

Vi trùng Gram âm đa kháng thuốc: cập nhật thông tin sử dụng kháng sinh

Bs Lê Nguyễn Nhật Trung
Trưởng khoa Sơ sinh
Bệnh viện Nhi đồng 2

1

GIỚI THIỆU

- Những báo cáo đầu tiên về carbapenemases— đặc biệt β -lactamases ly giải carbapenem—xuất hiện đầu 1990s (những dòng *P. aeruginosa* và *Serratia marcescens*), và sau đó là *K. pneumoniae* lần đầu vào năm 1999.
- *K. pneumoniae* carbapenemases (KPCs) sau đó ghi nhận lan rộng toàn cầu, kết hợp với tình trạng nhiễm trùng bệnh viện nặng.
- Enterobacteria kháng carbapenem gây rất nhiều lo ngại và vẫn còn những ý kiến điều trị hiệu quả có giới hạn đối với những vi trùng này.

2

GIỚI THIỆU

- Carbapenemases được cấu tạo dựa trên tính tương đồng amino acid trong hệ thống phân tử phân lớp Ambler..
- Class A, C, và D beta-lactamases cùng chia nhau serine tại vị trí hoạt động, trong khi Class B enzymes cần sự hiện diện của zinc để hoạt động (metallo-beta-lactamases).
- Classes A, B, và D giữ vai trò quan trọng nhất của các tác nhân nhiễm trùng bệnh viện.

Clin Microbiol Infect 2011; 17: 1135–1141

3

GIỚI THIỆU

- Class A carbapenemases đóng vai trò quan trọng nhất của *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC). Những enzymes này hiện diện trên những plasmids có thể truyền tải và tạo nên đề kháng với tất cả beta-lactams.
- KPC có thể được truyền từ *Klebsiella* đến những dòng VK khác như *E. coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Citrobacter*, *Salmonella*, *Serratia*, và *Enterobacter* spp

UpToDate, Aug 22, 2012

4

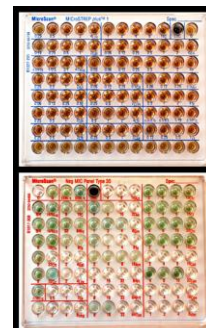
NỒNG ĐỘ ỨC CHẾ TỐI THIỂU (MIC)

- Xác định MIC có thể cần thiết trong việc chọn lựa kháng sinh điều trị nhiễm trùng.
- Hầu hết *K. pneumoniae* và *E. coli* không tiết men carbapenemases có MICs với imipenem and meropenem ≤ 0.5 mcg/ mL.

Clin Microbiol Infect 2011; 17: 1135-1141

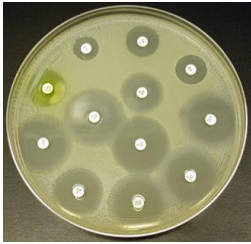
5

Test nhạy cảm KS Microdilution



6

Test khuếch tán trên đĩa của Kirby-Bauer: xác định vùng R, I hoặc S, dựa trên bảng mẫu của CLSI



7

Thay đổi về tính nhạy cảm của CPKP với Carbapenems

- MICs của Carbapenem với CPKP phân lập được có thể thay đổi trong một giới hạn rộng 0.12 đến >256 mg/L.
- Sự thay đổi này phụ thuộc 2 yếu tố chính: *địa dư* nơi VT được phân lập và *loại carbapenemase* được tạo ra.
- Sự phân bố rộng của NT tạo bởi CPGNs bao gồm NTH BV liên quan catheter, viêm phổi, BN thở máy, NT hậu phẫu, viêm phúc mạc, viêm cơ tim

Clin Microbiol Infect 2011; 17: 1135-1141

8

Thay đổi về tính nhạy cảm của CPKP với Carbapenems

- Theo dõi và đánh giá sự thay đổi MIC của VK tạo carbapenemase, được động học (PK)/ dược lực học (PD), và những dữ liệu LS có giới hạn, 2 hiệp hội EUCAST (Châu Âu) và CLSI (Mỹ) đưa ra breakpoints nhạy cảm cho carbapenems.
- Cả hai hiệp hội cho rằng, đưa ra breakpoints được cập nhật lại sẽ cải thiện khả năng của các Labo vi sinh trong việc phát hiện các VK tạo carbapenemase bằng những test nhạy cảm thường quy mà không cần các test xác định khác.

