



**TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y DƯỢC HUẾ
CLB SINH VIÊN DƯỢC LÂM SÀNG**

CME

**LỰA CHỌN KHÁNG SINH TRONG
BỐI CẢNH KHÁNG CARBAPENEM
ĐANG LÀ MỐI ĐE DỌA TOÀN CẦU**



NỘI DUNG



- 1 Tổng quan
- 2 Các kháng sinh còn nhạy cảm với vi khuẩn kháng carbapenem
- 3 Hướng dẫn của IDSA về điều trị vi khuẩn kháng carbapenem
- 4 Một số hướng dẫn và nghiên cứu khác
- 5 Tổng kết

CHÚ THÍCH

- ✓ BL/BLI: beta-lactam/chất ức chế beta-lactamase
- ✓ CRE: *Enterobacteriaceae* kháng carbapenem
- ✓ ESBL: beta-lactamase phổ rộng
- ✓ DTR-*P. aeruginosa*: *Pseudomonas aeruginosa* kháng thuốc khó điều trị
- ✓ IDSA: Hiệp hội các bệnh truyền nhiễm Hoa Kỳ
- ✓ PBP: Penicillin-binding protein
- ✓ MBL: metallo beta – lactamase
- ✓ ICU: đơn vị chăm sóc tích cực
- ✓ MIC: nồng độ tối thiểu của kháng sinh có khả năng ức chế vi khuẩn





I. Tổng quan



TỔNG QUAN



1. Tổng quan về carbapenem

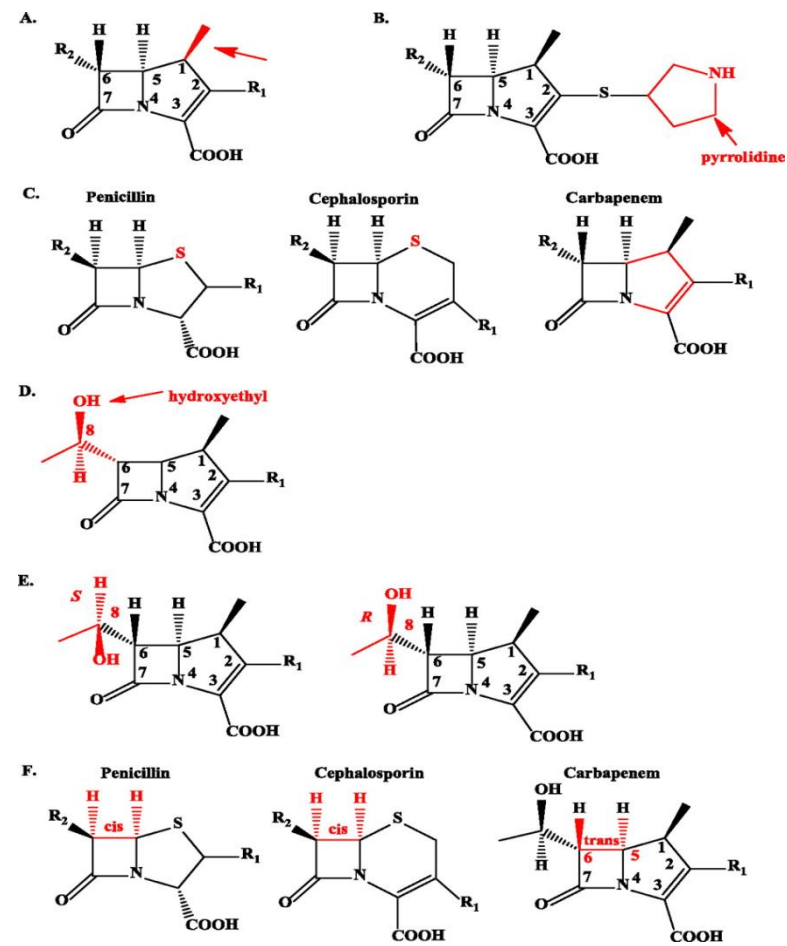
Giới thiệu carbapenem

- Carbapenem là **kháng sinh nhóm beta-lactam** có phổ hoạt động rộng chống lại nhiều vi khuẩn gram dương và gram âm, hiếu khí và kỵ khí.
- Trong nhóm beta-lactam, carbapenem là **kháng sinh có hiệu quả nhất** đối với cả vi khuẩn Gram dương và Gram âm đa kháng.



Cấu trúc phân tử độc đáo của carbapenem:

- Cấu trúc vòng 5 cạnh, có C ở vị trí số 1.
 - Nhóm hydroxyethyl ngoài C₇.
 - Cấu hình trans ở liên kết C₅ – C₆.
- Hiệu lực mạnh hơn so với penicillin, cephalosporin.



1. Tổng quan về carbapenem

Giới thiệu carbapenem



Cơ chế tác dụng

Ức chế sự tổng hợp vách tế bào vi khuẩn bằng cách gắn với protein liên kết penicilin (PBP) để làm bất hoạt các protein này, từ đó có tác dụng diệt khuẩn.



Tính an toàn

Carbapenem có tính an toàn tương tự như các kháng sinh beta-lactam khác như cephalosporin và penicillin.



Phổ kháng khuẩn

- Liên cầu, cầu khuẩn ruột, tụ cầu khuẩn, vi khuẩn *listeria*, họ *enterobacteriaceae*, nhiều loài *pseudomonas*, *bacteroides* và *acinetobacter*.
- Carbapenems không nhạy cảm với hầu hết các tụ cầu kháng methicillin.

Carbapenems bao gồm các kháng sinh:

✓ **Doripenem**

✓ **Imipenem**

✓ **Ertapenem**

✓ **Meropenem**



1. Tổng quan về carbapenem

Sự kháng carbapenem

Carbapenem được sử dụng rộng rãi, do:



- Carbapenem được coi là **phương pháp điều trị cuối cùng** và đáng tin cậy nhất cho bệnh nhiễm trùng do vi khuẩn, bởi có hiệu quả cao chống lại nhiều loài vi khuẩn và ít bị ảnh hưởng bởi hầu hết các yếu tố kháng beta-lactam.
- Carbapenem có ít tác dụng phụ và an toàn hơn so với các lựa chọn kháng sinh cuối cùng khác như polymyxin.



Kháng carbapenem xuất hiện và lây lan nhanh chóng qua tất cả các lục địa, chủ yếu ở các vi khuẩn Gram âm, tạo thành một vấn đề sức khỏe cộng đồng quan trọng trên toàn cầu.





TỔNG QUAN



1. Tổng quan về carbapenem

Sự kháng carbapenem

Cơ chế kháng carbapenem

Có nhiều cơ chế đề kháng carbapenem, như làm giảm tính thấm của màng ngoài tế bào, bơm ngược kháng sinh ra ngoài thông qua bơm đẩy,... Trong đó cơ chế quan trọng nhất về mặt lâm sàng là sự **kháng carbapenem qua trung gian enzyme.**

Kháng carbapenem qua trung gian enzyme



- ❖ Sản xuất beta-lactamase có khả năng bất hoạt carbapenem cùng với các kháng sinh beta-lactam khác, được gọi là **carbapenemase.**
- ❖ Các carbapenemase bất hoạt carbapenem hiệu quả nhất gồm: **KPC, VIM, IMP, NDM** và **OXA-48.**



2. Tổng quan các vi khuẩn kháng carbapenem

Enterobacterales

E. coli



Gram âm, kỵ khí hoặc hiếu khí.



- ❑ Nhạy cảm với hầu hết các tác nhân kháng khuẩn trên lâm sàng, loài vi khuẩn này có khả năng **tích lũy gen kháng thuốc rất lớn**, chủ yếu thông qua chuyển gen ngang.
- ❑ Các cơ chế quan trọng nhất ở *E. coli* là thu nhận các gen mã hóa cho beta-lactamase phổ rộng, carbapenemase, 16S rRNA methylase (gây kháng toàn bộ aminoglycoside), gen kháng quinolone qua trung gian plasmid (PMQR) và gen *mcr* (quyết định kháng polymyxin).



2. Tổng quan các vi khuẩn kháng carbapenem

Enterobacterales

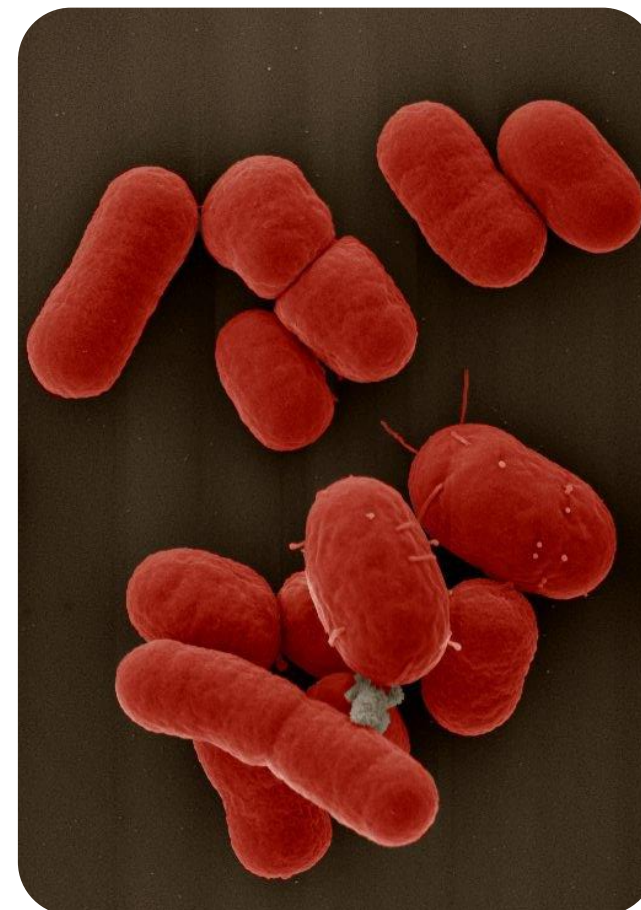
Klebsiella pneumoniae



Gram âm, hiếu khí.



- ❑ *K. pneumoniae* là nguyên nhân phổ biến **gây nhiễm trùng phổi bệnh viện** ở cả bệnh nhân thở máy và không thở máy.
- ❑ Là một nguyên nhân khá phổ biến gây nhiễm trùng huyết ở bệnh viện, ngoài ra còn gây bệnh nhiễm trùng đường tiết niệu, ổ bụng, nhiễm trùng da mô mềm...
- ❑ *K. pneumoniae* là loài phổ biến nhất chứa *K. pneumoniae* carbapenemase (**KPC**) và New Delhi metallo beta-lactamase (**NDM-1**), cả hai đều thủy phân tất cả các beta-lactam và làm giảm đáng kể hiệu quả lâm sàng của carbapenem, BL/BLI.



2. Tổng quan các vi khuẩn kháng carbapenem

Pseudomonas aeruginosa



Gram âm, hiếu khí.



- ❑ *P. aeruginosa* là một trong những **nguyên nhân phổ biến nhất của viêm phổi liên quan đến máy thở (VAP)** và có **tỷ lệ tử vong cao nhất** trong số các bệnh nhiễm trùng bệnh viện.
- ❑ *Pseudomonas* cũng là nguyên nhân thường gặp của nhiễm khuẩn huyết liên quan đến chăm sóc sức khỏe, nhiễm trùng vết thương và nhiễm trùng đường tiết niệu, đôi khi có liên quan đến các vị trí khác sau phẫu thuật (ví dụ, viêm màng não gram âm, viêm tủy xương ứ).





2. Tổng quan các vi khuẩn kháng carbapenem

Pseudomonas aeruginosa



Một loạt các cơ chế đề kháng thuốc kháng sinh ở *P. aeruginosa* đã được ghi nhận, bao gồm:

- AmpC beta-lactamase
- Beta-lactamase phổ rộng
- Quá trình điều hòa ngược của protein màng ngoài OprD, một porin đặc hiệu với carbapenem
- Bơm đẩy đa kháng
- Khả năng hình thành màng sinh học
- Có thể chuyển gen methylase 16S rRNA từ Actinomycetes



Các kiểu kháng thuốc kháng sinh ở *P. aeruginosa* tiến triển theo thời gian và thay đổi theo địa lý cũng như theo loại nhiễm trùng. Sự khác biệt về địa lý này làm nổi bật tầm quan trọng của **dữ liệu dịch tễ học địa phương** khi lựa chọn liệu pháp điều trị theo kinh nghiệm.

2. Tổng quan các vi khuẩn kháng carbapenem

Acinetobacter baumannii



Gram âm, hiếu khí



- Các bệnh thường gặp nhất trên lâm sàng do *Acinetobacter* là **viêm phổi liên quan đến thở máy và nhiễm trùng máu**.
- Các bệnh nhiễm trùng khác: viêm màng não, nhiễm trùng vết thương hoặc vết mổ và nhiễm trùng đường tiết niệu.



- Các loài *Acinetobacter* có khả năng **tích lũy nhiều gen kháng kháng sinh**, dẫn đến việc kháng hầu hết các kháng sinh hiện có trên thị trường.
- Cơ chế đề kháng đáng lo ngại nhất là **sự thu nhận beta-lactamase ở *Acinetobacter***, tạo ra khả năng kháng carbapenem.



2. Tổng quan các vi khuẩn kháng carbapenem

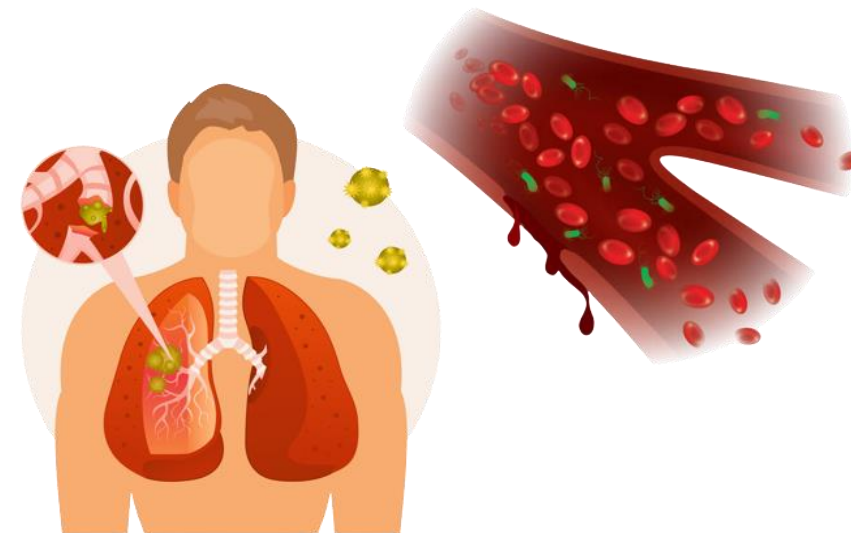
Stenotrophomonas maltophilia



Gram âm, hiếu khí



- **Viêm phổi và nhiễm khuẩn huyết** là những bệnh nhiễm trùng phổ biến nhất do *S. maltophilia* gây ra.
- Ngoài ra các bệnh do nhiễm *S. maltophilia* còn bao gồm viêm nội tâm mạc, viêm xương chũm, viêm phúc mạc, viêm màng não, nhiễm trùng mô mềm, nhiễm trùng vết thương, nhiễm trùng đường tiết niệu và nhiễm trùng mắt.



