

DIE ANTIBIOTIKUM-SENSITIWITEIT VAN GRAM-NEGATIEWE ORGANISMES BY DIE KARL BREMER-HOSPITAAL* 1960-1965

T. HAMERSMA, *Departement van Geneeskundige Mikrobiologie, Universiteit van Stellenbosch en Karl Bremer-hospitaal, Bellville, K.P.*

Die doel van hierdie projek was om vas te stel of die anti-biotikum-sensitiwiteit van sommige Gram-negatiewe organismes, wat in die roetine bakteriologie-laboratorium van die Karl Bremer-hospitaal teëgekomp word, in die afgelope 5 jaar verander het.

Met dié doel voor oë is antibiogramresultate uit die laboratoriumverslae van 1960 met dié van 1964-1965 vergelyk. Gedurende hierdie tydperk het die antibiogrammetode, naamlik die papier-diffusiemetode, wat gebruik is, onveranderd gebly. Die konsentrasie van die antibiotika waarteen die sensitiwiteit van die organismes getoets is, was soos volg:

Streptomisien en chlooramfenikol	: 1,000 µg./ml.
Neomisien, novobiosien en tetrasiklien	: 2,500 µg./ml.
Eritromisien	: 300 µg./ml.
Kanamisien	: 1,500 µg./ml.

1 ml. antibiotikum-oplossing is gebruik om 50 papiertjies voor te berei.

*Voordrag gelewer op die 9e Akademiese Jaardag, Karl Bremer-hospitaal, Bellville, K.P.

Die Gram-negatiewe organismes waarvan die sensitiwiteit nagegaan is, was die volgende: *Proteus mirabilis*, *Proteus morgani*, *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* en *Pseudomonas aeruginosa*.

Die resultate wat verkry is, word in Tabelle I - V aangegee. Die syfers toon die aantal stamme wat sensitief was vir die antibiotika persentasiegewys aan. Die gemiddelde fout, bereken volgens die formule: $m = \sqrt{\frac{z(100 - z)}{n}}$ waar m = gemiddelde fout, z = persentasie, en n = totale aantal, word in hakies langs elke syfer aangegee.

TABEL I. PROTEUS MIRABILIS (550 STAMME)

Antibiotikum	% sensitief 1960	% sensitief 1965	% verandering
Streptomisien	74 (±2.7)	88 (±1.6)	+14
Chlooramfenikol	79 (±2.6)	81 (±1.7)	+ 2
Tetrasiklien	13 (±2.1)	6 (±1.2)	- 7
Eritromisien	12 (±2.1)	4 (±1.1)	- 8
Neomisien	100 (±0.06)	95 (±1.2)	- 5
Novobiosien	45 (±3.2)	38 (±2.6)	- 7
Kanamisien	98 (±0.09)	90 (±1.4)	- 8

Die syfers in hierdie tabelle toon dus aan dat die Gram-negatiewe organismes wat nagegaan is, wel 'n verandering in sensitiviteit ondergaan het. Met behulp van die berekening van die gemiddelde fout vir elke syfer, kan gesien word dat betekenisvolle veranderinge die volgende behels:

1. 'n *Verlies* aan sensitiviteit veral vir tetrasiklien en eritromisien en, in 'n mindere mate, vir neomisien, kanamisien en novobiosien.
2. 'n *Wins* aan sensitiviteit vir streptomisien en chlooramfenikol.

