

XÁC ĐỊNH HIỆU QUẢ PHỐI HỢP *IN VITRO* CỦA CEFTAZIDIME/AVIBACTAM VÀ MEROPENEM TRÊN CÁC CHỦNG *KLEBSIELLA PNEUMONIAE* KHÁNG CARBAPENEM

Nguyễn Thị Vân Anh¹, Nguyễn Văn Tấn¹, Nguyễn Gia Bình²
Nguyễn Hoàng Anh^{2,3}, Vũ Đình Hòa³, Nguyễn Thị Cúc³
Hoàng Hải Linh³ và Phạm Hồng Nhung^{1,2,✉}

¹Trường Đại học Y Hà Nội

²Bệnh viện Bạch Mai

³Trường Đại học Dược Hà Nội

Thử nghiệm đánh giá hiệu quả phối hợp ceftazidime/avibactam và meropenem bằng phương pháp checkerboard trên 198 chủng *K. pneumoniae* kháng carbapenem cho thấy 48,5% (96/198) chủng có tương tác hiệp đồng và 51,5% (102/198) chủng có tương tác không khác biệt. Ở nhóm chủng có tương tác hiệp đồng, MIC₉₀ trong phối hợp của ceftazidime/avibactam giảm 8 lần trong khi MIC₉₀ của meropenem giảm được 128 lần. Ở nhóm có tương tác không khác biệt, MIC₉₀ ceftazidime/avibactam vẫn giảm nhiều (> 16 lần) dù MIC meropenem không thay đổi đáng kể. Kết quả nghiên cứu cho thấy phối hợp ceftazidime/avibactam và meropenem là lựa chọn tiềm năng trong điều trị các chủng *K. pneumoniae* kháng carbapenem.

Từ khóa: *Klebsiella pneumoniae*, kháng carbapenem, ceftazidime/avibactam, meropenem.

I. ĐẶT VẤN ĐỀ

Klebsiella pneumoniae là căn nguyên gây nhiễm trùng bệnh viện quan trọng như nhiễm trùng hô hấp, nhiễm trùng huyết và nhiễm trùng tiết niệu.¹ Do tình hình đề kháng nghiêm trọng và tăng nhanh theo thời gian, Tổ chức Y tế Thế giới xếp *K. pneumoniae* kháng carbapenem vào nhóm “quan trọng” cần ưu tiên nghiên cứu và phát triển các thuốc mới.^{2,3} Tại Trung tâm Hồi sức tích cực - Bệnh viện Bạch Mai, *K. pneumoniae* đứng hàng thứ hai trong các tác nhân gây bệnh và là căn nguyên hàng đầu gây nhiễm khuẩn huyết. Năm 2023, tại đây, tỉ lệ *K. pneumoniae* kháng carbapenem lên đến gần 85%.⁴ Thực trạng vi khuẩn đề kháng kháng sinh cao đáng lo ngại và thiếu kháng sinh mới gây ra

thách thức lớn cho bác sĩ lâm sàng trong điều trị nhiễm trùng *K. pneumoniae* đa kháng.

Ceftazidime/avibactam là kháng sinh mới dùng cho điều trị Gram âm đa kháng. Tuy nhiên, chỉ sau thời gian ngắn đưa vào sử dụng, tình trạng vi khuẩn phát triển kháng lại ceftazidime/avibactam *in vitro* và lâm sàng đã được báo cáo ở nhiều khu vực trên thế giới.^{5,6} Thực tế, năm 2023, tại Trung tâm Hồi sức tích cực – Bệnh viện Bạch Mai, tỉ lệ *K. pneumoniae* nhạy cảm với kháng sinh này cũng chỉ còn 45,3%.⁴ Trước thực trạng đáng quan ngại trên, việc phát triển các phác đồ phối hợp là cần thiết để có thêm giải pháp điều trị thay thế và kéo dài tuổi thọ kháng sinh mới.⁷ Trong số các phối hợp được nghiên cứu, ceftazidime/avibactam và meropenem cho thấy tỷ lệ hiệp đồng cao, đem lại tiềm năng điều trị các nhiễm trùng nặng do *K. pneumoniae* kháng carbapenem.^{8,9} Sự kết hợp này không chỉ tăng cường hiệu quả diệt khuẩn mà còn giúp giảm nguy cơ chọn lọc biến

