infection) |
| CART | Cây phân loại và hồi quy (Classification and Regression Tree) |
| CDC | Trung tâm Kiểm soát và Phòng ngừa bệnh tật Hoa Kỳ (Centers for Disease Control and Prevention) |
| ClCr | Độ thanh thải creatinin |
| CO-BSI | Nhiễm khuẩn huyết khởi phát từ cộng đồng (Community-onset bloodstream infection) |
| CoNS | Tụ cầu vàng không sinh men coagulase (Coagulase-negative staphylococci) |
| CRE | *Enterobacteriaceae* kháng carbapenem (Carbapenem-resistant *Enterobacteriaceae)* |
| CR-KP | Carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* |
| CSYT | Cơ sở y tế |
| ECIL | Hội nghị châu Âu về nhiễm trùng trong bệnh bạch cầu (European Conference on Infections in Leukemia) |
| ESBL | Men beta-lactamase phổ rộng (Extended-spectrum beta-lactamase) |
| ESBL-E | *Enterobacteriaceae* sinh ESBL |
| ESCMID | Hội vi sinh lâm sàng và các bệnh truyền nhiễm châu Âu (European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases) |
| ESMO | Hiệp hội Ung thư Y tế châu Âu (European Society for Medical Oncology) |
| EUCAST | Ủy ban về Thử Độ nhạy cảm châu Âu (The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing) |
| HCA-BSI | Nhiễm khuẩn huyết liên quan tới chăm sóc y tế (Healthcare-associated bloodstream infection) |
| HIV | Virus gây suy giảm miễn dịch mắc phải ở người (Human Immunodeficiency Virus) |

Trung tâm DI&ADR Quốc gia - tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC

| | |
|---|---|
| HO-BSI | Nhiễm khuẩn huyết khởi phát bệnh viện (Hospital-onset bloodstream infection) |
| ICU | Đơn vị điều trị tích cực (Intensive Care Unit) |
| IDSA | Hiệp hội các bệnh truyền nhiễm Hoa Kỳ (Infectious Diseases Society of America) |
| KSĐ | Kháng sinh đồ |
| LXM | Lơ xơ mi |
| MASCC | Hiệp hội đa quốc gia về Chăm sóc hỗ trợ trong Ung thư (Multinational Association of Supportive Care in Cancer) |
| MIC | Nồng độ ức chế tối thiểu (Minimum Inhibitory Concentration) |
| MRSA | Tụ cầu vàng kháng methicillin (Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*) |
| NCCN | Mạng lưới ung thư quốc gia Hoa Kỳ (National Comprehensive Cancer Network) |
| NEWS | National Early Warning Score |
| NHK | Nhiễm khuẩn huyết |
| PBS | Pitt Bacteremia Score |
| PK/PD | Dược động học/dược lực học (Pharmacokinetics/Pharmacodynamics) |
| SCCM | Hội Y học điều trị tích cực (Society of Critical Care Medicine) |
| SEPSIS-3 | Bản đồng thuận Quốc tế về sepsis và sốc nhiễm khuẩn lần thứ ba (The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock) |
| SIDP | Hội các dược sĩ trong lĩnh vực bệnh Truyền nhiễm (Society of Infectious Diseases Pharmacists) |
| SOFA | Sequential Organ Failure Assessment |
| TKMX | Trực khuẩn mủ xanh (*Pseudomonas aeruginosa*) |
| VHH | Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương |
| WHO | Tổ chức Y tế Thế giới (World Health Organization) |

Trung tâm DI&ADR Quốc gia - tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC

# ĐẶT VẤN ĐỀ

Nhiễm khuẩn huyết (NKH) là nguyên nhân quan trọng hàng đầu gây tử vong trong điều trị tại bệnh viện. Với các hậu quả do sốc nhiễm khuẩn cũng như suy chức năng đa tạng, tỉ lệ tử vong vẫn rất cao ngay cả khi được điều trị tích cực [1]. Các nghiên cứu gần đây cho thấy tỉ lệ căn nguyên gây nhiễm khuẩn huyết do các trực khuẩn gram âm trong đó có các vi khuẩn họ Enterobacteriaceae với hai đại diện là *Klebsiella pneumoniae và Escherichia coli* đang gia tăng và trở thành những tác nhân gây bệnh chính [121]. Đi kèm với sự dịch chuyển đó, tình trạng đề kháng kháng sinh càng làm trầm trọng hơn trong việc lựa chọn chiến lược điều trị phù hợp. Báo cáo thường niên của Tổ chức Y tế thế giới đã công bố danh sách các vi khuẩn cần tập trung ưu tiên phát triển kháng sinh đặc trị mới do tình trạng kháng thuốc đã trở nên đáng báo động. Các chủng vi khuẩn Enterobacteriaceae kháng cephalosporin thế hệ 3 hoặc kháng carbapenem được xếp vào ưu tiên hàng đầu [158]. Điều này đặt ra vấn đề phát triển các giải pháp nhằm sử dụng kháng sinh phù hợp để cải thiện kết quả điều trị trên bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết cũng như giảm thiểu nguy cơ kháng thuốc.

Trên đối tượng bệnh nhân huyết học, tỷ lệ bệnh nhân có sốt giảm bạch cầu trung tính được xác định nhiễm khuẩn huyết dao động từ 10% đến 25%[147]. Trên các bệnh nhân này, nhiễm khuẩn huyết do vi khuẩn gram âm cũng thường chiếm đa số, dao động từ trên 50% đến 74%. Hai tác nhân vi khuẩn *E. coli* và *K. pneumoniae* là hai căn nguyên được phân lập nhiều nhất với tỷ lệ khoảng 30% tổng số vi sinh vật phân lập được từ bệnh phẩm máu [39], [55], [71]. Đối với vấn đề điều trị nhiễm khuẩn huyết do *K. pneumoniae* và *E. coli*, việc trì hoãn sử dụng phác đồ kháng sinh phù hợp có thể làm tăng gấp đôi nguy cơ tử vong, đặc biệt là các trường hợp trì hoãn trên 48 giờ [144]. Kết quả này cho thấy cần có một sự chuyển dịch trong thực hành điều trị, từ việc sử dụng chiến lược lên thang (bắt đầu bằng kháng sinh phổ hẹp sau đó mở rộng phổ theo kết quả kháng sinh đồ) sang chiến lược sử dụng kháng sinh sớm, mạnh và bao phủ từ đầu [144]. Điều này đồng nghĩa với việc bác sỹ cần thay đổi phác đồ phù hợp ngay khi có kết quả phân lập vi khuẩn và kháng sinh đồ. Bên cạnh đó, việc dự đoán sớm đặc điểm kháng thuốc của các chủng vi khuẩn gây bệnh để từ đó có căn cứ hướng dẫn thay đổi phác đồ



Trung tâm DI&ADR Quốc gia - tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC

kháng sinh trình điều trị một cách phù hợp sẽ đóng vai trò quan trọng trong thực hành trên đối tượng bệnh nhân đặc biệt này.

