

# MỨC ĐỘ NHẠY CẢM VỚI KHÁNG SINH MỚI IMIPENEM/RELEBACTAM CỦA CÁC CHỦNG *KLEBSIELLA PNEUMONIAE* VÀ *PSEUDOMONAS AERUGINOSA* KHÁNG CARBAPENEM

Phạm Hồng Nhung<sup>1,2,✉</sup>, Nguyễn Thị Vân Anh<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Trường Đại học Y Hà Nội

<sup>2</sup>Bệnh viện Bạch Mai

38 chủng *Klebsiella pneumoniae* sinh carbapenemase nhóm A và 42 chủng *Pseudomonas aeruginosa* sinh carbapenemase nhóm A hoặc đề kháng carbapenem theo cơ chế không sinh carbapenemase phân lập tại Bệnh viện Bạch Mai năm 2024 được xác định giá trị nồng độ ức chế tối thiểu (MIC) imipenem/relebactam bằng phương pháp Etest. Kết quả cho thấy mức độ nhạy cảm với imipenem/relebactam của các chủng *K. pneumoniae* là 92,1% ( $MIC_{50} = MIC_{90} = 0,5 \mu\text{g/ml}$ ), của các chủng *P. aeruginosa* là 21,4% ( $MIC_{50} = MIC_{90} > 32 \mu\text{g/ml}$ ). Imipenem/relebactam là một lựa chọn mới cho điều trị các nhiễm trùng do *K. pneumoniae* và *P. aeruginosa* kháng carbapenem nhưng nên sử dụng sau khi có kết quả kháng sinh đồ.

**Từ khóa:** *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, imipenem/relebactam.

## I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Nhiễm trùng trực khuẩn Gram âm kháng carbapenem là một trong những vấn đề sức khỏe cộng đồng lớn đáng quan ngại. Tổ chức Y tế Thế giới coi nhiễm trùng do vi khuẩn đa kháng kháng sinh là vấn đề khủng hoảng có tính chất toàn cầu.<sup>1</sup> Các ca nhiễm trùng bệnh viện do các trực khuẩn Gram âm kháng carbapenem làm gia tăng tỷ lệ tử vong, kéo dài thời gian nằm viện và tăng chi phí điều trị nên việc phát triển các thuốc kháng sinh mới hoặc các kháng sinh  $\beta$ -lactam cũ phối hợp với các chất ức chế  $\beta$ -lactamase mới có hiệu quả với các loại vi khuẩn này là một trong những vấn đề ưu tiên hàng đầu hiện nay.<sup>2-4</sup> *K. pneumoniae* và *P. aeruginosa* là hai căn nguyên thường gặp nhất. Chúng đều có khả năng phát triển đề kháng nhanh ngay trong quá trình điều trị và khả năng

lây truyền nhanh chóng trong môi trường bệnh viện.<sup>5-7</sup> *P. aeruginosa* đề kháng carbapenem bằng nhiều cơ chế khác nhau nhưng cơ chế đề kháng imipenem phổ biến nhất là bất hoạt hoặc ức chế kênh porin OprD vận chuyển kháng sinh vào trong bào tương phối hợp với biểu hiện quá mức cephalosporinase AmpC và/hoặc biểu hiện quá mức hệ thống bơm đẩy kháng sinh ra ngoài màng bào tương hoặc sinh carbapenemase thủy phân kháng sinh.<sup>5,8</sup> Cơ chế đề kháng carbapenem của *K. pneumoniae* lại chủ yếu do carbapenemase KPC, NDM, OXA-48- like hoặc phối hợp các enzyme này với nhau.<sup>9-11</sup> Imipenem/relebactam là một kháng sinh  $\beta$ -lactam cũ (imipenem) phối hợp với các chất ức chế  $\beta$ -lactamase mới (relebactam) có hoạt tính trên các chủng vi khuẩn Gram âm sinh  $\beta$ -lactamase nhóm A và nhóm C được cơ quan quản lý dược phẩm liên minh châu Âu và cơ quan quản lý thực phẩm và dược phẩm Mỹ phê duyệt sử dụng từ năm 2020 cho điều trị nhiễm trùng tiết niệu có biến chứng, nhiễm trùng ổ bụng, viêm phổi bệnh viện, viêm phổi liên quan

