VI KHUẨN GRAM [-] ĐA KHÁNG THÁCH THỨC CỦA ĐIỀU TRỊ HIỆN NAY

BS. Trần Thị Thanh Nga

Thách Thức

Sự gia tăng đề kháng kháng sinh tạo ra một trong những vấn đề quan trọng nhất về lâm sàng, dịch tễ học cũng như vi sinh ngày nay

Thách thức từ viễn cảnh lâm sàng

- Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* disease in three communities.[1]
- Resistant staph finds new niches.[2]
- Relationship between ceftriaxone use and resistance to third-generation cephalosporins among clinical strains of *Enterobacter cloacae*.[3]
- First nosocomial outbreak of vancomycin-resistant *Enterococcus faecium* expressing a VanD-like phenotype associated with a *vanA* genotype.[4]
- Outbreaks in distinct regions due to a single *Klebsiella pneumoniae* clone carrying a bla_{VIM-1} metallo-ß-lactamase gene.[6]
- Emergence of Enterobacteriaceae producing extended-spectrum beta-lactamases (ESBLs) in the community.[5]
- Multidrug-resistant *Acinetobacter baumannii*.[7]

Trực khuẩn Gram [-]: tác nhân thường gặp với đặc điểm nhiễm khuẩn nặng, khó điều trị

Nhiễm khuẩn bệnh viện
- Nhiễm trùng tiểu ở bệnh nhân đặt thông tiểu
- Viêm phổi thở máy
- Nhiễm trùng ổ bụng
- Nhiễm trùng hậu phẫu
- Nhiễm trùng da, mô mềm
- Nhiễm trùng huyết
- ....

Nhiễm khuẩn cộng đồng
- Nhiễm trùng TMH
- Các đợt cấp viêm PQ mạn
- Nhiễm trùng tiểu
- Nhiễm trùng da, mô mềm
- Nhiễm trùng huyết
- ....

Nhiễm khuẩn cơ hội
- Viêm phổi
- Nhiễm trùng các niêm mạc
- Nhiễm trùng da, mô mềm
- Nhiễm trùng huyết
- ....

Trực Khuẩn Gram [-]

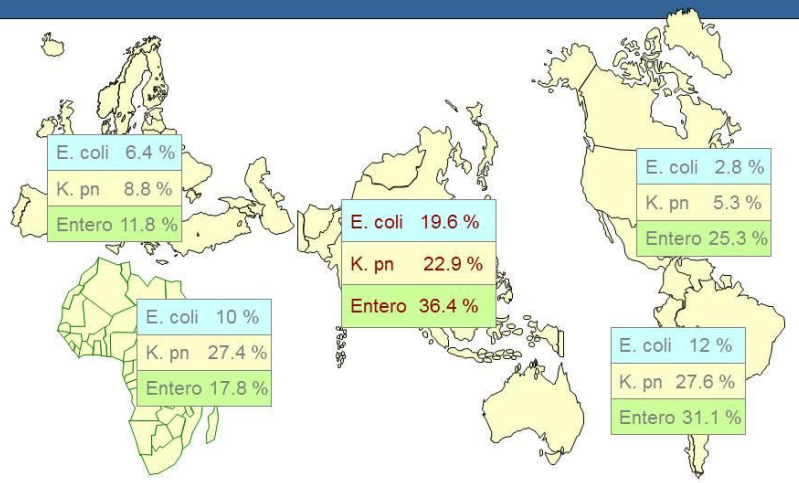
Enterobacteriaceae

E. coli
Enterobacter
Klebsiella
Proteus-Providencia
Edwardsiella-
Salmonella-Arizona

Non-Enterobacteriaceae

Pseudomonas aeruginosa
Burkholderia cepacia
Stenotrophomonas maltophilia
A.cinetobacter

Trực khuẩn Gram [-] tiết ESBL- Vấn đề toàn cầu



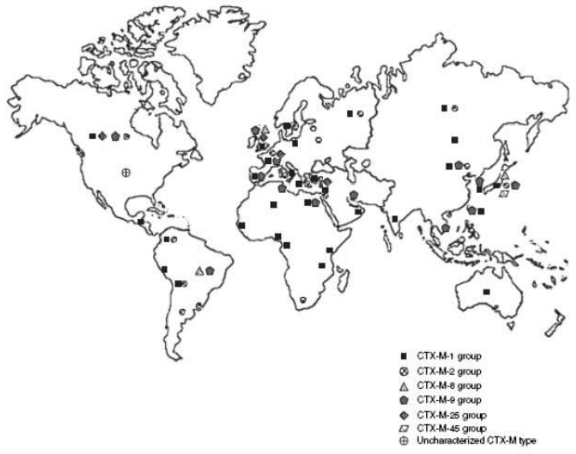
* Data from SMART (Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends) 2004

Rossi F et al. J Antimicrob Chemother. 58;205, 2006.

Các lớp ESBL và nguồn gốc

Lớp	Nguồn gốc	Số biến thể
TEM (A)	Các đột biến TEM penicillinase, nguồn gốc không rõ; Các thay thế 1–7 amino-acid	Trên 100
SHV (A)	Các đột biến SHV penicillinase, ở *K. pneumoniae* thì xuất phát từ nhiễm sắc thể; thay thế ≥ 1 amino-acid	Trên 50
CTX-M (A)	Ở *Kluyvera* spp. hầu hết hay tất cả các phân lớp đều xuất phát từ nhiễm sắc thể, rồi được chuyển động nhờ các trình tự chèn	Trên 40, trong 5 phân lớp
VEB (A)	Không rõ	3
PER (A)	Không rõ	2
OXA-15 (D)	Đột biến OXA-2, được biết từ lâu là penicillinase có nguồn gốc không rõ	1
OXA-11, 14, 15, 16, 17 (D)	Đột biến OXA-10 (=PSE-2), được biết từ lâu là penicillinase có nguồn gốc không rõ	Trên 5

Sự nổi trội của ESBL CTX-M khắp thế giới



Rossolini GM, et al. *Clin Microbiol Infect.* 2008;14:S33-S41.