Tác giả liên hệ: Phạm Hồng Nhung

Trường Đại học Y Hà Nội

Email: hongnhung@hmu.edu.vn

Ngày nhận: 04/07/2025

Ngày được chấp nhận: 04/08/2025

thể kháng thuốc so với đơn trị liệu ceftazidime/avibactam.¹⁰ Tuy nhiên, đối với mỗi quần thể chủng lưu hành khác nhau có cơ chế đề kháng khác nhau thì hiệu quả phối hợp cũng rất khác nhau.⁹⁻¹¹ Để xác định hiệu quả của phối hợp ceftazidime/avibactam và meropenem và cung cấp cơ sở lựa chọn phác đồ điều trị này cho các chủng *K. pneumoniae* kháng carbapenem, chúng tôi thực hiện nghiên cứu với mục tiêu: Đánh giá hiệu quả phối hợp *in vitro* của ceftazidime/avibactam và meropenem trên các chủng *K. pneumoniae* kháng carbapenem bằng kỹ thuật checkerboard.

II. ĐỐI TƯỢNG VÀ PHƯƠNG PHÁP

1. Đối tượng

Chủng *K. pneumoniae* kháng carbapenem phân lập được tại Trung tâm Hồi sức tích cực - Bệnh viện Bạch Mai năm 2023.

Tiêu chuẩn lựa chọn

- Chủng *K. pneumoniae* phân lập lần đầu từ mỗi bệnh nhân.

- Chủng *K. pneumoniae* kháng carbapenem thỏa mãn tiêu chuẩn kháng với bất kỳ kháng sinh nào thuộc nhóm carbapenem (nghĩa là có MIC ≥ 4 $\mu\text{g/ml}$ với meropenem, imipenem hoặc ≥ 2 $\mu\text{g/ml}$ với ertapenem).

Tiêu chuẩn loại trừ

Các chủng không hồi phục từ tử âm sâu.

2. Phương pháp

Thời gian nghiên cứu

Từ tháng 3/2024 đến tháng 3/2025.

Thiết kế nghiên cứu

Nghiên cứu mô tả cắt ngang.

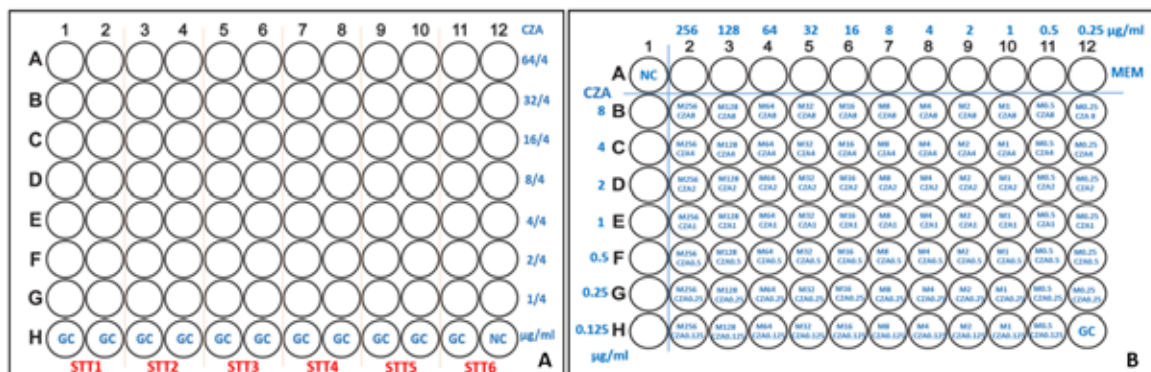
Cỡ mẫu và phương pháp chọn mẫu

Chọn tất cả các chủng thỏa mãn tiêu chuẩn lựa chọn và loại trừ. Thực tế thu được 198 chủng.