Clin Microbiol Infect 2011; 17: 1135-1141

9

Breakpoint values cho carbapenems theo US (CLSI) và Châu Âu (EUCAST) guidelines, Được cập nhật, June 2010 (MIC values,mg/L)

Clin Microbiol Infect 2012; 18: 432-438

	CLSI		EUCAST	
	S (≤)	R (≥)	S (≤)	R (>)
Imipenem	1	4	2	8
Meropenem	1	4	2	8
Ertapenem	0.5	2	0.5	1
Doripenem	1	4	2	8

10

Giới hạn MICs của một số carbapenems với một số Enterobacteriaceae

Clin Microbiol Infect 2012; 18: 432-438

	MIC (mg/L)		
	Imipenem	Meropenem	Ertapenem
KPC	0.5 to >32	0.5 to >32	0.5 to >32
IMP/VIM/NDM	0.5 to >32	0.5 to >64	0.38 to >32
OXA-48/OXA-181	0.25 to 64	0.38 to 64	0.38 to >32

11

Một số kinh nghiệm lâm sàng tại nơi lưu hành dịch cao

- Dữ liệu từ 9 NC, thời gian 2004-2011 tại những BV Hi Lạp với 234 BN, đánh giá hiệu quả của điều trị KS và khả năng nhạy cảm của CPKP với KS chỉ định.
- 132 VK tạo VIM-type MBL và 102 KPC (+).
- 215 BN NTH (tiên phát, thứ phát, or liên quan đến catheter), 14 viêm phổi, 5 BN với NT khác.

Clin Microbiol Infect 2012; 18: 439-448

12

Hiệu quả kháng sinh điều trị CPKP

Clin Microbiol Infect 2012; 18: 439–448

Antibiotic regimen	No. of patients (%)	Outcome success (%)	Failure (%)
Monotherapy			
Colistin	64 (24.2)	35 (54.7)	29 (45.3)
Tigecycline	8 (4.7)	5 (62.5)	3 (37.5)
Aminoglycoside	16 (6.8)	12 (75.0)	4 (25.0)
Carbapenem	23 (9.8)	18 (78.3)	5 (21.7)
Total	111 (47.5)	70 (63.1)	41 (36.9)
Combination therapy			
Two or more active drugs (carbapenem not included)	52 (22.2)	38 (73.1)	14 (26.9)
Two or more active drugs (carbapenem included)	30 (12.8)	28 (93.3)	2 (6.7)
Total	82 (35.0)	66 (80.5)	16 (19.5)
'Inappropriate' therapy	41 (17.5)	23 (56.1)	18 (43.9)
Total	234 (100)	159 (67.9)	75 (32.1)

NGHIÊN CỨU DƯỢC ĐỘNG HỌC (PK) VÀ DƯỢC LỰC HỌC (PD)

- Carbapenems trên thực nghiệm, cho thấy khả năng diệt khuẩn theo thời gian khi có 40 đến 50% nồng độ tự do của thuốc vẫn còn > MIC giữa các liều chỉ định
- Khi đạt được mục tiêu này, có khả năng diệt khuẩn Gr (-) kháng thuốc với MIC đến 16mg/l
- Dùng liều cao và kéo dài thời gian truyền thuốc carbapenems với NT CPKP, cũng như *Pseudomonas aeruginosa* để đạt được sự tác động của thuốc 75% T > MIC

Clin Microbiol Infect 2011; 17: 1135–1141

14

NGHIÊN CỨU PK VÀ PD

Clin Microbiol Infect 2011; 17: 1135–1141

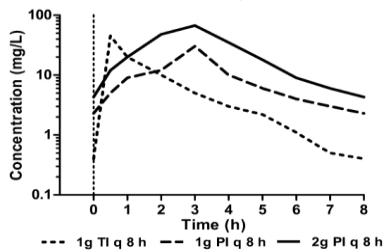


FIG. 1. Simulated concentration–time profiles of three different dosing regimens of meropenem. TI, traditional 30-min infusion; PI, prolonged 3-h infusion. Adapted from [35,45,47].

