

Stafylokokkisolater i Nord-Norge

Identifikasjon og følsomhet for antibakterielle midler

53 *Staphylococcus aureus* og 100 *Staphylococcus epidermidis* stammer ble fortløpende samlet, identifisert og resistensbestemt ved Mikrobiologisk avdeling, Regionsykehuset i Tromsø. Det var ingen forskjell i resistensmønster mellom *S aureus* isolert fra sykehuspasienter og pasienter i allmennpraksis. Bakterien var generelt sett sterkt følsom for preparater som erytromycin, penicillinasestabile penicilliner, cefalosporiner (med unntak for ceftazidim), fucidin, tetracykliner og trimetoprim/sulfametoxazol. Alle stammer var følsomme for gentamicin, clindamycin, vancomycin og rifampicin.

Blant 68 *S epidermidis* isolater fra urin var det en relativt stor andel, 29,4 %, som viste trimetoprimresistens.

S epidermidis fra 32 andre kliniske prøver tatt fra innlagte pasienter, var ofte resistente for flere antibakterielle midler med til dels bredt spekter. Gentamicinresistens ble påvist hos 40,6 % *S epidermidis* isolater fra disse prøvene, og oxacillinresistens hos 9,4 %.

Staphylococcus aureus er en av de vanligste humanpatogene bakterier. Den er årsak til varierte sykdomsbilder, fra lette hud- og øyeffeksjoner til alvorlige tilstander som sepsis, endokarditt og osteomyelitt.

Staphylococcus epidermidis derimot er en del av vår beskyttende normale hudflora. En sjelden gang blir den invasiv og kan forårsake alvorlig fortløpende endokarditt, osteomyelitt, sepsis hos nyfødte og premature og hos andre med nedsatt immunforsvar, og peritonitt hos dialysepasienter (1-6).

S epidermidis er den hyppigste forureningsbakterie av «rene» prøver tatt fra vanligvis sterile steder i kroppen fordi den koloniserer huden ved prøvetakingsstedet. Moderne intensivbehandling har medført at denne mikroben i høyere grad blir introdusert i kroppen. Den kan følge med innleggelse av forskjellige mer eller mindre permanente fremmedlegemer i vener, arterier, peritoneum, hjerneventrikler, hjerte og ledd/benvev. Når *S epidermidis* først er introdusert, er den vanskelig å bli kvitt. Den kleber seg til fremmedlegemet, f.eks. venflon, og produserer et seigt slim (7, 8). Slimet dekker bakteriene, hemmer opsonisering og fagocytose av bakteriene, og hindrer

Björg Marit Andersen
Hans A. Lossius
Mikrobiologisk avdeling
9012 Regionsykehuset i Tromsø

penetrasjon av antibakterielle midler inn til mikroben (7-9). Dersom fremmedlegemet er plassert i blodbanen, avstøtes små bakterieembolier.

Undersøkelsen av *S aureus* og *S epidermidis* isolater er gjort for å vurdere de generelle resistensforhold disse bakteriene har i vår landsdel.

Materiale

53 *S aureus* stammer ble isolert fra pasienter med hud og øyeffeksjoner, fra operasjonssår, bursitter/artritter og noen få fra trakealsekret. Oppsamlingen av materialet skjedde fortløpende fra rutineprøver tatt i perioden februar/mars 1987, ved rutinelaboratoriet, Mikrobiologisk avdeling, Regionsykehuset i Tromsø. 25 isolater var fra pasienter innlagt ved Regionsykehuset i Tromsø, inkludert poliklinisk kontroll, mens 28 var fra pasienter i allmennpraksis. I det samme tidsrommet ble det fra urinprøver samlet 48 *S epidermidis* stammer. Disse var fra pasienter med symptomer på urinveisinfeksjon og var med to unntak i renkulturer. 13 var fra pasienter innlagt ved sykehus. I oktober/november 1987 ble det på nytt samlet *S epidermidis* fra rutineprøver tatt fortløpende; 20 isolater fra urinprøver, og 32 isolater fra puss eller kroppsvæsker fra pasienter innlagt ved Regionsykehuset i Tromsø.