Quy trình tiến hành nghiên cứu

Thu thập các chủng *K. pneumoniae* được xác định là kháng carbapenem từ kết quả kháng sinh đồ thường quy thực hiện trên hệ thống máy tự động BD Phoenix M50 của Khoa Vi sinh Bệnh viện Bạch Mai. Xác định MIC ceftazidime/avibactam (CZA) và meropenem (MEM) bằng phương pháp vi pha loãng.¹² Phối hợp ceftazidime/avibactam với meropenem bằng phương pháp checkerboard.¹³ Trong nghiên cứu, các chủng có MIC ceftazidime/avibactam >128 $\mu\text{g/ml}$ được quy định là 256 $\mu\text{g/ml}$ để thuận tiện tính toán giá trị FIC. Các chủng này cần giảm được ít nhất 64 lần để đạt được ngưỡng nhạy cảm 8 $\mu\text{g/ml}$ theo CLSI.¹⁴ Đồng thời, nghiên cứu trước đây cho thấy MIC meropenem có thể giảm tới $1/512 \times \text{MIC}$ trong phối hợp.⁸ Do vậy, dải nồng độ pha loãng bậc 2 được thiết kế từ 4MIC – $1/512$ MIC với meropenem và 4MIC – $1/64$ MIC với ceftazidime/avibactam.

Bột kháng sinh được hòa tan để thu được dung dịch với nồng độ gốc ceftazidime và meropenem là 8192 $\mu\text{g/ml}$, avibactam là 80 $\mu\text{g/ml}$. Sau đó, pha loãng mỗi kháng sinh theo nồng độ giảm dần bậc 2 như Hình 1B. Nồng độ avibactam cố định ở 4 $\mu\text{g/ml}$. Nồng độ vi khuẩn cuối cùng trong mỗi giếng $\sim 5 \times 10^5$ CFU/ml. Luôn có giếng chứng vi khuẩn và chứng canh thang trong mỗi plate thử nghiệm. Thử nghiệm lặp lại 2 lần/chủng và cấy đếm huyền dịch kiểm tra số lượng vi khuẩn. Đọc kết quả MIC bằng mắt thường tại giếng có nồng độ kháng sinh pha loãng nhỏ nhất ức chế hoàn toàn sự phát triển của vi khuẩn. Kiểm soát chất lượng ceftazidime/avibactam với *Klebsiella pneumoniae* ATCC 700603, meropenem với *Pseudomonas aeruginosa* 27853 mỗi lần pha kháng sinh mới, mỗi mẻ làm thử nghiệm.



Hình 1. Minh họa plate vi pha loãng xác định MIC ceftazidime/avibactam (A) và plate phối hợp ceftazidime/avibactam với meropenem (B)

* NC là giếng chứng canh thang (chỉ chứa canh thang), GC là giếng chứng vi khuẩn (chỉ chứa canh thang và huyền dịch vi khuẩn). Hình 1B cột 1 là MIC đơn ceftazidime/avibactam, hàng A là MIC đơn meropenem

Mức độ tương tác của hai kháng sinh trong phối hợp được đánh giá dựa trên giá trị FIC, sử dụng công thức: $\sum FIC = FIC$ của kháng sinh A + FIC của kháng sinh B.¹³ Trong đó :

- FIC của kháng sinh A = MIC của A trong phối hợp/MIC của A đơn lẻ.
- FIC của kháng sinh B = MIC của B trong phối hợp/MIC của B đơn lẻ.

Phiên giải kết quả: “Hiệp đồng tác dụng” khi $\sum FIC \leq 0,5$, “Không khác biệt” khi $0,5 < \sum FIC \leq 4$, “Đối kháng tác dụng” khi $\sum FIC > 4$.

Nghiên cứu sử dụng bột kháng sinh ceftazidime, meropenem và avibactam sodium

(Merck), bột canh thang Mueller Hinton (Oxoid), máy đo độ đục PhoenixSpec™, plate 96 giếng vô trùng, pipet và đầu côn các thể tích.

Xử lý số liệu

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

3. Đạo đức nghiên cứu

Nghiên cứu thử nghiệm trong phòng thí nghiệm, không can thiệp trực tiếp trên bệnh nhân và quá trình điều trị. Thông tin và kết quả nghiên cứu chỉ phục vụ cho mục đích nghiên cứu.

III. KẾT QUẢ

Chúng tôi thực hiện thử nghiệm phối hợp ceftazidime/avibactam và meropenem trên 198 chủng *K. pneumoniae* kháng carbapenem bằng kĩ thuật checkerboard.

