

# 'n Oorsig van die bepaling van die vroeë bakterisidiese aktiwiteit van verskeie antituberkulosemiddels

P.R. Donald\*

Pediatrie en Kindergesondheid, Universiteit van Stellenbosch  
[prd@sun.ac.za](mailto:prd@sun.ac.za)

F.A. Sirgel, A. Venter en P.B. Fourie  
 Die Nasionale Tuberkulose-navorsingsprogram

D.P. Parkin en H.I. Seifart  
 Farmakologie, Universiteit van Stellenbosch en Tygerberg Hospitaal

B.W. van de Wal  
 Interne Geneeskunde, Universiteit van Stellenbosch en Tygerberg Hospitaal

J.S. Maritz  
 Sentrum vir Epidemiologiese Navorsing van die Suid-Afrikaanse Mediese Navorsingsraad

## UITTREKSEL

*Die vroeë bakterisidiese aktiwiteit (VBA) van 'n antituberkulosemiddel is die daaglikse afname van M tuberculosis in  $\log_{10}$  kolonievormende eenhede per ml sputum, tydens die eerste twee dae van behandeling met die middel. Dit weerspieël die vermoë van 'n middel om aktief metaboliserende organismes in tuberkulose-longholtes te dood. Dit is 'n relatief goedkoop metode om in 'n klein groep pasiënte die antituberkulose-aktiwiteit van 'n middel, binne maande, *in vivo* te evalueer. Hierdie artikel som ons ondervinding op tydens sewe gepubliseerde VBA-studies, en die bronne van variasie in die prosedure word identifiseer. Die pasiënte in hierdie studies was gemiddeld 33 jaar oud, met 'n gemiddelde gewig van 50 kg en 55% het ekstensiewe of massiewe longaantasting gehad. Die hoogste VBA-waardes (0,50-0,66) is gevind in pasiënte wat isoniasied ontvang het, en die laagste waardes (0,05 en 0,09 respektiewelik) was gevind in pasiënte wat die aminoglikosiede amikasin en paromomisien, albei in doserings van 15 mg/kg liggaamsgewig, ontvang het. Die algehele variasie in die VBA van 248 pasiënte was 0,0312, en die variasie toegeskryf aan die proses van sputumproduksie en -versameling was 0,0223. Dit blyk dat die verskillende aspekte van sputumproduksie en -versameling, betrokke by die lewering van 'n verteenwoordigende sputummonster, 'n groter bydrae maak tot variasie tydens die prosedure as die laboratoriumaspekte van die tegniek. Die keuring van pasiënte vir insluiting in VBA-studies, en hulle vermoë om saam te werk om 'n verteenwoordigende sputummonster te produseer, is van deurslaggewende belang in die suksesvolle voltooiing van VBA-studies.*

## ABSTRACT

### **A review of the determination of the early bactericidal activity of various antituberculosis agents**

*The early bactericidal activity (EBA) of an antituberculosis agent is the daily decline in  $\log_{10}$  colony forming units of M tuberculosis per ml of sputum during the first two days of treatment with the agent. It reflects the capacity of an agent to kill the actively metabolising organisms in tuberculosis lung cavities. It offers a relatively cheap means to evaluate the antituberculosis activity of an agent in a small group of patients within a matter of months. This article summarizes the authors' experience in seven published EBA studies and identifies sources of variation in the procedure. The patients who participated in these studies had a mean age of 33 years, a mean weight of 50 kg and there was extensive or massive involvement of the lungs in 55% of patients. The highest EBA values (0,50-0,66) were found in groups of patients receiving isoniazid and the lowest values (0,05 and 0,09 respectively), in patients receiving the aminoglycosides amikacin and paromomycin in a dose of 15 mg/kg body weight. The variation in EBA in 248 patients was 0,0312 and the variation ascribable to the process of sputum production and collection was 0,0233. This implies that the different aspects of sputum production and collection involved in obtaining a representative sputum sample are responsible for most of the variation in EBA results. The selection of patients for inclusion in EBA studies and their ability to co-operate in producing a representative sputum specimen are of critical importance in the successful completion of EBA studies.*

