

# KẾT QUẢ ĐIỀU TRỊ CỦA PIPERACILLIN/TAZOBACTAM VÀ CARBAPENEM TRONG NHIỄM KHUẨN CÓ CÂY MÁU PHÂN LẬP ĐƯỢC *ENTEROBACTERIACEAE* KHÁNG CEPHALOSPORIN THỂ HỆ THỨ 3 TẠI BỆNH VIỆN BỆNH NHIỆT ĐỐI GIAI ĐOẠN 2017 - 2021

Phan Thái Bảo<sup>1,2</sup>, Nguyễn Phú Hương Lan<sup>2</sup>, Du Trọng Đức<sup>1</sup>, Đào Bách Khoa<sup>2</sup>, Lê Bửu Châu<sup>2</sup>, Nguyễn Thị Hồng Lan<sup>2</sup>, Huỳnh Thị Thúy Hoa<sup>2</sup>, Nguyễn Lê Như Tùng<sup>2</sup>, Nguyễn Văn Hảo<sup>2</sup>, Nguyễn Văn Vĩnh Châu<sup>2</sup>, Hồ Đặng Trung Nghĩa<sup>1,2</sup>

## TÓM TẮT

**Mục tiêu:** Mô tả kết quả điều trị của piperacillin/tazobactam và carbapenem trong nhiễm khuẩn có cây máu dương tính trực khuẩn gram âm đường ruột kháng cephalosporin thế hệ thứ 3.

**Đối tượng, phương pháp:** Nghiên cứu mô tả hàng loạt ca bệnh người lớn có kết quả cấy máu dương tính với trực khuẩn gram âm đường ruột kháng cephalosporin thế hệ 3 nhạy cảm với piperacillin/tazobactam và carbapenem tại Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới từ tháng 10/2017 đến tháng 6/2021 và được điều trị bằng một trong hai loại kháng sinh nêu trên.

**Kết quả:** Có 211 bệnh nhân được thu nhận vào nghiên cứu, với 60 bệnh nhân được điều trị piperacillin/tazobactam và 151 bệnh nhân được điều trị carbapenem. Độ tuổi mắc bệnh có trung vị là 58 tuổi, tỷ lệ nữ/nam 2/1. 75,8% bệnh nhân nhiễm khuẩn mắc phải cộng đồng. Nhiễm trùng tiêu là ổ nhiễm khuẩn phổ biến nhất (64,8%). *E. coli* chiếm tỷ lệ 96,7% và hầu hết tiết men  $\beta$ -lactamase phổ rộng (92,4%). Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa piperacillin/tazobactam và carbapenem về thời gian cắt sốt (76 giờ so với 64 giờ,  $p = 0,077$ ), tỷ lệ đáp ứng kháng sinh sớm (52,1% so với 52,7%,  $p = 0,946$ ) và tỷ lệ tử vong 30 ngày (5,0% so với 6,0%,  $p = 1$ ).

**Kết luận:** Trong nhiễm khuẩn có cây máu dương tính do trực khuẩn gram âm đường ruột kháng cephalosporin thế hệ 3 nhạy cảm với piperacillin/tazobactam có thể sử dụng piperacillin/tazobactam thay thế carbapenem để điều trị nhằm hạn chế sử dụng carbapenem.

**Từ khóa:** *Trực khuẩn gram âm đường ruột kháng cephalosporin thế hệ 3, men  $\beta$ -lactamase phổ rộng, piperacillin/tazobactam, carbapenem, ertapenem, imipenem/cilastatin, meropenem.*

## ĐẶT VẤN ĐỀ

Trực khuẩn gram âm đường ruột (*Enterobacteriaceae*) kháng cephalosporin thế hệ 3 là một mối lo ngại trong lĩnh vực chăm sóc y tế. Theo số liệu thống kê của Trung tâm phòng ngừa và kiểm soát bệnh tật Hoa Kỳ năm 2017, đã

cho thấy rằng trực khuẩn gram âm đường ruột tiết men  $\beta$ -lactamase phổ rộng (ESBL) gây ra 197.000 trường hợp nhiễm trùng phải nhập viện và 9.100 ca tử vong<sup>[2]</sup>. Tại Việt Nam, một báo cáo tổng kết tình hình đề kháng các kháng sinh ghi nhận từ 15 bệnh viện (GARP-VN) năm 2009 cho thấy tỷ lệ vi khuẩn *Escherichia coli* và *Klebsiella pneumoniae* tiết men ESBL là rất đáng báo động tại nhiều bệnh viện với tỷ lệ dao động 36% - 57% và 49% - 73%<sup>[1]</sup>. Carbapenem là lựa chọn hàng đầu để điều trị nhiễm khuẩn do tác nhân này. Sự sử dụng rộng rãi có thể dẫn đến đề kháng carbapenem<sup>[9]</sup>. Sử dụng piperacillin/tazobactam là một chiến lược tiềm năng để hạn chế sử dụng carbapenem. Nghiên cứu nhằm