Tác giả liên hệ: Phạm Hồng Nhung

Trường Đại học Y Hà Nội

Email: hongnhung@hmu.edu.vn

Ngày nhận: 22/04/2024

Ngày được chấp nhận: 10/05/2024

đến thở máy ở những bệnh nhân còn ít hoặc không có lựa chọn điều trị khác.<sup>12</sup> Tuy nhiên, hiệu quả in vitro của imipenem/relebactam trên các quần thể vi khuẩn ở các khu vực khác nhau không giống nhau. Để có được dữ liệu cơ sở ban đầu về mức độ nhạy cảm với imipenem/relebactam của các chủng *P. aeruginosa* và *K. pneumoniae* kháng carbapenem do sinh carbapenemase nhóm A phân lập tại Bệnh viện Bạch Mai, giúp cho các bác sĩ lâm sàng có thể cân nhắc lựa chọn thuốc trước khi sử dụng, chúng tôi thực hiện nghiên cứu này với mục tiêu: Đánh giá mức độ nhạy cảm với imipenem/relebactam của các chủng *P. aeruginosa* và *K. pneumoniae* đề kháng carbapenem do sinh carbapenemase nhóm A phân lập tại Bệnh viện Bạch Mai năm 2024.

## II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

### 1. Đối tượng

Các chủng *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* phân lập được phân lập được từ nước tiểu, dịch tiết hô hấp, dịch ổ bụng tại Bệnh viện Bạch Mai năm 2024.

#### Tiêu chuẩn lựa chọn

Chủng *K. pneumoniae* đề kháng carbapenem có sinh carbapenemase nhóm A.

Chủng *P. aeruginosa* đề kháng carbapenem có sinh carbapenemase nhóm A hoặc không sinh carbapenemase.

#### Tiêu chuẩn loại trừ

Các chủng *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa* trùng lặp từ cùng một người bệnh, khi người bệnh có nhiều bệnh phẩm cấy.

### 2. Phương pháp

**Thiết kế nghiên cứu:** Nghiên cứu mô tả cắt ngang.

#### Cỡ mẫu và phương pháp chọn mẫu

Chọn mẫu thuận tiện, lấy toàn bộ các chủng thỏa mãn tiêu chuẩn lựa chọn và tiêu chuẩn loại trừ từ tháng 1 - 3/2024, tối thiểu 30 mẫu để đảm

bảo tính tin cậy khi phân tích mức độ nhạy cảm với kháng sinh.<sup>13</sup>

Thực tế, lấy được 38 chủng *K. pneumoniae* và 42 chủng *P. aeruginosa* vào nghiên cứu.

#### Quy trình tiến hành nghiên cứu

Các chủng *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae* được phân lập từ các loại bệnh phẩm lâm sàng được định danh bằng máy phân tích khối phổ MALDI-TOF (Bruker, Đức). Mức độ nhạy cảm của vi khuẩn với các kháng sinh và phân loại carbapenemase được thu thập từ kết quả kháng sinh đồ thực hiện trên hệ thống máy tự động BD Phoenix M50 (Mỹ), sử dụng panel kháng sinh NMIC500 theo qui trình thường quy của Khoa Vi sinh - Bệnh viện Bạch Mai. Giá trị MIC của các chủng *P. aeruginosa*, *K. pneumoniae* sinh carbapenemase nhóm A với imipenem/relebactam được thực hiện bằng phương pháp Etest (Biomerieux, Pháp). Kết quả kháng sinh đồ được phiên giải theo hướng dẫn của CLSI M100 (2024).<sup>14</sup>

#### Xử lý số liệu

Số liệu được quản lý, lưu trữ bằng phần mềm Microsoft Excel 2019.