S. maltophilia mang theo lượng lớn các gen kháng kháng sinh. **L1 metallo beta-lactamase** và **L2 serine beta-lactamase** làm cho hầu hết các beta-lactam thông thường không có tác dụng đối với *S. maltophilia*. L1 thủy phân penicillin, cephalosporin và carbapenem, nhưng không thủy phân aztreonam. L2 đã mở rộng hoạt động trên cephalosporin cũng như khả năng thủy phân aztreonam.



2. Tổng quan các vi khuẩn kháng carbapenem

Danh sách các mầm bệnh kháng kháng sinh ưu tiên của WHO

Mức độ ưu tiên 1: Cấp thiết

- *Acinetobacter baumannii*, kháng carbapenem
- *Pseudomonas aeruginosa*, kháng carbapenem
- *Enterobacteriaceae*, kháng carbapenem, sinh ESBL

Mức độ ưu tiên 2: Cao

- *Enterococcus faecium*, kháng vancomycin
- *Staphylococcus aureus*, kháng methicillin, nhạy cảm trung bình với vancomycin (vancomycin-intermediate) và kháng vancomycin
- *Helicobacter pylori*, kháng clarithromycin
- *Campylobacter* spp., kháng fluoroquinolone
- *Salmonellae*, kháng fluoroquinolone
- *Neisseria gonorrhoeae*, kháng cephalosporin, kháng fluoroquinolone

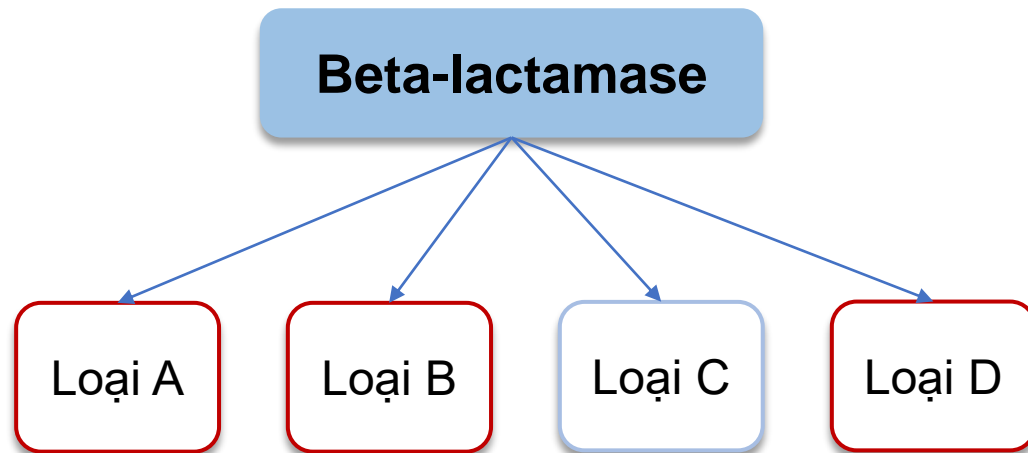
Mức độ ưu tiên 3: Trung bình

- *Streptococcus pneumoniae*, không nhạy cảm với penicillin (penicillin-non-susceptible)
- *Haemophilus influenzae*, kháng ampicillin
- *Shigella* spp., kháng fluoroquinolone



3. Các loại carbapenemase

- Carbapenemase là các **beta-lactamase thủy phân carbapenem** tạo ra khả năng kháng rộng rãi các kháng sinh beta-lactam, bao gồm cả carbapenem.



- ✓ Beta-lactamase loại A, C và D đều có chung một **gốc serine ở vị trí hoạt động**
- ✓ Beta-lactamase loại B cần **ion kẽm** để hoạt động.
- ✓ Enzyme loại **A, B và D** là những enzyme quan trọng nhất trên lâm sàng.



3. Các loại carbapenemase

Loại A

- Là các enzyme phụ thuộc serine.
- Bao gồm các enzyme: SME (enzyme *Serratia marcescens*), NMC (carbapenemase phi kim loại), IMI (thủy phân imipenem), GES, KPC.
- ***K. pneumoniae* carbapenemase (KPC)** là enzyme quan trọng nhất trên lâm sàng.

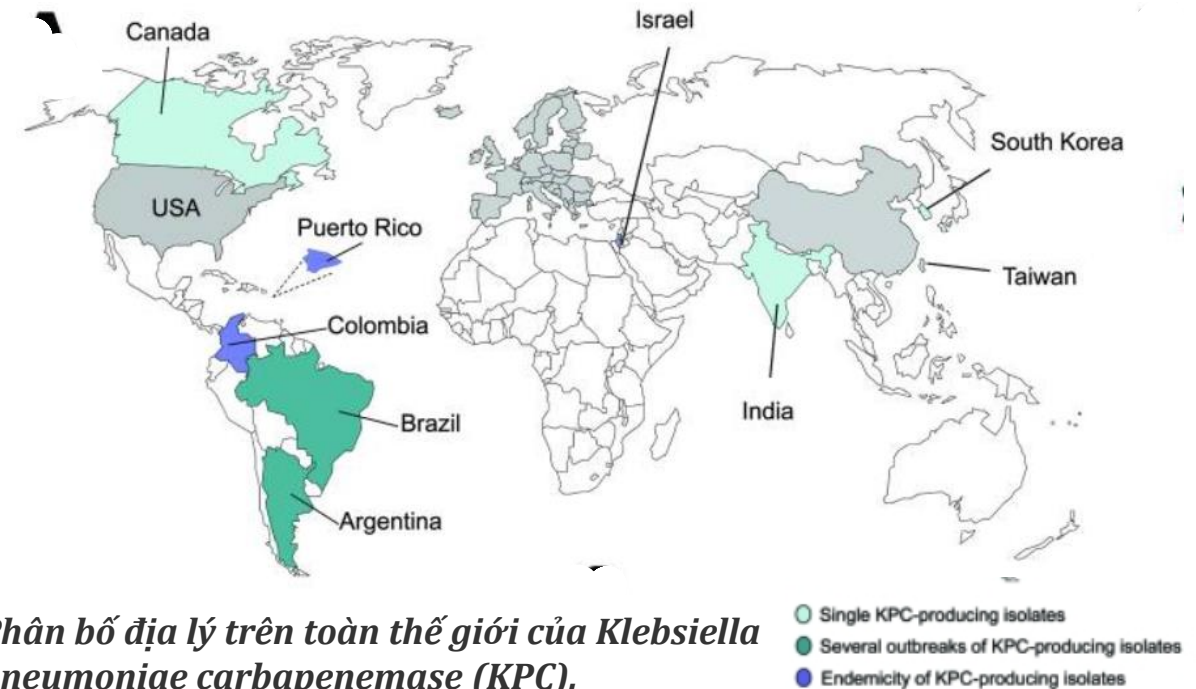


3. Các loại carbapenemase

Loại A

KPC (*K. pneumoniae* carbapenemase)

- Được xác định lần đầu tiên vào năm 1996 tại Hoa Kỳ.
- KPC chủ yếu được sản xuất bởi *K.pneumoniae* nhưng cũng có thể được tìm thấy trong *Salmonella enterica*, *E. coli*, *K. oxytoca* và *Pseudomonas aeruginosa*.



1. Nordmann P, Naas T, Poirel L. Global spread of Carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. Emerg Infect Dis. 2011 Oct;17(10):1791-8. doi: 10.3201/eid1710.110655. PMID: 22000347; PMCID: PMC3310682.

2. Chen L, Mathema B, Chavda KD, DeLeo FR, Bonomo RA, Kreiswirth BN. Carbapenemase-producing Klebsiella pneumoniae: molecular and genetic decoding. Trends Microbiol. 2014 Dec;22(12):686-96. doi: 10.1016/j.tim.2014.09.003. Epub 2014 Oct 7. PMID: 25304194; PMCID: PMC4365952..



3. Các loại carbapenemase

Loại B (*metallo beta-lactamase - MBL*)

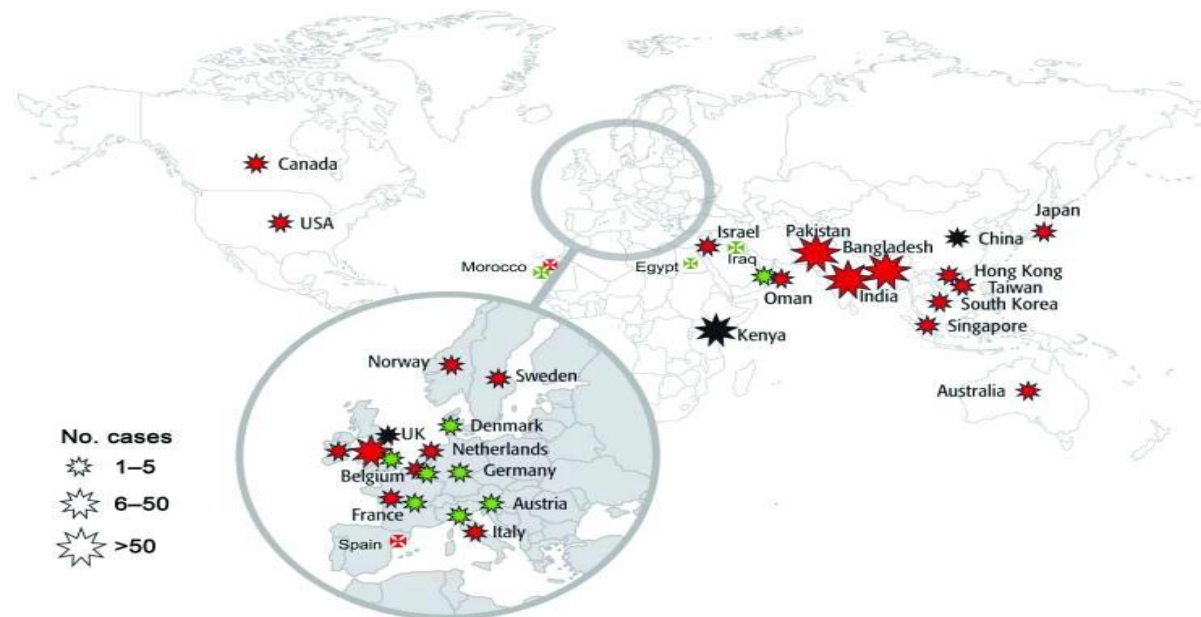
- MBL cần **ion kẽm** để hoạt động.
- MBL có thể bị ức chế bởi EDTA, tuy nhiên, chúng **không bị ức chế bởi các chất ức chế beta-lactamase** như tazobactam, clavulanate, sulbactam và avibactam.
- IMP-1 là MBL đầu tiên, được mô tả ở Nhật Bản vào năm 1991. Sau đó các nhóm MBL thu được bổ sung đã được xác định gồm: **NDM-1**, IMP, VIM, GIM, SPM và SIM.

3. Các loại carbapenemase

Loại B (*metallo-beta-lactamase - MBL*)

NDM-1 (New Delhi metallo-beta-lactamase)

- Lần đầu tiên được mô tả vào tháng 12 năm 2009 ở một bệnh nhân Thụy Điển nhập viện ở Ấn Độ với do nhiễm *K. pneumoniae*.
- NDM-1 được tìm thấy chủ yếu ở ***Escherichia coli***, ***Klebsiella pneumoniae*** và thường ít hơn ở *Pseudomonas* và *Acinetobacter*.
- Là một carbapenemase phổ rộng mới có khả năng vô hiệu hóa tất cả các beta-lactam ngoại trừ aztreonam.



Phân bố địa lý của metallo-beta-lactamase-1 ở New Delhi, ngày 15 tháng 7 năm 2011



3. Các loại carbapenemase

Loại D

- Beta-lactamase loại D còn được gọi là enzyme loại OXA vì khả năng thủy phân ưu tiên **oxacillin** (chứ không phải penicillin).
- OXA carbapenemase được tìm thấy trong ***Acinetobacter baumannii*** và ***Enterobacterales*** (đặc biệt là *K. pneumoniae*, *E. coli* và *E. cloacae*).
- Là các enzyme phụ thuộc serine.
- Hoạt tính thủy phân carbapenem thấp, có hoạt tính thủy phân **imipenem cao hơn meropenem**. Tuy nhiên **khi kết hợp với cơ chế giảm tính thấm ở màng** thì có thể dẫn đến **kháng carbapenem mức độ cao**.
- Nhóm OXA không đồng nhất gồm hơn 100 enzyme gồm 6 phân nhóm đã được xác định với mức độ hoạt động thủy phân carbapenem khác nhau : OXA-23, OXA-24/OXA-40, OXA-48, OXA-58, OXA- 143 và OXA-51.