1. Bộ môn Nhiễm, Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch

2. Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới Thành phố Hồ Chí Minh

Ngày nhận bài: 28/7/2022

Ngày phản biện xong: 15/8/2022

Ngày duyệt đăng: 15/9/2022

Người chịu trách nhiệm nội dung khoa học: Hồ Đặng Trung Nghĩa, Bộ môn Nhiễm, Đại học Y khoa Phạm Ngọc Thạch

Điện thoại: 0918500638. E-mail: nghiahdt@pnt.edu.vn



mục tiêu mô tả kết quả điều trị của piperacillin/tazobactam và carbapenem trong nhiễm khuẩn có cấy máu dương tính trực khuẩn gram âm đường ruột kháng cephalosporin thế hệ thứ 3.

## ĐỐI TƯỢNG - PHƯƠNG PHÁP

**Thiết kế nghiên cứu:** Mô tả hàng loạt ca.

**Địa điểm và thời gian nghiên cứu:** Các khoa lâm sàng người lớn tại Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới từ tháng 6/2020 đến tháng 6/2021.

**Đối tượng nghiên cứu:** Bệnh nhân người lớn có kết quả cấy máu dương tính với trực khuẩn gram âm đường ruột kháng cephalosporin thế hệ 3 từ tháng 10/2017 đến tháng 6/2021, nhạy cảm với cả hai nhóm kháng sinh: piperacillin/tazobactam và carbapenem (meropenem, imipenem/cilastin, ertapenem) và được điều trị bằng một trong hai loại kháng sinh nêu trên.

**Tiêu chuẩn loại trừ:** (1) Tiền căn dị ứng với một trong hai nhóm kháng sinh, (2) Thời gian sử dụng kháng sinh ngắn  $\leq 48$  giờ, (3) Yêu cầu phối hợp kháng sinh sau khi có kháng sinh đồ, ngoại trừ phối hợp với TMP/SMX liều dự phòng 960 mg mỗi 24 giờ ở bệnh nhân HIV/AIDS hoặc metronidazole, (4) Cấy bệnh phẩm ra đa vi khuẩn, (5) Bệnh nhân bị viêm màng não mủ.

**Mục tiêu nghiên cứu:** Mục tiêu nghiên cứu chính là mô tả tỷ lệ tử vong 30 ngày giữa hai nhóm điều trị. Mục tiêu nghiên cứu phụ là mô tả thời gian cắt sốt, tỷ lệ đáp ứng kháng sinh sớm giữa hai nhóm điều trị.

### Biến số sử dụng trong nghiên cứu

**Ô nhiễm trùng:** Theo tiêu chuẩn của CDC 2018<sup>[3]</sup>.

**Nguồn nhiễm trùng:** Nhiễm khuẩn mắc phải cộng đồng, nhiễm trùng liên quan chăm sóc y tế và nhiễm khuẩn mắc phải bệnh viện theo tiêu chuẩn của Friedmen<sup>[5]</sup>.

**Nhiễm khuẩn huyết, sốc nhiễm khuẩn:** Theo định nghĩa sepsis 3.0<sup>[10]</sup>.

**Kháng sinh đồ:** Được thực hiện bằng máy VITEK 2 compact (BioMérieux). Độ nhạy cảm kháng sinh: Theo tiêu chuẩn CLSI 2018<sup>[4]</sup>.

**Tử vong 30 ngày:** Tử vong trong vòng 30 ngày kể từ ngày sử dụng kháng sinh nghiên cứu (KSNC).

**Cắt sốt:** Nhiệt độ  $< 37,8^{\circ}\text{C}$  trong ít nhất 48 giờ không sử dụng thuốc hạ sốt.

**Đáp ứng điều trị sớm:** Sau 72 giờ kháng sinh nghiên cứu, bệnh nhân còn sống, không sử dụng vận mạch, điểm SOFA giữ nguyên hoặc cải thiện, cắt sốt và bạch cầu máu  $< 12 \text{ k/uL}$ <sup>[8]</sup>.