**Thời gian nghiên cứu:** Từ tháng 1/2024 đến tháng 3/2024.

**Địa điểm nghiên cứu:** Khoa Vi sinh - Bệnh viện Bạch Mai.

### 3. Đạo đức nghiên cứu

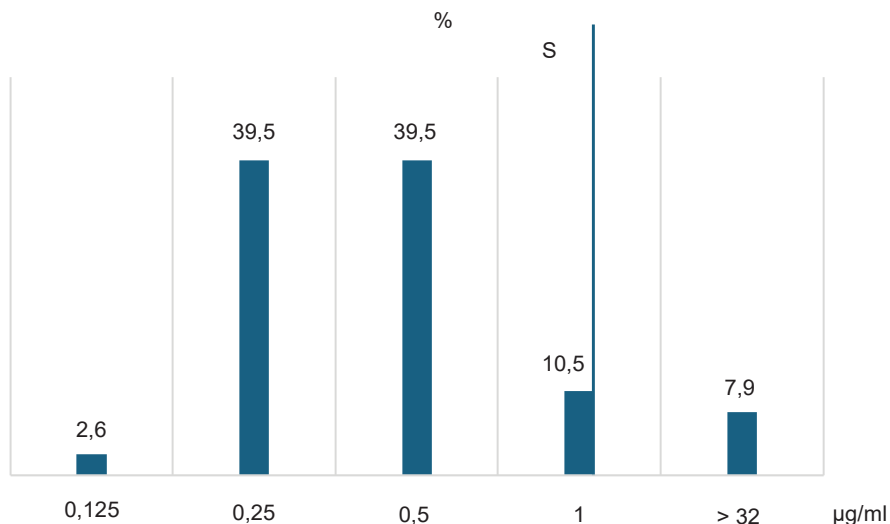
Nghiên cứu tuân thủ đầy đủ các nguyên tắc của nghiên cứu y học.

## III. KẾT QUẢ

Trong thời gian nghiên cứu, thu thập được 38 chủng *K. pneumoniae* sinh carbapenemase nhóm A trong số 213 chủng *K. pneumoniae* kháng carbapenem phân lập từ các bệnh phẩm dịch tiết đường hô hấp, dịch ổ bụng và nước tiểu. Trong đó, có 33 chủng *P. aeruginosa* sinh carbapenemase nhóm A và 9 chủng *P. aeruginosa* đề kháng carbapenem theo cơ chế

không sinh carbapenemase trong số 145 chủng *P. aeruginosa* kháng carbapenem phân lập từ

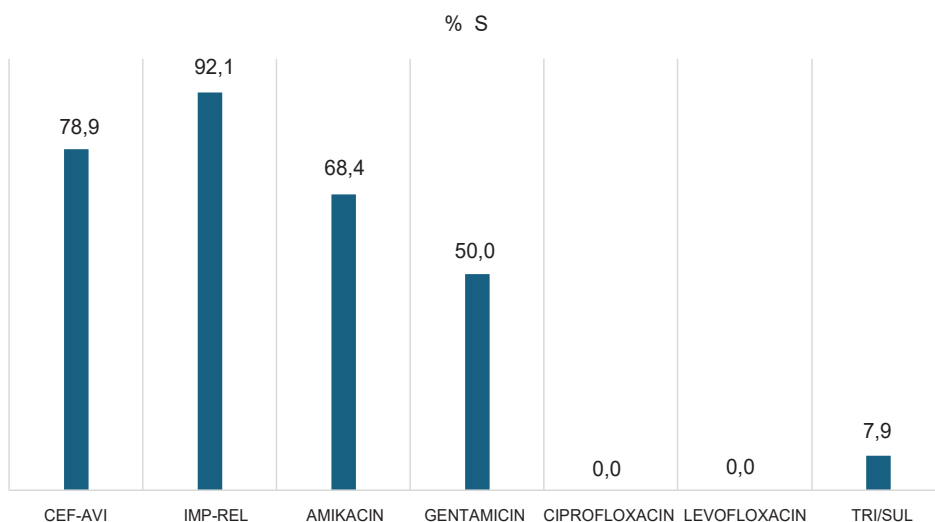
các bệnh phẩm dịch tiết đường hô hấp, dịch ổ bụng và nước tiểu.



**Biểu đồ 1. Phân bố của các chủng *K. pneumoniae* kháng carbapenem theo giá trị MIC của imipenem/relebactam (n = 38)**

Tỷ lệ nhạy cảm của các chủng *K. pneumoniae* sinh carbapenemase nhóm A với imipenem/relebactam là 92,1% (35/38 chủng). Giá trị MIC<sub>50</sub> = 0,25 µg/ml và MIC<sub>90</sub> = 1 µg/ml.

Các chủng *K. pneumoniae* đã kháng với imipenem/relebactam đều có giá trị MIC rất cao (> 32 µg/ml).