Bảng 1. Hiệu quả phối hợp ceftazidime/avibactam và meropenem trên các chủng *K. pneumoniae* kháng carbapenem bằng phương pháp checkerboard

Đặc điểm	Số chủng có hiệp đồng tác dụng (n = 96)		Số chủng không khác biệt (n = 102)	
	MEM	CZA	MEM	CZA
MIC ₅₀ (µg/ml)	128	2	256	> 128
MIC ₉₀ (µg/ml)	256	4	512	> 128
MIC ₅₀ phối hợp (µg/ml)	0,5	0,25	128	0,25
MIC ₉₀ phối hợp (µg/ml)	2	0,5	512	4
Tỷ số giảm MIC ₅₀ (lần)	256	8	2	> 256
Tỷ số giảm MIC ₉₀ (lần)	128	8	1	> 16
FIC trung bình (lớn nhất - nhỏ nhất)	0,13 (0,0058 - 0,5)		0,749 (0,5001 - 1,0625)	

Trên 198 chủng thử nghiệm phối hợp có 48,5 % (96/198) chủng có tương tác hiệp đồng và 51,5% (102/198) chủng có tương tác không khác biệt, không chủng nào có tương tác đối

kháng. Ở nhóm chủng có tương tác hiệp đồng, MIC₅₀ và MIC₉₀ của meropenem trong phối hợp giảm từ 256-128 lần, FIC trung bình ~ 0,13.

Bảng 2. Phân bố các chủng *K. pneumoniae* có hiệu quả hiệp đồng theo MIC meropenem

MIC meropenem (µg/ml)	Số lượng (n)	Số chủng có tác dụng hiệp đồng (n)	Tỉ lệ hiệp đồng (%)
4	2	0	0
8-32	18	18	100
64	26	22	84,6
128	67	36	53,7
256	50	17	34
512	32	3	9,4
1024	3	0	0
Tổng số	198	96	48,5

MIC meropenem của các chủng *K. pneumoniae* phân bố từ 4 - 1024 µg/ml. Tỷ lệ hiệp đồng giảm rõ rệt khi MIC meropenem tăng

lên, từ 100% ở nhóm MIC 8 - 32 µg/ml, đến 9,4% tại MIC 512 µg/ml và 0% ở các chủng có MIC 1024 µg/ml.

Bảng 3. Phân bố các chủng *K. pneumoniae* có hiệu quả hiệp đồng theo MIC ceftazidime/avibactam

MIC ceftazidime/avibactam ($\mu\text{g/ml}$)	Số lượng (n)	Số chủng có tác dụng hiệp đồng (n)	Tỉ lệ hiệp đồng (%)
≤ 8	91	91	100
≥ 16	107	5	6,5
Tổng số	198	96	107

Trong nghiên cứu, các chủng nhạy cảm ceftazidime/avibactam (MIC $\leq 8 \mu\text{g/ml}$) có MIC nằm trong khoảng 0,5 - 4 $\mu\text{g/ml}$, các chủng kháng với ceftazidime/avibactam (MIC $\geq 16 \mu\text{g/ml}$) đều có MIC $> 128 \mu\text{g/ml}$. Không ghi nhận

chủng nào có MIC trong khoảng 8-128 $\mu\text{g/ml}$. Tương tác hiệp đồng xuất hiện ở 100% (91/91) chủng nhạy với ceftazidime/avibactam trong khi ở các chủng kháng ceftazidime/avibactam tỉ lệ hiệp đồng chỉ là 6,5% (5/107).

Bảng 4. Đặc điểm giá trị MIC và FIC của các chủng *K. pneumoniae* kháng ceftazidime/avibactam có tương tác hiệp đồng

STT	MIC ($\mu\text{g/ml}$)				FIC
	CZA	MEM	CZA phối hợp	MEM phối hợp	
1	> 128	32	64	8	0,5
2	> 128	128	64	32	0,5
3	> 128	256	0,25	8	0,032
4	> 128	128	1	0,25	0,0058
5	> 128	512	1	64	0,129

5 chủng có kháng ceftazidime/avibactam có tương tác hiệp đồng khi phối hợp với giá trị FIC dao động từ 0,0058 đến 0,5.