## INLEIDING

Voordat effektiewe antituberkulosemiddels beskikbaar geword het, was die telling van die aantal suurvaste basille of lewensvatbare tuberkulose-organismes in pasiënte met pulmonale tuberkulose se sputum af en toe gebruik om pasiënte se prognose

te probeer bepaal. Met die beskikbaarstelling van effektiewe antituberkulosemiddels, is 'n vermindering in die aantal organismes in die sputum gebruik om die doeltreffendheid van terapie te demonstreer en, omgekeerd, is 'n styging in die aantal organismes gebruik om die ontwikkeling van weerstandigheid vroeëtydig te diagnoseer; die sogenaamde "val-en-styg-verskynsel".<sup>1,2,3</sup> 'n Afname in die aantal lewensvatbare organismes

\* Outeur aan wie korrespondensie gerig kan word.

in die sputum is gebruik om die instelling van effektiewe behandeling te bevestig in pasiënte met middelweerstandige tuberkulose.<sup>4</sup> Later is aangetoon dat daar, binne twee weke na die begin van moderne antituberkulose-terapie, 'n meer as tienvoudige afname in die aantal lewensvatbare organismes in die sputum van pasiënte met pulmonale tuberkulose plaasvind.<sup>5</sup> Daar is egter nie probeer om met behulp van hierdie tegniek die doeltreffendheid van verskillende middels en regimens stelselmatig te evalueer nie.

## DIE BEPALING VAN DIE VROEË BAKTERISIDIESE AKTIWITEIT VAN ANTITUBERKULOSEMIDDELS

In 1980 publiseer Jindani et al.<sup>6</sup> besonderhede van 'n studie, uitgevoer in Nairobi, waar die tellings van lewensvatbare kolonievormende eenhede (KVE) van *Mycobacterium tuberculosis*, tydens die eerste twee weke van behandeling, in die sputum van pasiënte met pulmonale tuberkulose bepaal is. In dié studie was daar 27 verskillende regimens gebruik, wat bestaan het uit beide enkelmiddels en kombinasies van middels in groepe van ongeveer vier pasiënte elk met pulmonale tuberkulose. Die belangrikste bevinding van dié studie is dat daar duidelike verskille is in die bakterisidiese werking van verskillende middels en kombinasies daarvan tydens die eerste twee dae van behandeling. Gedurende die daaropvolgende 12 dae was hierdie verskille egter baie kleiner, en meestal nie beduidend nie.

Die tempo van afname in  $\log_{10}$  KVE per ml sputum per dag was die hoogste met isoniasied (INH) (0,722 tydens die eerste twee dae van behandeling), en was ewe hoog met enige kombinasie wat INH bevat het. In teenstelling hiermee was die aktiwiteit van streptomisien (SM) relatief laag (0,094), ten spyte van die feit dat SM *in vitro* van die mees bakterisidiese middels teen metabolies aktiewe, verdelende organismes is.<sup>7</sup> Die erkende steriliserende middel pirasienamied (PZA) het 'n nog kleiner afname (0,044  $\log_{10}$  KVE/ml sputum/dag) tydens die eerste twee dae van behandeling gehad, maar oor die hele 14 dae-periode het dit 'n gemiddelde daaglikse afname van 0,11  $\log_{10}$  KVE/ml sputum gehandhaaf. Volgens die outeurs was daar, tydens die eerste twee dae van behandeling, 'n bevolking van metabolies aktiewe organismes doodgemaak, en dié organismes wat daarna oorgebly het was metabolies minder aktief en was moeiliker gedood. Na aanleiding van hierdie studie word die VBA arbitrêr

**Tabel 1** Gemiddelde ouderdom en gewig van pasiënte met nuut gediagnoseerde pulmonale tuberkulose in studies van die vroeë bakterisidiese aktiwiteit van antituberkulosemiddels

Studie	Ouderdom (jare)	Gewig (kg)
1. Rifabutien	34,8	50,3
2. 'Rifater'	34,2	51,1
3. Sipprofloksasien	32,9	50,5
4. Isoniasied	30,7	50,4
5. WGO*	31,2	51,8
6. Paromomisien	36,5	52,5
7. Amikasien	33,3	51,6

\* WGO = Wêreld Gesondheidsorganisasie

gedefinieer as die afname in  $\log_{10}$  KVE/ml sputum per dag oor die eerste twee dae terapie. Aan die einde van hierdie studie was dit duidelik dat die VBA-tegniek die potensiaal het om bykomende kennis ten opsigte van die werking van antituberkulosemiddels te genereer en dat dit gebruik kon word vir die evaluasie van nuwe middels.