Với lý do trên, chúng tôi thực hiện đề tài "Nghiên cứu xây dựng, thẩm định và áp dụng mô hình dự đoán *Klebsiella pneumoniae* và *Escherichia coli* đề kháng kháng sinh trên bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết tại Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương" với các mục tiêu sau:

1. Xây dựng mô hình dự đoán nguy cơ nhiễm *Klebsiella pneumoniae* và *Escherichia coli* đề kháng cephalosporin thế hệ 3/thế hệ 4 và đề kháng carbapenem trên bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết tại Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương.

2. Thẩm định mô hình dự đoán nguy cơ nhiễm *Klebsiella pneumoniae* và *Escherichia coli* đề kháng cephalosporin thế hệ 3/thế hệ 4 và đề kháng carbapenem trên bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết.

3. Bước đầu áp dụng mô hình dự đoán nhiễm khuẩn huyết do *Klebsiella pneumoniae* và *Escherichia coli* đề kháng kháng sinh trong điều chỉnh phác đồ kháng sinh bệnh viện.

Trung tâm DI&ADR Quốc gia - tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC

# KẾT LUẬN VÀ KIẾN NGHỊ

## Kết luận

Qua phân tích hồi cứu 567 bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết và theo dõi tiến cứu 30 bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết do *Klebsiella pneumoniae* và *Escherichia coli* tại Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương, chúng tôi rút ra một số kết luận sau:

1. Xây dựng được mô hình dự đoán nguy cơ nhiễm *Klebsiella pneumoniae* và *Escherichia coli* đề kháng cephalosporin thế hệ 3/thế hệ 4 và đề kháng carbapenem. Quần thể 393 bệnh nhân xây dựng mô hình có bệnh lý huyết học đa dạng. Phần lớn bệnh nhân có tiền sử nhập viện thường xuyên, điều trị hoá chất và corticosteroid, cũng như sử dụng nhiều kháng sinh trước đó. Tình hình đề kháng của *K. pneumoniae* và *E. coli* tương đối phức tạp, với xu hướng *E. coli* kháng C3G/C4G và *K. pneumoniae* kháng carbapenem cao.

Mô hình tiên lượng cho nguy cơ nhiễm vi khuẩn kháng cephalosporin thế hệ 3/thế hệ 4 gồm 4 yếu tố: (1) sử dụng fluoroquinolon trong vòng 30 ngày, (2) sử dụng cephalosporin thế hệ 3/4 trong vòng 30 ngày, (3) giảm bạch cầu trung tính trên 5 ngày và (4) loại vi khuẩn bao gồm nhiễm *E. coli* hoặc đồng nhiễm hai loại vi khuẩn. Mô hình tiên lượng nguy cơ nhiễm vi khuẩn kháng carbapenem gồm 5 yếu tố: (1) nam giới, (2) sử dụng fluoroquinolon trong vòng 30 ngày, (3) sử dụng cephalosporin thế hệ 3/4 trong vòng 30 ngày, (4) sử dụng carbapenem trong vòng 30 ngày và (5) nhiễm *K. pneumoniae*.

2. Thẩm định được mô hình dự đoán nguy cơ nhiễm *Klebsiella pneumoniae* và *Escherichia coli* đề kháng cephalosporin thế hệ 3/thế hệ 4 và đề kháng carbapenem trên quần thể 174 bệnh nhân trong năm 2020. Thiết kế thẩm định theo thời gian nên quần thể bệnh nhân có nhiều đặc điểm tương đồng. Kết quả thẩm định cho thấy mô hình vẫn đạt hiệu suất tốt trên quần thể bệnh nhân mới.

Trên mô hình tiên lượng cho nguy cơ nhiễm vi khuẩn kháng cephalosporin thế hệ 3/thế hệ 4 giá trị AUC ROC và khoảng tin cậy 95% của quần thể thẩm định là 0,769 (0,694 – 0,844), sự khác biệt AUC so với quần thể xây dựng không có ý nghĩa thống kê (p = 0,250, kiểm định DeLong). Trên mô hình tiên lượng nguy cơ nhiễm vi khuẩn kháng carbapenem giá trị AUC ROC và khoảng tin cậy 95% của quần thể thẩm định là 0,826 (0,738 – 0,914), sự khác biệt AUC so với quần thể xây dựng không có ý nghĩa thống kê (p = 0,957, kiểm định DeLong). Kết quả cho thấy mô hình có tiềm năng để áp dụng trong thực hành lâm sàng.



Trung tâm DI&ADR Quốc gia - tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC

3. Bước đầu đã áp dụng mô hình trên thực hành lâm sàng với 30 bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết tại khoa điều trị hóa chất. Trong số này có 27 bệnh nhân được thống nhất phác đồ tại thời điểm định danh vi khuẩn. Tỷ lệ thay đổi phác đồ dựa trên mô hình dự đoán là với 13,3% và các phác đồ này đều phù hợp với kết quả kháng sinh đồ sau đó.

**Kiến nghị**

1. Trình phê duyệt và triển khai mô hình tiên lượng phân tầng nguy cơ nhiễm vi khuẩn kháng thuốc, đề đạt hình thức thực hiện việc điều chỉnh phác đồ kháng sinh tại khoa H7 và nghiên cứu triển khai tại các khoa lâm sàng khác trên bệnh nhân nặng có dịch tễ vi khuẩn Gram (-) kháng thuốc phức tạp tại Viện Huyết học – Truyền máu Trung ương.