3. Các loại carbapenemase

Loại D

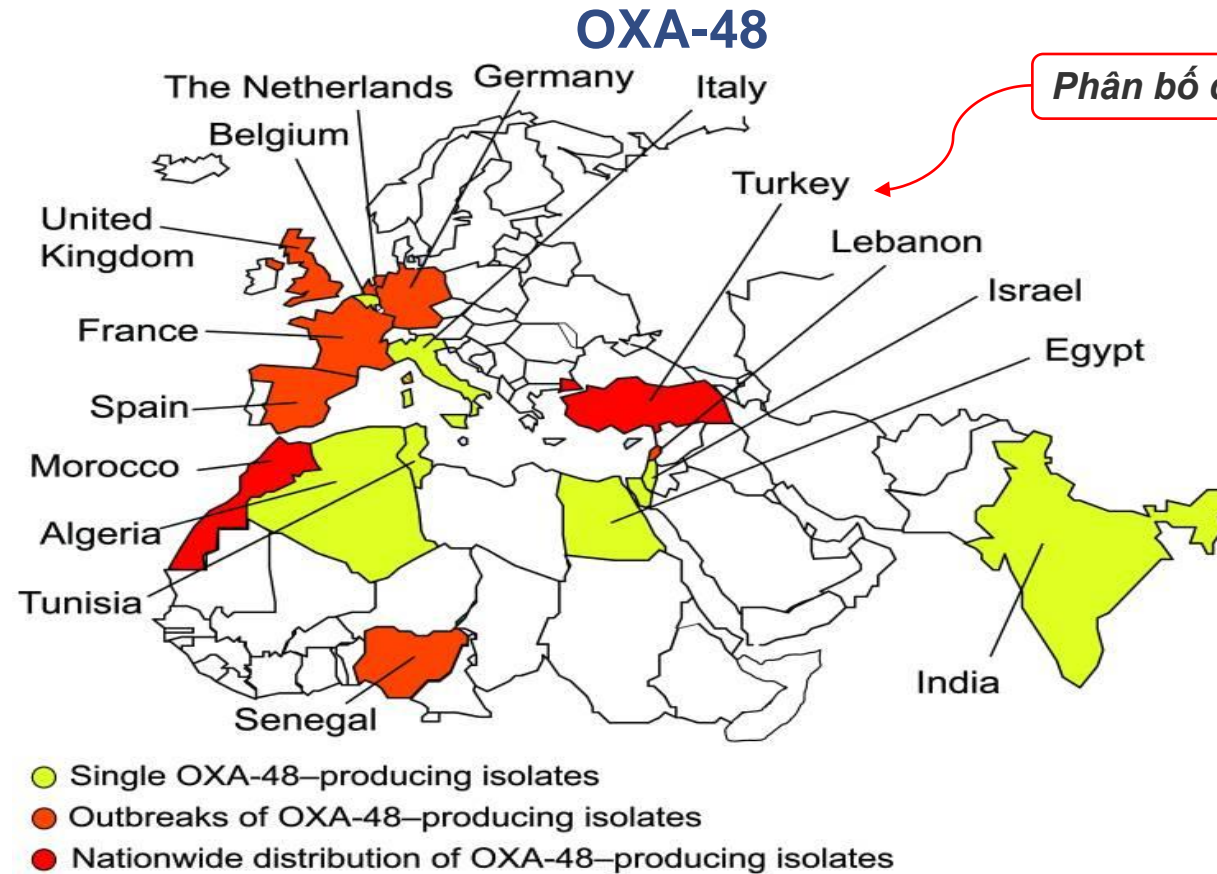
OXA-48

- Lần đầu tiên được xác định từ chủng *Klebsiella pneumoniae* kháng carbapenem đã được phục hồi ở Istanbul, Thổ Nhĩ Kỳ, vào năm 2004.
- Khi kết hợp các **cơ chế giảm tính thấm màng**, OXA-48 có thể biểu hiện mức độ **kháng carbapenem cao**.
- **Không bị ức chế bởi acid clavulanic, tazobactam và sulbactam** (ngoại trừ rất ít trường hợp ngoại lệ).
- OXA-48 thủy phân penicillin ở mức cao, nhưng nó chỉ thủy phân carbapenem ở mức thấp. Hiệu quả thủy phân của OXA-48 đối với imipenem cao hơn khoảng 10 lần so với hiệu quả thủy phân của OXA carbapenemase từ *Acinetobacter* spp.



3. Các loại carbapenemase

Loại D



Stewart A, Harris P, Henderson A, Paterson D. Treatment of Infections by OXA-48-Producing Enterobacteriaceae. *Antimicrob Agents Chemother.* 2018 Oct 24;62(11):e01195-18. doi: 10.1128/AAC.01195-18. PMID: 30104282; PMCID: PMC6201068.

Laurent Poirel, Anaïs Potron, Patrice Nordmann, carbapenemases giống OXA-48: mối đe dọa ma, *Tạp chí Hóa trị Kháng khuẩn*, Tập 67, Số 7, tháng 7 năm 2012, Trang 1597–1606, <https://doi.org/10.1093/jac/dks121>

Poirel L, Potron A, Nordmann P. OXA-48-like carbapenemases: the phantom menace. *J Antimicrob Chemother.* 2012 Jul;67(7):1597-606. doi: 10.1093/jac/dks121. Epub 2012 Apr 11. PMID: 22499996.



3. Các loại carbapenemase

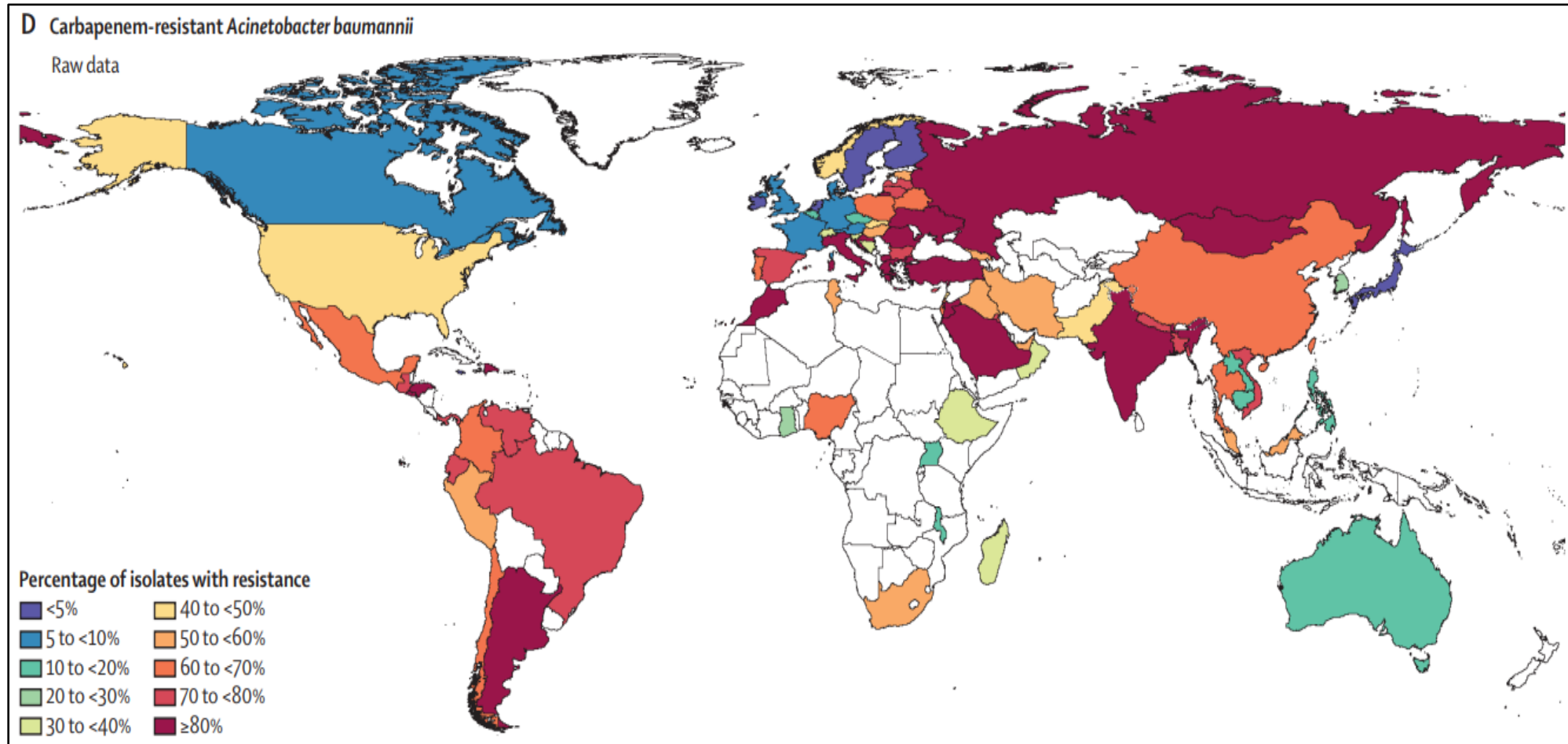
Tổng kết

Ambler Structural Class	Bush-Jacoby group	Enzyme name	Resistance profile	Examples	Examples of active antimicrobial agents	Common bacterial species involved
A	2f	Serine carbapenemase	Carbapenems, cephalosporins, aztreonam	KPC, GES, SME-1	Ceftazadime-avibactam mipenem-relebactam eropenem-vaborbactam cefidercol	KPC: <i>K. pneumoniae</i> , <i>E. coli</i> , <i>Enterobacter</i> spp.
B	3a	Metallo-beta lactamase	All beta-lactams except aztreonam	IMP, NDM, VIM, IND	Cefidercol [^]	NDM: <i>K. pneumoniae</i> , <i>E. coli</i> VIM: <i>K. pneumoniae</i>
D	2df	Carbapenemase	Penicillins	OXA	Cefidercol [^]	IMP: <i>K. pneumoniae</i>



4. Dịch tễ

Phân bố

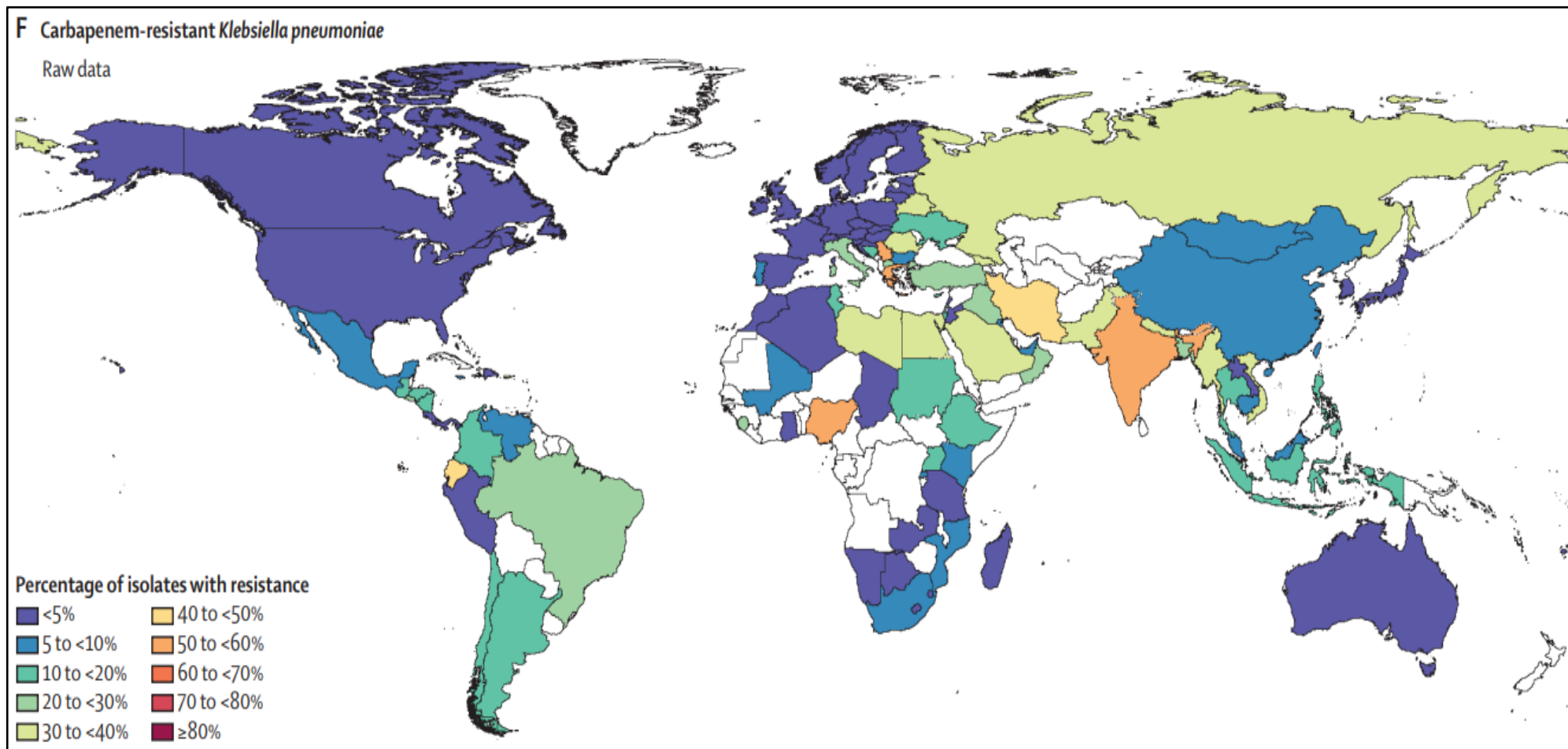


Dữ liệu thô ước tính về tỷ lệ phần trăm của chủng *A. baumannii* kháng thuốc theo quốc gia và vùng lãnh thổ, 2019



4. Dịch tễ

Phân bố



Dữ liệu thô ước tính về tỷ lệ phần trăm của chủng *K. pneumoniae* kháng thuốc theo quốc gia và vùng lãnh thổ, 2019

