

GIÁ TRỊ CỦA TEST SẮC KÝ MIỄN DỊCH TRONG PHÁT HIỆN GENE KHÁNG CARBAPENEM CỦA VI KHUẨN

TRƯƠNG THIÊN PHÚ^{1,2*}, VƯƠNG BẢO THY²,
MAI NGUYỆT THU HỒNG², LÊ PHƯƠNG MAI¹

Tóm tắt

Đề kháng kháng sinh đang là mối đe dọa khẩn cấp đối với sức khỏe cộng đồng toàn cầu liên quan đến tỉ lệ tử vong cao. Vi khuẩn kháng carbapenem được xem như là một trong những mối đe dọa khẩn cấp theo Trung tâm kiểm soát và phòng ngừa dịch bệnh Hoa Kỳ năm 2019. Tại Việt Nam, tỉ lệ kháng carbapenem của *Klebsiella pneumoniae* có xu hướng ngày càng cao. Theo báo cáo của bệnh viện Chợ Rẫy năm 2021 tỉ lệ *Klebsiella pneumoniae* kháng carbapenem là 90% ở bệnh nhân nhiễm khuẩn hô hấp tại khoa Hồi sức cấp cứu và có đến 96,5% các chủng kháng carbapenem này đều có mang gene sản xuất carbapenemase. Các kháng sinh beta-lactam phối hợp mới có đặc tính độc đáo trong hoạt động chống lại các loại carbapenemase khác nhau, do đó, việc tìm ra phương pháp chẩn đoán nhanh và chính xác loại carbapenemase là hết sức cần thiết cho việc lựa chọn kháng sinh điều trị hợp lý đồng thời cách ly sớm ngăn ngừa lây lan của các vi khuẩn kháng thuốc. Xét nghiệm sắc ký miễn dịch NG-Test CARBA 5 phát hiện được năm loại carbapenemase trong thời gian 15-30 phút với kỹ thuật đơn giản, không cần máy móc hiện đại, chi phí thấp giúp khắc phục nhược điểm của xét nghiệm kiểu hình mCIM mất nhiều thời gian và xét nghiệm kiểu gene PCR cần phải có kỹ thuật cao và tốn kém.

Abstract

Antibiotic resistance is an urgent threat to global public health associated with high mortality rates. According to the US Centers for Disease Control and Prevention in 2019, carbapenem-resistant bacteria were considered an urgent threat. In Vietnam, the carbapenem-resistant rate of *Klebsiella pneumoniae* tends to increase. According to Cho Ray Hospital's report in 2021, the rate of carbapenem-resistant *Klebsiella pneumoniae* was 90% in patients with respiratory infections in Intensive Care Unit, and up to 96.5% of these carbapenem-resistant strains carried the carbapenemase-producing gene. Novel β -lactam combination agents have unique properties in their activity against various carbapenemases, thus finding a method to quickly

¹ Bệnh viện Chợ Rẫy Tp.HCM,

² Trường Đại học Cửu Long

* Người chịu trách nhiệm về bài viết: Trương Thiên Phú

and accurately diagnose carbapenemases is extremely necessary for choosing appropriate antibiotics for treatment, and early isolation, preventing the spread of drug-resistant bacteria. NG-Test CARBA 5 immunochromatography test detects five types of carbapenemases in 15-30 minutes with a simple technique, unnecessary modern machinery, low cost, helping to overcome the disadvantages of mCIM phenotypic testing (takes a long time), and PCR genotyping testing (high technology and expensive).

1. Tình hình vi khuẩn kháng kháng sinh

Kháng kháng sinh là mối đe dọa khẩn cấp đối với sức khỏe cộng đồng toàn cầu, là nguyên nhân tử vong trực tiếp cho ít nhất 1,27 triệu người trên toàn thế giới và là nguyên nhân có liên quan đến gần 5 triệu ca tử vong vào năm 2019. Theo báo cáo về mối đe dọa kháng kháng sinh năm 2019 của CDC [1]. Tại Hoa Kỳ, có hơn 2,8 triệu ca nhiễm trùng kháng kháng sinh xảy ra mỗi năm và kết quả là hơn 35.000 người tử vong.