2. Tiến hành thẩm định bên ngoài mô hình để áp dụng cho các cơ sở điều trị bệnh nhân huyết học khác để đánh giá khả năng nhân rộng mô hình trong phân tầng bệnh nhân có nguy cơ kháng thuốc và định hướng lựa chọn kháng sinh hợp lý trong điều trị nhiễm khuẩn huyết trên bênh nhân huyết học.

DI&ADR

Trung tâm DI&ADR Quốc gia - tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC

# TÀI LIỆU THAM KHẢO


**Tiếng Việt**

1. Bộ Y Tế (2015), "Hướng dẫn sử dụng kháng sinh", *Nhà xuất bản Y học*.
2. Bùi Thị Vân Nga, Vũ Thị Hường, et al. (2016), "Nghiên cứu đặc điểm các tác nhân gây nhiễm khuẩn huyết tại Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương năm 2015", *Tạp chí Y học Việt Nam*, 446, 289-296.
3. Hội Hồi sức Cấp cứu và Chống độc Việt Nam (2020), "Hướng dẫn chung sử dụng kháng sinh", 6-7.
4. Nguyễn Duy Tân, Nguyễn Ngọc Triển, et al. (2021), "Phân tích đặc điểm lâm sàng, vi sinh và sử dụng kháng sinh điều trị nhiễm khuẩn huyết do *Klebsiella pneumoniae* và *Escherichia coli* tại Viện Huyết học - Truyền máu Trung ương", *Tạp chí Y Dược học*, Số 19 tháng 4/2021, 7.
5. Nguyễn Văn Tuấn (2020), *Mô hình hồi quy và khám phá khoa học*, NXB Tổng hợp Thành phố Hồ Chí Minh, 326.
6. Nguyễn Văn Tuấn (2020), *Y học thực chứng*, NXB Tổng hợp Thành phố Hồ Chí Minh, 300.
7. Bộ Y tế (2020), "Sốt do giảm bạch cầu ở bệnh nhân ung thư", *Hướng dẫn chẩn đoán và điều trị một số bệnh Ung bướu*, Nhà xuất bản Y học, Hà Nội, pp. 26-36.

**Tiếng Anh**

8. Almand B., Clark J. I., et al. (2001), "Increased production of immature myeloid cells in cancer patients: a mechanism of immunosuppression in cancer", *J Immunol*, 166(1), 678-89.
9. Altman D. G., Bland J. M. (1994), "Diagnostic tests. 1: Sensitivity and specificity", *Bmj*, 308(6943), 1552.
10. Altman D. G., Royston P. (2000), "What do we mean by validating a prognostic model?", *Stat Med*, 19(4), 453-73.
11. Altman D. G., Vergouwe Y., et al. (2009), "Prognosis and prognostic research: validating a prognostic model", *Bmj*, 338, b605.
12. Alvarez E. M., Malogolowkin M., et al. (2019), "Decreased Early Mortality in Young Adult Patients With Acute Lymphoblastic Leukemia Treated at Specialized Cancer Centers in California", *J Oncol Pract*, 15(4), e316-e327.
13. Anesi J. A., Lautenbach E., et al. (2021), "Risk Factors for Extended-Spectrum β-lactamase-Producing Enterobacterales Bloodstream Infection Among Solid-Organ Transplant Recipients", *Clin Infect Dis*, 72(6), 953-960.
14. Ashman L. K., Drew P. A., et al. (1987), "Immunological competence of patients in remission from acute leukaemia: apparently normal T cell function but defective pokeweed mitogen-driven immunoglobulin synthesis", *Immunol Cell Biol*, 65 ( Pt 2), 201-10.
15. Augustine M. R., Testerman T. L., et al. (2017), "Clinical Risk Score for Prediction of Extended-Spectrum β-Lactamase-Producing Enterobacteriaceae in Bloodstream Isolates", *Infect Control Hosp Epidemiol*, 38(3), 266-272.


Trung tâm DI&ADR Quốc gia - tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC

16. Baumgartner A., Zueger N., et al. (2016), "Association of Nutritional Parameters with Clinical Outcomes in Patients with Acute Myeloid Leukemia Undergoing Haematopoietic Stem Cell Transplantation", *Ann Nutr Metab*, 69(2), 89-98.
17. Ben-Chetrit E., Eldaim M. A., et al. (2019), "Associated factors and clinical outcomes of bloodstream infection due to extended-spectrum β-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* during febrile neutropenia", *Int J Antimicrob Agents*, 53(4), 423-428.
18. Benanti G. E., Brown A. R. T., et al. (2019), "Carbapenem versus Cefepime or Piperacillin-Tazobactam for Empiric Treatment of Bacteremia Due to Extended-Spectrum-β-Lactamase-Producing Escherichia coli in Patients with Hematologic Malignancy", *Antimicrob Agents Chemother*, 63(2).
19. Blettner M., Sauerbrei W. (1993), "Influence of model-building strategies on the results of a case-control study", *Stat Med*, 12(14), 1325-38.
20. Bodey G. P., Buckley M., et al. (1966), "Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia", *Ann Intern Med*, 64(2), 328-40.
21. Brigle K., Rogers B. (2017), "Pathobiology and Diagnosis of Multiple Myeloma", *Semin Oncol Nurs*, 33(3), 225-236.
22. Brodsky R. A., Jones R. J. (2005), "Aplastic anaemia", *Lancet*, 365(9471), 1647-56.
23. Ceken S., Iskender G., et al. (2018), "Risk factors for bloodstream infections due to extended-spectrum β-lactamase producing Enterobacteriaceae in cancer patients", *J Infect Dev Ctries*, 12(4), 265-272.
24. Chopra T., Marchaim D., et al. (2015), "Risk factors for bloodstream infection caused by extended-spectrum β-lactamase-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: A focus on antimicrobials including cefepime", *Am J Infect Control*, 43(7), 719-23.
25. Christensen E. (2009), "Methodology of diagnostic tests in hepatology", *Ann Hepatol*, 8(3), 177-83.
26. Concato John (2001), "Challenges in prognostic analysis", *Cancer*, 91(S8), 1607-1614.
27. Cusini A., Herren D., et al. (2018), "Intra-hospital differences in antibiotic use correlate with antimicrobial resistance rate in *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: a retrospective observational study", *Antimicrob Resist Infect Control*, 7, 89.
28. DeLong E. R., DeLong D. M., et al. (1988), "Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach", *Biometrics*, 44(3), 837-45.
29. Djunic I., Virijevic M., et al. (2012), "Pretreatment risk factors and importance of comorbidity for overall survival, complete remission, and early death in patients with acute myeloid leukemia", *Hematology*, 17(2), 53-8.
30. Fenton A.C., Field D J, et al. (1993), "The CRIB (clinical risk index for babies) score: a tool for assessing initial neonatal risk and comparing performance of