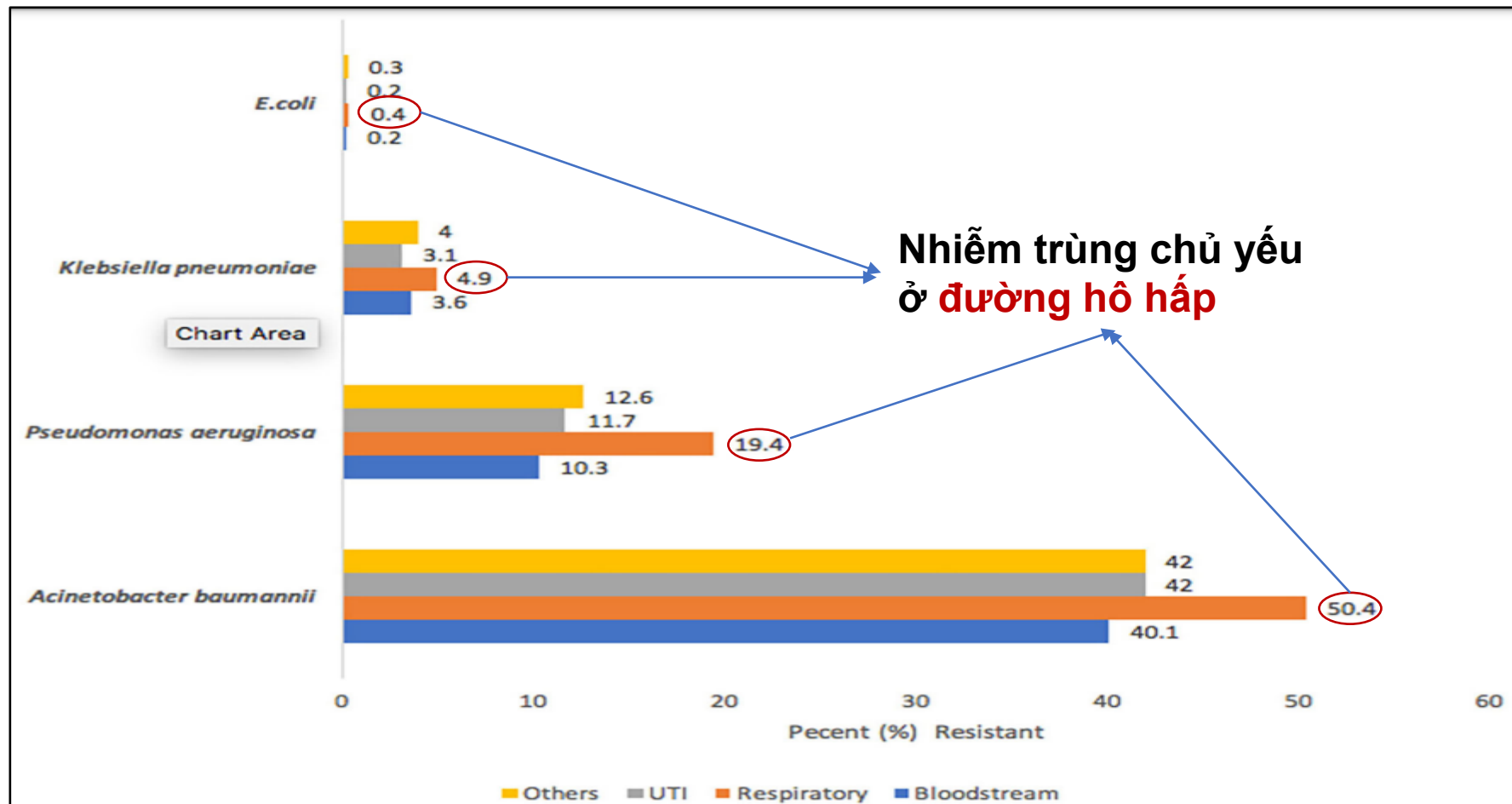


TỔNG QUAN



4. Dịch tễ

Phân bố

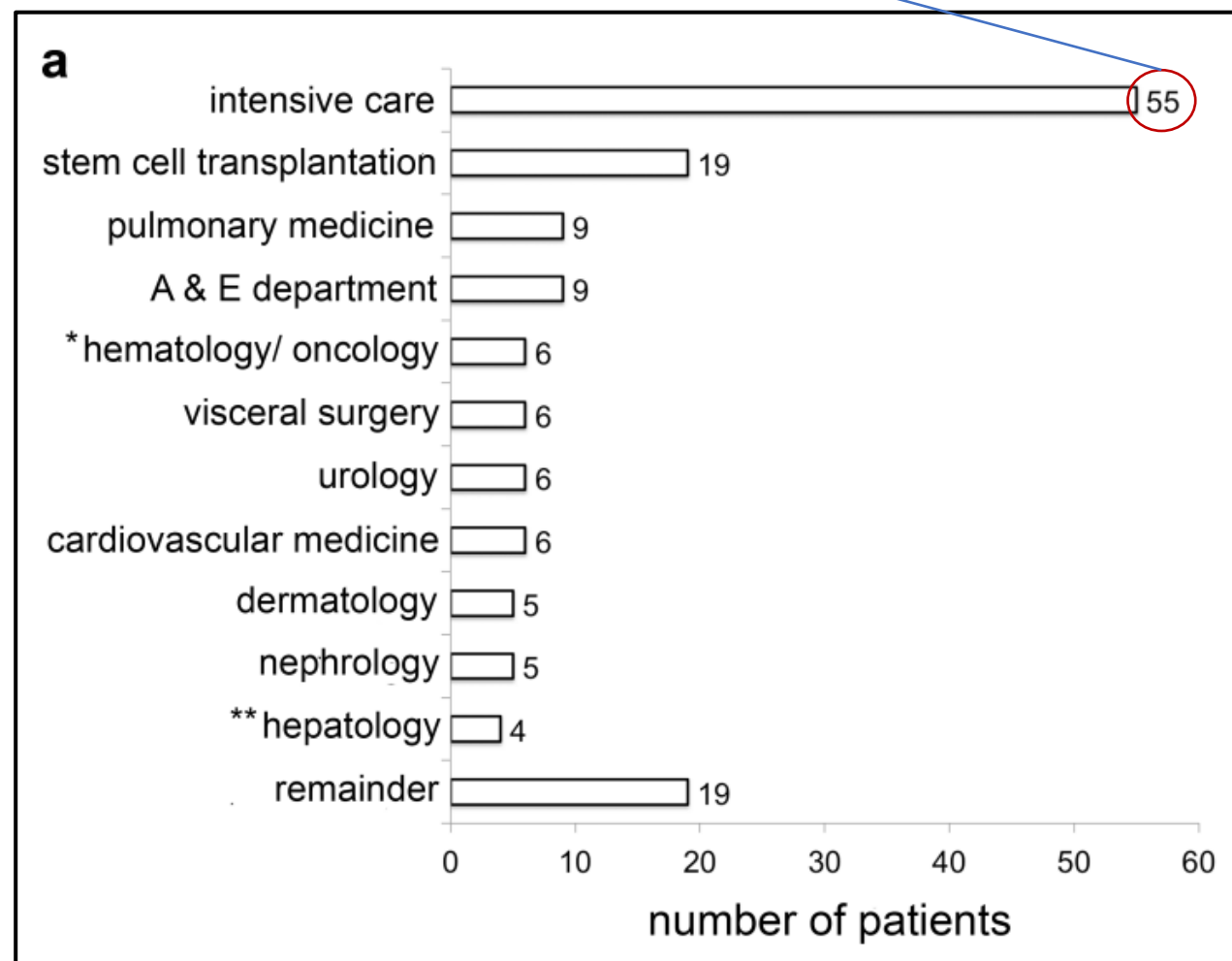


Tỷ lệ nhiễm vi khuẩn Gram âm kháng carbapenem tại Hoa Kỳ

4. Dịch tễ

Phân bố

Nhiễm trùng thường xảy ra ở khoa
Hồi sức tích cực ở bệnh viện:





4. Dịch tễ

Tỉ lệ đề kháng kháng sinh

Tỷ lệ đề kháng KS của các chủng *A. baumannii* ở 3 miền Việt Nam

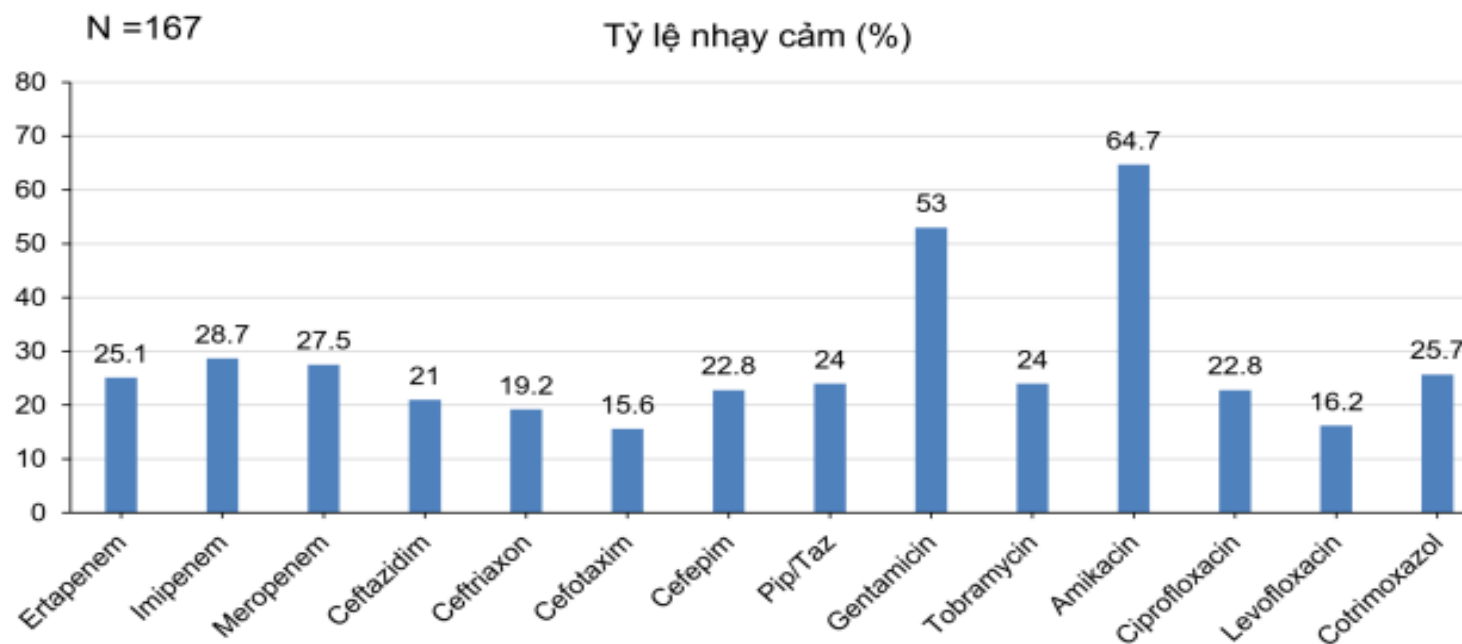
Kháng sinh	Vùng miền	Dải MIC µg/ml (n=144)	MIC ₅₀ µg/ml (n=144)	MIC ₉₀ µg/ml (n=144)	Tỷ lệ kháng (%)
Imipenem	Miền Bắc	0,025 - >64	64	>64	88,1
	Miền Trung	0,025 - >64	64	>64	81,2
	Miền Nam	0,025 - >64	64	>64	75,9
Meropenem	Miền Bắc	0,06 - >64	32	64	88,1
	Miền Trung	0,06 - >64	32	64	81,2
	Miền Nam	0,06 - >64	32	64	75,9
Doripenem	Miền Bắc	0,015 - >64	32	64	88,1
	Miền Trung	0,015 - >64	32	64	81,2
	Miền Nam	0,015 - >64	32	64	75,9



4. Dịch tễ

Tỉ lệ đề kháng kháng sinh

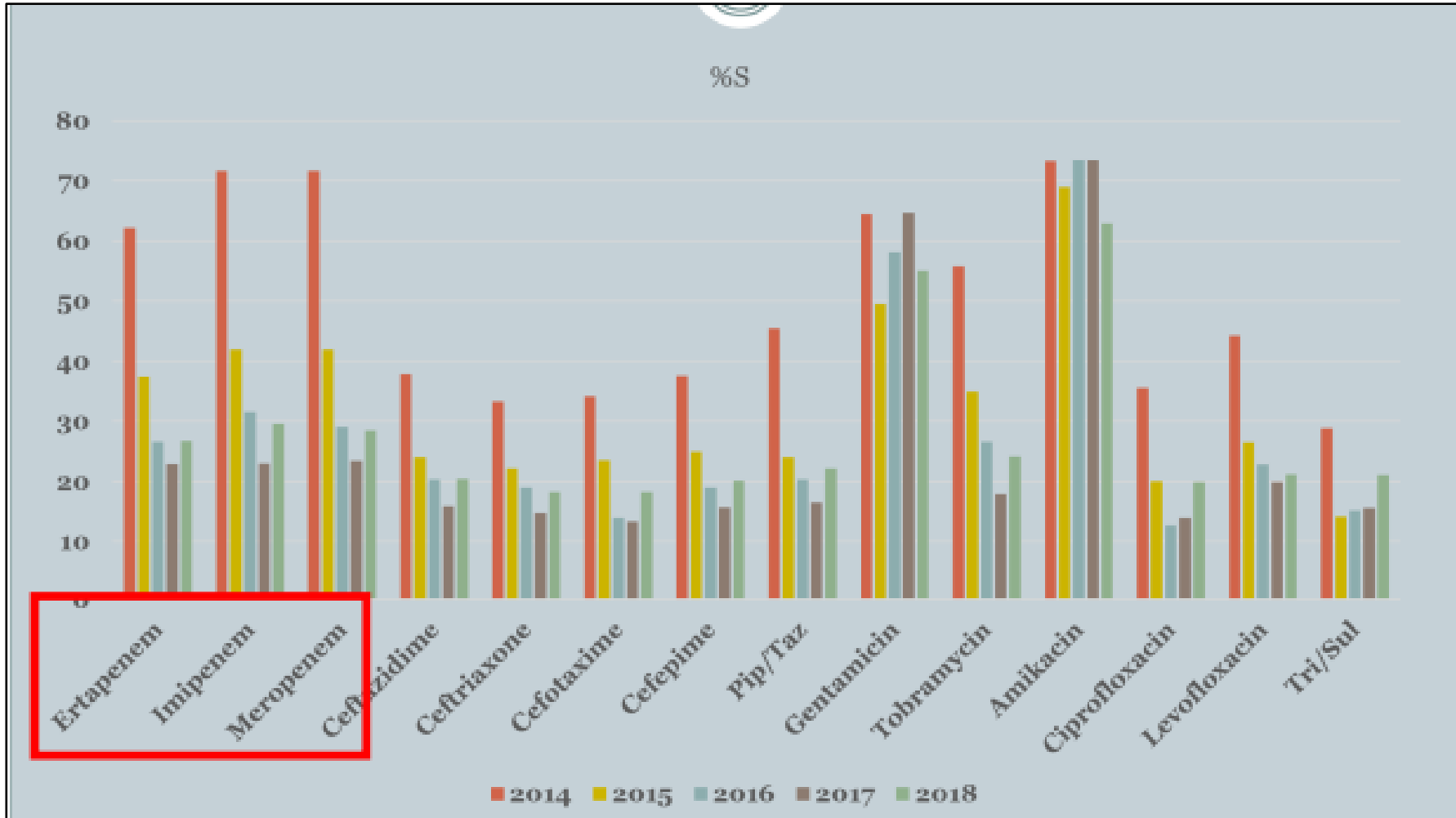
Tình hình đề kháng của *Klebsiella pneumoniae* tại Khoa HSTC, bệnh viện Bạch mai năm 2018





4. Dịch tễ

Tỉ lệ đề kháng kháng sinh



Vi khuẩn kháng thuốc tại ICU: độ nhạy cảm *Klebsiella pneumoniae* với kháng sinh qua từng năm.