In 'n gerandomiseerde studie in Hong Kong was die VBA van 'n nuwe rifamisien, rifabutien (RFB), in dosisse van 75 mg, 150 mg, 300 mg, en 600 mg geëvalueer en dit was met rifampisien (RMP) vergelyk in dosisse van 150 mg, 300 mg, en 600 mg, en ook met INH 300 mg en 'n groep pasiënte wat geen middel ontvang het nie.<sup>8</sup> Ongelukkig, en in teenstelling met die Nairobi studie,<sup>7</sup> was die verskil tussen pasiënte binne dieselfde groepe te groot om betekenisvolle gevolgtrekkings te maak. Daar was wel aangetoon dat die VBA van RMP gestyg het, met 'n dosistoename van 0,071 vir 150 mg RMP tot 0,293 vir 600 mg RMP. Soos in Nairobi, het INH 300 mg die hoogste VBA gehad (0,43). Die gebrek aan betekenisvolle resultate was toegeskryf aan die chroniese aard van tuberkulose onder Chinese in vergelyking met die meer akute siekte dikwels gevind in pasiënte in Afrika.

Hierdie oorsig beskryf ons ondervinding met die VBA-bepaling van antituberkulosemiddels in sewe studies tussen 1990 en 2000.

## PASIËNTE EN METODEDES

Pasiënte met nuut gediagnoseerde, sputumsmeerpositiewe longtuberkulose, moes tussen 18 en 60 jaar oud wees vir insluiting in die VBA-studies. In die sewe gepubliseerde studies, was die gemiddelde ouderdom en gewig van pasiënte, soos weergegee in **tabel 1**. Pasiënte het geen voorafgaande antituberkulosebehandeling ontvang nie, en het geen bykomende mediese komplikasies onderlede gehad nie.

Pasiënte moes oornag genoeg sputum kon produseer om 'n verteenwoordigende monster van hulle longletsels te lewer. Aanvanklik was pasiënte ingesluit as hulle oornag 5 ml sputum kon produseer. Ondervinding het geleer dat as pasiënte aan die begin van die studie nie oornag minstens 10 ml sputum kon lewer nie, hulle dikwels later te min kon uithoes om die studie te voltooi. In **tabel 2** verskyn die gemiddelde sputumvolumes wat oornag versamel is tydens die sewe gepubliseerde studies. Die sputumvolumes tydens die eerste vier studies was betekenisvol laer as tydens latere studies. Die S1-, S2- en S3-sputumvolumes tydens studies het nie betekenisvol verskil nie. Met studie 4 (WGO) was daar 'n S6-sputummonster versamel, en die gemiddelde volume van hierdie monsters (30 ml) het ook nie betekenisvol verskil van dié van die S1 (37 ml) of die S3 monsters (30 ml) nie.

**Tabel 3** is 'n opsomming van die sputumsmeerstatus van die pasiënte in studies drie tot sewe. Studies een en twee identifiseer pasiënte slegs as 'smeerpositief.' Baie van hulle het 'n swak groeisel óf geen groeisel gehad nie. In latere studies is probeer om hoofsaaklik pasiënte in te sluit waarvan die sputum mikroskopies sterk smeerspoetief was om sodoende die aantal pasiënte met negatiewe of swak groeisel te verminder.<sup>16</sup>

**Tabel 4** toon die gemiddelde  $\log_{10}$  KVE per ml sputum in die S1-tellings van pasiënte in die sewe gepubliseerde studies. Die gemiddelde telling in die eerste studie was beduidend laer as die gemiddeldes in die latere studies wat, op hulle beurt, nie beduidend van mekaar verskil nie. In die vierde studie, met isoniasied (I), is daar 'n positiewe verband tussen die S1-telling en die VBA. Die helling van die regressielyn het op 'n styging van 0,094 (0,029 - 0,158) in VBA vir elke tienvoudstyging in S1 gedui. Die insluiting van pasiënte met hoër S1-tellings mag

dus 'n rol speel om makliker te onderskei tussen die VBA van verskillende middels en verskillende behandelingsgroepe.