Trung tâm DI&ADR Quốc gia - tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC

neonatal intensive care units. The International Neonatal Network", *Lancet*, 342(8865), 193-8.
31. Fisher B., Costantino J. P., et al. (1998), "Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 Study", *J Natl Cancer Inst*, 90(18), 1371-88.
32. Flowers C. R., Seidenfeld J., et al. (2013), "Antimicrobial prophylaxis and outpatient management of fever and neutropenia in adults treated for malignancy: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline", *J Clin Oncol*, 31(6), 794-810.
33. Fluss R., Faraggi D., et al. (2005), "Estimation of the Youden Index and its associated cutoff point", *Biom J*, 47(4), 458-72.
34. France M. M., Turner J. R. (2017), "The mucosal barrier at a glance", *J Cell Sci*, 130(2), 307-314.
35. Frank Harrell (2015), *Regression Modeling Strategies* Springer International Publishing.
36. Freeman J. T., Rubin J., et al. (2014), "Differences in risk-factor profiles between patients with ESBL-producing *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae*: a multicentre case-case comparison study", *Antimicrob Resist Infect Control*, 3, 27.
37. Fröding I., Valik J. K., et al. (2019), "Prediction of bloodstream infection caused by extended-spectrum β-lactamase-producing Enterobacterales in patients with suspected community-onset sepsis", *Int J Antimicrob Agents*, 53(6), 820-829.
38. Gao Y., Liu Y., et al. (2015), "The incidence and risk factors of peripherally inserted central catheter-related infection among cancer patients", *Ther Clin Risk Manag*, 11, 863-71.
39. Gedik H., Simşek F., et al. (2014), "Bloodstream infections in patients with hematological malignancies: which is more fatal - cancer or resistant pathogens?", *Ther Clin Risk Manag*, 10, 743-52.
40. Goodman K. E., Lessler J., et al. (2016), "A Clinical Decision Tree to Predict Whether a Bacteremic Patient Is Infected With an Extended-Spectrum β-Lactamase-Producing Organism", *Clin Infect Dis*, 63(7), 896-903.
41. Greiner M., Pfeiffer D., et al. (2000), "Principles and practical application of the receiver-operating characteristic analysis for diagnostic tests", *Prev Vet Med*, 45(1-2), 23-41.
42. Hajian-Tilaki K. (2013), "Receiver Operating Characteristic (ROC) Curve Analysis for Medical Diagnostic Test Evaluation", *Caspian J Intern Med*, 4(2), 627-35.
43. Hansen B. A., Wendelbo Ø, et al. (2020), "Febrile Neutropenia in Acute Leukemia. Epidemiology, Etiology, Pathophysiology and Treatment", *Mediterr J Hematol Infect Dis*, 12(1), e2020009.
44. Harrell F. E., Jr., Lee K. L., et al. (1996), "Multivariable prognostic models: issues in developing models, evaluating assumptions and adequacy, and measuring and reducing errors", *Stat Med*, 15(4), 361-87.
45. Hasserjian R. P. (2019), "Myelodysplastic Syndrome Updated", *Pathobiology*, 86(1), 7-13.

Trung tâm DI&ADR Quốc gia - tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC

46. Hinne Max, Gronau Quentin F., et al. (2020), "A Conceptual Introduction to Bayesian Model Averaging", *Advances in Methods and Practices in Psychological Science*, 3(2), 200-215.
47. Hocking R. R. (1976), "A Biometrics Invited Paper. The Analysis and Selection of Variables in Linear Regression", *Biometrics*, 32(1), 1-49.
48. Hoeting Jennifer A., Madigan David, et al. (1999), "Bayesian model averaging: a tutorial (with comments by M. Clyde, David Draper and E. I. George, and a rejoinder by the authors", *Statistical Science*, 14(4), 382-417, 36.
49. HOSMER D. W., HOSMER T., et al. (1997), "A COMPARISON OF GOODNESS-OF-FIT TESTS FOR THE LOGISTIC REGRESSION MODEL", *Statistics in Medicine*, 16(9), 965-980.
50. Isendahl J., Giske C. G., et al. (2019), "Temporal Dynamics and Risk Factors for Bloodstream Infection With Extended-spectrum β-Lactamase-producing Bacteria in Previously-colonized Individuals: National Population-based Cohort Study", *Clin Infect Dis*, 68(4), 641-649.
51. Isendahl J., Giske C. G., et al. (2019), "Risk factors for community-onset bloodstream infection with extended-spectrum β-lactamase-producing Enterobacteriaceae: national population-based case–control study", *Clinical Microbiology and Infection*, 25(11), 1408-1414.
52. Jaeger K., Zenz S., et al. (2005), "Reduction of catheter-related infections in neutropenic patients: a prospective controlled randomized trial using a chlorhexidine and silver sulfadiazine-impregnated central venous catheter", *Ann Hematol*, 84(4), 258-62.
53. Jarman B., Gault S., et al. (1999), "Explaining differences in English hospital death rates using routinely collected data", *Bmj*, 318(7197), 1515-20.
54. John R Wingard (2019), "Treatment of neutropenic fever syndromes in adults with hematologic malignancies and hematopoietic cell transplant recipients (high-risk patients)", *UpToDate,* Post Ted. W., UpToDate, Waltham, MA, pp.
55. Kara Ö, Zarakolu P., et al. (2015), "Epidemiology and emerging resistance in bacterial bloodstream infections in patients with hematologic malignancies", *Infect Dis (Lond)*, 47(10), 686-93.
56. Karthaus M., Doellmann T., et al. (2002), "Central venous catheter infections in patients with acute leukemia", *Chemotherapy*, 48(3), 154-7.
57. Khan M., Siddiqi R., et al. (2018), "An update on classification, genetics, and clinical approach to mixed phenotype acute leukemia (MPAL)", *Ann Hematol*, 97(6), 945-953.
58. Kim S., Covington A., et al. (2017), "The intestinal microbiota: Antibiotics, colonization resistance, and enteric pathogens", *Immunol Rev*, 279(1), 90-105.
59. Klastersky J., Ameye L., et al. (2007), "Bacteraemia in febrile neutropenic cancer patients", *Int J Antimicrob Agents*, 30 Suppl 1, S51-9.
60. Knaus W. A., Draper E. A., et al. (1985), "APACHE II: a severity of disease classification system", *Crit Care Med*, 13(10), 818-29.