### Phương pháp thống kê để xử lý và phân tích số liệu:

Phân tích số liệu bằng phần mềm SPSS phiên bản 20.0.0. So sánh các biến số định tính bằng phép kiểm Chi bình phương hoặc phép kiểm Fisher-exact test nếu tần số lý thuyết  $< 5$ . So sánh các biến số định lượng có phân phối chuẩn bằng kiểm định t độc lập hoặc bằng kiểm định Mann-Whitney U nếu biến số định lượng có phân phối không chuẩn. Ngưỡng ý nghĩa thống kê khi giá trị  $p < 0,05$ .

**Y đức:** Nghiên cứu đã được thông qua Hội đồng đạo đức trong nghiên cứu y sinh học của Bệnh viện Bệnh Nhiệt đới ngày 01/6/2020, theo Quyết định số 21/HĐĐĐ.

## KẾT QUẢ

### Đặc điểm dân số nghiên cứu

Có 211 bệnh nhân thỏa mãn tiêu chuẩn được thu nhận vào nghiên cứu, với 60 bệnh nhân được điều trị piperacillin/tazobactam và 151 bệnh nhân được điều trị carbapenem. Độ tuổi mắc bệnh có trung vị (KTPV) là 58 (49 - 68) tuổi. Tỷ lệ nữ/nam 2/1. Có hơn một nửa bệnh nhân (58,3%) có ít nhất một bệnh nền gây suy giảm miễn dịch (SGMD), trong đó có 15,2% bệnh nhân có nhiều hơn một bệnh nền gây SGMD. Đái tháo đường type 2 và xơ gan mất bù là hai bệnh nền thường gặp nhất (lần lượt 36,5% và 18,5%). Có 75,8% bệnh nhân nhiễm trùng mắc phải cộng đồng. Nhiễm trùng tiêu là ổ nhiễm trùng phổ biến nhất (64,8%). Chưa rõ ổ nhiễm trùng hiện diện trong một phần tư các trường hợp (25,6%). Có 28,0% bệnh nhân có tình trạng nhiễm khuẩn huyết và 5,7% bệnh nhân sốc nhiễm khuẩn. Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê về các đặc điểm nền giữa hai nhóm điều trị.

**Bảng 1.** Đặc điểm nền giữa hai nhóm điều trị

Đặc điểm	Piperacillin/tazobactam n = 60	Carbapenem n = 151	p
<b>Dịch tể</b>			
Nam, n (%)	19 (31,7)	50 (33,1)	0,840
Tuổi, trung vị (KTPV)	62 (46 - 70)	56 (48 - 67)	0,377
<b>Bệnh nền và cơ địa</b>			
Có bệnh nền SGMD, n (%)	38 (63,3)	85 (56,3)	0,349
Đái tháo đường, n (%)	26 (43,3)	51 (33,8)	0,193
Xơ gan mất bù, n (%)	9 (15,0)	30 (19,9)	0,411
Corticoid kéo dài, n (%)	6 (10,0)	12 (7,9)	0,630
Bệnh thận mạn, n (%)	4 (6,7)	9 (6,0)	1*
HIV/AIDS, n (%)	1 (1,7)	7 (4,6)	0,445
Bệnh lý ác tính, n (%)	1 (1,7)	3 (2,0)	1*
<b>Nguồn nhiễm trùng</b>			
Mắc phải cộng đồng, n (%)	47 (78,3)	113 (74,8)	0,592
Liên quan chăm sóc y tế, n (%)	9 (15,0)	29 (19,2)	
Mắc phải bệnh viện, n (%)	4 (6,7)	9 (6,0)	
<b>Ổ nhiễm trùng</b>			
Nhiễm trùng tiểu, n (%)	39 (65,0)	98 (64,9)	0,989
Nhiễm trùng dịch báng, n (%)	4 (6,7)	12 (7,9)	1*
Viêm phổi, n (%)	6 (10,0)	11 (7,3)	0,577*
Chưa rõ ổ nhiễm trùng, n (%)	13 (21,7)	41 (27,2)	0,410
<b>Biểu chứng nhiễm trùng</b>			
Nhiễm trùng huyết, n (%)	18 (30,0)	41 (27,2)	0,678
Sốc nhiễm trùng, n (%)	3 (5,0)	9 (6,0)	1*

\* Kiểm định Fisher-exact test.