Ý nghĩa của sự xuất hiện ESBL CTX-M

- Về lịch sử, vi khuẩn tiết ESBL là *K. pneumoniae* từ nhiễm trùng bệnh viện
- Gần đây là sự xuất hiện đột ngột của nguyên nhân gây nhiễm trùng *E. coli* tiết ESBL (đặc biệt CTX-M)
- Khoảng ½ nhiễm trùng do *E. coli* tiết ESBL từ những bệnh nhân ngoại trú
- Cephalosporins và fluoroquinolones được khuyến cáo như những thuốc điều trị theo kinh nghiệm đầu tiên cho các nhiễm trùng có nguồn gốc từ đường tiểu, nhiễm trùng mô mềm và nhiễm trùng ổ bụng dẫn đến những vấn đề đặt ra hiện nay

Rodriguez-Baño J, et al. *Clin Infect Dis.* 2006;43:1407-1414.

ESBL - Các đặc điểm chính

1. Gen trên plasmid, đột biến từ các gen sản xuất β-lactamase kinh điển (TEM-1, SHV-1…).
2. Gen đề kháng lan truyền bằng hình thức tiếp hợp
3. Trên In - vitro các chủng VK sinh ESBL có thể nhạy cảm với một số loại cephalosporin 3rd hay 4th , cephamicins.
4. Trên thực tế lâm sàng hầu như thất bại khi điều trị với penicillins, cephalosporin 3rd, 4rd và aztreonam.
5. Nhạy cảm với carbapenems, cephamicins, tigecillin (cấu trúc gần giống nhau) KS phối hợp các chất ức chế β-lactamase như clavulanic acid, tazobactam, kém hơn với sulbactam,
6. Thường kháng chéo aminoglycosides, fluoroquinolon & các KS khác

Vấn đề nổi lên của MDR-GNB
*K*lebsiella *P*neumoniae *C*arbapenemase (KPC)

- *KPC thuộc b-lactamase nhóm A*
  - Kháng với tất cả nhóm b-lactams gồm cả cephalosporins phổ rộng và carbapenems
- *Xảy ra chủ yếu trong Enterobacteriaceae*
  - Thường gặp với *Klebsiella pneumoniae*
  - Nhưng cũng gặp với: *K. oxytoca*, *Citrobacter freundii*, *Enterobacter* spp., *Escherichia coli*, *Salmonella* spp., *Serratia* spp.,
  - Và cả với *Pseudomonas aeruginosa*
- *Những phân lập chứa KPC*:
  - Luôn luôn có đặc tính kháng thuốc cao
  - Và có rất ít sự chọn lựa trong trị liệu
  - VK chứa KPC có khả năng lan rộng nhanh, có thể tạo thành dịch.

Sự xuất hiện của Metallo-β-Lactamases

- Nguồn gốc đầu tiên ở Nhật Bản.
- Xuất hiện ở Âu châu 1997 *bla* IMP-2, ở Italy và Bồ Đào Nha 1998 *bla*IMP-5.
- IMP type MBLs tìm thấy khắp nơi trên thế giới.
  - Phần lớn ở Đông Nam Á
- β-lactamases chủ yếu kháng với tất cả nhóm β-lactam: penicillins, cephalosporins, và carbapenems (trừ monobactams)

Walsh TR. *Clin Microbiol Infect.* 2005;11:S2-S9.

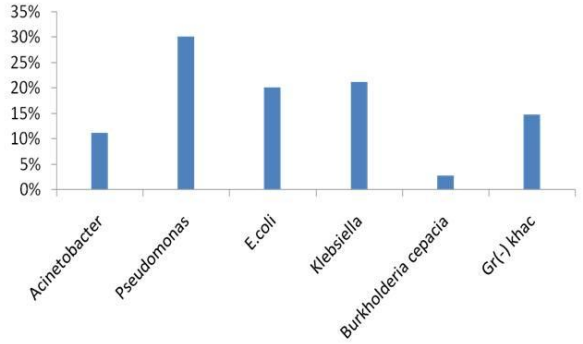
Jones RN, et al. *Diag Microbiol Infect Dis.* 2005;51:77-84.

Sự nổi lên của β-Lactamases thủy phân Carbapenem ở *Acinetobacter baumannii*

Poirel L, Nordmann P. *Clin Microbiol Infect.* 2006;12:826-836.

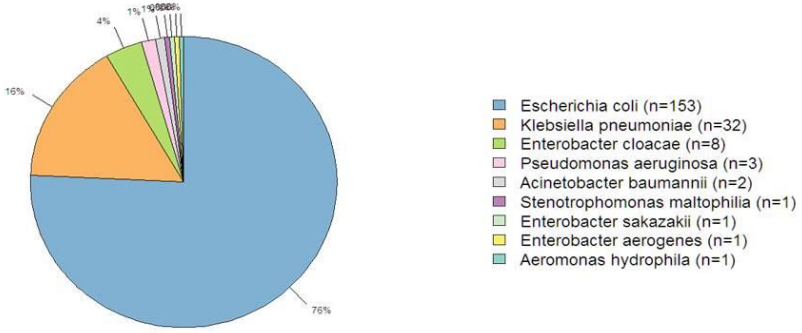
Kết quả phân lập các vi khuẩn Gram [-] tại 16 bệnh viện