Vi khuẩn và nấm được liệt kê trong Báo cáo mối đe dọa đề kháng kháng sinh năm 2019 theo CDC:

Các mối đe dọa khẩn cấp

- *Acinetobacter* đề kháng carbapenem
- *Candida auris*
- *Clostridioides difficile*
- Enterobacteriaceae kháng carbapenem

(CRE)

- *Neisseria gonorrhoeae* kháng thuốc

Các mối đe dọa nghiêm trọng

- *Campylobacter* kháng thuốc
- *Candida* kháng thuốc
- Enterobacteriaceae sản xuất ESBL
- *Enterococci* đề kháng Vancomycin
- *Pseudomonas aeruginosa* đa kháng thuốc
- *Salmonella* nontyphoidal kháng thuốc
- *Salmonella* serotype typhi kháng thuốc
- *Shigella* kháng thuốc

- Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA)

- *Streptococcus pneumoniae* kháng thuốc
- Vi khuẩn lao (tuberculosis -TB) kháng thuốc

Các mối đe dọa đáng quan tâm

- *Streptococcus* group A đề kháng erythromycin
- *Streptococcus* group B đề kháng clindamycin

Danh sách theo dõi

- *Aspergillus fumigatus* đề kháng azole
- *Mycoplasma genitalium* kháng thuốc
- *Bordetella pertussis* kháng thuốc [1]

2. Vi khuẩn kháng carbapenem

CRE được xem như là mối đe dọa khẩn cấp đề kháng kháng sinh do nhóm kháng sinh carbapenem đóng một vai trò cực kỳ quan trọng trong kho vũ khí kháng sinh của chúng ta. Trong số hàng trăm loại β -lactam khác nhau, carbapenem có phổ hoạt động rộng nhất và có hiệu lực cao nhất chống lại vi khuẩn Gram dương và Gram âm. Do đó, chúng thường được sử dụng như “thuốc kháng sinh cuối cùng” khi bệnh nhân bị nhiễm khuẩn trở nặng hoặc bị nghi ngờ nhiễm vi khuẩn kháng thuốc [2]. Vi khuẩn đường ruột là tác nhân hay gặp hàng đầu trong các bệnh lý nhiễm khuẩn tại Việt Nam với tỉ lệ đề kháng carbapenem khá cao, đặc biệt là trong nhiễm khuẩn đường hô hấp, tỉ lệ đề kháng của *Klebsiella pneumoniae* với carbapenem là 64-70% vào năm 2021 [3]. Tỉ

lệ này còn cao hơn nữa (lên đến 90%) ở bệnh nhân nhiễm khuẩn hô hấp tại khoa ICU [4].

Năm 2022, báo cáo tại Bệnh viện Chợ Rẫy cho thấy có đến 96,5% vi khuẩn *Klebsiella pneumoniae* kháng carbapenem phân lập được có mang gene sản xuất carbapenemase. Trong đó 48% có mang 1 gene, 44% có mang 2 gene và 3,5% có mang 3 gene. Kiểu gene hay gặp nhất là OXA-48 với tỉ lệ 38,6%, kiểu gene NDM + OXA-48 chiếm 36,4% [5].

3. Cơ chế kháng kháng sinh

3.1. Hiện tượng đề kháng kháng sinh

Kháng kháng sinh là khả năng của một vi khuẩn, virus và một số ký sinh trùng thay đổi theo thời gian và không còn đáp ứng với thuốc làm cho nhiễm khuẩn khó điều trị hơn và làm tăng nguy cơ lây lan dịch bệnh, bệnh nặng và dễ tử vong (theo WHO).