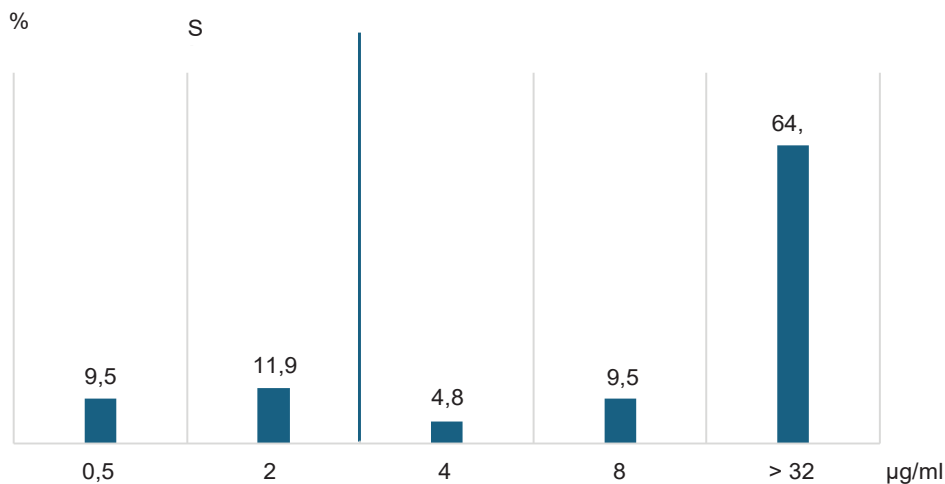


**Biểu đồ 2. Mức độ nhạy cảm của *K. pneumoniae* đề kháng carbapenem với các kháng sinh (n = 38)**

\*Cef-Avi: Ceftazidime/avibactam; Imp-Rel: Imipenem/Relebactam; Tri-Sul: Trimethoprim/Sulfamethoxazol

Các chủng *K. pneumoniae* kháng carbapenem có mức độ nhạy cảm với các kháng sinh mới imipenem/relebactam cao nhất (92,1%), với ceftazidime/avibactam là

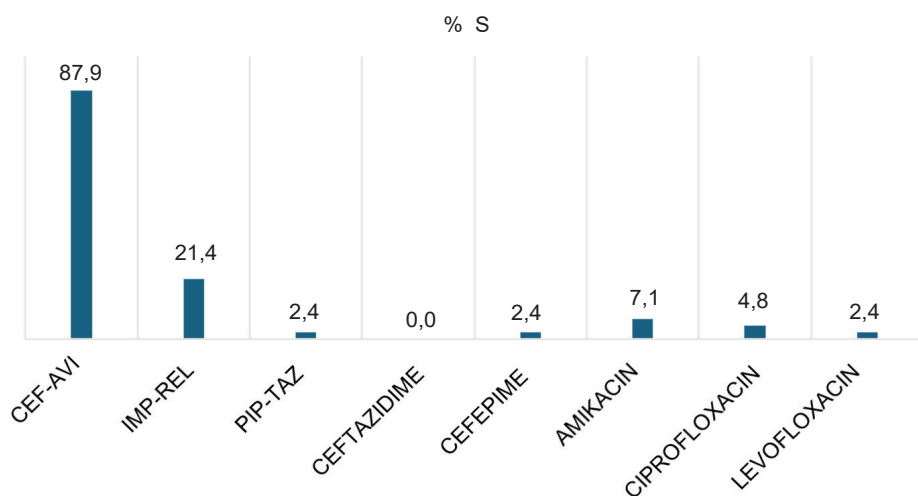
78,8%. Mức độ nhạy cảm với các kháng sinh nhóm aminoglycoside thấp hơn (50 - 68,4%) và kháng hoàn toàn với kháng sinh nhóm quinolone.



**Biểu đồ 3. Phân bố của các chủng *P. aeruginosa* kháng carbapenem theo giá trị MIC của imipenem/relebactam (n = 42)**

Tỷ lệ nhạy cảm của các chủng *P. aeruginosa* đề kháng carbapenem sinh carbapenemase nhóm A hoặc không sinh carbapenemase với imipenem/relebactam là 21,4% (9/42 chủng).

Giá trị MIC<sub>50</sub> = MIC<sub>90</sub> đều > 32 µg/ml. Các chủng *P. aeruginosa* đã kháng với imipenem/relebactam chủ yếu có giá trị MIC rất cao (> 32 µg/ml).