15

NGHIÊN CỨU PK VÀ PD

Clin Microbiol Infect 2011; 17: 1135–1141

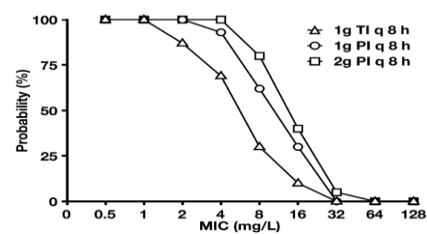


FIG. 2. Simulated target attainment probabilities for 50% time above the MIC (50% T > MIC) of three different regimens of meropenem. TI, traditional 30-min infusion; PI, prolonged 3-h infusion. Adapted from [36].

16

NHỮNG LƯU Ý

- Nên cân nhắc đến sự an toàn và ổn định của thuốc được chỉ định
- Imipenem không thể thực hiện theo liệu trình này
- Sự ổn định của thuốc sẽ thấp hơn ở nhiệt độ phòng, và sự dung nạp thuốc cũng thấp hơn với liều cao (Meropenem không ổn định ở T° phòng từ 1 -2 giờ tùy dung môi pha - *Pediatric Dosage Handbook – AphA Ed.17, 2010*)
- Đa số bệnh nhân NT với CPKP luôn ở tình trạng nặng và chức năng thận thay đổi.

Clin Microbiol Infect 2011; 17: 1135–1141

17

Thực tế điều trị liều cao và kéo dài thời gian truyền thuốc

- Về lý thuyết, liệu trình này sẽ diệt khuẩn với VT có MICs đến 16 µg/ml, bao gồm CPKP
- Tuy nhiên liệu trình này thất bại để duy trì kháng khuẩn trong 9 trên 11 nghiên cứu lâm sàng đối với CPKP.
- Các tác giả cho rằng khả năng có cơ chế đề kháng kết hợp: sản phẩm ESBLs & AmpC có thể kết hợp nhau tạo khả năng kháng thuốc của CPKPs

Pharmacotherapy 2012;32(5):399–407

18

Đánh giá hiệu quả trên người, liệu trình Meropenem liều cao, truyền kéo dài trong điều trị CPKP và *Pseudomonas aeruginosa*

- 11 nghiên cứu CPKP, và 6 nghiên cứu *Pseudomonas aeruginosa*
- Khảo sát Meropenem MIC, thời gian nồng độ tự do của thuốc trên MIC (*fT_{MIC} exposure*), và đạt được sự duy trì nồng độ thuốc đối với CPKP và *pseudomonas aeruginosa*.

ANTIMICROBIAL AGENTS & CHEMOTHERAPY, Feb. 2010, p.804-810

19

Isolate	Organism	MIC (µg/ml)	Targeted <i>fT</i> >MIC (%)	Achieved <i>fT</i> >MIC for each dosing interval (%)		
				0-8 h	8-16 h	16-24 h
377	<i>K. pneumoniae</i>	2	100	100	100	100
328A	<i>K. pneumoniae</i>	8	69	69	72	78
351	<i>K. pneumoniae</i>	8	69	69	62	50
354	<i>K. pneumoniae</i>	8	69	68	56	3
353	<i>K. pneumoniae</i>	16	47	38	59	0
357	<i>K. pneumoniae</i>	16	47	12	0	0
360	<i>K. pneumoniae</i>	16	47	0	0	0
334	<i>K. pneumoniae</i>	32	16	0	0	0
368	<i>K. pneumoniae</i>	32	16	0	0	0
375	<i>K. pneumoniae</i>	32	16	0	0	0
361	<i>K. pneumoniae</i>	64	0	0	0	0
1030	<i>P. aeruginosa</i>	8	69	75	78	78
1038	<i>P. aeruginosa</i>	8	69	94	100	82
1177	<i>P. aeruginosa</i>	8	69	75	78	78
762	<i>P. aeruginosa</i>	16	47	50	63	56
896	<i>P. aeruginosa</i>	16	47	50	63	56
988	<i>P. aeruginosa</i>	16	47	47	50	38