Trung tâm DI&ADR Quốc gia - tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC

61. Kugler E., Levi A., et al. (2015), "The association of central venous catheter placement timing with infection rates in patients with acute leukemia", *Leuk Res*, 39(3), 311-3.
62. Kumar A., Roberts D., et al. (2006), "Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock", *Crit Care Med*, 34(6), 1589-96.
63. Kumar R., Indrayan A. (2011), "Receiver operating characteristic (ROC) curve for medical researchers", *Indian Pediatr*, 48(4), 277-87.
64. Laupacis A., Sekar N., et al. (1997), "Clinical prediction rules. A review and suggested modifications of methodological standards", *Jama*, 277(6), 488-94.
65. Lee C. H., Chu F. Y., et al. (2017), "A simple scoring algorithm predicting extended-spectrum β-lactamase producers in adults with community-onset monomicrobial Enterobacteriaceae bacteremia: Matters of frequent emergency department users", *Medicine (Baltimore)*, 96(16), e6648.
66. Lee Y., Kim Y. A., et al. (2019), "Risk factors of community-onset extended-spectrum β-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* bacteraemia in South Korea using national health insurance claims data", *Int J Antimicrob Agents*, 54(6), 723-727.
67. Li D., Chen Y., et al. (2014), "Risk factors for hospital-acquired bloodstream infections caused by extended-spectrum β-lactamase *Klebsiella pneumoniae* among cancer patients", *Ir J Med Sci*, 183(3), 463-9.
68. Lim W. S., van der Eerden M. M., et al. (2003), "Defining community acquired pneumonia severity on presentation to hospital: an international derivation and validation study", *Thorax*, 58(5), 377-82.
69. Liu J., Wang H., et al. (2019), "Risk factors and outcomes for carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bacteremia in onco-hematological patients", *J Infect Dev Ctries*, 13(5), 357-364.
70. Mackillop W. J., Quirt C. F. (1997), "Measuring the accuracy of prognostic judgments in oncology", *J Clin Epidemiol*, 50(1), 21-9.
71. Mert D., Ceken S., et al. (2019), "Epidemiology and mortality in bacterial bloodstream infections in patients with hematologic malignancies", *J Infect Dev Ctries*, 13(8), 727-735.
72. Moons K. G., Altman D. G., et al. (2009), "Prognosis and prognostic research: application and impact of prognostic models in clinical practice", *Bmj*, 338, b606.
73. Müller L., Di Benedetto S., et al. (2019), "The Immune System and Its Dysregulation with Aging", *Subcell Biochem*, 91, 21-43.
74. Neulier C Birgand G, et al, (2014), "Enterobacteriaceae bacteremia: Risk factors for ESBLPE", *Médecine et Maladies Infectieuses*, 44(1), 32-38.
75. Nguyen N. D., Frost S. A., et al. (2008), "Development of prognostic nomograms for individualizing 5-year and 10-year fracture risks", *Osteoporos Int*, 19(10), 1431-44.
76. Nham E., Huh K., et al. (2020), "Characteristics and Clinical Outcomes of Extended-Spectrum beta-lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* Bacteremia in Cancer Patients", *Infect Chemother*, 52(1), 59-69.

Trung tâm DI&ADR Quốc gia - tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC

77. Noguchi T., Matsumura Y., et al. (2017), "Clinical and microbiologic characteristics of cefotaxime-non-susceptible Enterobacteriaceae bacteremia: a case control study", *BMC Infect Dis*, 17(1), 44.
78. O'brien Robert M. (2007), "A Caution Regarding Rules of Thumb for Variance Inflation Factors", *Quality & Quantity*, 41(5), 673-690.
79. Ossenkoppele G., Löwenberg B. (2015), "How I treat the older patient with acute myeloid leukemia", *Blood*, 125(5), 767-74.
80. Ostafin M., Ciepiela O., et al. (2021), "Dynamic Changes in the Ability to Release Neutrophil ExtraCellular Traps in the Course of Childhood Acute Leukemias", *Int J Mol Sci*, 22(2).
81. Park Yoon Soo, Bae Il Kwon, et al. (2014), "Risk factors and molecular epidemiology of community-onset extended-spectrum β-lactamase-producing *Escherichia coli* bacteremia", *Yonsei medical journal*, 55(2), 467-475.
82. Perkins N. J., Schisterman E. F. (2006), "The inconsistency of "optimal" cutpoints obtained using two criteria based on the receiver operating characteristic curve", *Am J Epidemiol*, 163(7), 670-5.
83. Phillip I. Good James W. Hardin (2012), *Common Errors in Statistics (and How to Avoid Them), 4th Edition*, Wiley, 352.
84. Randolph A. G., Guyatt G. H., et al. (1998), "Understanding articles describing clinical prediction tools. Evidence Based Medicine in Critical Care Group", *Critical care medicine*, 26(9), 1603-1612.
85. Riley R. D., Abrams K. R., et al. (2003), "Reporting of prognostic markers: current problems and development of guidelines for evidence-based practice in the future", *Br J Cancer*, 88(8), 1191-8.
86. Rottier Wouter C van Werkhoven Cornelis H, et al., (2018), "Development of diagnostic prediction tools for bacteraemia caused by third-generation cephalosporin-resistant enterobacteria in suspected bacterial infections: a nested case–control study", *Clinical Microbiology and Infection*, 24(12), 1315-1321.
87. Royston P., Altman D. G., et al. (2006), "Dichotomizing continuous predictors in multiple regression: a bad idea", *Stat Med*, 25(1), 127-41.
88. Royston P., Moons K. G., et al. (2009), "Prognosis and prognostic research: Developing a prognostic model", *Bmj*, 338, b604.
89. Sahni R. D., Mathai D., et al. (2018), "Extended-Spectrum Beta-lactamase Producers: Detection for the Diagnostic Laboratory", *J Glob Infect Dis*, 10(3), 140-146.
90. Skovgaard L.T. (2000), "Applied regression analysis", *Statistics in Medicine*, 19(22), 3136-3139.
91. Steyerberg E. W., Borsboom G. J., et al. (2004), "Validation and updating of predictive logistic regression models: a study on sample size and shrinkage", *Stat Med*, 23(16), 2567-86.
92. Steyerberg E. W., Eijkemans M. J., et al. (2001), "Prognostic modeling with logistic regression analysis: in search of a sensible strategy in small data sets", *Med Decis Making*, 21(1), 45-56.