TABEL II. PROTEUS MORGANI (100 STAMME)

Antibiotikum	% sensitief 1960	% sensitief 1965	% verandering
Streptomisien	42 (± 7.0)	90 (± 4.2)	+48
Chlooramfenikol	50 (± 7.0)	80 (± 5.7)	+30
Tetrasiklien	36 (± 6.8)	10 (± 4.2)	-26
Eritromisien	14 (± 5.0)	0 (—)	-14
Neomisien	94 (± 3.3)	98 (± 1.4)	+4
Novobiosien	22 (± 5.8)	24 (± 5.8)	+2
Kanamisien	90 (± 4.2)	92 (± 3.8)	+2

TABEL III. ESCHERICHIA COLI (750 STAMME)

Antibiotikum	% sensitief 1960	% sensitief 1965	% verandering
Streptomisien	80 (± 2.1)	89 (± 1.5)	+9
Chlooramfenikol	75 (± 2.3)	85 (± 1.6)	+10
Tetrasiklien	73 (± 2.4)	9 (± 1.3)	-64
Eritromisien	25 (± 2.3)	14 (± 1.5)	-11
Neomisien	97 (± 0.09)	94 (± 1.0)	-3
Novobiosien	10 (± 1.6)	5 (± 1.0)	-5
Kanamisien	96 (± 1.0)	88 (± 1.4)	-8

TABEL IV. KLEBSIELLA PNEUMONIAE (650 STAMME)

Antibiotikum	% sensitief 1960	% sensitief 1965	% verandering
Streptomisien	57 (± 3.1)	86 (± 1.7)	+29
Chlooramfenikol	57 (± 3.1)	80 (± 2.0)	+23
Tetrasiklien	63 (± 2.6)	12 (± 1.6)	-51
Eritromisien	15 (± 2.3)	13 (± 1.6)	-2
Neomisien	97 (± 1.1)	91 (± 1.4)	-6
Novobiosien	8 (± 1.7)	7 (± 1.4)	-1
Kanamisien	97 (± 1.1)	81 (± 1.9)	-16

TABEL V. PSEUDOMONAS AERUGINOSA (200 STAMME)

Antibiotikum	% sensitief 1960	% sensitief 1965	% verandering
Streptomisien	26 (± 4.4)	71 (± 4.5)	+45
Chlooramfenikol	14 (± 3.5)	47 (± 4.9)	+33
Tetrasiklien	11 (± 3.1)	0 (—)	-11
Eritromisien	9 (± 2.5)	0 (—)	-9
Neomisien	95 (± 2.2)	74 (± 4.4)	-21
Novobiosien	1 (± 0.1)	2 (± 1.4)	+1
Kanamisien	56 (± 5.0)	48 (± 5.0)	-8

As die stamme van *Escherichia coli* verdeel word ten opsigte van Blanke en nie-Blanke binne- en buitepasiënte, dan is die syfers vir die aantal sensitiewe stamme persentasiegewys soos volg:

TABEL VI. ESCHERICHIA COLI 1960

Antibiotikum	Binne-pasiënte		Buite-pasiënte	
	Blankes	Nie-Blankes	Blankes	Nie-Blankes
Streptomisien	68 (± 4.7)	88 (± 3.2)	70 (± 6.0)	90 (± 3.0)
Chlooramfenikol	72 (± 4.5)	67 (± 4.7)	80 (± 5.7)	85 (± 3.7)
Tetrasiklien	64 (± 4.8)	27 (± 4.1)	50 (± 7.0)	87 (± 3.3)
Eritromisien	17 (± 3.8)	78 (± 4.4)	20 (± 5.8)	33 (± 4.6)
Neomisien	99 (± 0.09)	96 (± 1.9)	98 (± 1.4)	97 (± 1.7)
Novobiosien	15 (± 3.7)	13 (± 3.3)	8 (± 3.8)	4 (± 1.9)
Kanamisien	93 (± 2.5)	96 (± 1.9)	100 (—)	98 (± 1.4)

Hierdie syfers toon aan dat die stamme van *Escherichia coli* wat in die Karl Bremer-hospitaal van die verskillende groepe geïsoleer word, nie betekenisvol verskil in hul sensitiviteitspatrone nie, behalwe dat in die 1960 reeks die stamme van nie-Blanke pasiënte, beide buite- en binne-pasiënte, 'n neiging toon om meer sensitief te wees vir streptomisien, chlooramfenikol, tetrasiklien en eritromisien as dié van die Blanke pasiënte. Dieselfde syfers vir *Klebsiella pneumoniae* en *Proteus mirabilis* toon geen betekenisvolle verskille vir beide die 1960 en 1965 reekse nie.