VI TRÙNG GR (-) KHÁNG THUỐC TẠI BV NHI ĐỒNG 2

- *Acinetobacter* spp
- *Klebsiella* pneu.
- *Pseudomonas* Aeruginosa
- *Burkholderia cepacia*

Ngọc Anh, kết quả cấy vi sinh và kháng sinh đồ tại BV Nhi đồng 2, 1/1/2012 đến 1/10/2012

21

<i>Acinetobacter</i> spp							
Kháng sinh	n	nR	nl	nS	%R	%I	%S
Amikacin	195	60	34	101	30.76%	17.43%	51.79%
Piperacilin+Tazo	190	171	7	12	90.00%	3.68%	6.31%
Ticarclilin/A.Clavu	195	177	5	13	90.76%	2.56%	6.66%
Cefotaxime	190	181	9	0	95.26%	4.73%	0.00%
Cefepime	194	178	1	15	91.75%	0.51%	7.73%
Ciprofloxacin	193	152	3	38	78.75%	1.55%	19.68%
Imipenem	195	166	1	28	85.12%	0.51%	14.35%
Ceftazidime	193	161	6	26	83.41%	3.10%	13.47%
Gentamicin	193	134	20	39	69.43%	10.36%	20.20%
Levofloxacin	189	150	0	39	79.36%	0.00%	20.63%
Cefoperazone/sul	192	159	13	20	82.81%	6.77%	10.41%
Amp(i/sulbactam)	194	165	8	21	85.05%	4.12%	10.82%
Meropenem	195	167	0	28	85.64%	0.00%	14.35%
Trimetho. (sul)	191	172	0	19	90.05%	0.00%	9.94%
Fosfomycine	66	60	5	1	90.90%	7.57%	1.51%

Burkholderia cepacia

Kháng sinh	n	nR	nl	nS	%R	%I	%S
Amikacin	124	78	17	29	62.90%	13.70%	23.38%
Piperacilin+Tazo	307	7	3	297	2.28%	0.97%	96.74%
Ticarclilin/A.Clavu	274	259	4	11	94.52%	1.45%	4.01%
Cefotaxime	116	60	34	22	51.72%	29.31%	18.96%
Ceftriaxone	106	21	32	53	19.81%	30.18%	50.00%
Ciprofloxacin	316	2	3	311	0.63%	0.94%	98.41%
Imipenem	122	47	3	72	38.52%	2.45%	59.01%
Ceftazidime	313	13	0	300	4.15%	0.00%	95.84%
Chloramphenicol	271	10	1	260	3.69%	0.36%	95.94%
Gentamicin	124	108	7	9	87.09%	5.64%	7.25%
Levofloxacin	273	2	1	270	0.73%	0.36%	98.90%
Cefoperazone/sul	118	15	22	81	12.71%	18.64%	68.64%
Meropenem	313	13	8	292	4.15%	2.55%	93.29%
Trimetho. (sul)	312	3	1	308	0.96%	0.32%	98.71%
Fosfomycine	106	105	0	1	99.05%	0.00%	0.94%

Pseudomonas aeruginosa

Kháng sinh	n	nR	nl	nS	%R	%I	%S
Amikacin	271	21	21	229	7.74%	7.74%	84.50%
Piperacilin+Tazo	250	141	7	102	56.40%	2.80%	40.80%
Ticarclilin/A.Clavu	253	200	2	51	79.05%	0.79%	20.15%
Cefepime	270	125	39	106	46.29%	14.44%	39.25%
Ciprofloxacin	274	164	6	104	59.85%	2.18%	37.95%
Imipenem	274	206	0	68	75.18%	0.00%	24.81%
Ceftazidime	274	62	16	196	22.62%	5.83%	71.53%
Gentamicin	272	170	5	97	62.50%	1.83%	35.66%
Levofloxacin	267	163	6	98	61.04%	2.24%	36.70%
Cefoperazone/sul	265	121	74	70	45.66%	27.92%	26.41%
Meropenem	272	197	4	71	72.42%	1.47%	26.10%
Fosfomycine	77	32	7	38	41.55%	9.09%	49.35%