Trung tâm DI&ADR Quốc gia - tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC

93. Steyerberg Ewout (2009), *Clinical Prediction Models*, Springer-Verlag, New York.
94. Sullivan L. M., Massaro J. M., et al. (2004), "Presentation of multivariate data for clinical use: The Framingham Study risk score functions", *Stat Med*, 23(10), 1631-60.
95. Sullivan Timothy, Ichikawa Osamu, et al. (2018), "The Rapid Prediction of Carbapenem Resistance in Patients With *Klebsiella pneumoniae* Bacteremia Using Electronic Medical Record Data", *Open Forum Infectious Diseases*, 5(5).
96. Tamma P. D., Goodman K. E., et al. (2017), "Comparing the Outcomes of Patients With Carbapenemase-Producing and Non-Carbapenemase-Producing Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Bacteremia", *Clin Infect Dis*, 64(3), 257-264.
97. Terwilliger T., Abdul-Hay M. (2017), "Acute lymphoblastic leukemia: a comprehensive review and 2017 update", *Blood Cancer J*, 7(6), e577.
98. Theodoro D., Olsen M. A., et al. (2015), "Emergency Department Central Line-associated Bloodstream Infections (CLABSI) Incidence in the Era of Prevention Practices", *Acad Emerg Med*, 22(9), 1048-55.
99. Trecarichi E. M., Cauda R., et al. (2012), "Detecting risk and predicting patient mortality in patients with extended-spectrum β-lactamase-producing Enterobacteriaceae bloodstream infections", *Future Microbiol*, 7(10), 1173-89.
100. Tumbarello M., Trecarichi E. M., et al. (2014), "Predictive models for identification of hospitalized patients harboring KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*", *Antimicrob Agents Chemother*, 58(6), 3514-20.
101. van den Bosch J. E., Kalkman C. J., et al. (2005), "Assessing the applicability of scoring systems for predicting postoperative nausea and vomiting", *Anaesthesia*, 60(4), 323-31.
102. Vergouwe Y., Steyerberg E. W., et al. (2005), "Substantial effective sample sizes were required for external validation studies of predictive logistic regression models", *J Clin Epidemiol*, 58(5), 475-83.
103. Willemsen I., Bogaers-Hofman D., et al. (2009), "Correlation between antibiotic use and resistance in a hospital: temporary and ward-specific observations", *Infection*, 37(5), 432-7.
104. Wolach O., Itchaki G., et al. (2016), "High-dose cytarabine as salvage therapy for relapsed or refractory acute myeloid leukemia--is more better or more of the same?", *Hematol Oncol*, 34(1), 28-35.
105. Wu Bo, Qi Chunhua, et al. (2020), "Detection of microbial aerosols in hospital wards and molecular identification and dissemination of drug resistance of Escherichia coli", *Environment International*, 137, 105479.
106. Zajac-Spychala Olga, Wachowiak Jacek, et al. (2020), "Prevalence, Epidemiology, Etiology, and Sensitivity of Invasive Bacterial Infections in Pediatric Patients Undergoing Oncological Treatment: A Multicenter Nationwide Study", *Microbial Drug Resistance*, 27(1), 53-63.
107. Zheng S. H., Cao S. J., et al. (2018), "Risk factors, outcomes and genotypes of carbapenem-nonsusceptible *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infection: a

Trung tâm DI&ADR Quốc gia - tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC

three-year retrospective study in a large tertiary hospital in Northern China", *Infect Dis (Lond)*, 50(6), 443-451.
108. (NHSN) National Healthcare Safety Network (2020), *2020 NHSN Patient Safety Component Manual*.
109. Al-Hasan Majdi N, Baddour Larry M, *Resilience of the Pitt Bacteremia Score: 3 Decades and Counting*. 2020, Oxford University Press US.
110. Alevizakos Michail, Gaitanidis Apostolos, et al. (2017), "Bloodstream infections due to extended-spectrum β-lactamase-producing Enterobacteriaceae among patients with malignancy: a systematic review and meta-analysis", *International journal of antimicrobial agents*, 50(5), 657-663.
111. Andria N., Henig O., et al. (2015), "Mortality burden related to infection with carbapenem-resistant Gram-negative bacteria among haematological cancer patients: a retrospective cohort study", *J Antimicrob Chemother*, 70(11), 3146-53.
112. Apgar V. (2015), "A Proposal for a New Method of Evaluation of the Newborn Infant. Originally published in July 1953, volume 32, pages 250-259", *Anesth Analg*, 120(5), 1056-1059.
113. Averbuch D., Cordonnier C., et al. (2013), "Targeted therapy against multi-resistant bacteria in leukemic and hematopoietic stem cell transplant recipients: guidelines of the 4th European Conference on Infections in Leukemia (ECIL-4, 2011)", *Haematologica*, 98(12), 1836-47.
114. Averbuch Diana, Orasch Christina, et al. (2013), "European guidelines for empirical antibacterial therapy for febrile neutropenic patients in the era of growing resistance: summary of the 2011 4th European Conference on Infections in Leukemia", *haematologica*, 98(12), 1826-1835.
115. Baden L.R., Swaminathan S., et al. (2020), *NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Prevention and Treatment of Cancer-Related Infections*, National Comprehensive Cancer Network (NCCN).
116. Baker Thomas M, Satlin Michael J (2016), "The growing threat of multidrug-resistant Gram-negative infections in patients with hematologic malignancies", *Leukemia & lymphoma*, 57(10), 2245-2258.
117. Balkan, II, Aygun G., et al. (2014), "Blood stream infections due to OXA-48-like carbapenemase-producing Enterobacteriaceae: treatment and survival", *Int J Infect Dis*, 26, 51-6.
118. Benanti Grace E, Brown Anne Rain T, et al. (2019), "Carbapenem versus cefepime or piperacillin-tazobactam for empiric treatment of bacteremia due to extended-spectrum-β-lactamase-producing *Escherichia coli* in patients with hematologic malignancy", *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 63(2).
119. Chang H. J., Hsu P. C., et al. (2011), "Risk factors and outcomes of carbapenem-nonsusceptible *Escherichia coli* bacteremia: a matched case-control study", *J Microbiol Immunol Infect*, 44(2), 125-30.
120. Charlson Mary E, Pompei Peter, et al. (1987), "A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation", *Journal of Clinical Epidemiology*, 40(5), 373-383.