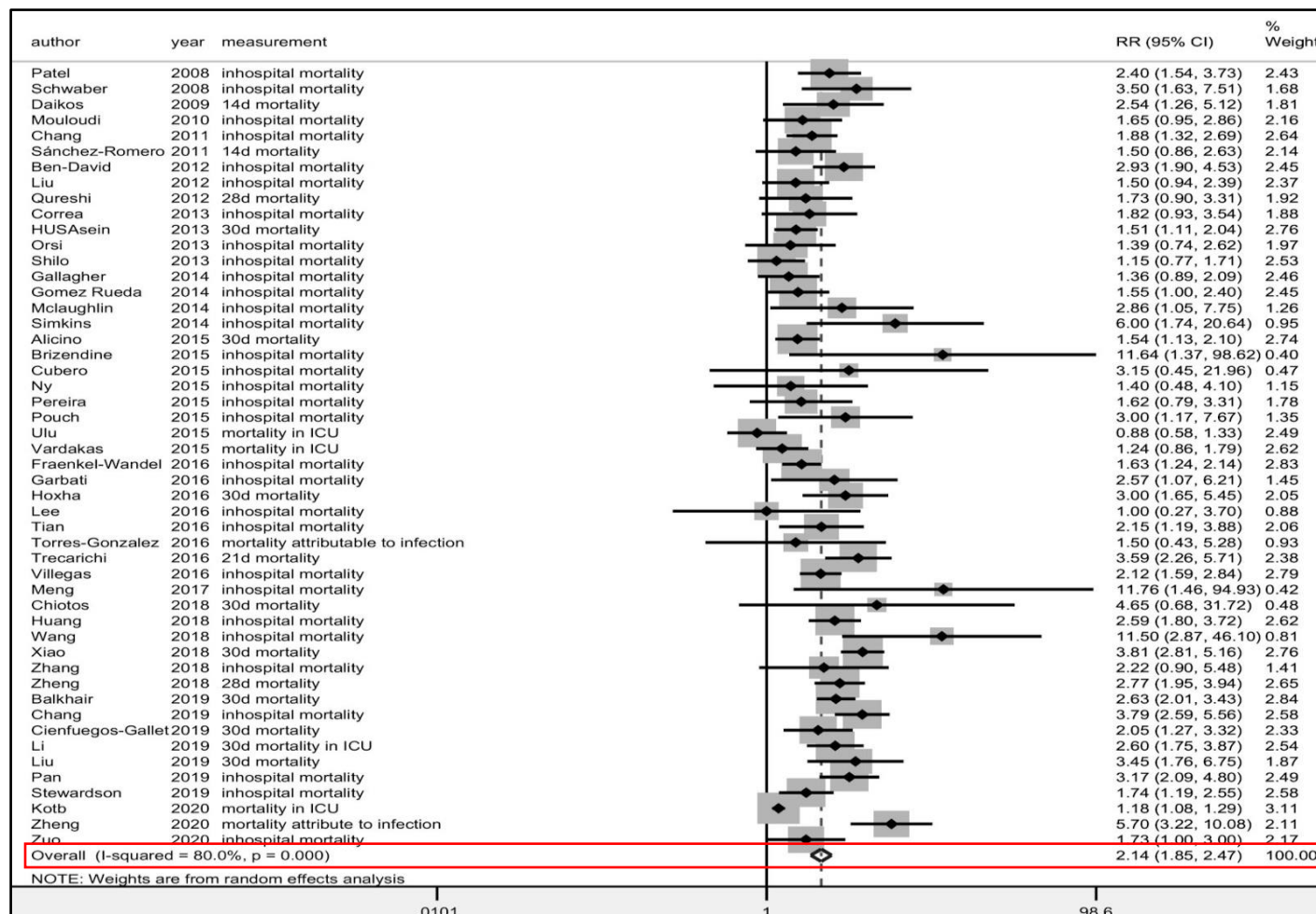
TỔNG QUAN



4. Dịch tễ

Tỉ lệ tử vong

Một tổng quan hệ thống và phân tích gộp các nghiên cứu từ năm 1994 đến 2020 cho thấy: **tỉ lệ tử vong** ở những bệnh nhân nhiễm *Enterobacteriaceae* kháng carbapenem **cao hơn** đáng kể so với những bệnh nhân mắc *Enterobacteriaceae* nhưng nhạy cảm với carbapenem.





II. Các kháng sinh còn nhạy cảm với vi khuẩn kháng carbapenem



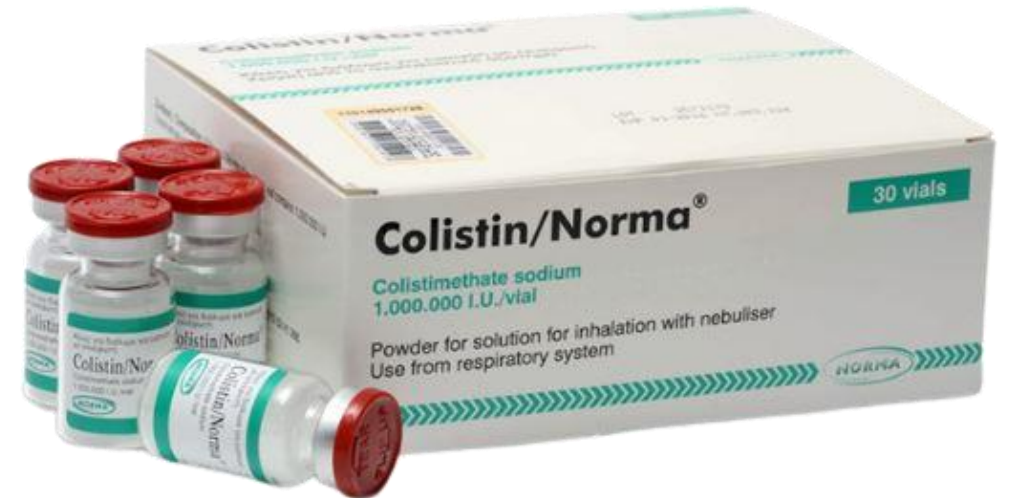
CÁC KHÁNG SINH CÒN NHẠY CẢM VỚI VI KHUẨN KHÁNG CARBAPENEM



1. Các kháng sinh cũ

Polymyxins

- Colistin (polymyxin E): có hoạt tính chống lại hầu hết các loài **Enterobacterales** (ngoại trừ *Serratia marcescens* và *Proteus*, *Providencia*, *Morganella* và *Hafnia*), *P. aeruginosa*, *A. baumannii* và một số chủng *S. maltophilia*.
- Colistin có **độc tính cả trên thận và thần kinh** làm hạn chế việc sử dụng colistin trên lâm sàng. Tuy nhiên do có hoạt tính chống lại các mầm bệnh kháng carbapenem đã dẫn đến việc sử dụng lại kháng sinh này một cách rộng rãi.





CÁC KHÁNG SINH CÒN NHẠY CẢM VỚI VI KHUẨN KHÁNG CARBAPENEM



1. Các kháng sinh cũ

Tigecycline

➤ Tigecycline là một kháng sinh nhóm tetracycline có khả năng **chống lại các cơ chế kháng tetracycline chính**, có phổ kháng khuẩn rộng chống lại cả mầm bệnh gram dương và gram âm, ngoại trừ *P. aeruginosa*, *Proteus* và *Providencia*.





CÁC KHÁNG SINH CÒN NHẠY CẢM VỚI VI KHUẨN KHÁNG CARBAPENEM



1. Các kháng sinh cũ

Minocycline

- Minocycline là một dẫn xuất của tetracycline
- Trong thử nghiệm in vitro, **bơm TetA** thường thấy trong *A. baumannii* có hiệu quả trong việc bơm ngược tetracycline và doxycycline nhưng **không hiệu quả với minocycline**. Tuy nhiên trên lâm sàng, **bơm TetB** có hiệu quả đối với minocycline.
 - ✓ Một công trình nghiên cứu gần đây đã xác nhận rằng **không có sự xuất hiện của TetB ở *A. baumannii*** (93/93 chủng nhạy cảm với minocycline âm tính với TetB).
 - ✓ **TetB** có ở **93%** các chủng kháng minocycline, chỉ có **6,7%** chủng nhạy cảm với minocycline khi có mặt TetB.
- **Minocycline có khả năng chống lại *Acinetobacter baumannii* tốt** nhưng nó **không có hoạt tính chống lại CRE** như tigecycline và không có hoạt tính chống lại *P. aeruginosa*.





CÁC KHÁNG SINH CÒN NHẠY CẢM VỚI VI KHUẨN KHÁNG CARBAPENEM



2. Các kháng sinh mới (2015 – 2022)

Ceftazidime-avibactam

- Avibactam là một diazabicyclooctane beta-lactamase inhibitor.
- Ceftazidime-avibactam có hoạt tính cao đối với CRE sản xuất men KPC. Phần lớn các chủng *P. aeruginosa* kháng carbapenem đều nhạy cảm với ceftazidime-avibactam. Ceftazidime-avibactam **không có tác dụng với *A. baumannii* hoặc *S. maltophilia*.**





2. Các kháng sinh mới (2015 – 2022)

Ceftolozane-tazobactam

- Ceftolozane là một cephalosporin mới có hoạt tính mạnh chống lại *P. aeruginosa*.
- Sự kết hợp giữa ceftolozane với tazobactam cải thiện hoạt tính kháng *Pseudomonas* và cũng **tạo ra hoạt tính chống lại các chủng tiết ra beta-lactamase phổ rộng.**
- Ceftolozane-tazobactam có hoạt tính đối với 67 – 89% các chủng *P. aeruginosa* không nhạy cảm với carbapenem nhưng **không có hoạt tính đối với CRE, *A. baumannii* hoặc *S. maltophilia*.**





CÁC KHÁNG SINH CÒN NHẠY CẢM VỚI VI KHUẨN KHÁNG CARBAPENEM



2. Các kháng sinh mới (2015 – 2022)

Meropenem-vaborbactam

- Vaborbactam ức chế **beta-lactamase loại A** như KPC, nhưng **không** ức chế **beta-lactamase loại B** như NDM và **VIM** và **beta-lactamase loại D**.
- Vaborbactam cũng ức chế **ESBL loại A** và **beta-lactamase AmpC loại C**, nhưng những hoạt động này được coi là phụ trợ vì meropenem, được kết hợp với vaborbactam, có tính ổn định cao đối với các beta-lactamase.





2. Các kháng sinh mới (2015 – 2022)

Imipenem-Cilastatin-Relebactam

- Relebactam là một chất ức chế beta mới.
- Imipenem-cilastatin-relebactam ức chế beta-lactamase loại A bao gồm carbapenemase KPC, nhưng không ức chế beta-lactamase loại B hoặc loại D.
- Relebactam hỗ trợ đáng kể cho hoạt động của imipenem-cilastatin chống lại phần lớn các chủng CRE sản xuất KPC và các chủng *P. aeruginosa* kháng carbapenem, nhưng không có hoạt tính trên *A. baumannii* hoặc *S. maltophilia*.





2. Các kháng sinh mới (2015 – 2022)

Plazomicin

- Kháng sinh thuộc nhóm **aminoglycoside**.
- Plazomicin có hoạt tính chống lại các *Enterobacteriaceae*, kể cả các chủng kháng lại các aminoglycoside hiện nay (amikacin, gentamicin, tobramycin).
- Plazomicin không hoạt động chống lại các chủng sản xuất carbapenemase NDM. Hoạt tính của plazomicin đối với *P. aeruginosa* và *A. baumannii* tương đương với các aminoglycoside hiện có.





2. Các kháng sinh mới (2015 – 2022)

Eravacycline

- Eravacycline là một tetracycline tổng hợp.
- Eravacycline có hoạt tính chống lại mầm bệnh gram âm bao gồm CRE, các chủng *A. baumannii* và *S. maltophilia* kháng carbapenem, **ngoại trừ *P. aeruginosa***. Nó cũng chống lại mầm bệnh gram dương (bao gồm *S. aureus* kháng methicillin và *enterococci* kháng vancomycin) và nhiều loài kỵ khí khác.





3. Các lựa chọn trong tương lai gần

Cefiderocol

- Cefiderocol là một cephalosporin siderophore mới.
- Cefiderocol chống lại sự thủy phân bởi nhiều loại beta-lactamase, bao gồm **loại A** (ví dụ: KPC, ESBL), **loại B** (ví dụ: NDM, VIM, IMP, L1), **loại C** (AmpC) và **loại D** (ví dụ: OXA-48 của *Enterobacteriaceae* và OXA-23, OXA-24 của *A. baumannii*).
- Cefiderocol có hoạt tính chống lại **hầu hết** các vi khuẩn gram âm kháng carbapenem từ *Enterobacteriaceae* đến *P. aeruginosa*, *A. baumannii* và *S. maltophilia*.





CÁC KHÁNG SINH CÒN NHẠY CẢM VỚI VI KHUẨN KHÁNG CARBAPENEM



3. Các lựa chọn trong tương lai gần

Fosfomycin

- Fosfomycin là một chất tương tự phosphoenolpyruvate.
- Fosfomycin chống lại nhiều loại mầm bệnh gram âm, đặc biệt là *E. coli*, được sử dụng dưới dạng đường uống điều trị nhiễm trùng đường tiết niệu không biến chứng trong nhiều thập kỷ.
- Fosfomycin có hoạt tính chống lại phần lớn các chủng *P. aeruginosa* kháng carbapenem và CRE nhưng không có tác dụng với *A. baumannii* hoặc *S. maltophilia*.