**Đặc điểm kết quả cấy máu**

Kết quả cấy máu cho thấy *Escherichia coli* chiếm tỷ lệ 96,7% và hầu hết tiết men ESBL (92,4%).

**Bảng 2.** Đặc điểm cấy máu

Đặc điểm	Tần số (%) n = 211
<b>Định danh</b>	
<i>Escherichia coli</i>	204 (96,7)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	4 (1,9)
<i>Enterobacter cloacae</i>	1 (0,5)
<i>Proteus mirabilis</i>	2 (0,9)
<b>Cơ chế</b>	
ESBL	195 (92,4)
AmpC	13 (6,2)
Khác	3 (1,4)

**Đặc điểm nồng độ ức chế tối thiểu (MIC) của KSNC**

Phần lớn các trường hợp vi khuẩn định danh được (82,4%) có MIC của piperacillin/tazobactam ở mức thấp ( $\leq 4$  mg/l) và hầu hết nhạy cảm với ertapenem và imipenem. Có một trường hợp trung gian với imipenem (MIC = 2 mg/l). Trường hợp này do tác nhân *Proteus mirabilis*.

**Bảng 3.** Đặc điểm nồng độ ức chế tối thiểu của kháng sinh nghiên cứu

Đặc điểm MIC (mg/l)	Tần số (%) n = 211
<b>Piperacillin/tazobactam</b>	
$\leq 4$	174 (82,4)
8	32 (15,2)
16	5 (2,4)
<b>Ertapenem</b>	
0,5	211 (100)
<b>Imipenem*</b>	
0,25	126 (98,4)
1	1 (0,8)
2	1 (0,8)

\*n = 128

**Đặc điểm điều trị kháng sinh:** Một nửa các trường hợp được chẩn đoán nhiễm khuẩn, carbapenem và piperacillin/tazobactam là các kháng sinh được lựa chọn ban đầu bởi các bác sĩ lâm sàng, trong đó piperacillin/tazobactam và ertapenem chiếm tỷ lệ cao nhất (21,4% và 20,9%). Một nửa các trường hợp



còn lại, ceftriaxon là sự lựa chọn kháng sinh ban đầu phổ biến của các bác sĩ lâm sàng (44,5%). Sau khi có kết quả kháng sinh đồ, phần lớn bệnh nhân được điều trị với carbapenem (71,6%), trong đó, ertapenem là sự lựa chọn phổ biến nhất (58,3%).

**Bảng 4.** Đặc điểm điều trị kháng sinh

Đặc điểm điều trị kháng sinh	Tần số (%) n = 211
Kháng sinh lựa chọn ban đầu	
Ceftriaxon	94 (44,5)
Piperacillin/tazobactam	45 (21,4)
Ertapenem	44 (20,9)
Imipenem/cilastatin	16 (7,6)
Meropenem	3 (1,4)
Khác*	9 (4,1%)
Kháng sinh xác định	
Piperacillin/tazobactam	60 (28,4)
Ertapenem	123 (58,3)
Imipenem/cilastatin	25 (11,9)
Meropenem	3 (1,4)
*Khác: levofloxacin, amoxicillin/clavulanate, nitrofurantoin.	

**Kết quả điều trị:** Không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa nhóm điều trị bằng piperacillin/tazobactam và carbapenem về tỷ lệ tử vong 30 ngày (5,0% so với 6,0%,  $p = 1$ ), thời gian cắt sốt (76 giờ so với 64 giờ,  $p = 0,077$ ) và tỷ lệ đáp ứng kháng sinh sớm (52,1% so với 52,7%,  $p = 0,946$ ).

**Bảng 5.** Đặc điểm kết quả điều trị

Đặc điểm	Piperacillin/ tazobactam n = 60	Carbapenem n = 151	p
Tử vong trong vòng 30 ngày, n (%)	3 (5,0)	9 (6,0)	1*
Thời gian cắt sốt (giờ), trung vị (KTPV)	76 (53 - 114)	64 (48 - 105)	0,077*
Đáp ứng kháng sinh sớm**, n (%)	25 (52,1)	49 (52,7)	0,946
* Kiểm định Fisher-exact test nếu là định tính và kiểm định Mann-Whitney U nếu là biến định lượng.			
** n = 141 với 48 trường hợp sử dụng piperacillin/tazobactam và 93 trường hợp sử dụng carbapenem.			