Metode

S aureus ble identifisert på grunnlag av produksjon av fri koagulase i citratplasma fra kanin (tubetest, røremetode) ved forskjellige temperaturer og tidsrom, og ved bundet koagulase, påvist ved en objektglassagglutinasjon i det samme kanincitratplasma (tab 1). Evne til å produsere syre fra mannitol ved pH 7,4 ble undersøkt ved aerobe og anaerobe forhold. DNase (deoksyribonuklease)-produksjon ble også undersøkt. En kommersiell test med passiv hemagglutinasjon av fibrinogen-sensitiverte saueblodlegemer, Staphy-

slide-test (Biomerieux, Frankrike), ble prøvet.

S epidermidis ble identifisert på grunnlag av negativ koagulasetest, manglende mannitol fermentering (aerobt og anaerobt), produksjon av alkalisk fosfatase, syreproduksjon fra glukose under anaerobe forhold, og novobicinfølsomhet (tab 1).

Resistensbestemmelse ble utført med PDM-Antibiotic Sensitivity Medium og resistenslapper. Grupperingen fulgte sonekrav angitt av Rosco. Penicillinaseproduksjon ble påvist ved hjelp av skarp sone mellom vekst/ikke vekst rundt penicillinlapp og ved vanlig kløverbladtest. Oxacillinfølsomhet ble testet ved 37 og 32 °C.

Resultater

Identifikasjon

Objektglassagglutinasjonsmetoden med påvisning av bunden koagulase syntes å være like pålitelig til identifikasjon av *S aureus* som røremetoden med påvisning av fri koagulase, avlest etter 24 timer (tab 1). Røremetoden avlest etter fire timer ved 37 °C var positiv hos bare 2/3 av *S aureus* stammene. Når testrøret i tillegg til inkubering ved 37 °C i fire timer ble satt på benk over natten, ble den overensstemmende med objektglassmetoden. Røremetoden avlest etter 24 timer ved romtemperatur syntes å kunne gi falske negative resultater for noen få *S aureus* (5,7 %). Syreproduksjon fra mannitol ble observert hos 52/53 *S aureus*. Staphyloslide-testen var positiv hos alle. Blant 19 *S epidermidis* fra urinprøver (ikke tatt med i materialet) var Staphyloslide falsk positiv hos ett isolat (5,3 %).

Følsomhet for antibakterielle midler

Tabell 2 viser at 79,2 % av *S aureus* produserte penicillinase. *S aureus* med penicillinaseproduserende egenskap var like hyppig til stede utenfor som i sykehus. 48,5 % av *S epidermidis* isolert fra urin var penicillinaseproduserende, med lik fordeling utenfor og i sykehus. Andre kliniske isolater av *S epidermidis* fra inneliggende pasienter viste noe høyere andel penicillinaseproduserende stammer, 71,9 %,

Penicillinaseproduserende egenskap som ble bestemt ut fra «skarp sone»-avlesning rundt penicillinlappen på resistensskålen, stemte overens med

Tabell 1 Identifisering av *Staphylococcus aureus* og *S epidermidis*

Metode	<i>S aureus</i> (N = 53) + (%)	<i>S epidermidis</i> (N = 100) + (%)
Koagulase, bundet (objektglassmetoden)	53 (100)	4 (4) ¹
Koagulase, «fri» (rørmetoden), 4 t ved 37° C	36 (67,9)	0 (0)
Koagulase, «fri» (rørmetoden) 4 t ved 37° C + 20 t ved 20° C	53 (100)	0 (0)
Koagulase, «fri» (rørmetoden) 24 t ved 20° C	50 (94,3)	0 (0)
Syreproduksjon fra mannitol ved: aerob vekst	52 (98,1)	8 (8)
anaerob vekst	52 (98,1)	0
Staphyslide ²	53 (100)	— ³
DNase-test	49 (92,5)	— ³
Fosfataseproduksjon	— ³	100 (100)
Syreproduksjon fra glukose ved anaerob vekst	— ³	100 (100)
Novobiocinfølsomhet	— ³	100 (100)

¹ 3/4 viste spontan agglutinasjon i saltvann² Staphyslide (se Metode)³ Ikke undersøkt

kløverbladtesten hos 51 av 53 (96,2 %) *S aureus* og hos 97 av 100 (97 %) *S epidermidis*.