CÁC KHÁNG SINH CÒN NHẠY CẢM VỚI VI KHUẨN KHÁNG CARBAPENEM



Loại	Carbapenemase loại A (eg, KPC)	Carbapenemase loại B (eg, NDM)	Carbapenemase loại B (eg, OXA-48)	<i>P. aeruginosa</i>	<i>A. baumannii</i>	<i>S. maltophilia</i>	Chỉ định (bao gồm dự đoán)	Thử nghiệm trên mầm bệnh được định hướng (bao gồm dự đoán)
Ceftazidime-avibactam	Nhạy cảm	Đề kháng	Nhạy cảm	Nhạy cảm	Đề Kháng	Đề kháng	cUTI/AP, cIAI, HABP/V ABP	Không
Ceftolozane-tazobactam	Đề kháng	Đề kháng	Đề kháng	Nhạy cảm	Đề kháng	Đề kháng	cUTI/AP, cIAI, NP	Không
Meropenem-vaborbactam	Nhạy cảm	Đề kháng	Đề kháng	Đề kháng (a)	Đề kháng	Đề kháng	cUTI/AP	Có
Imipenem-cilastatin-relebactam	Nhạy cảm	Đề kháng	Đề kháng	Nhạy cảm	Đề kháng	Đề kháng	cUTI/AP, cIAI, HABP/V	Có



CÁC KHÁNG SINH CÒN NHẠY CẢM VỚI VI KHUẨN KHÁNG CARBAPENEM



Cefiderocol	Nhạy cảm	Nhạy cảm	Nhạy cảm	Nhạy cảm	Nhạy cảm	Nhạy cảm	cUTI/AP, HABP/VABP	Có
Plazomicin	Nhạy cảm	Biến đổi (b)	Nhạy cảm	Biến đổi	Đề kháng	Đề kháng	cUTI/AP	Có
Eravacycline	Nhạy cảm	Nhạy cảm	Nhạy cảm	Đề kháng	Nhạy cảm	Nhạy cảm	<u>cIAI</u>	Không
Fosfomicin	Nhạy cảm	Nhạy cảm	Nhạy cảm	Biến đổi	Đề kháng	Đề kháng	cUTI/AP	Không

a: Không hoạt động vượt ra ngoài hoạt động của meropenem đơn trị.

b: Thường không hoạt động chống lại các chủng sản xuất metallo beta-lactamase loại NDM.

Chú thích: AP: viêm bể thận cấp tính; cIAI: nhiễm trùng ổ bụng phức tạp; cUTI: nhiễm trùng đường tiết niệu phức tạp; HABP: viêm phổi do vi khuẩn mắc phải ở bệnh viện; KPC: *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase; NDM: enzym metallo beta lactamase; NP: viêm phổi mắc phải trong bệnh viện; OXA: oxacillinase; VABP: viêm phổi do vi khuẩn liên quan đến máy thở.



IDSA
Infectious Diseases Society of America

III. Hướng dẫn của IDSA về điều trị vi khuẩn kháng carbapenem



Khuyến nghị chung

✓ Đối với điều trị theo kinh nghiệm

- ✓ Các quyết định điều trị theo kinh nghiệm nên được dựa trên: tác nhân gây bệnh **có khả năng nhất, mức độ nặng** của bệnh, nguồn lây nhiễm có khả năng, và các yếu tố khác cụ thể theo từng bệnh nhân (ví dụ như dị ứng penicillin nặng, bệnh thận mạn,...)
- ✓ Khi lựa chọn phác đồ kinh nghiệm, bác sĩ nên xem xét: (1) **kết quả phân lập vi sinh** trên bệnh nhân và **dữ liệu kháng sinh đồ** trong sáu tháng trước, (2) **các kháng sinh đã dùng** trong 30 ngày trước, và (3) **mô hình nhạy cảm địa phương** của các vi khuẩn có khả năng nhất.

✓ Thời gian đợt điều trị

- ✓ Khi có kết quả kháng sinh đồ, nếu **kết quả cho thấy vi khuẩn đã đề kháng với các kháng sinh đang dùng trước đó**, độ dài đợt điều trị tổng thể có thể sẽ **kéo dài hơn**.
- ✓ Cần cân nhắc đến các yếu tố khác bao gồm: tình trạng miễn dịch, khả năng kiểm soát nguồn nhiễm khuẩn, đáp ứng tổng thể với điều trị.
- ✓ Cuối cùng, có thể **cân nhắc chuyển đổi đường uống** khi đáp ứng các tiêu chí sau: (1) vi khuẩn **nhạy cảm** với một kháng sinh đường uống, (2) **huyết động ổn định**, (3) đã áp dụng các biện pháp **kiểm soát nguồn nhiễm khuẩn** hợp lý, và (4) không có vấn đề về việc **hấp thu qua đường ruột**.



1. Điều trị Enterobacterales kháng Carbapenem

Tóm tắt hướng dẫn điều trị

Bảng Tóm tắt hướng dẫn điều trị của IDSA

Loại nhiễm trùng		Kháng sinh đầu tay	Kháng sinh thay thế
Tại thận	Viêm bàng quang	<ul style="list-style-type: none"> Ciprofloxacin, levofloxacin, trimethoprim-sulfamethoxazole, nitrofurantoin, hoặc liều đơn aminoglycoside Meropenem (truyền ngắn): Chỉ khi ertapenem R, meropenem S, carbapenemase (-)/NA. 	<ul style="list-style-type: none"> Ceftazidime-avibactam, meropenem-vaborbactam, imipenem-cilastatin-relebactam, hoặc cefiderocol Colistin (chỉ khi không có lựa chọn nào khác)
	Viêm bể thận/ Nhiễm trùng đường tiết niệu có biến chứng	<ul style="list-style-type: none"> Ceftazidime-avibactam, meropenem-vaborbactam, imipenem-cilastatin-relebactam và cefiderocol Meropenem (truyền ngắn): Chỉ khi ertapenem R, meropenem S, carbapenemase (-)/NA. 	Aminoglycoside 1 lần/ngày

Ghi chú: NA: không xác định, S: nhạy cảm, R: đề kháng, (-): âm tính, (+): dương tính nhưng không xác định chủng



1. Điều trị Enterobacterales kháng Carbapenem

Tóm tắt hướng dẫn điều trị

Bảng Tóm tắt hướng dẫn điều trị của IDSA

Loại nhiễm trùng		Kháng sinh đầu tay	Kháng sinh thay thế
Ngoài thận	Ertapenem R , meropenem S , carbapenemase: (-)/NA	Meropenem (truyền kéo dài)	Ceftazidime-avibactam
	Ertapenem R , meropenem R , carbapenemase: (-)/NA	Ceftazidime-avibactam, meropenem-vaborbactam và imipenem-cilastatin-relebactam	<ul style="list-style-type: none">CefiderocolTigecycline, eravacycline (trong nhiễm khuẩn ổ bụng)

Ghi chú: NA: không xác định, **S**: nhạy cảm, **R**: đề kháng, (-): âm tính, (+): dương tính nhưng không xác định chủng



1. Điều trị Enterobacterales kháng Carbapenem

Tóm tắt hướng dẫn điều trị

Bảng Tóm tắt hướng dẫn điều trị của IDSA

Loại nhiễm trùng		Kháng sinh đầu tay	Kháng sinh thay thế
Ngoài thận	Carbapenemase: (+)/KPC	Meropenem-vaborbactam, ceftazidime-avibactam và imipenem-cilastatin-relebactam	<ul style="list-style-type: none"> Cefiderocol Tigecycline, eravacycline (trong nhiễm khuẩn ổ bụng)
	Carbapenemase: MBL (NDM, VIM, IMP)	Ceftazidime-avibactam phối hợp với aztreonam, cefiderocol	Tigecycline, eravacycline (trong nhiễm khuẩn ổ bụng)
	Carbapenemase giống OXA-48	Ceftazidime-avibactam	<ul style="list-style-type: none"> Cefiderocol Tigecycline, eravacycline (trong nhiễm khuẩn ổ bụng)

Ghi chú: NA: không xác định, **S**: nhạy cảm, **R**: đề kháng, (-): âm tính, (+): dương tính nhưng không xác định chủng



1. Điều trị Enterobacterales kháng Carbapenem

Các lưu ý

- Đối với nhóm aminoglycoside: tỷ lệ CRE nhạy cảm với **amikacin** và **plazomicin** cao hơn so với các aminoglycoside khác. **Plazomicin** có thể vẫn hoạt động chống lại các chủng kháng **amikacin**.
- Đối với nhóm tetracycline: nên dùng **liều cao tigecycline**. Thận trọng khi sử dụng minocycline và **tránh sử dụng omadacycline** để điều trị nhiễm trùng CRE.
- Tần suất xảy ra kháng thuốc là **cao nhất** đối với **ceftazidime-avibactam**.
- Đối với polymyxin: **tránh sử dụng polymyxin** trong điều trị nhiễm trùng CRE, trừ colistin là một kháng sinh thay thế chống viêm bàng quang CRE.
- Liệu pháp kết hợp kháng sinh thường **không được khuyến cáo** để điều trị nhiễm trùng do CRE vì **khả năng xảy ra các tác dụng phụ cao hơn**.





2. Điều trị *Pseudomonas aeruginosa* kháng Carbapenem

- Theo CDC: DTR-*P. aeruginosa* được định nghĩa là *P. aeruginosa* biểu hiện không nhạy cảm với tất cả các thuốc sau: piperacillin-tazobactam, ceftazidime, cefepime, aztreonam, meropenem, imipenem-cilastatin, ciprofloxacin và levofloxacin.
- DTR-*P. aeruginosa* còn gọi là ***P. aeruginosa* kháng thuốc khó điều trị**



2. Điều trị *Pseudomonas aeruginosa* kháng Carbapenem

Tóm tắt hướng dẫn điều trị

Bảng Tóm tắt hướng dẫn điều trị của IDSA

Loại nhiễm trùng		Kháng sinh đầu tay	Kháng sinh thay thế
Tại thận	Viêm bàng quang	Ceftolozane-tazobactam, ceftazidime-avibactam, imipenem-cilastatin-relebactam, cefiderocol, liều đơn aminoglycoside	Colistin
	Viêm bể thận/ Nhiễm trùng đường tiết niệu có biến chứng	Ceftolozane-tazobactam, ceftazidime-avibactam, imipenem-cilastatin-relebactam, cefiderocol	Aminoglycoside 1 lần/ngày
Ngoài thận		Ceftolozane-tazobactam, ceftazidime-avibactam, hoặc imipenem-cilastatin-relebactam	<ul style="list-style-type: none"> Cefiderocol Aminoglycoside liều đơn (nhiễm trùng máu không biến chứng và kiểm soát nguồn bệnh hoàn toàn)



2. Điều trị *Pseudomonas aeruginosa* kháng Carbapenem

Các lưu ý

- ✗ Không khuyến nghị sử dụng **fosfomicin đường uống** để điều trị DTR-*P. aeruginosa* vì khả năng thất bại lâm sàng cao do **gen fosA** là gen mã hoá kháng fosfomicin ở *P. aeruginosa*.
- ✗ **Không khuyến khích** sử dụng plazomicin hơn các aminoglycoside khác.
- ✓ Hội đồng khuyến nghị luôn thu thập kết quả xét nghiệm độ nhạy cảm của kháng sinh đối với DTR-*P. aeruginosa* để định hướng cho các quyết định điều trị.
- ✓ Mặc dù cefiderocol có hoạt tính chống lại DTR- *P. aeruginosa* cao, hội đồng vẫn khuyến nghị cefiderocol là kháng sinh thay thế khi các BL/BLI không nhạy cảm, không dung nạp hoặc không có bằng chứng ngăn cản việc sử dụng BL/BLI.





2. Điều trị *Pseudomonas aeruginosa* kháng Carbapenem

Các lưu ý

- ✘ **Liệu pháp kết hợp kháng sinh thường không được khuyến cáo** trong nhiễm trùng do DTR-*P. aeruginosa* nếu vi khuẩn nhạy cảm với các kháng sinh đầu tay. Việc sử dụng kháng sinh thứ 2 làm **tăng khả năng xảy ra các tác dụng phụ** do kháng sinh. Tuy nhiên:
 - ❑ Nếu các kháng sinh đầu tay không nhạy cảm với DTR-*P. aeruginosa* thì kháng sinh nhóm **aminoglycoside** (nếu nhạy cảm) có thể xem xét kết hợp với ceftolozane-tazobactam, ceftazidime-avibactam hoặc imipenem-cilastatin-relebactam, ưu tiên chọn BL/BLI có MIC tối ưu nhất.
 - ❑ Nếu các aminoglycosid không nhạy cảm với chúng, **polymyxin B** có thể xem xét kết hợp với BL/BLI. Polymyxin B được ưu tiên hơn colistin đối với các bệnh nhiễm trùng ngoài đường tiết niệu do:
 - ✓ (1) Polymyxin B có thể đạt được **nồng độ trong huyết tương** ổn định hơn colistin.
 - ✓ (2) **Nguy cơ nhiễm độc thận** ở polymyxin B thấp hơn colistin.
- ✘ **Không khuyến nghị dùng kháng sinh khí dung thường quy** để điều trị nhiễm trùng đường hô hấp do DTR-*P. aeruginosa*.





3. Điều trị *Acinetobacter baumannii* kháng carbapenem

Phương pháp chung

Điều trị nhiễm khuẩn CRAB nhẹ (nhiễm trùng đường tiết niệu, da, mô mềm, và viêm khí quản)

- Ưu tiên sử dụng liệu pháp kháng sinh đơn trị liệu bằng liều cao **ampicillin-sulbactam**.
- Các lựa chọn kháng sinh thay thế bao gồm **minocycline**, **tigecycline**, **polymyxin B (colistin trị viêm bàng quang)**, **cefiderocol**.

Điều trị nhiễm khuẩn CRAB từ trung bình đến nặng

- Sử dụng liệu pháp phối hợp ít nhất hai kháng sinh (nếu có hoạt tính in vitro).
Liều cao ampicillin-sulbactam được đề xuất là một thành phần của liệu pháp phối hợp.
Các kháng sinh bổ sung sử dụng cùng ampicillin-sulbactam liều cao bao gồm: minocycline, tigecycline, meropenem truyền kéo dài hoặc polymyxin B (do chúng giảm nguy cơ độc tính với nhiều thuốc beta-lactam).



3. Điều trị *Acinetobacter baumannii* kháng carbapenem

Vai trò của liệu pháp phối hợp kháng sinh



Liệu pháp phối hợp ít nhất 2 kháng sinh được đề xuất để điều trị **nhễm CRAB từ trung bình đến nặng** (ngay cả khi chỉ một kháng sinh thể hiện hoạt động), ít nhất là cho đến khi quan sát thấy cải thiện lâm sàng.

Sau khi đã cải thiện lâm sàng hoặc trường hợp cần thời gian điều trị kéo dài, có thể xem xét xuống thang kháng sinh.



3. Điều trị *Acinetobacter baumannii* kháng carbapenem

Vai trò của liệu pháp phối hợp kháng sinh



7 thử nghiệm RCT đã được thực hiện để điều tra vai trò của liệu pháp phối hợp đối với nhiễm CRAB và **chỉ 1/7** thử nghiệm cho thấy hiệu quả của liệu pháp này.