IV. BÀN LUẬN

Khi phối hợp ceftazidime/avibactam với meropenem, MIC ceftazidime/avibactam trong phối hợp cao nhất có thể quan sát thấy là 64 $\mu\text{g/ml}$ nên việc quy ước các chủng có MIC $> 128 \mu\text{g/ml}$ là 256 $\mu\text{g/ml}$ không ảnh hưởng đến kết quả đánh giá hiệu quả phối hợp.

Trong 198 chủng *K. pneumoniae* thử nghiệm, có 48,5 % chủng có tương tác hiệp

đồng và 51,5% chủng có tương tác không khác biệt, không chủng nào có tương tác đối kháng. Ở nhóm chủng có tương tác không khác biệt, MIC₉₀ trong phối hợp của ceftazidime/avibactam giảm đáng kể (> 16 lần) từ $> 128 \mu\text{g/ml}$ xuống còn 4 $\mu\text{g/ml}$ nhưng vì MIC meropenem hầu như không giảm nên không đủ điều kiện hiệp đồng khi tính FIC. Chủng hiệp đồng hiệu quả nhất đạt được tại $1/512 \times \text{MIC meropenem}$ và $1/64 \times \text{MIC ceftazidime/avibactam}$ (FIC = 0,0058). Đáng chú ý, trong nhóm hiệp đồng tác dụng, MIC meropenem giảm rất sâu, MIC₉₀ giảm từ 512 $\mu\text{g/ml}$ xuống chỉ còn 2 $\mu\text{g/ml}$. Kết

quả này rất có ý nghĩa với lâm sàng vì với MIC meropenem ≤ 8 mg/L thì liệu pháp truyền kéo dài meropenem có thể đạt được nồng độ lý tưởng ở bệnh nhân nặng nhiễm trùng *K. pneumoniae* kháng carbapenem. Cơ chế hiệp đồng có thể liên quan đến sự ái lực khác nhau của hai thuốc với protein gắn peniciline (PBP), do meropenem có xu hướng liên kết ái lực cao với PBP-2 trong khi ceftazidime lại có ái lực cao với PBP-3. Đồng thời, avibactam giúp bảo vệ meropenem không bị thủy phân bởi các serine β -lactamase.¹⁰ Do đó, phác đồ phối hợp này có thể đạt được hiệu quả điều trị hiệu quả với cả ceftazidime và meropenem.

Khi phân tích theo MIC meropenem, tỉ lệ hiệp đồng giảm khi giá trị MIC tăng dần từ 8 - 1024 $\mu\text{g/ml}$ (100% xuống 0%). Tuy nhiên, 2/2 chủng có MIC meropenem = 4 $\mu\text{g/ml}$ lại không có tương tác hiệp đồng, khi xem xét cụ thể thì các chủng này kháng với ceftazidime/avibactam. Điều này cho thấy hiệu quả hiệp đồng không chỉ phụ thuộc vào giá trị MIC meropenem mà còn liên quan đến cơ chế đề kháng khác mà vi khuẩn có.

Tất cả các chủng nhạy (91/91) với ceftazidime/avibactam (MIC ≤ 8 $\mu\text{g/ml}$) đều cho tương tác hiệp đồng. Các chủng nhạy với ceftazidime/avibactam có MIC₉₀ = 4 $\mu\text{g/ml}$. Mặc dù theo hướng dẫn của Viện chuẩn thức về lâm sàng và xét nghiệm của Mỹ thì các chủng có giá trị MIC ceftazidime/avibactam ≤ 8 $\mu\text{g/ml}$ được phân giải là nhạy cảm¹⁴ nhưng các nghiên cứu gần đây cho thấy khoảng MIC = 4 - 8 $\mu\text{g/ml}$ đã được coi là giảm nhạy cảm do nhóm này có hoạt tính thủy phân ceftazidime cao hơn đáng kể so với nhóm MIC = 1 - 2 $\mu\text{g/ml}$.¹⁵ Hơn nữa, dù các chủng vi khuẩn ban đầu là nhạy nhưng liệu pháp đơn trị liệu ceftazidime/avibactam có thể thất bại do chọn lọc biến chủng kháng thuốc trong quá trình điều trị, trong khi đó, việc phối hợp với meropenem giúp tiêu diệt hoàn toàn vi khuẩn.¹⁰ Ở nghiên cứu này, MIC₅₀ và MIC₉₀ ceftazidime/avibactam trong phối hợp giảm trung bình 8 lần, lần lượt từ 2 - 4 $\mu\text{g/ml}$ xuống

0,25 - 0,5 $\mu\text{g/ml}$. Do đó, phác đồ phối hợp này không chỉ cho tác dụng hiệp đồng tốt mà còn giúp bảo tồn kháng sinh mới và hạn chế gia tăng biến chủng kháng thuốc.