3.2. Các cơ chế đề kháng kháng sinh của vi khuẩn

Vi khuẩn có thể đề kháng kháng sinh thông qua các cơ chế [6], [7]:

- Sản xuất enzym để phá huỷ hoạt tính của thuốc.
- Thay đổi khả năng thẩm thấu của màng tế bào đối với thuốc.
- Thay đổi cấu trúc điểm gắn của thuốc.
- Thay đổi đường biến đổi làm mất tác dụng của thuốc.

3.3. Nguồn gốc của sự đề kháng kháng sinh

Tính đề kháng kháng sinh của vi khuẩn có nguồn gốc từ vật liệu di truyền của chúng. Các gene kháng thuốc hiện diện trong nhiễm sắc thể hoặc trong một yếu tố di động như các plasmid, các yếu tố có thể chuyển vị trí hoặc integron. Sự đề kháng có thể tự nhiên hoặc mắc phải [8].

3.4. Đường lây truyền tính kháng thuốc

Có một số đường lây truyền tính kháng kháng sinh như [8]:

- Sử dụng kháng sinh trong chăn nuôi sẽ phát triển vi khuẩn kháng thuốc trong ruột động vật, sau đó phân động vật được sử dụng để bón cho thực vật, con người sử dụng các loại thực vật này có thể bị lây lan vi khuẩn kháng thuốc.

- Sử dụng kháng sinh điều trị không hợp lý sẽ làm cho các vi khuẩn kháng thuốc phát triển và tăng sinh. Các vi khuẩn này sẽ lây truyền trong cộng đồng qua các con đường: lây trực tiếp cho người tiếp xúc, lây gián tiếp qua chăm sóc y tế.

Hầu hết sự gia tăng tình trạng kháng carbapenem ở Enterobacterales ở Hoa Kỳ và trên toàn thế giới là do sự lây lan của gene carbapenemase. Những gene này có thể được chuyển giao giữa các vi khuẩn, khuếch đại sự lây lan của tình trạng kháng carbapenem. Vì vậy, vi khuẩn đường ruột kháng carbapenem do sản xuất men carbapenemase (CP-CRE) là mục tiêu cho các nỗ lực phòng ngừa chuyên sâu. CDC khuyến nghị một phản ứng phối hợp của y tế công cộng để xác định ngay cả những trường hợp riêng lẻ mắc carbapenemases bất thường, cùng với việc đánh giá các biện pháp kiểm soát nhiễm khuẩn và đánh giá khả năng lây truyền thông qua sàng lọc vi khuẩn chiếm cư [9].