Tuy vậy, nó vẫn được đề xuất đối với nhiễm trùng CRAB từ trung bình đến nặng vì:

- (1) **thiếu dữ liệu lâm sàng** ủng hộ điều trị nhiễm CRAB bằng **kháng sinh đơn lẻ**;
- (2) **sự chậm trễ trong việc bắt đầu điều trị có thể ảnh hưởng xấu đến bệnh nhân** vì điều trị bằng kháng sinh theo kinh nghiệm thường không có tác dụng chống lại CRAB;
- (3) bệnh nhân nhiễm CRAB thường liên quan đến các bệnh mãn tính nghiêm trọng, hệ miễn dịch có khả năng bị suy giảm nên sử dụng liệu pháp phối hợp từ ban đầu để có thể **đẩy nhanh quá trình hồi phục**;
- (4) các loại kháng sinh có tác dụng với CRAB có nguy cơ **phát triển nhanh khả năng kháng thuốc khi dùng đơn trị**.





3. Điều trị *Acinetobacter baumannii* kháng carbapenem


Vai trò của
ampicillin-sulbactam

Đối với các chủng CRAB nhạy cảm với ampicillin-sulbactam


Điều trị nhiễm
khuẩn CRAB
nhẹ

-  Đơn trị liệu bằng ampicillin-sulbactam liều cao được ưu tiên.
-  Đơn trị liệu bằng ampicillin-sulbactam liều tiêu chuẩn sử dụng cho bệnh nhân nhiễm CRAB nhẹ nếu bệnh nhân kém dung nạp hoặc nguy cơ gặp độc tính khi sử dụng liều cao.

Điều trị nhiễm khuẩn
CRAB từ trung bình
đến nặng

-  Ampicillin-sulbactam liều cao được đề xuất là thành phần của liệu pháp phối hợp.

Đối với các chủng CRAB kém nhạy cảm với ampicillin-sulbactam

-  **Ampicillin-sulbactam** vẫn là lựa chọn điều trị ưu tiên.
Bổ sung thêm một loại kháng sinh thứ 2 phối hợp điều trị.

3. Điều trị *Acinetobacter baumannii* kháng carbapenem

Vai trò của ampicillin-sulbactam



Kết quả một RCT trên 28 bệnh nhân viêm phổi so sánh giữa hai liệu pháp đơn trị ampicillin-sulbactam và colistin cho thấy:

- **Không có sự khác biệt nào về tỷ lệ tử vong hoặc thất bại lâm sàng** trong 28 ngày giữa 2 nhóm.
- **Độc tính trên thận của ampicillin-sulbactam thấp hơn rõ rệt** khi so sánh với liệu pháp sử dụng polymyxin (colistin).

Table 2 Clinical and bacteriologic outcome, mortality rates and adverse events in both study groups

	COL group, n = 15 (%)	Amp/Sulb group, n = 13 (%)	p-Value
<i>Clinical</i>			
Success	9 (60)	9 (61.5)	
Improvement	2 (13.3)	1 (7.6)	NS
Failure	4 (26.6)	3 (23)	
<i>Bacteriological</i>			
Success	10 (66.6)	8 (61.5)	
a: Eradication	7 (46.6)	6 (46.1)	
b: Suppression	3 (20)	2 (15.3)	NS
Failure	5 (33.3)	5 (38.4)	
<i>Mortality</i>			
14 Days	3 (20)	2 (15.3)	NS
28 Days	5 (33.3)	3 (30.0)	NS
<i>Adverse effects</i>			
Nephrotoxicity	5 (33)	2 (15.3)	NS
Other	1 (6.6)	2 (15.3)	NS

3. Điều trị *Acinetobacter baumannii* kháng carbapenem

Vai trò của ampicillin-sulbactam



Một tổng quan hệ thống và phân tích gộp mạng công bố năm 2021 bao gồm 18 nghiên cứu và 1.835 bệnh nhân cho thấy **liều cao ampicillin-sulbactam (≥ 18 g/ngày) kết hợp với kháng sinh thứ 2** là liệu pháp hiệu quả nhất để điều trị nhiễm khuẩn CRAB trên những bệnh nhân nặng.

Table 3A

RR and 95% CI for clinical improvement, clinical cure and microbiological eradication.

(A) Clinical improvement	sul+oth ⊕								
	2.33 (0.70,7.77)	col+rif							
	2.77 (0.95,8.11)	1.19 (0.57,2.48)	col+ffm						
	2.92 (1.06,8.07)	1.25 (0.64,2.45)	1.05 (0.71,1.56)	col+sul					
	2.99 (1.08,8.24)	1.28 (0.67,2.45)	1.08 (0.76,1.53)	1.02 (0.86,1.22)	col				
	3.06 (1.13,8.29)	1.31 (0.67,2.57)	1.10 (0.74,1.63)	1.04 (0.87,1.26)	1.02 (0.85,1.23)	col+oth ⊕			
B) Clinical cure	3.12 (1.14,8.60)	1.34 (0.69,2.60)	1.13 (0.77,1.64)	1.07 (0.92,1.24)	1.05 (0.90,1.21)	1.02 (0.86,1.21)	col+cbp		
	3.37 (1.15,9.85)	1.44 (0.68,3.06)	1.21 (0.72,2.04)	1.15 (0.78,1.70)	1.13 (0.77,1.66)	1.10 (0.74,1.64)	1.08 (0.76,1.54)	sul+cbp	
	sul+oth ⊕								
	2.19 (0.76,6.34)	col+cbp							
	2.30 (0.79,6.66)	1.05 (0.77,1.43)	col+sul						
	2.95 (1.03,8.40)	1.34 (0.92,1.95)	1.28 (0.90,1.83)	col					
(D) All-cause mortality	3.06 (1.13,8.29)	1.39 (0.97,2.01)	1.33 (0.92,1.93)	1.04 (0.75,1.43)	col+oth ⊕				
	0.59 (0.20,1.76)	col+ffm							
	0.52 (0.19,1.40)	0.87 (0.42,1.78)	col+rif						
	0.51 (0.22,1.19)	0.86 (0.44,1.68)	0.98 (0.59,1.65)	col+oth ⊕					
	0.51 (0.20,1.30)	0.85 (0.44,1.67)	0.98 (0.58,1.65)	1.00 (0.66,1.50)	col+sul				
	0.51 (0.15,1.76)	0.85 (0.30,2.45)	0.98 (0.38,2.57)	1.00 (0.40,2.48)	1.00 (0.41,2.43)	sul+cbp			
(;E) Nephrotoxicity	0.48 (0.20,1.20)	0.81 (0.45,1.47)	0.94 (0.62,1.40)	0.95 (0.69,1.31)	0.95 (0.69,1.32)	0.95 (0.40,2.28)	col		
	0.48 (0.19,1.21)	0.80 (0.42,1.55)	0.92 (0.56,1.51)	0.94 (0.64,1.38)	0.94 (0.68,1.30)	0.94 (0.41,2.14)	0.99 (0.74,1.31)	col+cbp	
	sul+oth ⊕								
	0.83 (0.04,16.44)	sul+cbp							
	0.29 (0.04,2.24)	0.35 (0.04,3.22)	col+sul						
	0.29 (0.04,2.20)	0.35 (0.04,3.11)	0.99 (0.70,1.40)	col+cbp					
(E) Nephrotoxicity	0.24 (0.03,1.87)	0.29 (0.03,2.87)	0.83 (0.42,1.66)	0.84 (0.43,1.62)	col+ffm				
	0.22 (0.03,1.62)	0.26 (0.03,2.49)	0.74 (0.41,1.34)	0.75 (0.43,1.30)	0.89 (0.62,1.28)	col			
	0.15 (0.02,1.08)	0.18 (0.02,1.78)	0.53 (0.29,0.97)	0.53 (0.30,0.95)	0.63 (0.34,1.17)	0.71 (0.43,1.17)	col+oth ⊕		



3. Điều trị *Acinetobacter baumannii* kháng carbapenem

Vai trò của polymixin

Điều trị nhiễm khuẩn CRAB nhẹ



Có thể cân nhắc liệu pháp đơn trị liệu polymyxin B. Trong nhiễm trùng đường tiết niệu do CRAB thì colistin được đề xuất hơn là polymyxin B (colistin có thể chuyển thành dạng hoạt động trong đường tiết niệu).

Điều trị nhiễm khuẩn CRAB từ trung bình đến nặng



Polymyxin chủ yếu được dùng trong liệu pháp kết hợp vì:

- **Nồng độ polymyxin huyết thanh** thất thường và có thể **không đủ hoạt tính diệt khuẩn hiệu quả**.
- Liều lượng điều trị nhiễm trùng toàn thân rất gần ngưỡng gây độc cho thận (2 mcg/mL) khiến **cửa sổ điều trị rất hẹp**.
- **Polymyxin tiêm tĩnh mạch hoạt động không tối ưu** trong dịch lót biểu mô phổi nên **tiêu diệt vi khuẩn trong phổi không hiệu quả**.
- Một số thất bại lâm sàng và kháng thuốc khi **dùng đơn trị polymyxin đã được báo cáo**.

3. Điều trị *Acinetobacter baumannii* kháng carbapenem

Vai trò của dẫn chất tetracycline

Điều trị nhiễm khuẩn CRAB nhẹ



Có thể cân nhắc sử dụng dẫn chất tetracycline đơn trị.

Điều trị nhiễm khuẩn CRAB từ trung bình đến nặng



Sử dụng dẫn chất tetracycline như một thành phần của **liệu pháp kết hợp**.

- ✓ **Minocycline được ưu tiên** vì nhiều kinh nghiệm trên lâm sàng và sẵn có dữ liệu về độ nhạy cảm. Minocycline có hoạt tính chống lại khoảng **60-80%** các chủng CRAB phân lập. **Minocycline liều cao** (liều nạp 700 mg sau đó là 350 mg mỗi 12 giờ) có thể hiệu quả hơn liều minocycline tiêu chuẩn.
- ✓ **Tigecycline liều cao** là một lựa chọn thay thế trong trường hợp không có minocycline hay bệnh nhân mẫn cảm với minocycline.
- ✗ Eravacycline **không được đề xuất** để điều trị nhiễm CRAB cho đến khi có thêm dữ liệu lâm sàng. Omadacycline không được sử dụng để điều trị nhiễm trùng CRAB.



3. Điều trị *Acinetobacter baumannii* kháng carbapenem

Vai trò của meropenem truyền kéo dài



Không sử dụng đơn trị meropenem truyền kéo dài. Nên sử dụng như một thành phần của liệu pháp phối hợp để điều trị nhiễm CRAB từ trung bình đến nặng.

- Liệu pháp kết hợp bộ ba bao gồm: (1) meropenem, ampicillin-sulbactam và minocycline, (2) meropenem, ampicillin-sulbactam và polymyxin B có tác dụng hiệu quả tiêu diệt CRAB.

✘ Liệu pháp kết hợp **meropenem với polymyxin hay colistin mà không có tác nhân thứ ba không được khuyến cáo** để điều trị nhiễm CRAB, do thiếu bằng chứng về hiệu quả trong thử nghiệm lâm sàng.

✔ **Imipenem-cilastatin** có thể được sử dụng thay thế cho meropenem. Tuy nhiên cả ampicillin-sulbactam và meropenem (hoặc imipenem-cilastatin) đều được sử dụng ở liều cao, nên có khả năng **gây độc beta-lactam**, đặc biệt về thần kinh, nên cần theo dõi chặt chẽ.



3. Điều trị *Acinetobacter baumannii* kháng carbapenem

Vai trò của cefiderocol



Cefiderocol chỉ nên được giới hạn sử dụng trong điều trị **niễm khuẩn CRAB kháng trị hoặc không dung nạp với các kháng sinh khác**. Nếu sử dụng cefiderocol để điều trị nhiễm khuẩn CRAB, hội đồng đề xuất phối hợp các với kháng sinh khác.

- Các nghiên cứu giám sát quốc tế chỉ ra rằng khoảng **95%** chủng CRAB nhạy cảm với cefiderocol với MIC ≤ 4 mcg/mL.
- Tuy nhiên, điều đáng tiếc là trong nghiên cứu gần đây, cefiderocol lại cho thấy làm **tăng tỷ lệ tử vong do mọi nguyên nhân**^(*). Vì vậy, việc khuyến cáo chỉ định cefiderocol tại những quốc gia có sẵn kháng sinh này cũng được giữ ở một mức độ dè dặt so với các chế độ điều trị khác, đặc biệt ở những bệnh nhân nặng.

Liu J, Shu Y, Zhu F, Feng B, Zhang Z, Liu L, Wang G. Comparative efficacy and safety of combination therapy with high-dose sulbactam or colistin with additional antibacterial agents for multiple drug-resistant and extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* infections: A systematic review and network meta-analysis. J Glob Antimicrob Resist. 2021 Mar;24:136-147. doi: 10.1016/j.jgar.2020.08.021.

(*) Bassetti M, Echols R, Matsunaga Y, et al. Efficacy and safety of cefiderocol or best available therapy for the treatment of serious infections caused by carbapenem-resistant Gram-negative bacteria (CREDIBLE-CR): a randomised, open-label, multicentre, pathogen-focused, descriptive, phase 3 trial. Lancet Infect Dis 2021; 21(2): 226-40.

3. Điều trị *Acinetobacter baumannii* kháng carbapenem

Vai trò của rifamycin

- ✘ Mặc dù dữ liệu chỉ ra rằng rifabutin có hoạt tính mạnh chống lại *A. baumannii* trong cả mô hình in vitro và động vật, tuy vậy việc sử dụng rifabutin như một thành phần của liệu pháp CRAB **không được khuyến cáo**, do thiếu hiệu quả trong các thử nghiệm lâm sàng và do các độc tính, tương tác thuốc liên quan đến rifamycin.

Vai trò của kháng sinh khí dung

- ✘ **Không đề xuất bổ sung thuốc kháng sinh khí dung** để điều trị nhiễm trùng đường hô hấp do CRAB gây ra.