## BÀN LUẬN

Cuối năm 2018, một nghiên cứu thử nghiệm lâm sàng ngẫu nhiên có đối chứng đa quốc gia (thử nghiệm MERINO) đầu tiên so sánh hiệu quả điều trị của piperacillin/tazobactam và meropenem trong điều trị bệnh nhân nhiễm khuẩn cấy máu dương tính *E. coli* và *K. pneumoniae* kháng ceftriaxon đã công bố kết quả trên tạp chí JAMA<sup>[6]</sup>. Thiết kế nghiên cứu so sánh không kém với giới hạn không kém là 5%. Kết quả piperacillin/tazobactam thất bại trong việc chứng minh không kém hơn meropenem trong điều trị nhiễm trùng cấy máu dương tính *E. coli* và *K. pneumoniae* kháng ceftriaxon với khác biệt tỷ lệ tử vong trong vòng 30 ngày là 8,6% (12,3% đối với piperacillin/tazobactam so với 3,7% đối với meropenem,  $p = 0,9$ ). Mặc dù là thử nghiệm lâm sàng đầu tiên trong lĩnh vực này nhưng thử nghiệm MERINO đã vấp phải một số hạn chế trong thiết kế nghiên cứu của mình. Đặc biệt, trong nghiên cứu này MIC của piperacillin/tazobactam đã không được xác định bằng một phương pháp tiêu chuẩn cũng như thiếu sự liên hệ giữa các loại gen kháng thuốc, MIC và kết cục bệnh nhân. Một phân tích hậu thử nghiệm MERINO đã được thực hiện nhằm xác định lại MIC của piperacillin/tazobactam bằng phương pháp vi pha loãng broth tiêu chuẩn<sup>[7]</sup>. Kết quả cho thấy từ 100% nhạy cảm với piperacillin/tazobactam ban đầu chỉ còn 94% nhạy cảm với loại kháng sinh này. Thực tế, khi loại bỏ các bệnh nhân nhiễm trùng tác nhân có MIC piperacillin/tazobactam > 16 mg/l (tiêu chuẩn của CLSI) hoặc > 8 mg/l (tiêu chuẩn của EUCAST) bởi phương pháp vi pha loãng broth thì sự khác biệt tử vong giảm từ 8,6% ở phân tích ban đầu chỉ còn lần lượt 5% (khoảng tin cậy 95%, -1% - 10%) và 4% (khoảng tin cậy 95%, -3% - 10%). Điều này có nghĩa rằng piperacillin/tazobactam không hề thua kém meropenem trong điều trị nhiễm trùng cấy máu dương tính trực khuẩn gram âm đường ruột đề kháng ceftriaxon, nếu tác nhân thật sự nhạy cảm với piperacillin/tazobactam. Nghiên cứu của chúng tôi cũng cho thấy không có sự khác biệt có ý nghĩa thống kê giữa nhóm bệnh nhân được điều trị bằng

piperacillin/tazobactam và nhóm được điều trị bằng carbapenem về kết cục lâm sàng.

Nghiên cứu của chúng tôi có vài hạn chế. Đầu tiên, thiết kế nghiên cứu của chúng tôi là thiết kế quan sát, vì thế không được phân phối ngẫu nhiên. Như đã được biết, đây không phải là thiết kế nghiên cứu tối ưu để đánh giá hiệu quả điều trị giữa hai loại thuốc. Bên cạnh đó, việc thu thập hồi cứu đưa đến một số dữ liệu không được thu thập đầy đủ. Thứ hai, nghiên cứu của chúng tôi không mô tả được kiểu gen kháng thuốc của tác nhân gây bệnh. Mặc dù có những hạn chế trong thiết kế nghiên cứu nhưng

với kết quả tương đồng với y văn, nghiên cứu của chúng tôi cung cấp thêm chứng cứ khoa học trong việc quyết định lựa chọn kháng sinh phù hợp với tình hình kháng thuốc hiện nay.

## KẾT LUẬN

- Trong nhiễm khuẩn cấy máu dương tính do *Enterobacteriaceae* kháng cephalosporin thế hệ 3 còn nhạy cảm với piperacillin/tazobactam.