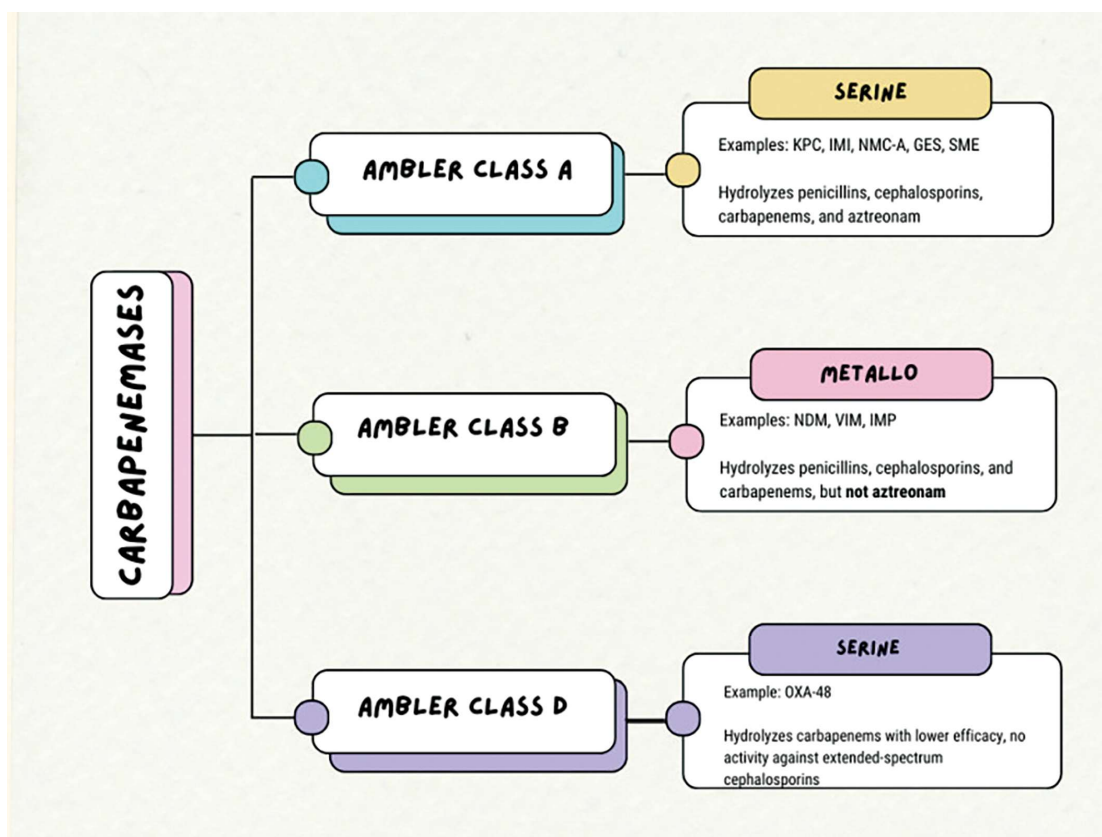
4. Phân loại carbapenemase

Beta-lactamase thường được phân loại theo hệ thống phân loại Ambler [10]. Beta-lactamase ở các nhóm khác nhau hoạt động thông qua các cơ chế khác nhau [11]. Enzym carbapenemase có thể được phân loại thành các lớp Ambler A, B và D (Hình 1) [10].

Carbapenemases loại A: Các

carbapenemase loại A phổ biến nhất bao gồm *Klebsiella pneumoniae* carbapenemase (KPC), imipenem-hydrolysing beta-lactamase (IMI), non-metallo carbapenemase thuộc loại A (NMC-A), beta-lactamase phổ rộng Guyana (GES) và *Serratia marcescens* enzyme (SME). Carbapenemases loại A có một axit amin serine ở vị trí gắn kết và được đặc trưng bởi khả năng thủy phân penicillin, cephalosporin, carbapenems và aztreonam. KPC là carbapenemase phổ biến nhất trong số tất cả các CP - CRE và được tìm thấy phổ biến nhất ở Hoa Kỳ [11] [12].

Carbapenemases loại B: Loại B được xác định bởi cấu trúc metallo-beta-lactamase (MBL) [11]. Lớp này có các axit amin ở vị trí liên kết với kẽm [13]. Những enzyme này bao gồm NDM (New Delhi metallo-lactamase), IMP (Imipenem-resistant *Pseudomonas*) và VIM (Verona integron-encoded metallo-lactamase)[11]. Hầu hết carbapenemase loại B thủy phân tất cả beta-lactams ngoại trừ aztreonam [13]. Những carbapenemase này thường được tìm thấy trên các plasmid và các yếu tố di truyền động, cho phép chúng lây lan giữa các vi khuẩn [13].



Hình 1: Phân loại carbapenemases

(Carbapenemase Ambler Classes Contributed by Caitlyn Hollingshead, MD)

Carbapenemases loại D: Enzym carbapenemase thủy phân oxacillin (OXA) tạo nên carbapenemase loại D [11]. Giống như carbapenemases lớp A, carbapenemases lớp D cũng bao gồm một axit amin serine tại

vị trí liên kết của chúng [11]. Chúng khác với carbapenemase loại A vì chúng làm giảm hoạt tính thủy phân chống lại carbapenem và penicillin, không có hoạt tính chống lại cephalosporin phổ rộng và không bị ức chế bởi

các chất ức chế beta-lactamase cũ hơn (ví dụ: axit clavulanic, tazobactam hoặc sulbactam) [11] [14] [15]. OXA-48 là loại carbapenemase phổ biến nhất trong lớp này và thường được tìm thấy ở *Klebsiella pneumoniae*.