- 1.637 chủng vi khuẩn Gr [-] được phân lập từ 16 bệnh viện (Bạch Mai, Việt Đức, Viện Nhi TW, Chợ Rẫy, BV bệnh các bệnh Nhiệt Đới Nhi Đồng I, Bv Các Bệnh Truyền Nhiễm và Lâm Sàng Nhiệt Đới, Viện Bỏng Quốc Gia, Bv Lao và bệnh Phổi TW, Bv Hữu Nghị, Bv 108, Bv Thống Nhất, Bv ĐHYD, Bv Nhân Dân Gia Định, Bv Nhân Dân 115, & Bv Nguyễn Tri Phương,



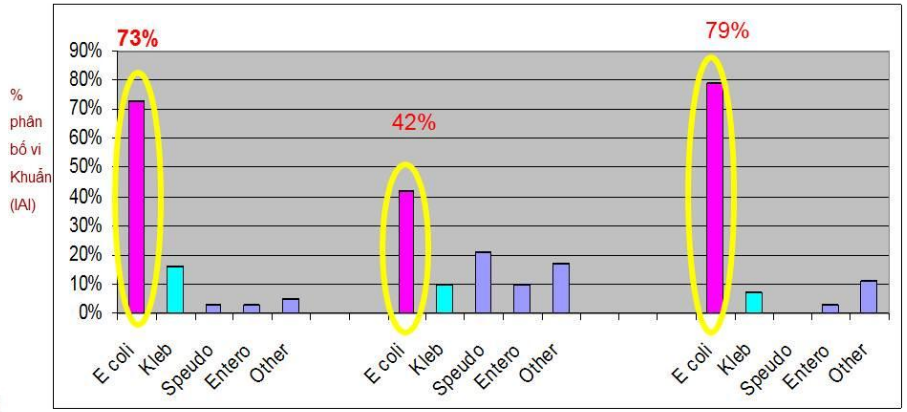
Vi khuẩn gr(-) khác: Citrobacter spp., E.cloacae, P.vulgaris, Samonella spp., S.macescence, H.influenzae, Enterobacter spp.

SMART Study: Distribution of Pathogens All Sites, Vietnam, 2010 (IAIs only)

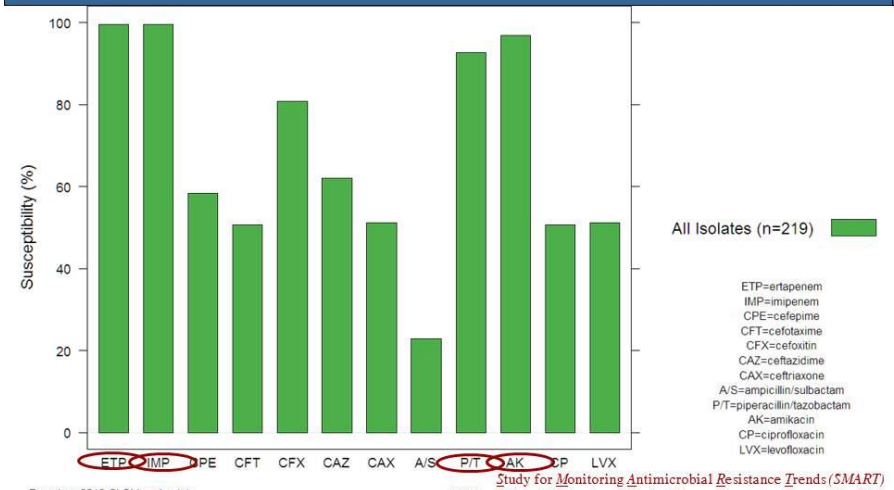


*S*tudy for *M*onitoring *A*ntimicrobial *R*esistance *T*rends *(SMART)*
IHMA –USA (International Health Management Associate – Hoa Kỳ)
BVCR: Khoa Vi Sinh,Khoa Ngoại Tiêu Hóa-Gan Mật

Các vi khuẩn thường gặp ở BV Chợ Rẫy, Việt Đức, Bình Dân



SMART Study: Susceptibility of Escherichia coli
All Sites, Vietnam, 2010 (IAIs only)

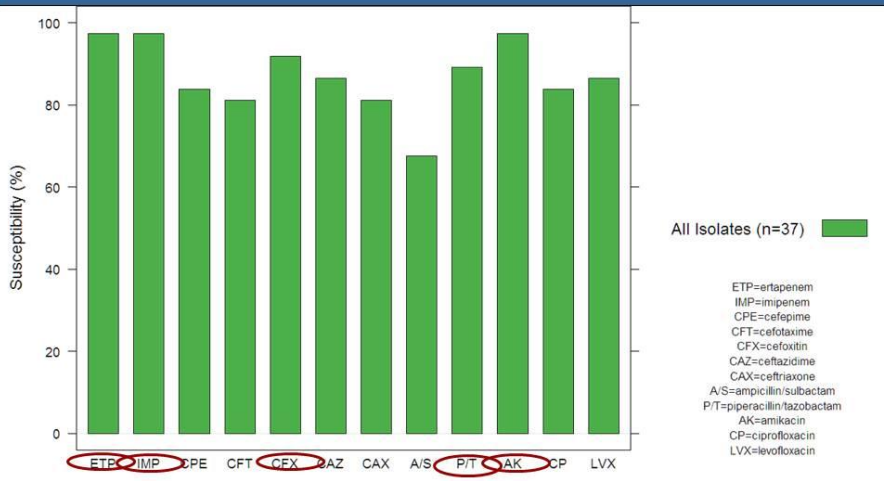


Based on 2010 CLSI breakpoints.

Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends (SMART)
IHMA –USA (International Health Management Associate – Hoa Kỳ)

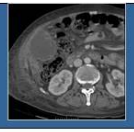
BVCR: Khoa Vi Sinh,Khoa Ngoại Tiêu Hóa-Gan Mật

SMART Study: Susceptibility of Klebsiella pneumoniae
All Sites, Vietnam, 2010 (IAIs only)

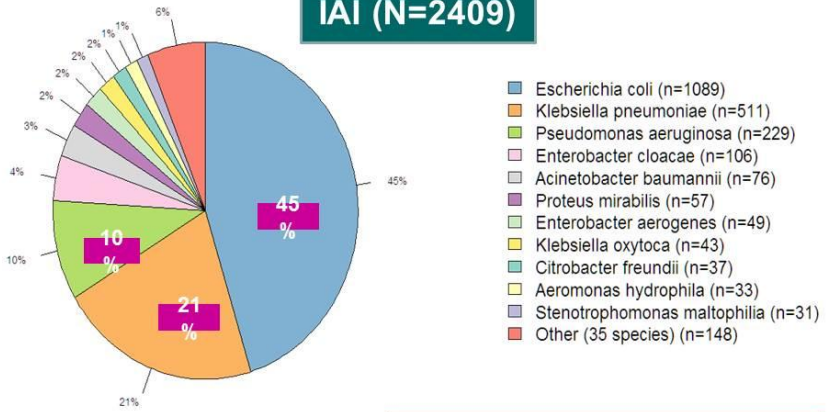


Based on 2010 CLSI breakpoints.

Distribution of GNB
SMART, Asia-Pacific, IAI, 2010



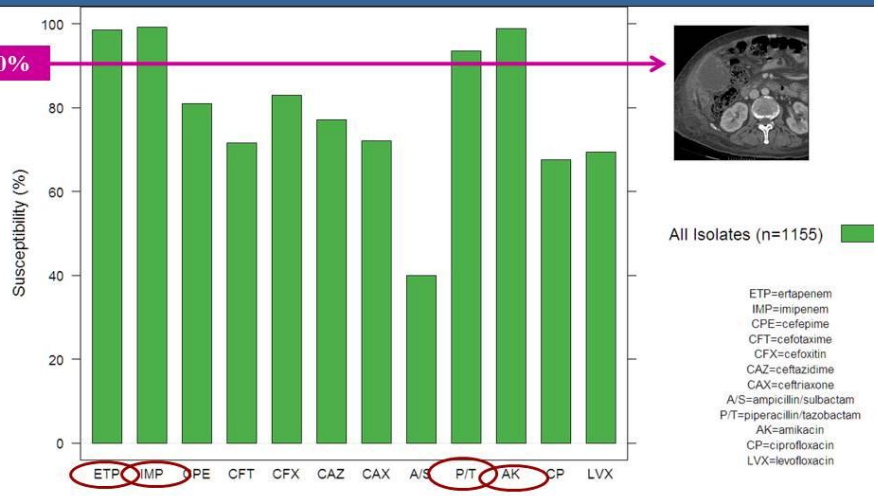
IAI (N=2409)



Limited Data from China and India

SMART Study: Susceptibility of Escherichia coli
All Sites, Asia-Pacific, 2010 (IAIs only)

90%

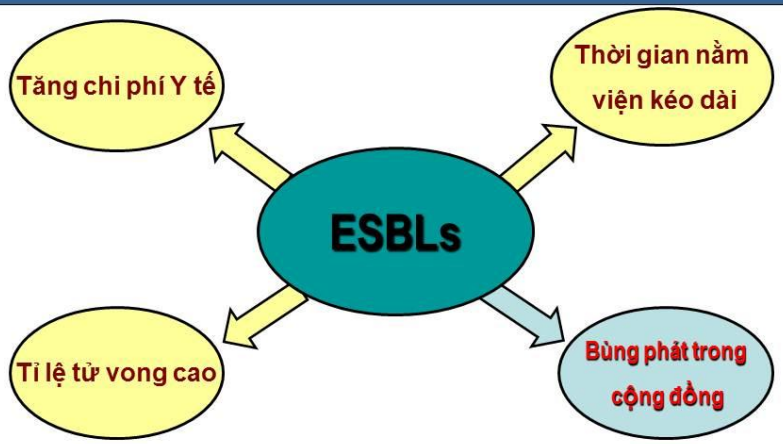


Based on 2010 CLSI breakpoints.

SMART Study: Susceptibility of Klebsiella pneumoniae All Sites, Asia-Pacific, 2010 (IAIs only)

Based on 2010 CLSI breakpoints.

Tác động của ESBLs



Lautenbach et al. Clin Infect Dis 2001;32:1162–1171
Schiappa et al. J Infect Dis 1996;174:529–536

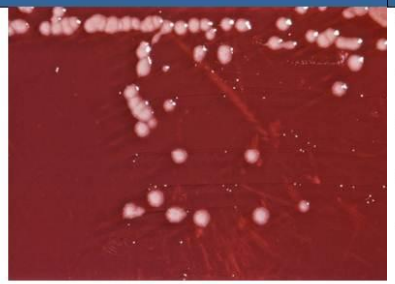
NHẬN XÉT

- 2 tác nhân thường gặp nhất trong NKOB ở VN : *E.coli & Klebsiella*
- Khuynh hướng nhạy cảm kháng sinh của TK Gram [-] ↓ theo thời gian.
- Nhất là với Cephalosporins.
- Nhạy cảm Fluoroquinolon & Quinolone có mức độ
- **Nhóm carbapenem & Piperacillin-Tazobactam tác dụng tốt đối với vi khuẩn Họ Đường ruột.**