TABEL VII. ESCHERICHIA COLI 1965

Antibiotikum	Binne-pasiënte		Buite-pasiënte	
	Blankes	Nie-Blankes	Blankes	Nie-Blankes
Streptomisien	92 (± 2.7)	85 (± 3.7)	94 (± 2.4)	94 (± 2.4)
Chlooramfenikol	82 (± 3.8)	72 (± 4.5)	84 (± 3.7)	84 (± 3.7)
Tetrasiklien	2 (± 1.4)	4 (± 1.9)	7 (± 2.5)	9 (± 2.9)
Eritromisien	7 (± 2.5)	11 (± 3.1)	13 (± 3.3)	7 (± 2.5)
Neomisien	100 (—)	98 (± 1.4)	97 (± 1.7)	96 (± 1.9)
Novobiosien	1 (± 0.09)	6 (± 2.4)	2 (± 1.4)	5 (± 2.2)
Kanamisien	94 (± 2.4)	91 (± 2.9)	95 (± 2.2)	93 (± 2.5)

Daar word gemeld dat Gram-negatiewe organismes baie varieer wat hul sensitiviteit vir antibiotika betref en, omdat meeste spesies weerstandig is teen bensiel-penisillien (in teenstelling met semi-sintetiese penisillien), het die wydverspreide gebruik daarvan tot 'n toename in insidensie van hierdie organismes in hospitaal-infeksies gelei.¹ Net so het, na die in gebruik neem van die breë-spektrum-antibiotika, chlooramfenikol en die tetrasikliene, 'n toename in die insidensie van hospitaal-infeksies te wyte aan pseudomonas, die proteus-groep en klebsiella, gevolg, omdat stamme van hierdie genera neig om van nature weerstandig te wees.^{2,3} Ook word dit vermeld dat die toenemende insidensie van lewensbedreigende Gram-negatiewe infeksies goed gedokumenteer is, en dat hierdie patogene dreig om die staflokokkus as die plaag van hospitaal-pasiënte te vervang.⁴

Veranderinge in die sensitiviteit van individuele stamme van Gram-negatiewe organismes vir die verskillende antibiotika is minder ondersoek as in die geval van *Staphylococcus aureus*, maar daar bestaan geen twyfel dat hospitaalstamme van *Escherichia coli* in hul sensitiviteit vir antibiotika verander het nie. In 1952 reeds is die aandag gevestig op die toenemende insidensie van stamme van *Escherichia coli* wat weerstandig was vir chlooramfenikol en tetrasiklien in 'n hospitaal in Australië,⁵ en in baie hospitale, veral in urologie-sale waar kruis-infeksie plaasvind, neig stamme van *Escherichia coli* deesdae om weerstandig teen sulfonamiedes en die meeste antibiotika te word.^{3,9}

In vitro studies het getoon dat meeste bakteriese spesies blykbaar 'n sekere mate van weerstandigheid teen chemoterapeutika kan ontwikkel, maar in die kliniese praktyk is weerstandigheid net met sekere spesies 'n ernstige probleem, bv. stamme van *Staphylococcus aureus*, meeste spesies van die koliforme organismes en *Mycobacterium tuberculosis*.⁶ Daar word ook genoem dat weerstandigheid nie so dikwels by streptokokke en pneumokokke as by shigellae en staflokokke aangetref word nie. Tog is die *in vitro* mutasiespoed van stamme van staflokokke nie altyd hoër as dié van streptokokke en pneumokokke nie. Hieruit word afgelei dat mutasie en die daaropvolgende seleksie deur chemoterapeutika nie alleenlik vir die weerstandigheid van staflokokke verantwoordelik gehou kan word nie, maar dat bykomstige faktore 'n rol moet speel. Hierdie fak-