5. Các phương pháp phát hiện kháng carbapenem

Chẩn đoán kiểu hình đòi hỏi phải nuôi cấy và định danh vi khuẩn. Kiểm tra độ nhạy cảm bằng đĩa, E-test hoặc hệ thống tự động được thực hiện để xác định kiểu hình kháng carbapenem. Việc xác định nồng độ ức chế tối thiểu (MIC) đối với carbapenem cho phép xác định tình trạng kháng carbapenem bằng cách so sánh nó với các điểm gãy carbapenem được xác định trước. Hạn chế của thử nghiệm độ nhạy cảm này bao gồm thời gian cần thiết để thực hiện thử nghiệm này, thường là vài ngày, và thông tin thu được về các cơ chế kháng cụ thể còn hạn chế. Hạn chế quan trọng nữa là mặc dù MIC của carbapenem có thể nằm trong phạm vi nhạy cảm nhưng carbapenemase vẫn có thể hiện diện. Nếu một chủng phân lập bị nghi ngờ chứa carbapenemase do tính nhạy cảm, điều này cần được xác nhận bằng xét nghiệm phân tử. [11]

Một thử nghiệm kiểu hình thường được sử dụng khác là môi trường tạo màu, môi trường này phản ứng và chuyển màu khi có sự hiện diện của các enzyme kháng thuốc do CRE sản xuất [11]. NP Carba cũng là một phương pháp thử nghiệm hiệu quả về mặt chi phí được khuyến nghị để phát hiện carbapenemase ở vi khuẩn đường ruột [11]. Việc thực hiện xét nghiệm thường mất vài phút đến 2 giờ và có độ nhạy và độ đặc hiệu cao [11]. Một công nghệ mới hơn để xác định CRE là kỹ thuật khối phổ (Matrix-assisted laser desorption/ionization-time of flight – MALDI TOF) [11]. Kỹ thuật này sử dụng sự ion hóa bằng laser của protein vi khuẩn để xác định trọng lượng phân

tử của chúng và tạo ra cấu hình protein [11]. Quá trình thủy phân carbapenem có thể được phát hiện thông qua sự thay đổi trọng lượng phân tử của các hợp chất, điều này có thể được phát hiện bởi MALDI-TOF và ngoại suy để xác định CRE [16]. Phương pháp này được chứng minh là có độ nhạy và độ đặc hiệu lần lượt là 98,9% và 97,1% [16]. Tuy nhiên, tính mới tương đối của kỹ thuật và chi phí cao là những rào cản quan trọng trong tiếp cận phương pháp MALDI-TOF này. Xét nghiệm Hodge cải tiến, phát hiện lượng carbapenem còn sót lại trong môi trường thạch khi có sự hiện diện của vi sinh vật sản xuất carbapenemase, không còn được khuyến nghị vì nó có độ nhạy thấp đối với vi khuẩn sản xuất MBL và có tỉ lệ dương tính giả và âm tính giả cao [11].

Phương pháp bất hoạt carbapenem cải tiến kết hợp với phương pháp bất hoạt carbapenem EDTA (mCIM/eCIM), được khuyến nghị theo hướng dẫn của Viện Tiêu chuẩn Lâm sàng và Phòng thí nghiệm (CLSI), mang lại độ chính xác cao trong việc phát hiện carbapenemase nhưng có thời gian thực hiện dài [18].

Phương pháp sinh học phân tử PCR (polymerase chain reaction) được coi là tiêu chuẩn tham khảo và cho phép xác định nhanh chóng các gene carbapenemase ở vi khuẩn nuôi cấy hoặc trực tiếp từ các mẫu lâm sàng [19]. Tuy nhiên, hiệu quả của nó có thể bị hạn chế do sự hiện diện của các biến thể mới hoặc các enzyme hiếm không thể phát hiện được bằng các xét nghiệm PCR [17]. Hơn nữa, thiết bị đắt tiền và chi phí thuốc thử cao đã hạn chế việc áp dụng rộng rãi các xét nghiệm phân tử, bao gồm cả GeneXpert [20] [21].