Die radiologiese omvang van siekte is in vier groepe geklassifiseer deur Simon (1966)<sup>20</sup>:

- 1) beperk tot 'n area minder as die regterbokwab (8% pasiënte);
- 2) matig, of meer as 1, maar beperk tot 'n area minder as

die regterlong (37% pasiënte);

- 3) uitgebreid, met 'n area wat meer as een long betrek (34% pasiënte);
- 4) massief, met uitgebreide bilaterale siekte (21%).

Die meerderheid van pasiënte het dus gevorderde tuberkulose gehad. Die roetine gevolg met sputumversameling en toediening van middels tydens VBA-studies word uitgebeeld in **figuur 1**.

**Tabel 2** Sputumvolumes tydens studies van die vroeë bakterisidiese werking van antituberkulosemiddels\*

Studie	S1 Gemiddelde			S2 Gemiddelde			S3 Gemiddelde		
	N	Volume	SA	n	Volume	SA	N	Volume	SA
2. 'Rifater'	41	21.71	11.71	41	19.8	12.62	41	20.49	12.26
3. Siprofloksasien	96	27.84	16.54	96	31.03	17.61	96	29.53	15.88
4. Isoniasied	65	27.31	16,38	65	27.39	15,50	65	26.23	13,84
5. WGO	62	37.11	47.85	-	-	-	62	29.61	33.64
6. Paromomisien	32	46.66	42.88	32	41.06	27.94	32	42.66	31.99
7. Amikasien	64	34.09	25.39	64	35.72	23.75	64	36.06	23.52

\* Die data met betrekking tot studie 1 (Rifabutien) is nie meer beskikbaar nie.

SA = Standaardafwyking

WGO = Wêreld Gesondheidsorganisasie

**Tabel 3** Sputum-smeermikroskopiestatus van pasiënte met nuut gediagnoseerde pulmonale tuberkulose\*

Studie	Smeermikroskopiestatus			
	n	+	++	+++
3. Siprofloksasien	96	52 (54%)	21 (22%)	23 (24%)
4. Isoniasied	65	23(35%)	25(39%)	17(26%)
5. WGO	62	12 (19%)	5 (8%)	45 (73%)
6. Paromomisien	32	5 (15%)	6 (19%)	21 (66%)
7. Amikasien	64	6 (9%)	8 (13%)	50 (78%)

\* Pasiënte toegelaat tot die eerste twee studies is slegs identifiseer as smeer-positief of smeer-negatief.

WGO = Wêreld Gesondheidsorganisasie

**Tabel 4** Log<sub>10</sub> kolonievormende eenhede van *M.tuberculosis* per ml sputum in die S1-sputummonsters

Studie	n	Gemiddelde	Variansie	Standaardafwyking
1. Rifabutien	60	6,0783	0,5446	0,7380
2. 'Rifater'	28	6,7541	0,2993	0,5471
3. Siprofloksasien	51	6,7566	0,4882	0,6987
4. Isoniasied	63	6,8856	0,4132	0,6428
5. WGO	48	6,8767	0,5851	0,7649
6. Paromomisien	22	6,8187	0,5032	0,7094
7. Amikasien	40	7,0362	0,3087	0,5556