Trung tâm DI&ADR Quốc gia - tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC

121. Diekema D. J., Hsueh P. R., et al. (2019), "The Microbiology of Bloodstream Infection: 20-Year Trends from the SENTRY Antimicrobial Surveillance Program", *Antimicrob Agents Chemother*, 63(7).
122. Doi Y., Paterson D. L. (2015), "Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae", *Semin Respir Crit Care Med*, 36(1), 74-84.
123. Freifeld A. G., Bow E. J., et al. (2011), "Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious diseases society of america", *Clin Infect Dis*, 52(4), e56-93.
124. Freifeld Alison G, Bow Eric J, et al. (2011), "Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the Infectious Diseases Society of America", *Clinical infectious diseases*, 52(4), e56-e93.
125. Giacobbe D. R., Del Bono V., et al. (2017), "Previous bloodstream infections due to other pathogens as predictors of carbapenem-resistant Klebsiella pneumoniae bacteraemia in colonized patients: results from a retrospective multicentre study", *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 36(4), 663-669.
126. Giannella M., Trecarichi E. M., et al. (2014), "Risk factors for carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infection among rectal carriers: a prospective observational multicentre study", *Clin Microbiol Infect*, 20(12), 1357-62.
127. Giannella Maddalena, Bartoletti Michele, et al. (2020), "Advances in the therapy of bacterial bloodstream infections", *Clinical Microbiology and Infection*, 26(2), 158-167.
128. Girmenia C., Rossolini G. M., et al. (2015), "Infections by carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in SCT recipients: a nationwide retrospective survey from Italy", *Bone Marrow Transplant*, 50(2), 282-8.
129. Goodman K. E., Lessler J., et al. (2016), "A Clinical Decision Tree to Predict Whether a Bacteremic Patient Is Infected With an Extended-Spectrum beta-Lactamase-Producing Organism", *Clin Infect Dis*, 63(7), 896-903.
130. Gopi Patel MD; Shirish Huprikar, MD; Stephanie H. Factor, MD, MPH; Stephen G. Jenkins, PhD; David P. Calfee, MD, MS (2008), "Outcomes of Carbapenem-Resistant Klebsiella pneumoniae Infection and the Impact of Antimicrobial and Adjunctive Therapies", *Infection Control and Hospital Epidemiology*, 29, 1099-1106.
131. Gudiol Carlota, Royo-Cebrecos Cristina, et al. (2017), "Efficacy of β-lactam/β-lactamase inhibitor combinations for the treatment of bloodstream infection due to extended-spectrum-β-lactamase-producing Enterobacteriaceae in hematological patients with neutropenia", *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 61(8).
132. Hussein K., Raz-Pasteur A., et al. (2013), "Impact of carbapenem resistance on the outcome of patients' hospital-acquired bacteraemia caused by *Klebsiella pneumoniae*", *J Hosp Infect*, 83(4), 307-13.
133. Iovleva A., Doi Y. (2017), "Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae", *Clin Lab Med*, 37(2), 303-315.

Trung tâm DI&ADR Quốc gia - tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC

134. Kang Cheol-In, Song Jae-Hoon, et al. (2012), "Bloodstream infections in adult patients with cancer: clinical features and pathogenic significance of Staphylococcus aureus bacteremia", *Supportive Care in Cancer*, 20(10), 2371-2378.
135. Kim M., Song K. H., et al. (2019), "Clinical Prediction Score for Community-Onset Bloodstream Infections Caused by Extended-Spectrum Beta-Lactamase-Producing *Escherichia coli* and *Klebsiella Species*", *J Korean Med Sci*, 34(14), e116.
136. Klastersky Jean, De Naurois J, et al. (2016), "Management of febrile neutropaenia: ESMO clinical practice guidelines", *Annals of Oncology*, 27(suppl_5), v111-v118.
137. Klastersky Jean, Paesmans Marianne, et al. (2000), "The Multinational Association for Supportive Care in Cancer risk index: a multinational scoring system for identifying low-risk febrile neutropenic cancer patients", *Journal of Clinical Oncology*, 18(16), 3038-3051.
138. Korvick JA, Bryan CS, et al. (1992), "Prospective observational study of *Klebsiella* bacteremia in 230 patients: outcome for antibiotic combinations versus monotherapy", *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 36(12), 2639-2644.
139. Laupland K. B., Church D. L. (2014), "Population-based epidemiology and microbiology of community-onset bloodstream infections", *Clin Microbiol Rev*, 27(4), 647-64.
140. Laupland K. B., Pasquill K., et al. (2020), "Population-based risk factors for community-onset bloodstream infections", *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 39(4), 753-758.
141. Lee Dong-Gun, Kim Sung-Han, et al. (2011), "Evidence-based guidelines for empirical therapy of neutropenic fever in Korea", *Infection & Chemotherapy*, 43(4), 285-321.
142. Liu Jianling, Wang Haichen, et al. (2019), "Risk factors and outcomes for carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bacteremia in onco-hematological patients", *The Journal of Infection in Developing Countries*, 13(05), 357-364.
143. Liu S. W., Chang H. J., et al. (2012), "Outcomes and characteristics of ertapenem-nonsusceptible *Klebsiella pneumoniae* bacteremia at a university hospital in Northern Taiwan: a matched case-control study", *J Microbiol Immunol Infect*, 45(2), 113-9.
144. Lodise Thomas P, Zhao Qi, et al. (2018), "A systematic review of the association between delayed appropriate therapy and mortality among patients hospitalized with infections due to *Klebsiella pneumoniae* or Escherichia coli: how long is too long?", *BMC infectious diseases*, 18(1), 625.
145. Magiorakos A-P, Srinivasan A, et al. (2012), "Multidrug-resistant, extensively drug-resistant and pandrug-resistant bacteria: an international expert proposal for interim standard definitions for acquired resistance", *Clinical microbiology and infection*, 18(3), 268-281.