Một xét nghiệm sắc ký miễn dịch mới được phát triển trong những năm gần đây, NG-Test CARBA 5 (NG-Biotech, Pháp), có thể phát hiện 5 loại carbapenemases phổ biến nhất là KPC, NDM, IMP, VIM và OXA-48

trong vòng 15 phút. Các nghiên cứu được thực hiện chủ yếu ở Châu Âu cho thấy NG-Test CARBA 5 có độ nhạy (từ 97,3% đến 100%) và độ đặc hiệu (từ 96,1% đến 100%) [22-27]. Với quy trình thử nghiệm đơn giản và thời gian thực hiện ngắn, NG-Test CARBA 5 là một phương pháp đầy hứa hẹn để phát hiện vi khuẩn kháng carbapenem do cơ chế sinh men carbapenemase, có thể áp dụng tại các cơ sở y tế tuyến dưới nơi chưa có đủ điều kiện thực hiện các xét nghiệm kỹ thuật cao.

6. Điều trị vi khuẩn kháng carbapenem

Các kháng sinh mới có đặc tính độc đáo trong hoạt động chống lại các loại carbapenemase khác nhau. Ceftazidime-avibactam có tác dụng đối với các vi khuẩn chứa serine-carbapenemase, nhưng không có tác dụng đối với các vi khuẩn sản xuất MBL [28]. Meropenem-vaborbactam có hoạt tính chống lại các mầm bệnh sản sinh KPC, trong khi nó vẫn không hiệu quả đối với các vi khuẩn đường ruột sản xuất OXA-48 và MBL [29]. Imipenem-relebactam ức chế β -lactamase loại A bao gồm KPC carbapenemase và β -lactamase loại C, nhưng không có hoạt tính loại B hoặc loại D β -lactamase [30]. Vì vậy, việc xác định carbapenemases là quan trọng để đưa ra quyết định điều trị hiệu quả.

Kết luận: Các vi khuẩn gram âm kháng carbapenem đã trở thành một gánh nặng lớn của hệ thống chăm sóc sức khỏe trong thế kỷ 21 và các lựa chọn điều trị chỉ giới hạn ở các thuốc như colistin và tigecycline phối hợp với các kháng sinh khác. May mắn thay, một số kháng sinh phối hợp mới có hoạt tính chống lại các vi khuẩn kháng carbapenem đã được phê duyệt và đang có tại Việt Nam như ceftazidime-avibactam, imipenem-relebactam. Những kháng sinh mới này là nguồn bổ sung quan trọng cho kho vũ khí hiện đang bị hạn chế và được mong đợi, để cải thiện kết quả

điều trị của bệnh nhân bị ảnh hưởng bởi vi khuẩn kháng carbapenem. Vì mỗi kháng sinh mới đều có điểm mạnh và cảnh báo riêng, việc quản lý kháng sinh sẽ đóng một vai trò quan trọng trong việc đảm bảo sử dụng hợp lý và tối ưu các kháng sinh này. Để có thể sử dụng hợp lý nguồn kháng sinh này, ngoài việc xác định tính nhạy cảm với thuốc của các loại vi khuẩn bằng xét nghiệm kháng sinh đồ thường quy, cần xác định kiểu carbapenemase của vi khuẩn đang mang. Xét nghiệm sắc ký miễn dịch với kỹ thuật đơn giản, dễ thực hiện, không cần máy móc hiện đại, thời gian cho kết quả nhanh chóng 15-30 phút, giá thành phù hợp, độ nhạy, độ đặc hiệu cao là một lựa chọn tối ưu trong việc xác định kiểu carbapenemase của vi khuẩn.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] CDC's 2019 Antibiotic Resistance (AR) Threats Report. <https://www.cdc.gov/drugresistance/biggest-threats.html>
- [2] Torres J. A., Villegas M. V., Quinn J. P. 2007. Current concepts in antibiotic-resistant gram-negative bacteria. Expert Rev. Anti Infect. Ther. 5:833–843
- [3] Truong Thien Phu et al. Antibiotic resistance of common bacteria in lower respiratory tract infection at Cho Ray hospital in 2021. Vietnam Journal of Prevention Medicine, Volume 32- Issue 4 (Supplement) 2022:112-119
- [4] Ngô Minh Quân và cộng sự. Tình hình đề kháng kháng sinh của Klebsiella trong nhiễm khuẩn hô hấp tại Khoa Hồi sức Cấp cứu Bệnh viện Chợ Rẫy giai đoạn 2017-2021, Hội nghị Khoa học thường niên Bệnh viện Chợ Rẫy 2022.
- [5] Truong Thiên Phú và cộng sự. Tình hình Klebsiella pneumoniae mang gen sản xuất