Tabell 3 viser at *S aureus* stammer fra Nord-Norge, med unntak av vanlige penicillinpreparater, fremdeles er sterkt følsomme for preparater som brukes i allmennpraksis, f.eks. erytromycin, penicillinasestabile penicilliner (oxacillin), tetracykliner og trimetoprim/sulfamethoxazol). Alle stammene viste følsomhet (sensitivitetsgruppe 1 og 2) for kloramfenikol, og bare 1/3 var

resistente for fucidin. *S aureus* var også sterkt følsom for de fleste 1.-3.-generasjons cefalosporiner. De fleste stammene var noe mindre følsomme for ceftazidim. Alle var sterkt følsomme for gentamicin, clindamycin, vancomycin og rifampicin.

S epidermidis viste et mer variert resistensmønster enn *S aureus* (tab 4). Det syntes ikke å være noen endring i resistensmønsteret for urinisolater av *S epidermidis* i de to periodene undersøkelsen pågikk, og stammene fra pasien-

ter innlagt i sykehus, viste samme resistensmønster som fra ikke innlagte pasienter. Det ble funnet én oxacillinresistent urinstamme. *S epidermidis* var følsom for 1.-3.-generasjons cefalosporiner; sterkt følsom for cefalotin og cefuroxim, og noe mindre følsom for ceftazidim. Alle urinstammer var sterkt følsomme for clindamycin, vancomycin og rifampicin. Relativt mange stammer var trimetoprimresistente. Kombinasjonen trimetoprim/sulfonamid medførte øket sensitivitet, sammenlignet med enkeltkomponentene hver for seg.

S epidermidis isolert fra andre kliniske prøver fra innlagte pasienter viste til dels betydelig nedsatt følsomhet for flere antibakterielle midler (tab 5). Tre stammer var oxacillinresistente (9,4 %), og 13 (40,6 %) var resistente mot gentamicin. Gentamicinresistente stammer viste også resistens mot andre medikamenter som tetracykliner, kloramfenikol og sulfonamid/trimetoprimgruppen. Blant de 13 gentamicinresistente stammene var tre isolert fra sternumsår (hjerteropererte), én fra spissen på sentralt venekateter, én fra dialysepasient (kateter), to fra væskende drenåpninger, fem fra andre sår og én fra konjunktiva.

Diskusjon

Etter ett døgn vekst på medier, kan *S aureus* påvises med stor sannsynlighet ved objektglassmetoden (bunden koagulase). Rørmetoden (fri koagulase) tar lengre tid, opptil ett døgn i tillegg før endelig identifikasjon. Det er vist at 12 % av *S aureus* som er koagulasepositive med rørmetoden, kan være negative med objektglassmetoden (10). Dette er ikke vår erfaring. En vesentlig feilkilde er imidlertid at enkelte citratforbrukende bakterier som Gramnegative staver og enterokokker kan koagulere plasma (11).

Staphyslide-test er en parallell til objektglassmetoden og påviser bunden koagulase ved hjelp av fibrinogensensitiviserte saueerytroytter. Som tidligere vist av andre (12), var denne testen god og lettvin. Den kan i få tilfelle være falsk positiv. DNase testen kan svikte dersom ikke utelukkende varme-stabilt DNase (koking i 15 minutter) blir undersøkt (13).