IV. Một số hướng dẫn và nghiên cứu khác

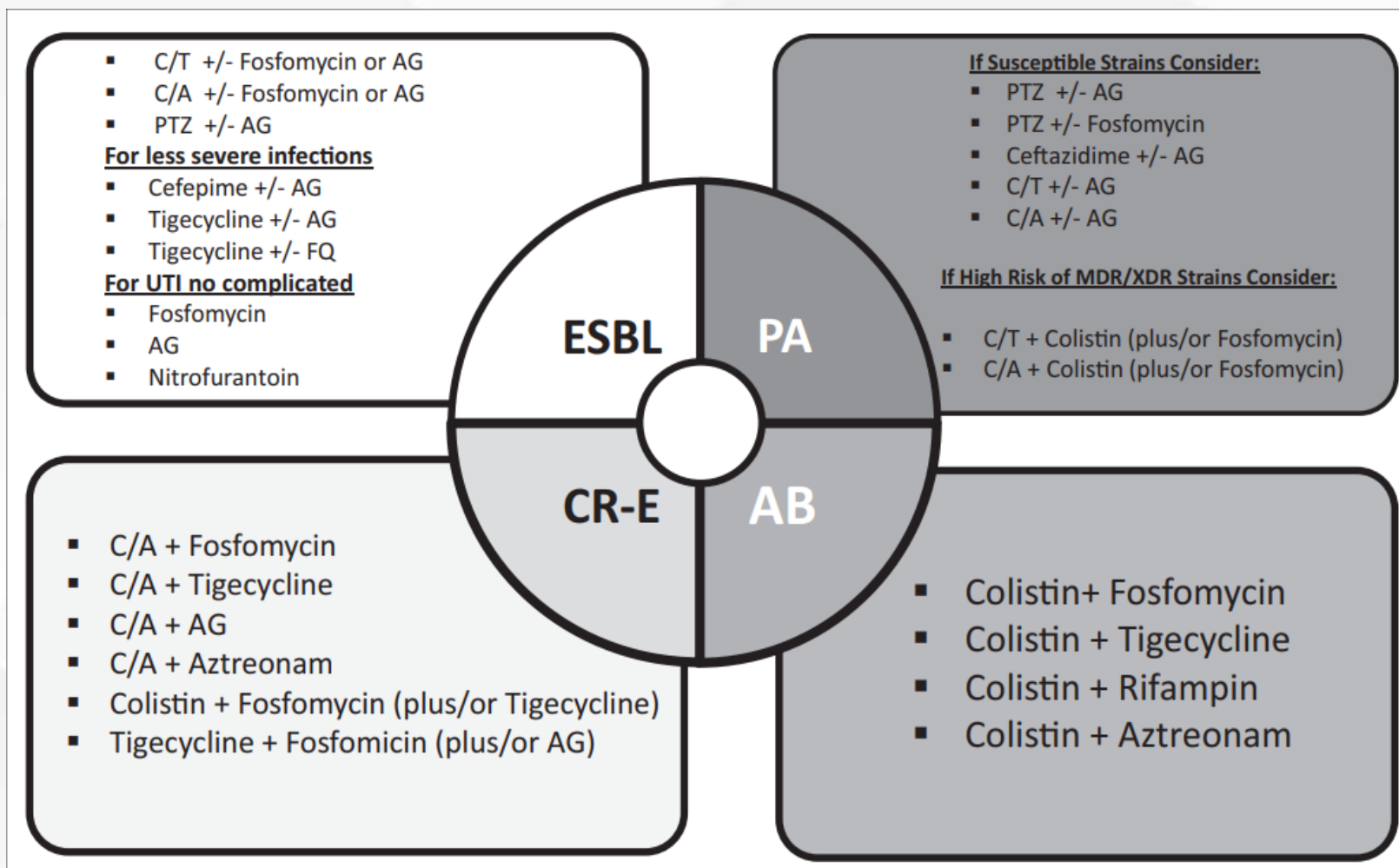
IV MỘT SỐ HƯỚNG DẪN VÀ NGHIÊN CỨU KHÁC



1. Chiến lược điều trị không dùng carbapenem

Chú thích:

- ESBL: Beta-lactamase phổ rộng
- PA: *P. aeruginosa*
- AB: *A. baumannii*
- CR-E: Enterobacteriaceae kháng carbapenems
- AG: aminoglycoside
- C/A: ceftazidime/avibactam
- C/T: ceftolozane/tazobactam
- FQ: fluoroquinolones



2. Hướng dẫn của Hội Hồi sức cấp cứu và chống độc Việt Nam (2020)



HƯỚNG DẪN CHUNG SỬ DỤNG KHÁNG SINH

(Ban hành trên Website của Hội Hồi sức Cấp Cứu và Chống Độc
và trên Ứng dụng Điện thoại thông minh)

Đối với những bệnh nhân có nguy cơ cao nhiễm các vi khuẩn đa kháng và siêu đa kháng, gồm:

- Những bệnh nhân nằm viện trên 5 ngày và/hoặc có các thủ thuật xâm lấn nhiều (đại phẫu, chấn thương/vết thương phức tạp, nhiễm khuẩn kéo dài)
- Điều trị nhiều kháng sinh, kháng sinh phổ rộng gần đây.

2. Hướng dẫn của Hội Hài sức cấp cứu và chống độc Việt Nam (2020)

<p>Nhiễm khuẩn huyết Nhiễm khuẩn hô hấp dưới Nhiễm khuẩn ổ bụng Nhiễm khuẩn tiết niệu</p>	<ul style="list-style-type: none"> ✓ Khi nghi ngờ CRE, CRAB: cân nhắc Polymyxin đơn trị hoặc kết hợp, cân nhắc phối hợp polymyxin (dạng khí dung nếu nhiễm khuẩn hô hấp dưới). ✓ Khi nghi ngờ CRPA: cân nhắc BL/BLI thế hệ mới (ceftolozane-tazobactam, ceftazidime-avibactam, Imipenem-relebactam)
<p>Nhiễm khuẩn da và mô mềm</p>	<p>Khi nghi ngờ CRE, CRAB, CRPA: cân nhắc polymyxin đơn trị hoặc kết hợp.</p>

3. Liệu pháp Carbapenem kép trong điều trị CRE

Giới thiệu

Liệu pháp carbapenem kép (DCT) được thử nghiệm với KPC trong mô hình in vitro và in vivo đầu năm 2011.

Đến 2013, DCT lần đầu tiên được thử nghiệm trên ba bệnh nhân Hy Lạp đã chứng minh tác dụng diệt khuẩn và thành công lâm sàng.



Effectiveness of a Double-Carbapenem Regimen for Infections in Humans Due to Carbapenemase-Producing Pandrug-Resistant *Klebsiella pneumoniae*

Helen Giamarellou, Lambrini Galani, Fotini Baziaka, Ilias Karaikos

6th Department of Internal Medicine, Hygeia General Hospital, Athens, Greece

Ertapenem plus doripenem or meropenem were given in three patients suffering from pandrug-resistant, KPC-2-positive *Klebsiella pneumoniae* bacteremia (2 patients) and urinary tract infection (1 patient), respectively. All responded successfully, without relapse at follow-up. The results obtained should probably be attributed to ertapenem's increased affinity for the carbapenemases hindering doripenem/meropenem degradation in the environment of the microorganism.

1. Bulik, C. C., & Nicolau, D. P. (2011). Double-carbapenem therapy for carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 55(6), 3002–3004. <https://doi.org/10.1128/AAC.01420-10>

2. Giamarellou, H., Galani, L., Baziaka, F., & Karaikos, I. (2013). Effectiveness of a Double-Carbapenem Regimen for Infections in Humans Due to Carbapenemase-Producing Pandrug-Resistant *Klebsiella pneumoniae*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 57(5), 2388–2390. doi:10.1128/aac.02399-12

3. Liệu pháp Carbapenem kép trong điều trị CRE

Tác dụng hiệp đồng của phác đồ DCT chủ yếu tập trung vào cơ chế phối hợp với **Ertapenem**.

Một số từ viết tắt:

ETP: Ertapenem

MEM: Meropenem

DOR: Doripenem

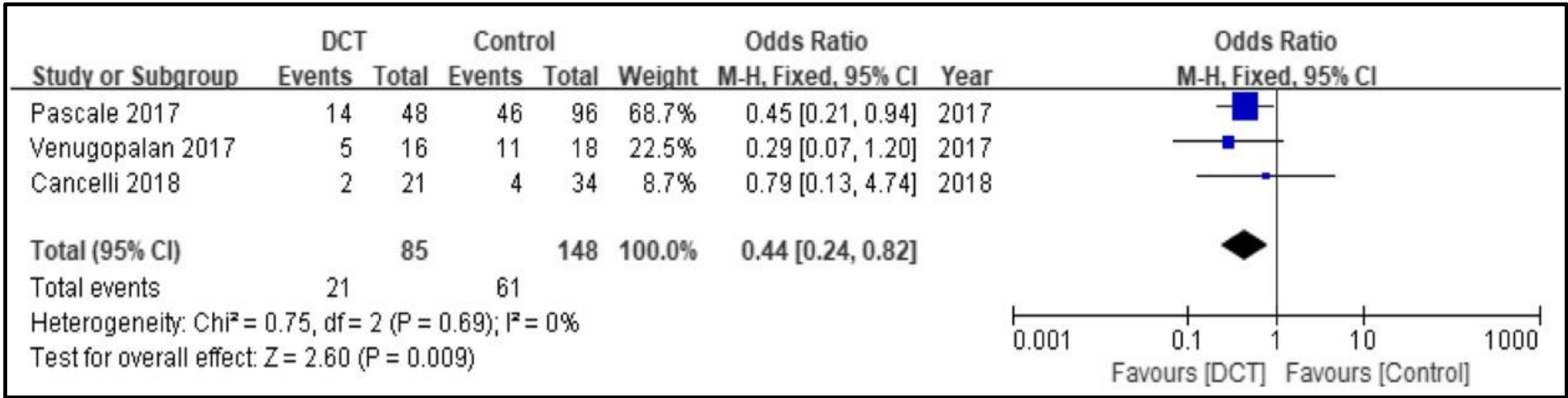
D: Nhóm điều trị double – carbapenem

C: Nhóm chứng

Table 1 Basic characteristics of cohort/case-control studies included

Author/Year	Region	Design	Infection	Organism	Sample size (D/C)	Age ^a (years) (D/C)	Antibiotics		Antimicrobial susceptibility test (μg/ml) (D/C)	Treatment duration ^a (days) (D/C)	Follow-up time (days) (D/C)	Outcomes ^b
							DCT	Control				
Pascale, 2017 [33]	Italy	retrospective study	VAP (51), HAP (23), BSI (16), SBSI (49), CVCI (18), UTI (12), IAI (19), SSTI (12), MSI (7)	CRKP	48/96	D: 55.5 ± 15 C: 61.3 ± 12	ETP 1 g q12h/2 g q24h MEM 2 g q8h (3 h infusions)	CST GEN TGC monotherapy or combined	CAB ≥1 R 48/96 CST ≤2 S 28/64 GEN ≤2 S 15/72 TGC ≤1 S 16/58	D: 17 (11.5–25.5) C: 11.5 (7.5–15.5)	90/90	①②③
Venugopalan, 2017 [34]	USA	retrospective study	BSI	CRKP	18/18	D: 72(61–83) C: 62(48–75)	ETP 1 g q24h DOR 2 g q8h (4 h infusions)	DOR + CST	ETP - DOR ^c 8 (8–32)/- CST ^c 8 (0.5–12)/ 1.25 (0.75–3.5)	D: 12 (7–14) C: 9 (7–12)	30/30	①②③
Cancelli, 2018 [35]	Italy	retrospective study	PNA (12), BSI (14), UTI (37), STI (12)	CPCRE	21/34	D: 62.28 ± 12.1 C: 61.18 ± 17	ETP 1 g/d MEM 6 g/d	CST CST + TGC/ GEN/RIF/CAB AMG AMG + CAB MEM + FLQ	ETP ^d 256 R 20/- ^e MEM ^d 256 R 20/- ^e CST R 10/6 TGC R 11/18 RIF - AMG R 8/4 FLQ R 21/31	D: 39.2 ± 29.5 C: 20.4 ± 14.1	60/60	①③

3. Liệu pháp Carbapenem kép trong điều trị CRE



Ba nghiên cứu bao gồm 233 bệnh nhân đã báo cáo tỷ lệ tử vong sau 30 - 60 ngày tái khám. So với các nhóm đối chứng, **DCT cho thấy tỷ lệ tử vong thấp hơn** ở những bệnh nhân bị nhiễm CRE (OR = 0,44, KTC 95% = 0,24 – 0,82, P = 0,009)



V. Tổng kết



TỔNG KẾT



- 1 Vi khuẩn gram âm kháng carbapenem đang là mối quan tâm hàng đầu trong thế kỉ 21, trong đó đáng lo ngại nhất là *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacterales* kháng carbapenem.
- 2 Vi khuẩn đề kháng carbapenem theo nhiều cách, trong đó, cơ chế tiết enzyme carbapenemase là quan trọng nhất.
- 3 Beta-lactamase gồm có 4 loại: A, B, C, D; trong đó loại A, B, D là những loại có ý nghĩa nhất ở trên lâm sàng.
Carbapemase loại A và D phụ thuộc serine để hoạt động, carbapenemase loại B (metallo - beta - lactamase) phụ thuộc vào ion kẽm để hoạt động.
- 4 Các thuốc nhạy cảm với các vi khuẩn gram âm kháng carbapenem đa số là các thuốc mới, hợp chất mới, chỉ có 1 vài chất cũ còn nhạy cảm với chúng.





TỔNG KẾT



- 5 Đối với **CRE** tiết carbapenemase, đối với:
 - KPC (hoặc chưa xác định được loại carbapenemase): ưu tiên meropenem-vaborbactam, ceftazidime-avibactam và imipenem-cilastatin-relebactam.
 - Metallo - beta - lactamase: ưu tiên ceftazidime-avibactam + aztreonam hoặc cefiderocol.
 - Carbapenemase giống OXA - 48: ceftazidime-avibactam.
- 6 Đối với **DTR - P. aeruginosa**: ưu tiên ceftolozane-tazobactam, ceftazidime-avibactam, imipenem-cilastatin-relebactam, cefiderocol hoặc liều đơn aminoglycoside tùy theo từng loại nhiễm trùng.
- 7 Đối với nhiễm trùng **CRAB nhẹ**, cần ưu tiên dùng đơn trị liệu ampicillin - sulbactam liều cao
Đối với nhiễm trùng **CRAB trung bình và nặng**, ampicillin - sulbactam liều cao là một thành phần ưu tiên của liệu pháp phối hợp, thuốc thứ 2 có thể là polymyxin (colistin), tetracycline (ưu tiên minocycline rồi đến tigecycline), meropenem truyền kéo dài và cefiderocol.
- 8 Cần có thêm các chương trình quản lý kháng sinh để tối ưu hoá điều trị và giảm đề kháng thuốc.





THANK YOU