- Có thể sử dụng piperacillin/tazobactam thay thế carbapenem để điều trị nhằm hạn chế sử dụng carbapenem.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bộ Y tế (2009), "Báo cáo sử dụng kháng sinh và kháng kháng sinh tại 15 bệnh viện Việt Nam năm 2008 - 2009", GARP-VN.
2. Centers for Disease Control and Prevention (2019), "Antibiotic Resistance Threats in the United States".
3. Centers for Disease Control and Prevention/National Healthcare Safety Network (2018), "CDC/NHSN Surveillance Definitions for Specific Types of Infections".
4. CLSI (2018), "Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing-28th Edition: M100".
5. Friedman N. Deborah, Kaye Keith S., Stout Jason E., et al. (2002), "Health Care-Associated Bloodstream Infections in Adults: A Reason To Change the Accepted Definition of Community-Acquired Infections", *Annals of Internal Medicine*, 137 (10), pp. 791-797.
6. Harris Patrick N. A., Tambyah Paul A., Lye David C., et al. (2018), "Effect of Piperacillin-Tazobactam vs Meropenem on 30-Day Mortality for Patients With E coli or *Klebsiella pneumoniae* Bloodstream Infection and Ceftriaxone Resistance: A Randomized Clinical Trial", *JAMA*, 320 (10), pp. 984-994.
7. Henderson A., Paterson D. L., Chatfield M. D., et al. (2020), "Association Between Minimum Inhibitory Concentration, Beta-lactamase Genes and Mortality for Patients Treated With Piperacillin/Tazobactam or Meropenem From the MERINO Study", *Clinical Infectious Diseases*.
8. Herrmann Lena, Kimmig Aurelia, Rödel Jürgen, et al. (2021), "Early Treatment Outcomes for Bloodstream Infections Caused by Potential AmpC Beta-Lactamase-Producing *Enterobacterales* with Focus on Piperacillin/Tazobactam: A Retrospective Cohort Study", *Antibiotics*, 10 (6).
9. Nordmann Patrice, Poirel Laurent (2019), "Epidemiology and Diagnostics of Carbapenem Resistance in Gram-negative Bacteria", *Clinical Infectious Diseases*, 69, pp. S521-S528.
10. Singer Mervyn, Deutschman Clifford S., Seymour Christopher Warren, et al. (2016), "The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3)", *JAMA*, 315 (8), pp. 801-810.

**EFFECT OF PIPERACILLIN/TAZOBACTAM AND CARBAPENEM ON THE OUTCOME OF PATIENTS WITH BLOODSTREAM INFECTION CAUSED BY THE THIRD GENERATION CEPHALOSPORIN - NONSUSCEPTIBLE *ENTEROBACTERALES* IN HOSPITAL FOR TROPICAL DISEASE, VIETNAM FROM 2017 TO 2021**

**Summary**

**Objectives:** Study aims to analyze the effect of piperacillin/tazobactam and carbapenem on the outcome of patients with bloodstream infection caused by the third generation cephalosporin - nonsusceptible *Enterobacterales*.

**Methods:** A case series study of adult patients having at least one positive blood with *Enterobacterales* that was nonsusceptible to the third generation cephalosporin, but remained susceptible to piperacillin/tazobactam and carbapenem in Hospital for Tropical Disease from October 2017 to June 2021 and were treated by one in two above regimens.

**Results:** Overall, 211 patients were analyzed, with 60 received piperacillin/tazobactam and 115 received carbapenem. The median age was 58 years old and female/male ratio was 2/1. Almost patients (75.8%) had community-associated infection. Urinary tract was the most common source of bacteremia (64.8%). Among analyzed *Enterobacterales* in our study, *E. coli* was the most common organism (96.7%) and almost of these bacteria produced extended-spectrum  $\beta$ -lactamase (92.4%). No statistically significant difference between piperacillin/tazobactam and carbapenem about the time to resolution of fever (76 hour vs 64 hour,  $p = 0.077$ ), the early treatment response rate (52.1% vs 52.7%,  $p = 0.946$ ) and the 30-day mortality (5.0% vs 6.0%,  $p = 1$ ).

**Conclusions:** In treatment of bloodstream infection due to *Enterobacterales* that are nonsusceptible to the third generation cephalosporin but remain susceptible to piperacillin/tazobactam, we suggest using piperacillin/tazobactam in order to reduce the use of carbapenem.

**Keywords:** *The third generation cephalosporin - nonsusceptible Enterobacterales, extended-spectrum  $\beta$ -lactamase, piperacillin/tazobactam, carbapenem, ertapenem, imipenem/cilastatin, meropenem.*