S epidermidis identifiseres ved hjelp av bl.a. fosfataseproduksjon (14). I vanlig rutine er det for tiden ingen hurtigtester, slik at det går minimum to døgn før stammen er endelig identifisert. En rask identifikasjon har betydning ved f.eks. mistanke om septikemi, endokarditter og infiserte fremmedlegemer. Gjentatte, identiske isolater har

Tabell 2 Penicillinaseproduksjon blant *S aureus* og *S epidermidis* stammer isolert fra pasienter i sykehus og i allmennpraksis i Nord-Norge 1987

	Antall penicillinase produserende stammer fra pasienter		
	I sykehus ¹ (%)	I allmennpraksis (%)	Totalt (%)
<i>S aureus</i>	20/25 (80)	22/28 (78,6)	42/53 (79,2)
<i>S epidermidis</i>			
Urin	5/18 (27,8)	28/50 (56)	33/68 (48,5)
Andre prøver	25/32 (78,1)	—	25/32 (78,1)

¹ Hospitaliserte pasienter og polikliniske kontrollpasienter

større patogenetisk betydning enn funn av forskjellige hvite stafylokokker.

I Nord-Norge er 1/5 S aureus stammer sterkt følsomme for benzylpenicillin, som er det beste medikamentet dersom penicillinaseproduksjon ikke er til stede. Penicillinaseproduksjon kan med stor sikkerhet vurderes ut fra «skarp sone» mellom vekst/ikke vekst rundt penicillinlappen på resistensskålen. Imidlertid bør kløverbladtest eller andre tester brukes dersom det er en uskarp overgangssone i vekstområdet rundt penicillinlappen. S aureus viste ingen forskjell i resistensmønster om bakterien var isolert i allmennpraksis eller på sykehus.

S aureus er fremdeles sterkt følsom for de fleste antibakterielle midler brukt både i allmennpraksis og i sykehus. Dette kan tyde på fornuftig valg og bruk av antibakterielle midler ved S aureus infeksjoner.

Alle S epidermidis stammer isolert fra urin var fra pasienter med symptomer på urinveisinfeksjoner. Alle andre S epidermidis stammer var isolert fra puss, sår, sekreter og blod. Vi har ikke gått nærmere inn på signifikansen av S epidermidis funn; om det er ren kolonisering eller om det har patogenetisk betydning.

S epidermidis stammer fra urin var følsomme for penicillin i 48,5 % av tilfellene. Andre kliniske stammer var mindre følsomme for vanlig benzylpenicillin, 21,9 %. S epidermidis isolert fra urin viste et mer variert resistensmønster for forskjellige medikamenter enn S aureus, men lå i de fleste tilfelle innenfor sensitivitetsgruppene 1 og 2. Den relativt høye trimetoprimresistensen er verdt å merke seg og kan være uttrykk for en resistensutvikling i forbindelse med øket bruk av dette medikamentet ved urinveisinfeksjoner.

S epidermidis fra andre kliniske prøver enn urinprøver hadde en høy andel stammer med sterkt nedsatt følsomhet for flere antibakterielle midler. Dette var særlig merkbart for bredspektret antibiotika som gentamicin, tetracyklin og kloramfenikol. Alle var følsomme for vancomycin, clindamycin og cefalotin. Oxacillinresistens ble observert hos knapt 10 % av S epidermidis stammene. I forhold til situasjonen andre steder er likevel S epidermidis i vår region enda relativt antibiotikafølsom. Det har vært rapportert opptil 80 % resistens mot multiple antibakterielle midler ved sykehusakvirerte S epidermidis infeksjoner, med særlig resistensutvikling for meticillin (tilsvarende oxacillin) og gentamicin (6).

I de få tilfelle det er en alvorlig S epidermidis infeksjon som for eksem-

Tabell 3 Følsomhet for antibakterielle midler blant 53 S aureus stammer isolert fra pasienter med stafylokokkinfeksjoner i Nord-Norge 1987