\*Cef-Avi: Ceftazidime/avibactam; Imp-Rel: Imipenem/Relebactam, Pip-taz: piperacillin/tazobactam

**Biểu đồ 4. Mức độ nhạy cảm của *P. aeruginosa* đề kháng carbapenem với các kháng sinh (n = 42)**

Các chủng *P. aeruginosa* kháng carbapenem có mức độ nhạy cảm với các kháng sinh mới ceftazidime/avibactam cao nhất (87,9%), với imipenem/relebactam là 21,4%. Mức độ nhạy cảm với các kháng sinh khác đều rất thấp (0 - 7,1%). Có 72,7% (24/33) các chủng *P. aeruginosa* đã kháng với imipenem/relebactam nhưng còn nhạy cảm với ceftazidime/avibactam.

#### IV. BÀN LUẬN

Sự gia tăng nhiễm trùng do các trực khuẩn Gram âm đa kháng đang trở thành mối đe dọa vấn đề sức khỏe toàn cầu và là một thách thức lớn trong điều trị. Các kháng sinh cũ sẵn có được sử dụng cho điều trị các nhiễm trùng này như colistin, fosfomycin, aminoglycoside và tigecycline cũng có những điểm đáng quan ngại như độc tính cao, hiệu quả điều trị hạn chế cũng như đã xuất hiện không ít các biến chủng đề kháng. Do vậy, tìm kiếm thuốc mới có hiệu quả trên các chủng trực khuẩn Gram âm đa kháng, đặc biệt là các chủng kháng carbapenem là vấn đề cấp thiết hiện nay. Nhóm kháng sinh  $\beta$ -lactam cũ phối hợp với chất ức chế  $\beta$ -lactamase mới hiện nay đang là những lựa chọn tiềm năng để điều trị các nhiễm trùng do trực khuẩn Gram âm kháng carbapenem. Bên cạnh ceftazidime/avibactam, ceftolozane/tazobactam đã được cấp phép sử dụng ở Việt Nam, mới đây, imipenem/relebactam cũng đã được Bộ Y tế phê duyệt sử dụng cho điều trị. Imipenem/relebactam có hoạt tính trên các chủng Enterobacterales, *P. aeruginosa* kháng carbapenem theo cơ chế sinh  $\beta$ -lactamase nhóm A và nhóm C hoặc giảm tính thấm của màng tế bào với kháng sinh do mất porin hoặc tăng hoạt hóa hệ thống bơm đẩy.<sup>4</sup> Trong nghiên cứu này, mức độ nhạy cảm của các chủng *K. pneumoniae* sinh carbapenemase nhóm A với imipenem/relebactam là 92,1%. Tỷ lệ nhạy cảm rất cao với imipenem/relebactam của các chủng *K. pneumoniae* có sinh carbapenemase

nhóm A (KPC) trong nghiên cứu của Delgado-Valverde ở Tây Ban Nha (98,5%) và trong nghiên cứu của Mashaly ở Hy Lạp (100%).<sup>15,16</sup> Nghiên cứu của chúng tôi có tỷ lệ nhạy cảm với imipenem/relebactam không cao bằng các nghiên cứu khác có thể do cỡ mẫu nghiên cứu của chúng tôi nhỏ và cũng có thể các chủng vi khuẩn không chỉ có carbapenemase nhóm A mà còn có thể sở hữu phối hợp các cơ chế khác như sinh ESBL, mất porin hay tăng hoạt động của hệ thống bơm đẩy mà chúng tôi chưa biết được đầy đủ. Các chủng *K. pneumoniae* khi có cơ chế đề kháng imipenem do mất porin phối hợp với ESBL và/hoặc AmpC chỉ còn 77,7% nhạy cảm với imipenem/relebactam.<sup>15</sup> Imipenem/relebactam (92,1%) có hoạt tính tốt hơn ceftazidime/avibactam (78,9%) là một kháng sinh cũng thuộc nhóm  $\beta$ -lactam cũ phối hợp với chất ức chế  $\beta$ -lactamase mới. Enzyme carbapenemase nhóm A hay gặp nhất ở *K. pneumoniae* là KPC. Hiện nay, có rất nhiều biến thể của KPC nhưng phổ biến nhất là KPC-2 và KPC-3.<sup>17</sup> Sự vượt trội của imipenem/relebactam hơn ceftazidime/avibactam trên các chủng sinh carbapenemase nhóm A (KPC) là do relebactam có ái tính gắn với biến thể KPC-3 chặt hơn so với avibactam nên có thể bất hoạt được enzyme KPC-3 của vi khuẩn.<sup>4</sup> Do vậy, imipenem/relebactam có thể là lựa chọn tốt cho các quần thể *K. pneumoniae* kháng carbapenemase có biến thể KPC-3 lưu hành. Mức độ nhạy với nhóm aminoglycosides của các chủng *K. pneumoniae* kháng carbapenem chỉ còn 50 - 68,4% trong nghiên cứu này nên cũng cần cân nhắc lựa chọn kháng sinh này điều trị theo kinh nghiệm ở những quần thể có lưu hành cao *K. pneumoniae* kháng carbapenem như ở Bệnh viện Bạch Mai. Sở dĩ như vậy là vì gene mã hóa cho khả năng thay đổi aminoglycoside của *K. pneumoniae* có thể nằm cùng trên plasmid mang gene mã hóa cho