Tất cả các chủng đã đề kháng với ceftazidime/avibactam (MIC ≥ 16 $\mu\text{g/ml}$) đều có MIC rất cao (> 128 $\mu\text{g/ml}$). Trong nghiên cứu, có 5 chủng kháng ceftazidime/avibactam hiệp đồng tác dụng. Tuy nhiên, sau phối hợp có đến 4/5 chủng có MIC meropenem ≥ 8 $\mu\text{g/ml}$ và 2/5 chủng có MIC ceftazidime/avibactam = 64 $\mu\text{g/ml}$. Ngưỡng 8 $\mu\text{g/ml}$ là ngưỡng tối đa khi truyền kéo dài meropenem đạt đích điều trị trên bệnh nhân, do vậy ở những chủng đề kháng ceftazidime/avibactam cần cân nhắc sử dụng liệu pháp phối hợp này vì nếu có tương tác hiệp đồng thì giá trị MIC của ceftazidime/avibactam và meropenem trong phối hợp có thể vẫn còn ở mức cao, không đạt được hiệu quả điều trị tối ưu.⁹ Dù vậy, nhưng kết quả này cho thấy tương tác hiệp đồng hoàn toàn có khả năng xuất hiện trên các chủng *K. pneumoniae* kháng ceftazidime/avibactam.

Nhìn chung, nghiên cứu cho thấy phối hợp ceftazidime/avibactam và meropenem có hiệu quả tốt trên các chủng *K. pneumoniae* kháng carbapenem. Cần có thêm các nghiên cứu sâu hơn để đánh giá hiệu quả của phác đồ này trên lâm sàng.