Antibakterielt middel	Følsomhetsgruppe ¹			
	1 (%)	2 (%)	3 (%)	4 (%)
Benzylpenicillin	11 (20,8)	—	—	42 (79,2)
Oxacillin	53 (100)	—	—	—
Erytromycin	53 (100)	—	—	—
Fucidin	49 (92,5)	—	—	4 (7,5)
Cefalotin	53 (100)	—	—	—
Cefalexin	52 (98,1)	1 (1,9)	—	—
Cefuroxim	52 (98,1)	1 (1,9)	—	—
Cefoxitin	51 (96,2)	1 (1,9)	—	1 (1,9)
Cefsulodin	52 (98,1)	1 (1,9)	—	—
Cefotaxim	52 (98,1)	1 (1,9)	—	—
Ceftazidim	2 (3,8)	51 (98,1)	—	—
Gentamicin	53 (100)	—	—	—
Clindamycin	53 (100)	—	—	—
Vancomycin	53 (100)	—	—	—
Rifampicin	53 (100)	—	—	—
Tetracyklin	53 (100)	—	—	—
Kloramfenikol	31 (58,5)	22 (41,5)	—	—
Sulfonamid	18 (34)	33 (62,2)	2 (3,8)	—
Trimetoprim	53 (100)	—	—	—
Trimetoprim/sulfonamid	53 (100)	—	—	—

¹ Antall stammer innen hver følsomhetsgruppe

Tabell 4 Følsomhet for antibakterielle midler blant 68 Staphylococcus epidermidis stamme isolert fra pasienter med symptomer på urinveisinfeksjon i Nord-Norge 1987

Antibakterielt middel	Følsomhetsgruppe ¹			
	1 (%)	2 (%)	3 (%)	4 (%)
Benzylpenicillin	33 (48,5)	—	—	35 (51,5)
Oxacillin	67 (98,5)	—	—	1 (1,5)
Erytromycin	61 (89,7)	—	—	7 (10,3)
Fucidin	62 (91,2)	—	—	6 (8,8)
Cefalotin	68 (100)	—	—	—
Cefalexin	65 (95,6)	3 (4,4)	—	—
Cefuroxim	67 (98,5)	1 (1,5)	—	—
Cefoxitin	66 (97)	2 (2,9)	—	—
Cefsulodin	60 (88,2)	8 (11,8)	—	—
Cefotaxim	66 (97)	2 (2,9)	—	—
Ceftazidim	49 (72)	17 (25)	2 (2,9)	—
Gentamicin	66 (97)	1 (1,5)	—	1 (1,5)
Clindamycin	68 (100)	—	—	—
Vancomycin	68 (100)	—	—	—
Rifampicin	68 (100)	—	—	—
Tetracyklin	62 (91,1)	5 (7,4)	—	1 (1,5)
Kloramfenikol	65 (95,6)	2 (2,9)	—	1 (1,5)
Sulfonamid	55 (80,9)	6 (8,8)	5 (7,4)	2 (2,9)
Trimetoprim	48 (70,6)	—	—	20 (29,4)
Trimetoprim/sulfonamid	61 (89,7)	—	—	7 (10,3)

¹ Antall stammer innen hver følsomhetsgruppe

Tabell 5 Følsomhet for antibakterielle midler blant 32 *Staphylococcus epidermidis* stammer isolert fra hospitaliserte pasienter i Nord-Norge 1987¹

Antibakterielt middel	Følsomhetsgruppe ²			
	1 (%)	2 (%)	3 (%)	4 (%)
Benzylpenicillin	7 (21,9)	—	—	25 (78,1)
Oxacillin	29 (90,6)	—	—	3 (9,4)
Erytromycin	30 (93,8)	—	—	2 (6,2)
Fucidin	26 (81,3)	—	—	6 (18,7)
Cefalotin	30 (93,8)	2 (6,2)	—	—
Cefalexin	24 (75)	7 (21,9)	—	1 (3,1)
Cefuroxim	25 (78,1)	6 (18,8)	1 (3,1)	—
Cefoxitin	26 (81,2)	6 (18,8)	—	—
Cefsulodin	31 (96,9)	—	—	1 (3,1)
Cefotaxim	26 (81,2)	6 (18,8)	—	—
Ceftazidim	24 (75)	6 (18,8)	1 (3,1)	1 (3,1)
Gentamicin	18 (56,3)	1 (3,1)	—	13 (40,6)
Clindamycin	32 (100)	—	—	—
Vancomycin	32 (100)	—	—	—
Rifampicin	31 (96,9)	—	—	1 (3,1)
Tetracyklin	16 (50)	2 (6,2)	—	14 (43,8)
Kloramfenikol	23 (71,9)	—	—	9 (28,1)
Sulfonamid	22 (68,8)	1 (3,1)	3 (9,4)	6 (18,7)
Trimetoprim	18 (56,2)	—	—	14 (43,8)
Trimetoprim/sulfonamid	26 (81,3)	—	—	6 (18,7)