Pseudomonas aeruginosa

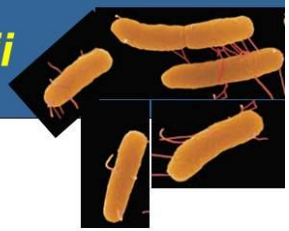
- Trực khuẩn Gram [-] không lên men
- Sống được trong nước cất, nơi nóng, ẩm
- Môi trường bệnh viện: máy thở, máy hút , máy thông khí, bình oxy, thân nhiệt kế, vải trải giường BV, dd sát khuẩn, dd dùng ngoài da, xà bông…
- Ở người : Vùng da ẩm, nách , háng…
- Lây truyền: nơi tàng trữ, từ tay nhân viên y tế
- Vi khuẩn đa kháng: beta-lactams, imipenem, aminoglycosides, quinolones

Các Nhiễm trùng chính liên quan đến *Pseudomonas*



- Viêm phổi
- Nhiễm Khuẩn huyết
- NK đường tiết niệu
- Viêm màng não
- Viêm nội tâm mạc
- NK ngoài da, NK vết mổ, NK vết thương…

Acinetobacter baumannii



- Gram [-] , không lên men, thuộc coccobacillus
- 1911 Micro coccus calco-aceticus ,1950 AB.
- Sống ưu thế trong môi trường nước
- Tồn tại trên da của 25% người lớn khỏe mạnh
- Độc lực vk ở mức độ tương đối thấp nhưng có tiềm năng về độc lực [vỏ, Lipopolysaccharide (LPS), bacteriocin]
- Phân phối rộng trong tự nhiên và môi trường bệnh viện – Tồn tại tới 45% trong vùng mở khí quản
- Tác nhân gây nhiễm trùng bệnh viện đáng chú ý trong 2 thập niên qua, nhất là trên bệnh nhân nặng tại ICU
- *MDR A. baumannii* là một thách thức cho điều trị , được báo cáo trong những năm gần đây

Acinetobacter Pneumonia: A Review. Medscape General Medicine. 2007;9(3):4. ©2007 Medscape Posted 07/05/2007; http://www.medscape.com/viewarticle/557767

Acinetobacters

Ở người
- Thường trú trên da
  33% nhân viên y tế có mang khúm vt với *Acinetobacter* spp.
- Thường phân lập được ở họng và đường hô hấp của bn

Môi trường bệnh viện
- Bộ phận làm ẩm
- Trang bị của máy thở
- Thiết bị xâm lấn
- Thảm, nệm, gối
- Có thể sống đến 25 ngày trong mội trường bề mặt khô

Jain R and Danziger LH. Ann Pharmacother 2004;38:1449-59.
Buxton AE, et al. Am J Med 1978;65:507-13.
Getchell-White SI, et al. Infect Control Hosp Epidemiol 1989;10:402-7.
Fournier PE and Richet H. *Clin Infect Dis* 2006;42:692-9.

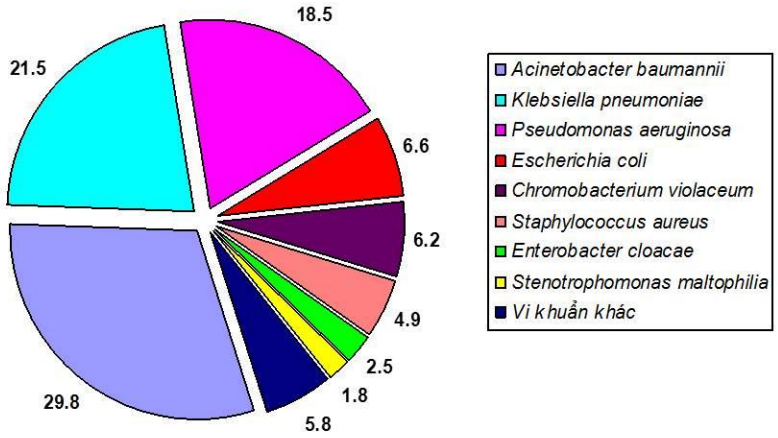
Các nhiễm trùng chính liên quan *Acinetobacter*

- **Viêm phổi đặc biệt trên bệnh nhân đặt nội khí quản, thở máy**
- **Nhiễm trùng máu (sepsis)**
- Nhiễm trùng niệu
- Nhiễm trùng da/vết thương
- Viêm màng não thứ phát
- Viêm nội tâm mạc
- Viêm phúc mạc/nhiễm trùng ổ bụng
- Viêm cơ tim

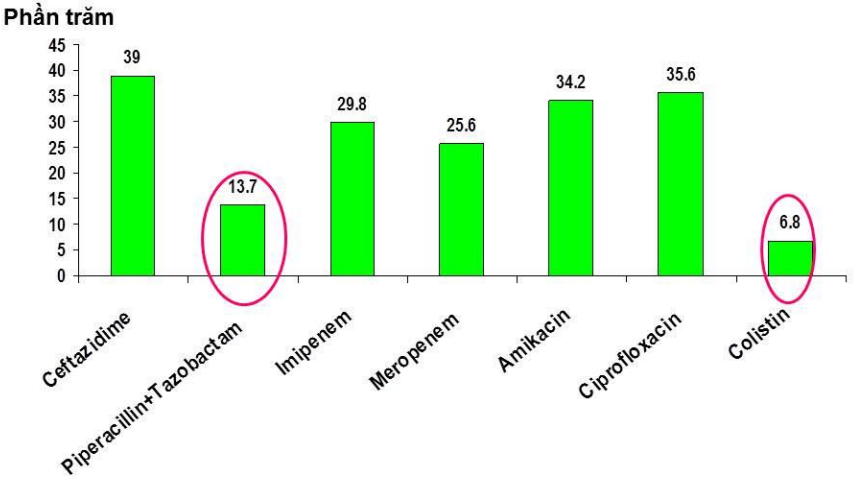
Acinetobacter spp. gia tăng trong hầu hết các nhiễm trùng bệnh viện

Singhal R et al. Ind J Med Res. 2005; 121:63-64.
Kumar S et al. Indian J Pathol Microbiol. 2004; 47(3):441-6.