V. KẾT LUẬN

Nghiên cứu thực hiện trên 198 chủng *K. pneumoniae* kháng carbapenem cho kết quả 48,5% chủng có tương tác hiệp đồng và 51,5% chủng có tương tác không khác biệt, không chủng nào có đối kháng tác dụng. MIC meropenem và ceftazidime/avibactam trong phối hợp hiệp đồng giảm nhiều (MIC₉₀ trong phối hợp giảm tương ứng là 256 và 8 lần). Phối hợp ceftazidime/avibactam và meropenem là một lựa chọn tiềm năng cho điều trị nhiễm trùng do *K. pneumoniae* đa kháng.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Lin X chen, Li C li, Zhang S yang, Yang X feng, Jiang M. The Global and Regional Prevalence of Hospital-Acquired Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Infection: A Systematic Review and Meta-analysis. *Open Forum Infectious Diseases*. 2024; 11(2): ofad649. doi:10.1093/ofid/ofad649.
2. World Health Organization. *WHO Bacterial Priority Pathogens List, 2024: Bacterial Pathogens of Public Health Importance, to Guide Research, Development, and Strategies to Prevent and Control Antimicrobial Resistance*. World Health Organization; 2024.
3. Logan LK, Weinstein RA. The Epidemiology of Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae: The Impact and Evolution of a Global Menace. *The Journal of Infectious Diseases*. 2017; 215(suppl_1): S28-S36. doi:10.1093/infdis/jiw282.
4. Phạm Hồng Nhung, Nguyễn Tuấn Linh. Nhiễm trùng do các trực khuẩn Gram âm thường gặp tại Trung tâm Hồi sức tích cực, Bệnh viện Bạch Mai năm 2023. *Tạp chí Nghiên cứu Y học*. 2024; 178(5): 43-51. doi:10.52852/tcncyh.v178i5.2401.
5. Shields RK, Nguyen MH, Chen L, Press EG, Kreiswirth BN, Clancy CJ. Pneumonia and Renal Replacement Therapy Are Risk Factors for Ceftazidime-Avibactam Treatment Failures and Resistance among Patients with Carbapenem-Resistant Enterobacteriaceae Infections. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2018; 62(5): 10.1128/aac.02497-17. doi:10.1128/aac.02497-17.
6. Shields RK, Chen L, Cheng S, et al. Emergence of Ceftazidime-Avibactam Resistance Due to Plasmid-Borne bla_{KPC-3} Mutations during Treatment of Carbapenem-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Infections. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2017; 61(3): 10.1128/aac.02097-16. doi:10.1128/aac.02097-16.
7. Assefa GM, Roberts JA, Aslan AT, Mohammed SA, Sime FB. A systematic review and individual bacterial species level meta-analysis of in vitro studies on the efficacy of ceftazidime/avibactam combined with other antimicrobials against carbapenem-resistant Gram-negative bacteria. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2025; 80(2): 334-346. doi:10.1093/jac/dkaf451.
8. Kuai J, Zhang Y, Lu B, et al. In vitro Synergistic Activity of Ceftazidime-Avibactam in Combination with Aztreonam or Meropenem Against Clinical Enterobacteriales Producing bla_{KPC} or bla_{NDM}. *IDR*. 2023; 16:3171-3182. doi:10.2147/IDR.S408228.
9. Wu Yun, Yu Wei, Chu Xiaobing, et al. Effect of ceftazidime-avibactam combined with different antimicrobials against carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae*. *Microbiology Spectrum*. 2024; 12(6): e00107-24. doi:10.1128/spectrum.00107-24.
10. Zheng M, Li FH, Liu J, et al. Synergistic effects of ceftazidime/avibactam combined with meropenem in a murine model of infection with KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2024; 79(5): 1069-1080. doi:10.1093/jac/dkaf074.
11. Mikhail S, Singh NB, Kebriaei R, et al. Evaluation of the Synergy of Ceftazidime-Avibactam in Combination with Meropenem, Amikacin, Aztreonam, Colistin, or Fosfomycin against Well-Characterized Multidrug-Resistant *Klebsiella pneumoniae* and *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2019; 63(8): 10.1128/aac.00779-19. doi:10.1128/aac.00779-19.

12. Clinical and Laboratory Standards Institute. Methods for dilution antimicrobial susceptibility tests for bacteria that grow aerobically: approved standard. *CLSI document M07-A10*. Published online 2015.

13. *Clinical Microbiology Procedures Handbook*. 4th edition. ASM Press Washington, DC; 2016.

14. Clinical and Laboratory Standards Institute, Wayne, PA. *Performance Standards*

for Antimicrobial Susceptibility Testing. Vol CLSI supplement M100. 34th ed. Clinical and Laboratory Standards Institute; 2024.

15. Shen Z, Ding B, Ye M, et al. High ceftazidime hydrolysis activity and porin OmpK35 deficiency contribute to the decreased susceptibility to ceftazidime/avibactam in KPC-producing *Klebsiella pneumoniae*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2017; 72(7): 1930-1936. doi:10.1093/jac/dkx066.

Summary

IN VITRO EFFECT OF CEFTAZIDIME/AVIBACTAM IN COMBINATION WITH MEROPENEM AGAINST CARBAPENEM-RESISTANT *KLEBSIELLA PNEUMONIAE*

This study evaluated the *in vitro* efficacy of a combination test consisting of ceftazidime/avibactam and meropenem against 198 carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* (CRKP) isolates using the checkerboard assay. Synergy activity was observed in 48.5% (96/198) of the isolates, while 51.5% (102/198) exhibited an indifferent response. Among the synergistic isolates, the MIC₉₀ of ceftazidime/avibactam decreased by 8-fold, whereas MIC₉₀ of meropenem decreased by 128-fold. In isolates with an indifferent interaction, ceftazidime/avibactam MIC₉₀ still showed marked reductions (> 16-fold), while meropenem MIC remained largely unchanged. These findings suggest that the combination of ceftazidime/avibactam and meropenem may represent a promising therapeutic strategy for treating infections caused by carbapenem-resistant *K. pneumoniae*.

Keywords: *Klebsiella pneumoniae*, carbapenem resistant, ceftazidime/avibactam, meropenem.