tore bestaan uit ekstra-chromosomale genetiese materiaal in die vorm van sitoplasmiese elemente, genoem 'plasmid' of episome (soos ook voorgestel deur prof. J. N. Coetzee). Die feit dat manifestasies van weerstandigheid van staflokokke deur genetiese materiaal wat beide op die chromosoom en 'n episoom geleë is, gekontroleer word, moet in aanmerking geneem word in die verklaring van die epidemiese eienskappe van staflokokke-weerstandigheid. Verder is ook aangetoon dat die oordrag van weerstandigheid tussen verskillende stamme van *Staphylococcus aureus* deur middel van faagtransduksie kan plaasvind, en ook tussen die stamme van die familie Enterobacteriaceae deur middel van konjugasie.⁷ In gevalle waar 'n sensitiewe patogeen organisme 'n deel van die liggaam, bv. die keel of die derm waar weerstandige kommensale organismes teenwoordig mag wees, binnedring, is daar 'n moontlikheid dat dit weerstandigheid kan verkry deur die oordrag van genes van laasgenoemde organismes. Die oordrag mag plaasvind deur middel van transformasie, transduksie, of deur besmetting met 'n weerstands-oordragfaktor, wat hom soos 'n episoom gedra.¹²

Wat die presiese meganisme van oorsprong van weerstandige organismes ookal is, is dit seker dat die *toename in insidensie* daarvan in hospitale aan (1) die seleksie van weerstandige stamme deur die wydverspreide gebruik van antibiotika, en aan (2) die verspreiding van die stamme tussen pasiënte en personeel in die hospitaal omgewing te wyte is.⁸ Jawetz sê dat weerstandige organismes in hospitale as gevolg van wat hy noem 'seleksiedruk' van antibiotika ontstaan.⁸

Indien die sensitiviteits-veranderinge van die gram-negatiewe organismes, wat by die Karl Bremer-hospitaal nagegaan is, in verband gebring kan word met die konsumpsie van antibiotika waarteen getoets is, verdien die syfers hieromtrent besondere aandag. Die verbruik van dié antibiotika vir die tydperke 1960 en 1964-65 is deur die hospitaal-apteker nagegaan, en omdat die aantal pasiënte wat by die hospitaal behandel is beide as binne- en buite-pasiënte, gestyg het van 13,916 per maand in 1960 tot 22,776 per maand in 1965, is 'n teoretiese vergelykbare syfer bereken wat die verbruik per pasiënt aangee (Tabel VIII).

TABEL VIII. VERANDERINGE IN ANTIBIOTIKUMVERBRUIK BY DIE KARL BREMER-HOSPITAAL 1960-1965

Antibiotikum	% Verandering
Streptomisien	- 12
Chlooramfenikol	- 60
Tetrasiklien	+ 3.2
Eritromisien	+ 500
Neomisien	- 25
Novobiosien	+ 1,400
Kanamisien	+ 600

Die verwantskap tussen die wins en verlies aan sensitiviteit en die antibiotikumverbruik is dus ooglopend. Die twee antibiotika, streptomisien en chlooramfenikol, waarby 'n wins gevind is, is onderskeidelik 12% en 60% minder gebruik, terwyl die ander waarby 'n verlies voorkom, 'n toename in gebruik toon. Neomisien, wat volgens berekening minder gebruik is, het nie noemenswaardige sensitiviteitsveranderinge uitgelok nie, behalwe in die geval van *Pseudomonas aeruginosa*, waar 'n verlies van 21% voorgekom het.

Oor die algemeen kan egter uit die bostaande afgelei word dat die sensitiviteits-veranderinge wat hier gevind is 'n verband het met die verbruik van die antibiotika waarteen getoets is. Veral van belang is die wins aan sensitiviteit wat gevind is, selfs in die geval van *Pseudomonas aeruginosa*, wat bekend is vir weerstandigheid.