enzyme carbapenemase nên có hiện tượng đa kháng ở các chủng *K. pneumoniae*.<sup>18</sup> Các chủng *K. pneumoniae* mặc dù còn nhạy cảm cao với imipenem/relebactam nhưng khi đã đề kháng thì giá trị MIC đều cao hơn 32 µg/ml. Với những chủng đã có MIC cao như vậy thì cho dù có phối hợp với kháng sinh khác mà có tác dụng hiệp đồng làm giảm 4 lần MIC thì giá trị MIC vẫn còn cao hơn 4 µg/ml có nghĩa là cũng không thể dùng được imipenem/relebactam kể cả liều cao.<sup>19</sup>

Hiệu quả của imipenem/relebactam trên các chủng *P. aeruginosa* trong nghiên cứu của chúng tôi không mấy khả quan khi tỷ lệ nhạy cảm chỉ có 21,4%. Tỷ lệ nhạy cảm này thấp hơn của các chủng *P. aeruginosa* trong nghiên cứu của Delgado-Valverde ở Tây Ban Nha (62,7%) và trong chương trình nghiên cứu SMART trên phạm vi toàn cầu của Zhang và cộng sự (64,4%).<sup>15,20</sup> Các chủng thử nghiệm đều là các chủng đề kháng carbapenem theo cơ chế sinh carbapenemase nhóm A hoặc cơ chế không sinh enzyme nhưng có lẽ trong quần thể chủng chúng tôi thử nghiệm, có thể các chủng phối hợp nhiều cơ chế đề kháng như sinh AmpC, mất porin hay biểu hiện quá mức hoạt tính của hệ thống bơm đẩy nên không nhạy cảm với imipenem/relebactam.<sup>4</sup> Trong phạm vi nghiên cứu này, chúng tôi chưa thực hiện được việc phát hiện đầy đủ các cơ chế đề kháng nên chưa thể kết luận được chính xác nguyên nhân đề kháng cao ở các chủng *P. aeruginosa* phân lập được tại Bệnh viện Bạch Mai. Cho dù cơ chế đề kháng như thế nào thì đây cũng là những thông tin không mấy khả quan cho kháng sinh mới thậm chí còn chưa được đưa vào sử dụng tại Bệnh viện Bạch Mai. Tỷ lệ các chủng *P. aeruginosa* đã kháng với imipenem/relebactam nhưng còn nhạy cảm với ceftazidime/avibactam khá cao (72,7%) nên với các chủng *P. aeruginosa* sinh carbapenem nhóm A hoặc

đề kháng carbapenem theo cơ chế không sinh carbapenemase, ceftazidime/avibactam là lựa chọn điều trị tốt hơn imipenem/relebactam. Với các chủng *P. aeruginosa* đã kháng carbapenem thì các kháng sinh cũ như aminoglycoside, kháng sinh β-lactam cũ hay nhóm quinolone đều hầu như không còn tác dụng. Các chủng này đều thuộc nhóm khó điều trị. Do vậy, các lựa chọn cho điều trị cho nhóm này rất hạn chế ngay cả với các kháng sinh mới như imipenem/relebactam cũng ít tác dụng mặc dù chưa được đưa vào sử dụng cho điều trị. Các kháng sinh mới như imipenem/relebactam, ceftazidime/avibactam được khuyến cáo là có hiệu quả trên các trực khuẩn Gram kháng carbapenem do sinh carbapenemase nhóm A nhưng ở các quần thể vi khuẩn lưu hành ở các khu vực khác nhau, vi khuẩn có thể có phối hợp thêm các cơ chế đề kháng khác thì hiệu quả của các kháng sinh mới cũng không hoàn toàn giống nhau và cũng khó có thể dự đoán được. Do vậy, thử nghiệm kháng sinh đồ trực tiếp cho các kháng sinh mới trước khi quyết định lựa chọn sử dụng là rất cần thiết để đảm bảo được hiệu quả điều trị khi sử dụng các kháng sinh mới đắt tiền này.