Phân bố các vi khuẩn phân lập từ bệnh phẩm đường hô hấp tại bệnh viện Bạch Mai - năm 2010

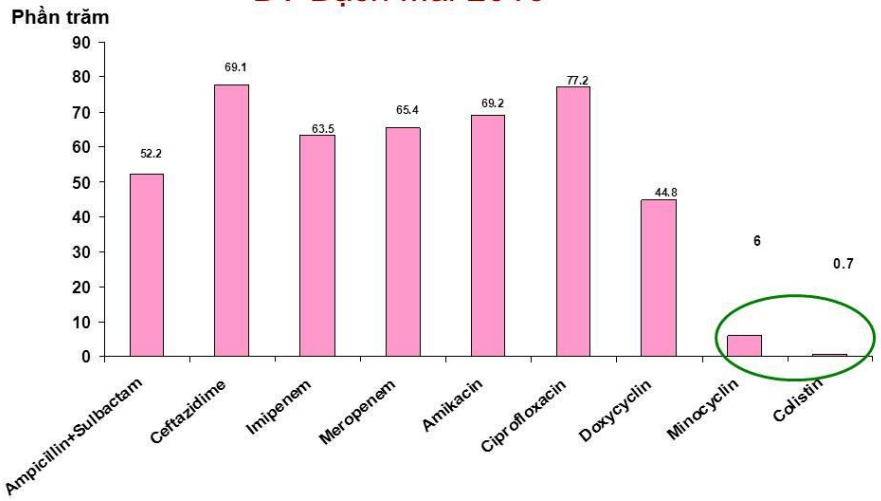


Đặc điểm đề kháng KS của *P. aeruginosa* (372 chủng) phân lập từ bệnh phẩm đường hô hấp BV Bạch Mai 2010

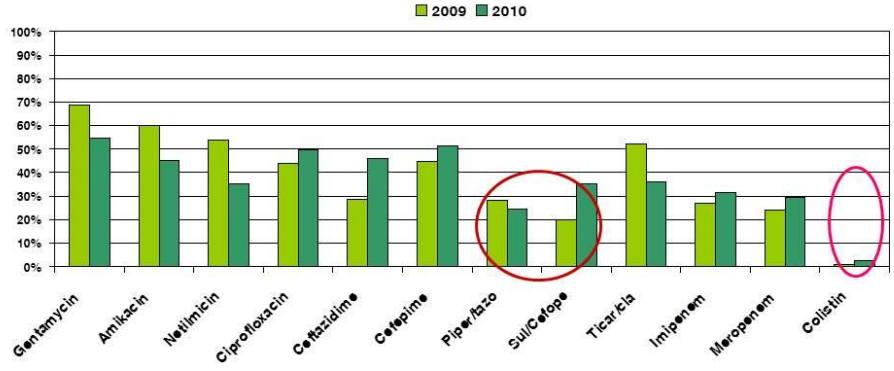


Đặc điểm đề kháng KS của *A. baumannii* (579chủng) phân lập từ bệnh phẩm đường hô hấp

BV Bạch Mai 2010

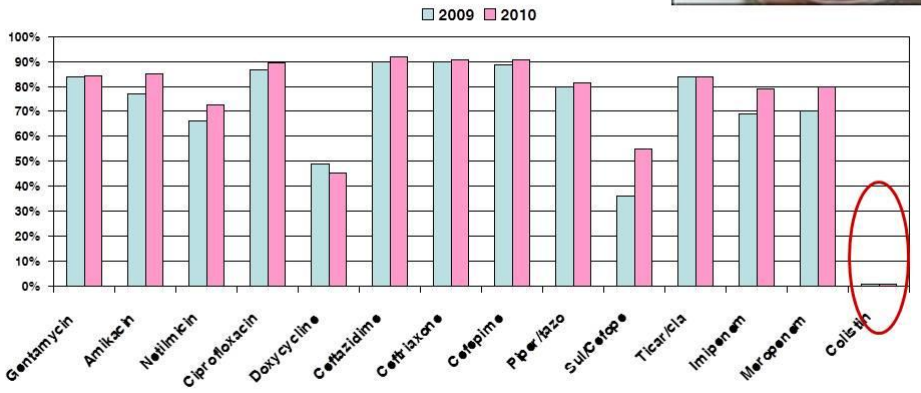


ĐỀ KHÁNG KHÁNG SINH CỦA *P.AERUGINOSA*



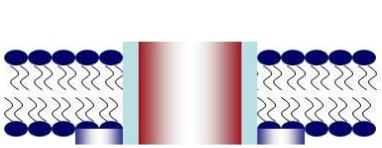
- ĐK theo thứ tự Colistin (2%)< Meropenem (30%)< Piper/Tazobactam (24%), Cefoperazone/sulbactam (35%) Imipenem (32%)