Trung tâm DI&ADR Quốc gia - tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC

146. Menzo Sara Lo, la Martire Giulia, et al. (2015), "New insight on epidemiology and management of bacterial bloodstream infection in patients with hematological malignancies", *Mediterranean journal of hematology and infectious diseases*, 7(1).
147. Mert Duygu, Ceken Sabahat, et al. (2019), "Epidemiology and mortality in bacterial bloodstream infections in patients with hematologic malignancies", *The Journal of Infection in Developing Countries*, 13(08), 727-735.
148. Michael J. Satlin MD, MS ;Nina Cohen, PharmD ;Kevin C. Ma, MD ;Zivile Gedrimaite; Thomas J. Walsh, MD, FIDSA; Susan K. Seo, MD (2014), " Prevalence, Risk Factors, and Outcomes of Bacteremia Caused by Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in Neutropenic Patients with Hematologic Malignancies", *Open Forum Infectious Diseases*, 1(suppl_1), S1-S65.
149. Michael Satlin Liang Chen, Gopi Patel, Angela Gomez-Simmonds, Gregory Weston, Angela Kim, Susan Seo, Marnie Rosenthal, Steven Sperber, Stephen Jenkins, Anne-Catrin Uhlemann, Michael Levi, Bettina Fries, Yi-Wei Tang, Stefan Juretschko, Albert Rojtman, Tao Hong, Barun Mathema, Thomas Walsh, and Barry N. Kreiswirth (2015), "Bacteremia due to Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae (CRE) in New York and New Jersey: A Clinical and Molecular Epidemiologic Analysis", *Open Forum Infection Diseases*, 2(Suppl 1): 1380.
150. Micozzi A., Gentile G., et al. (2017), "Carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* in high-risk haematological patients: factors favouring spread, risk factors and outcome of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* bacteremias", *BMC Infect Dis*, 17(1), 203.
151. Moons K. G., Royston P., et al. (2009), "Prognosis and prognostic research: what, why, and how?", *BMJ*, 338, b375.
152. Morrill H. J., Pogue, J. M., Kaye, K. S., & LaPlante, K. L, (2015), "Treatment Options for Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Infections", *Oxford University Press*.
153. Namikawa H., Yamada K., et al. (2017), "Clinical Characteristics of Bacteremia Caused by Extended-spectrum Beta-lactamase-producing *Escherichia coli* at a Tertiary Hospital", *Intern Med*, 56(14), 1807-1815.
154. Pagano L., Caira M., et al. (2014), "Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae* and hematologic malignancies", *Emerg Infect Dis*, 20(7), 1235-6.
155. Papst L., Beovic B., et al. (2018), "Antibiotic treatment of infections caused by carbapenem-resistant Gram-negative bacilli: an international ESCMID cross-sectional survey among infectious diseases specialists practicing in large hospitals", *Clin Microbiol Infect*, 24(10), 1070-1076.
156. Physicians Royal College of (2017), "National early warning score (NEWS) 2", *Standardising the assessment of acute-illness severity in the NHS*.
157. Pouch S. M., Satlin M. J. (2017), "Carbapenem-resistant Enterobacteriaceae in special populations: Solid organ transplant recipients, stem cell transplant recipients, and patients with hematologic malignancies", *Virulence*, 8(4), 391-402.

Trung tâm DI&ADR Quốc gia - tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC

158. Tacconelli E, Magrini N, et al. (2017), "Global priority list of antibiotic-resistant bacteria to guide research, discovery, and development of new antibiotics", *World Health Organization*, 27, 318-327.
159. Toll D. B., Janssen K. J., et al. (2008), "Validation, updating and impact of clinical prediction rules: a review", *J Clin Epidemiol*, 61(11), 1085-94.
160. Trecarichi E. M., Pagano L., et al. (2016), "Bloodstream infections caused by *Klebsiella pneumoniae* in onco-hematological patients: clinical impact of carbapenem resistance in a multicentre prospective survey", *Am J Hematol*, 91(11), 1076-1081.
161. Trecarichi Enrico Maria, Giuliano Gabriele, et al. (2019), "Bloodstream infections caused by *Escherichia coli* in onco-haematological patients: Risk factors and mortality in an Italian prospective survey", *PloS one*, 14(10), e0224465.
162. Tumbarello M., Trecarichi E. M., et al. (2011), "Identifying patients harboring extended-spectrum-beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae on hospital admission: derivation and validation of a scoring system", *Antimicrob Agents Chemother*, 55(7), 3485-90.
163. Tumbarello M., Trecarichi E. M., et al. (2015), "Infections caused by KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*: differences in therapy and mortality in a multicentre study", *J Antimicrob Chemother*, 70(7), 2133-43.
164. van Duin D., van Delden C., et al. (2013), "Multidrug-resistant gram-negative bacteria infections in solid organ transplantation", *Am J Transplant*, 13 Suppl 4, 31-41.
165. Xiao T., Wu Z., et al. (2019), "A retrospective analysis of risk factors and outcomes in patients with extended-spectrum beta-lactamase-producing Escherichia coli bloodstream infections", *J Glob Antimicrob Resist*, 17, 147-156.
166. Xiao T., Yu W., et al. (2018), "A retrospective, comparative analysis of risk factors and outcomes in carbapenem-susceptible and carbapenem-nonsusceptible *Klebsiella pneumoniae* bloodstream infections: tigecycline significantly increases the mortality", *Infect Drug Resist*, 11, 595-606.
167. Zhang L. P., Xue W. C., et al. (2016), "First report of New Delhi metallo-beta-lactamase 5 (NDM-5)-producing *Escherichia coli* from blood cultures of three leukemia patients", *Int J Infect Dis*, 42, 45-46.

Trung tâm DI&ADR Quốc gia - tài liệu chia sẻ tại CANHGIACDUOC.ORG.VN và facebook CANHGIACDUOC