¹ Isolater fra sår, blod (ett isolat) og andre kroppsvæsker, med unntak for urin

² Antall stammer innen hver følsomhetsgruppe

pel endokarditt, shuntinfeksjoner i sentralnervesystemet, peritonitt hos dialysepasienter, septikemi hos nyfødte og immunsupprimerte, eller ved osteomyelitt, er det verdt å merke seg at flere av disse isolatene nå kan være resistente mot de vanligste stafylokokk-midlene. Selv om vi ennå har noen gode antibakterielle midler ved slike infeksjoner, må innsatsen intensiveres på profylaktiske områder som antibiotikapolitikk og sykehushygiene.

Litteratur

- Hals J, Lindemann R. Tidlig neonatal septikemi. Tidsskr Nor Lægeforen 1987; 107: 1228-30.
- Peltola H, Salomaa T, Sivonen A, Renkonen O-V. Septicemia in a university pediatric hospital: a five year analysis of the bacterial and fungal isolates and outcome of the infections. Scand J Infect Dis 1987; 19: 277-82.
- Jarvis WR. Epidemiology of nosocomial infections in pediatric patients. Pediatr Infect Dis 1987; 6: 344-51.
- Wade JC, Schimpff SC, Newman KA,

Wiernick PH. *Staphylococcus epidermidis*: an increasing cause of infection in patients with granulocytopenia. Ann Intern Med 1982; 97: 503-8.

5. Vas SI. Microbiological aspects of chronic ambulatory peritoneal dialysis. Kidney Int 1983; 23: 83-92.

6. Karchmer AW, Archer GL, Dismukes WE. *Staphylococcus epidermidis* prosthetic valve endocarditis: microbiological and clinical observations as guides to therapy. Ann Intern Med 1983; 98: 447-55.

7. Peters G, Locci R, Pulverer G. Adherence and growth of coagulase-negative staphylococci on surface of intravenous catheters. J Infect Dis 1982; 146: 479-82.

8. Christensen GD, Simpson WA, Bisno AL, Beachey EH. Adherence of slime-producing strains of *Staphylococcus epidermidis* to smooth surfaces. Infect Immun 1982; 37: 318-26.

9. Gray ED, Peters G, Versteegen M, Regelman WE. Effect of extracellular slime substance from *Staphylococcus epidermidis* on the cellular immune response. Lancet 1984; 1: 365-81.

10. Williams REO, Harper GJ. Determination of coagulase and alpha-hemolysin production by staphylococci. Br J Exp Pathol 1946; 27: 72-81.

11. Harper EM, Conway NS. Clotting of human citrated plasma by Gram-negative organisms. J Pathol Bacteriol 1948; 60: 247-51.

12. Schumacher-Perdreau F, Peters G. Commercial latex slide-agglutination test for rapid identification of *Staphylococcus aureus*. Eur J Clin Microbiol 1987; 6: 215-6.

13. Lachica RVF, Hoerich PD, Gerigeorgis C. Nuclease production and lysostaphin susceptibility of *Staphylococcus aureus* and other catalase-positive cocci. Appl Microbiol 1971; 21: 823-6.

14. Oeding P, Digranes A. Classification of coagulase-negative staphylococci in the diagnostic laboratory. Acta Pathol Microbiol Scand [B] 1977; 85: 136-42.

KOLLEGER — RASJONALISER MED UBH!

Du skriver 10.000 blanketter i året. Nei til mer blankett-skriving for hånd.
Nei til mer papirstapping i skriveren.

Forlang **UBH** til ditt EDB-program på legekantor og institusjon

UBH — Universalblankett for edb-Brukere i Helsevesenet

UBH — en blankett til "alt" — en rasjonaliserings-revolusjon

UBH — RTV-blankett 2.45 i løpende bane og enkle ark for arkmater- og Laser-skrivere.