## V. KẾT LUẬN

Kết quả nghiên cứu thử nghiệm trên 38 chủng *K. pneumoniae* sinh carbapenemase nhóm A và 42 chủng *P. aeruginosa* sinh carbapenemase nhóm A hoặc cơ chế kháng carbapenem không sinh carbapenemase cho thấy imipenem/relebactam có tác dụng tốt trên các chủng *K. pneumoniae* (92,1% chủng nhạy cảm với MIC<sub>50</sub> = MIC<sub>90</sub> = 0,5 µg/ml), thậm chí tốt hơn so với ceftazidime/avibactam nhưng lại tác dụng không tốt (21,4% chủng nhạy cảm với MIC<sub>50</sub> = MIC<sub>90</sub> > 32 µg/ml) và kém hơn so với ceftazidime/avibactam trên các chủng *P. aeruginosa*. Mặc dù, số liệu nghiên cứu còn nhỏ nhưng đã cung cấp dữ liệu tham khảo cho

các bác sĩ lâm sàng về kháng sinh mới này có thể là một lựa chọn điều trị thêm cho các nhiễm trùng do một số nhóm trực khuẩn Gram âm kháng carbapenem.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. World Health Organization. Antimicrobial resistance. Fact sheet. Published 2018. Accessed 2023. [www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antibiotic-resistance](http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/antibiotic-resistance). 2023.
2. Barrasa-Villar JI, Aibar-Remón C, Prieto-Andrés P, et al. Impact on morbidity, mortality, and length of stay of hospital-acquired infections by resistant microorganisms. *Clin Infect Dis*. 2017;15(65):644-652. doi.org/10.1093/cid/cix411.
3. Tacconelli E, Carrara E, Savoldi A, et al. Discovery, research, and development of new antibiotics: the WHO priority list of antibiotic-resistant bacteria and tuberculosis. *Lancet Infect Dis*. 2018;(18):318-327. doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30753-3.
4. Yahav D, Giske CG, Graamatniece A, et al. New  $\beta$ -lactam-  $\beta$ -lactamase inhibitor combinations. *Clin Microbiol Rev*. 2021;34(1):e00115-20. doi.org/10.1128/CMR.00115-20.
5. Horcajada JP, Montero M, Oliver A, et al. Epidemiology and treatment of multidrug-resistant and extensively drug-resistant *Pseudomonas aeruginosa* infections. *Clin Microbiol Rev*. 2019;32(4):e00031-19. doi: 10.1128/CMR.00031-19.
6. Navon-Venezia S, Kondratyeva K, Carattoli A. *Klebsiella pneumoniae*: a major worldwide source and shuttle for antibiotic resistance. *FEMS Microbiol Rev*. 2017;41:252-275. doi.org/10.1093/FEMSRE/FUX013
7. Pitout JDD, Nordmann P, Poirel L. Carbapenemase-producing *Klebsiella pneumoniae*, a key pathogen set for global nosocomial dominance. *Antimicrob Agents Chemother*. 2015;59:5873-5884. doi.org/10.1128/AAC.01019-15.
8. Botelho J, Grosso F, Peixe L. Antibiotic resistance in *Pseudomonas aeruginosa* - mechanisms, epidemiology and evolution. *Drug Resist Update*. 2019;44:100640. doi.org/10.1016/j.drug.2019.07.002.
9. Trần Hải Yến, Phạm Hồng Nhung, Nguyễn Tuấn Linh. Phân loại carbapenemase và kiểu cách đề kháng của chủng *Klebsiella* kháng carbapenem. *Tạp chí Y học lâm sàng*. 2020;119:115-120.
10. Nguyễn Tuấn Linh, Phạm Hồng Nhung, Trần Minh Châu. Nghiên cứu kiểu hình carbapenemase và tình hình đề kháng kháng sinh của các chủng *Enterobacteriaceae* kháng carbapenem. *Tạp chí Y học lâm sàng*. 2020;116:53-59.
11. Bush K, Jacoby GA. Updated functional classification of beta-lactamases. *Antimicrob Agents Chemother*. 2010;54:969-976. doi.org/10.1128/AAC.01009-09.
12. MERCK. nonymous. Highlights of prescribing information. *RECARBRIO™ (imipenem, cilastatin, and relebactam) for injection, for intravenous use*. Published 2019. [www.merck.com/product/usa/pi\\_circulars/r/recarbrio/recarbrio\\_pi.pdf](http://www.merck.com/product/usa/pi_circulars/r/recarbrio/recarbrio_pi.pdf).
13. Janet A Hindler, Patricia J Simner, April Abbott, et al. *Analysis and Presentation of cumulative antimicrobial susceptibility test data*. 5<sup>th</sup> ed. CLSI guideline M39. Clinical and Laboratory Standards Institute. 2022.
14. James S Lewis II, Amy J Mathers, April M Bobenchik. *Performance Standards for antimicrobial susceptibility testing*. 34<sup>th</sup> Ed. CLSI supplement M100. Clinical and Laboratory Standards Institute. 2024.
15. Delgado-Valverde M, Portillo-Calderon I, Alcalde-Rico M, et al. Activity of imipenem/relebactam and comparators against KPC-