- carbapenemase tại Bệnh viện Chợ Rẫy năm 2021, Hội nghị Khoa học thường niên Bệnh viện Chợ Rẫy 2022.
- [6] Nguyễn Thanh Bảo (2016) Vi Khuẩn Y Học, Nhà xuất bản Y học, TP. Hồ Chí Minh, tr.47-65.
- [7] Cao Minh Nga (2016) Vi khuẩn y học, Nhà xuất bản Y học, tr.149-151.
- [8] Centers for Disease Control and Prevention (2013) Antibiotic Resistance Threats in the United States.
- [9] Centers for Disease Control and Prevention. CRE Technical Information. November 22, 2019 <https://www.cdc.gov/hai/organisms/cre/technical-info.html>
- [10] Hammoudi Halat D, Ayoub Moubareck C. The Current Burden of Carbapenemases: Review of Significant Properties and Dissemination among Gram-Negative Bacteria. Antibiotics (Basel). 2020 Apr 16;9(4)
- [11] Rabaan AA, Eljaaly K, Alhumaid S, Albayat H, Al-Adsani W, Sabour AA, Alshiekheid MA, Al-Jishi JM, Khamis F, Alwarthan S, Alhajri M, Alfaraj AH, Tombuloglu H, Garout M, Alabdullah DM, Mohammed EAE, Yami FSA, Almuhtaresh HA, Livias KA, Mutair AA, Almushrif SA, Abusalah MAHA, Ahmed N. An Overview on Phenotypic and Genotypic Characterisation of Carbapenem-Resistant Enterobacterales. Medicina (Kaunas). 2022 Nov 19;58(11) [PMC free article] [PubMed]
- [12] Marsik FJ, Nambiar S. Review of carbapenemases and AmpC-beta lactamases. Pediatr Infect Dis J. 2011 Dec;30(12):1094-5. [PubMed]
- [13] Boyd SE, Livermore DM, Hooper DC, Hope WW. Metallo- β -Lactamases: Structure, Function, Epidemiology, Treatment Options, and the Development Pipeline. Antimicrob Agents Chemother. 2020 Sep 21;64(10) [PMC free article] [PubMed]
- [14] Hirvonen VHA, Spencer J, van der Kamp MW. Antimicrobial Resistance Conferred by OXA-48 β -Lactamases: Towards a Detailed Mechanistic Understanding. Antimicrob Agents Chemother. 2021 May 18;65(6) [PMC free article] [PubMed]
- [15] van Duin D, Doi Y. The global epidemiology of carbapenemase-producing Enterobacteriaceae. Virulence. 2017 May 19;8(4):460-469. [PMC free article] [PubMed]
- [16] Sparbier K, Schubert S, Weller U, Boogen C, Kostrzewa M. Matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry-based functional assay for rapid detection of resistance against β -lactam antibiotics. J Clin Microbiol. 2012 Mar;50(3):927-37.
- [17] Tamma PD, Simner PJ. Phenotypic Detection of Carbapenemase-Producing Organisms from Clinical Isolates. J Clin Microbiol 2018;56:e01140-18. 10.1128/JCM.01140-18 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
- [18] Jenkins S, Ledebor NA, Westblade LF, et al. Evaluation of NG-Test Carba 5 for Rapid Phenotypic Detection and Differentiation of Five Common Carbapenemase Families: Results of a Multicenter Clinical Evaluation. J Clin Microbiol 2020;58:e00344-20. 10.1128/JCM.00344-20 [PMC free article]
- [19] Findlay J, Hopkins KL, Meunier D, et al.