Die logiese gevolgtrekking wat hieruit volg, is dat, veral sover dit hospitaalpraktyk betref, daar 'n beleid in verband met die gebruik van antibiotika behoort te wees sodat die effektiwiteit van die geneesmiddels behoue kan bly. Hiermee word die welvaart van beide die individuele pasiënt sowel as die van die gemeenskap die beste bevorder.

Daar is verskeie moontlikhede wat oorweeg kan word by die formulering van 'n antibiotikum beleid:

1. *Restriksie*—waar 'n antibiotikum in reserwe gehou word vir gevalle waar niks anders geskik is nie;
2. *Rotasie*—sodra weerstandigheid ondervind word, word die antibiotikum vervang met 'n ander sonder kruisweerstand; intussen sal die weerstandigheid teen die eerste weer verminder.¹⁰
3. *Kombinasies*—van chemoterapeutika in sommige gevalle.¹¹

Alhoewel hierdie maatreëls daarop gemik is om altyd 'n beskikbare antibiotikum vir ernstige staflokokkale infeksies beskikbaar te hê, verdien dit ook aandag vanweë die toenemende voorkoms van Gram-negatiewe infeksies in hospitaal-pasiënte, soos hierbo vermeld. Nie een van die maatreëls sal egter 'n belangriker uitwerking hê as dié van 'n algemene restriksie van antibiotika nie, behalwe vir werklike noodsaaklike doeleindes, veral wat profylakse betref.

OPSOMMING

'n Oorsig word gegee van die sensitiviteits-veranderinge wat oor 'n periode van 5 jaar voorgekom het by Gram-negatiewe organismes by die Karl Bremer-hospitaal. Die veranderinge is in verband gebring met die antibiotikumverbruik in dié tyd, en daar is gevind dat die wins aan sensitiviteit aan verminderde verbruik van die bepaalde antibiotika toegeskryf kan word en die verlies aan vermeerderde verbruik. 'n Pleidooi vir 'n antibiotikum-beleid volg daarop.

SUMMARY

A survey is given of the sensitivity changes in gram-negative organisms encountered at the Karl Bremer Hospital over a 5-year period. There was a relationship to the antibiotic consumption, a gain in sensitivity to those used less, and a loss to those used more. A plea for an antibiotic policy follows.

Graag wil ek my dank betuig aan die volgende persone: dr. R. L. M. Kotze, Mediese Superintendent, vir sy toestemming vir hierdie publikasie; mnr. M. Botha, Hoofapteker, vir sy hulp met die nagaan van die verbruik van antibiotika; en dr. M. J. Greeff vir sy hulp met die versameling van die statistiese gegewens.

VERWYSINGS

1. Barber, M. en Garrod, L. P. (1963): *Antibiotic and Chemotherapy*, p. 216. Edinburgh: E. & S. Livingstone.
2. Yow, E. M. (1952): *J. Amer. Med. Assoc.*, **149**, 1183.
3. Finland, M., Jones, W. F. en Barnes, M. W. (1959): *Ibid.*, **170**, 2188.
4. Anderson, K. N., Kennedy, R. P., Plorde, J. J., Shulman, J. A. en Petersdorf, R. J. (1964): *Ibid.*, **187**, 555.
5. Thompson, E. (1952): *Med. J. Aust.*, **1**, 870.
6. Barber, M. en Garrod, L. P. (1963): *Op. cit.*,¹ p. 212.
7. Mitsuhashi *et al.* (1965): *J. Bact.*, **89**, 967.
8. Jawetz *et al.* (1964): *Review of Med. Microbiology*, p. 114.
9. Seneca, H., Troc, O.K. en Peer, P. (1960): *J. Urol. (Baltimore)*, **84**, 499.
10. Barber, M. en Garrod, L. P. (1963): *Op. cit.*,³ p. 236.
11. Jawetz, E., Gunnison, J. B., Coleman, V. R. en Kempe, H. C. (1955): *Amer. J. Clin. Path.*, **25**, 1016.
12. Cruickshank, R. (1965): *Medical Microbiology*, p. 96. Edinburgh: E. & S. Livingstone.