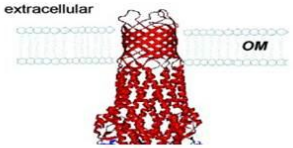
ĐỀ KHÁNG KHÁNG SINH CỦA *A.BAUMANNII*



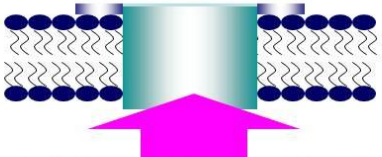
- ĐKKS rất cao, R đa số > 70%
- Chỉ còn Colistin

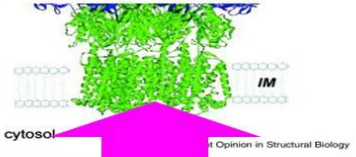
Pseudomonas và *Acinetobacter* đa kháng





Đa cơ chế: Đột biến khép kênh porin, tiết men phá huỷ kháng sinh, bơm đẩy đa năng đẩy kháng sinh ra ngoài





Cephems	Fluoroquinolones
Macrolides	TMP-SMX
Ficidic acid	Penems
Meropenem	Tetracyclines
Rifampicins	Chloramphenicol

Cephems	Fluoroquinolones
Macrolides	TMP-SMX
Ficidic acid	Penems
Meropenem	Tetracyclines
Rifampicins	Chloramphenicol

Vấn đề thực tế …

Giải pháp như thế nào trong tình huống này?

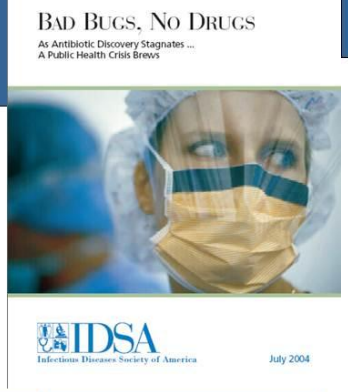
- Sự gia tăng của ESBLs, AmpC → đề kháng Cephalosporin thế hệ 3, 4 & fluoroquinolone dẫn đến sự sử dụng Carbapenem ngày càng tăng…

Kháng Sinh Trị Liệu MDR-GNB

- THÁCH THỨC cho thầy thuốc lâm sàng hiện nay ?

Cần các KS mới ?

Một nửa các công ty dược phẩm của Mỹ và Nhật chấm dứt sự tìm kiếm các Kháng sinh



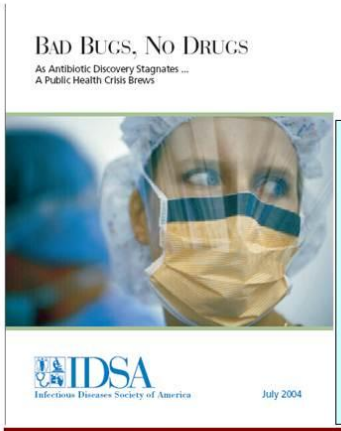
Không có nhóm KS nào được phát triển từ (1970s, 80s, 90s))

- Oxazolidinones (linezolid)
- Cyclic lipopeptides (daptomycin)
- Glycylcycline (tigecycline)

1986-1990 | 1991-1995 | 1996-2000 | 2001-

Adaped from Wenzel R. N Engl J Med. 351;523, 2004.

Cần các KS mới trong tương lai ?



BAD BUGS
NEED DRUGS

Ten new Antibiotics by 2020

Những KS nào đang được các công ty Dược đầu tư nghiên cứu để phát triển trong tương lai ?

Kháng sinh mới có hoạt tính kháng MDR GNB

GROUP	ANTIBIOTIC	NOTE
Carbapenem	Doripenem	
	Faropenem	
	Tebipenem	
Cephalosporin	Ceftobiprole	Phổ rộng
	Ceftaroline	Phổ rộng
Diaminopyrimidine	Iclaprim	Ức chế DHFR
Fluoroquinolone	Garenoxacin	
	Sitafloxacin	
	DW 286a	
Glycylcycline	Tigecycline	Phổ rộng

Shah PM. *Clin Microbiol Infect.* 2005;11(suppl 3);36-42.
Monaghan RL, et al. *Biochem Pharmacol.* 2006;71:901-909.

Vấn đề đặt ra với Colistin

- Được sử dụng trong điều trị từ năm 1959 nhưng sau đó ngừng sử dụng do độc tính và sự sẵn có của các loại thuốc mới khác ít độc tính.
- Do tình trạng đa kháng kháng sinh, được sử dụng trở lại ngày càng nhiều
- Hiện nay hướng dẫn về liều dùng chưa có các bằng chứng khoa học!!! Nguy cơ không đủ liều
- Sử dụng không hợp lý -> kháng colistin
- Phối hợp với thuốc gì, nếu có?
- Colistin được sử dụng trên thế giới như thế nào ?

Kết Luận

- Colistin được sử dụng khác nhau trên thế giới
- Một số quốc gia cần colistin, nhưng chưa tiếp cận được
- Các thử nghiệm lâm sàng cần: tập trung cụ thể vào liều khởi đầu và liệu pháp phối hợp
- Cần xây dựng hướng dẫn sử dụng quốc tế

TS. Heiman Wertheim ĐVNCLS Oxford-Hà Nội

KẾT LUẬN

- Đề kháng kháng sinh với GNB ngày càng ↑
- Tình trạng ↓ miễn dịch của vật chủ?
- Những KS đã có hiện nay ↓ đi
- Hy vọng vào tương lai:
  - Chẩn đoán tốt hơn
  - Phân loại nguy cơ tốt hơn
  - Điều trị tốt hơn
  - Kiểm sóat nhiễm khuẩn tốt hơn
  - Có những kháng sinh mới

Chiến lược kiểm soát đề kháng kháng sinh trong nhiễm trùng bệnh viện

- **Giám sát**
- **Giáo dục**
- **Chương trình chống nhiễm khuẩn**
- **Can thiệp vào phác đồ kháng sinh điều trị**

GIẢI PHÁP ?