Klebsiella pneumoniae							
Kháng sinh	n	nR	nl	nS	%R	%I	%S
Ampicillin	473	473	0	0	100.00%	0.00%	0.00%
Amikacin	473	32	33	408	6.76%	6.97%	86.25%
Amo/Clavu	473	282	100	91	59.61%	21.14%	19.23%
Piperacilin+Tazo	473	128	89	256	27.06%	18.81%	54.12%
Ticarcilin/A.Clavu	473	308	109	56	65.11%	23.04%	11.83%
Cefotaxime	471	401	10	60	85.13%	2.12%	12.73%
Ceftriaxone	147	104	7	36	70.74%	4.76%	24.48%
Ciprofloxacin	473	212	69	192	44.82%	14.58%	40.59%
Imipenem	473	62	30	381	13.10%	6.34%	80.54%
Ceftazidime	471	315	41	115	66.87%	8.70%	24.41%
Chloramphenicol	444	181	16	247	40.76%	3.60%	55.63%
Gentamicin	473	277	3	193	58.56%	0.63%	40.80%
Levofloxacin	447	172	2	273	38.47%	0.44%	61.07%
Cefoperazone/sul	470	101	91	278	21.48%	19.36%	59.14%
Cefoxitin	471	203	1	267	43.09%	0.21%	56.68%
Ampi(sulbactam)	472	397	25	50	84.11%	5.29%	10.59%
Meropenem	473	59	18	396	12.47%	3.80%	83.72%
Trimetho. (sul)	473	393	8	72	83.08%	1.69%	15.22%
Fosfomycine	144	5	9	130	3.47%	6.250%	90.27%

Kết luận

1. Sự đề kháng kháng sinh ngày càng lan rộng và phức tạp, trong khi thiếu những nghiên cứu kháng sinh mới hiệu quả.
2. Cần thêm những nghiên cứu thiết kế tốt đánh giá hiệu quả và cách phối hợp kháng sinh.
3. Phòng chống NK BV tốt, chiến lược kháng sinh hợp lý.
4. Cách ly tốt bệnh nhân NT BV đa kháng thuốc, tránh NT lan rộng

26

Tài liệu tham khảo

1. P. Nordmann et al, Identification and screening of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae, *Clin Microbiol Infect* 2012; 18: 432–438
2. M. Akova et al, Interventional strategies and current clinical experience with carbapenemase-producing Gram-negative bacteria, *Clin Microbiol Infect* 2012; 18: 439–448
3. G. L. Daikos and A. Markogiannakis, Carbapenemase-producing Klebsiella pneumoniae: (when) might we still consider treating with carbapenems?, *Clin Microbiol Infect* 2011; 17: 1135–1141
4. Y. Carmeli, M. Akova et al, Controlling the spread of carbapenemase-producing Gram-negatives: therapeutic approach and infection control, *Clin Microbiol Infect* 2010; 16: 102–111
5. Robert P. Rapp, Pharm.D et al, Klebsiella pneumoniae Carbapenemases in Enterobacteriaceae: History, Evolution, and Microbiology Concerns, *Pharmacotherapy* 2012;32(5):399–407
6. John Quale and Denis Spelman, Carbapenemases, *UpToDate Aug 22, 2012*
7. Jatin M Vyas, Mary Jane Ferraro, Overview of antibacterial susceptibility testing, *UpToDate Mar 15, 2012*.
8. Catharine C. Bulk, Comparison of the Activity of a Human Simulated, High-Dose, Prolonged Infusion of Meropenem against *Klebsiella pneumoniae* Producing the KPC Carbapenemase versus That against *Pseudomonas aeruginosa* in an *In Vitro* Pharmacodynamic Model, Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Feb 2010
9. Ngọc Anh, Kháng sinh đồ một số vi trùng Gr (-) kháng thuốc, 10/2012

27