producing *Klebsiella pneumoniae* and imipenem-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2024;43:445-457. /doi.org/10.1007/s10096-023-04735

16. Mashaly ME, Mashaly GE. Activity of imipenem/relebactam on *Klebsiella pneumoniae* with different mechanisms of imipenem non-susceptibility. *Iran J Microbiol*. 2021;13:785-792.

17. Ding L, Shen S, Chen J, et al. *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase variants: the new threat to global public health. *Clin Microbiol Rev*. 2023;36(4):e0000823. doi.org/10.1128/cmr.00008-23.

18. Haidar G, Alkround A, Cheng S, et al. Association between the presence of aminoglycoside-modifying enzymes and in vitro activity of gentamicin, tobramycin, amikacin, and plazomicin against *Klebsiella pneumoniae*

carbapenemase- and Extended-spectrum- $\beta$ -lactamase-producing *Enterobacter* species. *Antimicrob Agents Chemother*. 2016;60(9):5208-14. doi.org/10.1128/aac.00869-16

19. Bonnin RA, Bernabeu A, Emeraud C, et al. In vitro activity of imipenem-relebactam, meropenem-vabobactam, ceftazidime-avibactam and comparators on carbapenem-resistant non-carbapenemase-producing Enterobacterales. *Antibiotics*. 2023;6:12:102. doi: 10.3390/antibiotics12010102.

20. Zhang H, Jia P, Zhu Y, et al. Susceptibility to imipenem/relebactam of *Pseudomonas aeruginosa* and *Acinetobacter baumannii* isolates from Chinese intra-abdominal, respiratory and urinary tract infections: SMART 2015 to 2018. *Infect Drug Resist*. 2021;14:3509-3518. doi.org/10.2147/IDR.S325520.

## Summary

### IN VITRO ACTIVITY OF IMPENEM/RELEBACTAM AGAINST CARBAPENEM-RESISTANT *KLEBSIELLA PNEUMONIAE* AND *PSEUDOMONAS AERUGINOSA* ISOLATES

38 strains of *Klebsiella pneumoniae* producing class A carbapenemase and 42 strains of *Pseudomonas aeruginosa* producing class A carbapenemase or carbapenem-resistant non-carbapenemase producing were isolated at Bach Mai Hospital in 2024; Etest method were used to determine their imipenem/relebactam minimum inhibitory concentration (MIC) values. The results showed the susceptibility rates to imipenem/relebactam were 92.1% ( $MIC_{50} = MIC_{90} = 0.5 \mu\text{g/ml}$ ) and 21.4% ( $MIC_{50} = MIC_{90} > 32 \mu\text{g/ml}$ ) for *K. pneumoniae* strains and for *P. aeruginosa* strains, respectively. Therefore, imipenem/relebactam could be an option to consider for treatment of infections caused by carbapenem-resistant *K. pneumoniae* and *P. aeruginosa*; we suggest it should be used only after obtaining antibiotic susceptibility results.

**Keywords:** *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, imipenem/relebactam.