LÂM SÀNG

- Chỉ định KS **hợp lý, tham khảo theo Guideline**
- Xây dưng phác đồ điều trị theo dử liệu KS tại chỗ
- Kiểm sóat sử dụng KS
- Liệu pháp xuống thang
- Tuân thủ qui trình rửa tay thường quy
- Phối hợp với chặt chẻ VSLS & KSNK

GIẢI PHÁP ?

VI SINH LÂM SÀNG

- Giám sát tình hình ĐK KS trong nhiễm khuẩn BV & cộng đồng.
- Đo MIC của các KS quan trọng trên các VK đa kháng thuốc
- Nghiên cứu kiểu Gen của các vi khuẩn kháng thuốc

KIỂM SÓAT NHIỄM KHUẨN

- Kiểm sóat qui trình rửa tay thường quy
- Giám sát thực hiện các chương trình KSNK BV

Bệnh phẩm: đàm, mủ, máu, dịch não tủy, nước tiểu, phân, dịch khác ….

Kết quả cấy +

- Nhạy cảm KS
- VK Gr+
- VK Gr – đề kh́ng KS
- Đa nhiễm
- Trị liệu KS thích hợp nhưng khơng đ́p ứng về ĺm s̀ng

Kết quả cấy -

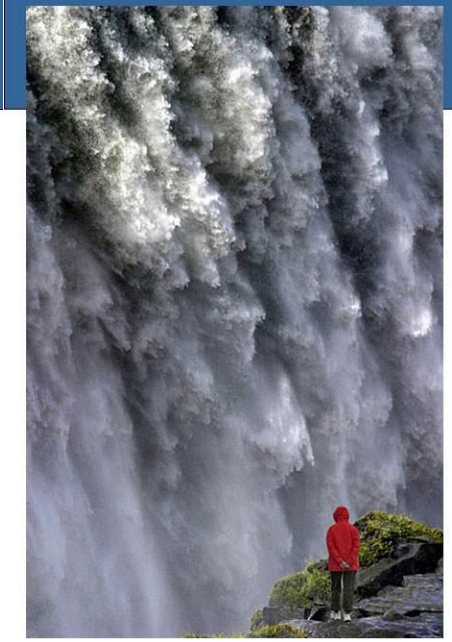
- Cấy ḿu (–) khơng ph́ hợp với diễn tiến LS
- Cấy DNT (–) điều trị theo kinh nghiệm dựa v̀o ốc t̃iu chuẩn ĺm s̀ng kh́c
- Vấn đề lấy bệnh phẩm

Chọn KS trị liệu?

Kết quả cấy (+), trị liệu theo KSĐ

Ĺm s̀ng vẫn cĩ thể thất bại

-Thời điểm cho KS ban đầu chậm - Vi khuẩn nhạy cảm In vitro, nhưng kh́ng In vivo - Nhiễm nhiều loại vi khuẩn	Kết quả cấy về muộn: đổi KS chậm, khơng giải quyết được tình huống ĺm s̀ng khi đ̃ cĩ tổn thương nhiều cơ quan	BN cĩ nhiều yếu tố nguy cơ: tiểu đường, corticosteroid, bệnh tự miễn, tuổi cao ….



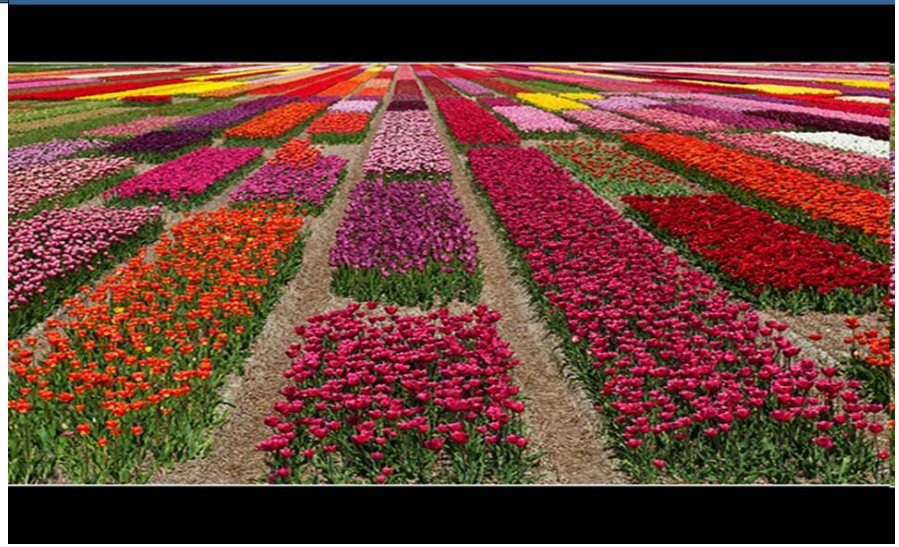
Emerging Infectious Diseases • Vol. 9, No. 8, August 2003
1025

Polymyxin-Resistant *Acinetobacter* spp. Isolates: What Is Next?

Adriana O. Reis,* Deise A.M. Luz,*
Maria C.B. Tognim,*
Hélio S. Sader,* and Ana C. Gales*
*Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, Brazil

PHÒNG NGỪA VÀ CÁCH LY

1/3 các nhiễm khuẩn bệnh viện là có thể ngăn ngừa được

"The patient in the next bed is highly infectious. Thank God for these curtains."

CHÂN THÀNH CẢM ƠN !