- Evaluation of three commercial assays for rapid detection of genes encoding clinically relevant carbapenemases in cultured bacteria. *J Antimicrob Chemother* 2015;70:1338-42. 10.1093/jac/dku571
- [20] Zhou M, Wang D, Kudinha T, et al. Comparative Evaluation of Four Phenotypic Methods for Detection of Class A and B Carbapenemase-Producing Enterobacteriaceae in China. *J Clin Microbiol* 2018;56:e00395-18. 10.1128/JCM.00395-18
- [21] Baeza LL, Pfennigwerth N, Greissl C, et al. Comparison of five methods for detection of carbapenemases in Enterobacterales with proposal of a new algorithm. *Clin Microbiol Infect* 2019;25:1286.e9-1286.e15. 10.1016/j.cmi.2019.03.003
- [22] Kieffer N, Poirel L, Nordmann P. Rapid immunochromatography-based detection of carbapenemase producers. *Infection* 2019;47:673-5. 10.1007/s15010-019-01326-1
- [23] Hopkins KL, Meunier D, Naas T, Volland H, Woodford N. Evaluation of the NG-Test CARBA 5 multiplex immunochromatographic assay for the detection of KPC, OXA-48-like, NDM, VIM and IMP carbapenemases. *J Antimicrob Chemother* 2018;73:3523-6. 10.1093/jac/dky342
- [24] Potron A, Fournier D, Emeraud C, et al. Evaluation of the Immunochromatographic NG-Test Carba 5 for Rapid Identification of Carbapenemase in Nonfermenters. *Antimicrob Agents Chemother* 2019;63:e00968-19. 10.1128/AAC.00968-19
- [25] Bodendoerfer E, Keller PM, Mancini S. Rapid identification of NDM-, KPC-, IMP-, VIM- and OXA-48-like carbapenemase-producing Enterobacterales from blood cultures by a multiplex lateral flow immunoassay. *J Antimicrob Chemother* 2019;74:1749-51. 10.1093/jac/dkz056
- [26] Giordano L, Fiori B, D'Inzeo T, et al. Simplified Testing Method for Direct Detection of Carbapenemase-Producing Organisms from Positive Blood Cultures Using the NG-Test Carba 5 Assay. *Antimicrob Agents Chemother* 2019;63:e00550-19. 10.1128/AAC.00550-19
- [27] Takissian J, Bonnin RA, Naas T, et al. NG-Test Carba 5 for Rapid Detection of Carbapenemase-Producing Enterobacterales from Positive Blood Cultures. *Antimicrob Agents Chemother* 2019;63:e00011-19. 10.1128/AAC.00011-19
- [28] Zhanel GG, Lawson CD, Adam H, et al. Ceftazidime-avibactam: a novel cephalosporin/ β -lactamase inhibitor combination. *Drugs* 2013;73:159-77. 10.1007/s40265-013-0013-7
- [29] Novelli A, Del Giacomo P, Rossolini GM, et al. Meropenem/vaborbactam: a next generation β -lactam β -lactamase inhibitor combination. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2020;18:643-55. 10.1080/14787210.2020.1756775
- [30] Livermore DM, Warner M, Mushtaq S. Activity of MK-7655 combined with imipenem against Enterobacteriaceae and *Pseudomonas aeruginosa*. *J Antimicrob Chemother* 2013; 68:2286-90.