WGO= Wêreld Gesondheidsorganisasie

## MIKROBIOLOGIESE ASPEKTE VAN DIE EVALUASIE VAN VBA

Sputum word vir 16 ure oornag versamel, aanvanklik vóór behandeling, om die sputummonster (S1) te lewer. Daarop volg 'n verdere twee monsters, S2 en S3, versamel na toediening van die betrokke middel, op twee opeenvolgende dae. Die S2- en S3-monsters word onderwerp aan konvensionele direkte smear-mikroskopie, kweking en bepaling van sensitiviteit van die organismes vir antituberkulosemiddels. Pasiënte met weerstandigheid teen INH is uitgesluit, asook dié met weerstandigheid teen die proefmiddel. By ontvangs in die laboratorium word die sputumvolume gemeet en die monster gehomogeniseer deur dit vir 30 minute te roer met 'n magnetiese staaf. Tien ml van die homogenaat word dan by 'n gelyke hoeveelheid ditiotreitol (Sputolysin, Hoechst) gevoeg in 'n 50 ml-skroefdopbuis wat drie tot ses glaskrale bevat, en met behulp van 'n vorteks vir 20 sekondes gemeng. Daarna word die monster vir 'n verdere 30 minute meganies geskud voordat twee toepaslike verdunningsreekse in steriele gedistilleerde water voorberei word. Hieruit word deelvolumes van 100 µl, in duplikaat, op halfselektiewe 7H11 oleienuur-albumienplate uitgesprei. Tydens die eerste studies was 'n enkele verdunningsreeks gemaak met deelvolumes van sputum wat in tripliakaat geplaas is. In studie vyf (WGO) is gebruikgemaak van 'n enkele verdunningsreeks met deelvolumes van sputum in duplikaat geplaas. Hierdie laboratoriumprosedures word opgesom in **figuur 2**. Die plate word in politeensakke geplaas saam met 'n plaat wat met *M phlei* inokuleer word om CO<sub>2</sub> te verskaf, en dan by 37°C geïnkubeer. Na drie weke word die kolonies van *M tuberculosis*, by verdunnings met tellings tussen 20 en 200 kolonies, getel. Die KVE word bereken as log<sub>10</sub> KVE/ml sputum en die VBA word bepaal as die daaglikse val in log<sub>10</sub> KVE/ml sputum/dag, of (log<sub>10</sub> KVE/ml S1 - log<sub>10</sub> KVE/ml S3)/2.

## UITSLUITINGSKRITERIA VIR PASIËNTE OPGENEEM IN VBA-STUDIES

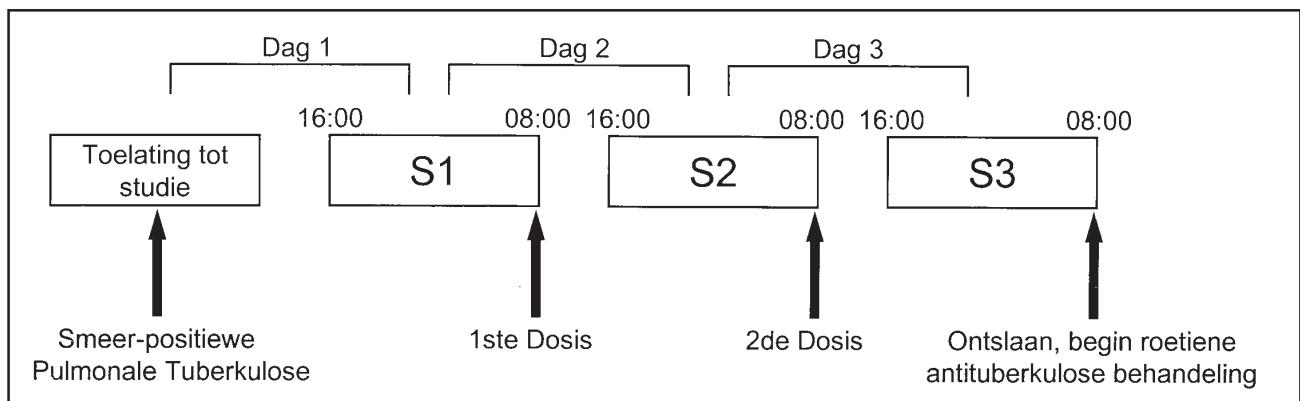
Vierhonderd twee en negentig pasiënte was gerandomiseer en 96 (20%) se uitslae was by berekening van die resultate uitgesluit. Redes vir uitsluiting was: geen groeisel verkry by 28 pasiënte (29%) nie, kontaminasie van kweekbodems van 15 pasiënte (16%), 'n lae volume sputum by 12 pasiënte (13%), INH gevind in urine of sputum 21 (22%) en middelweerstandigheid (voor begin van behandeling) in 12 pasiënte (13%).

## RESULTATE

Die resultate van die gepubliseerde studies word opgesom in **table 5**. 'n Soortgelyke protokol vir die evaluasie van RFB as dié in Hong Kong is tydens die eerste studie gevolg. Dosisse van 300 mg en 600 mg RFB is vergelyk met dosisse van RMP van 150 mg, 300 mg en 600 mg. 'n Positiewe kontrolegroep het INH 300 mg ontvang, en 'n negatiewe kontrolegroep het geen middel ontvang nie. Die hele studie het 'n betekenisvol laer standaardafwyking in VBA (0,079) getoon in vergelyking met die standaardafwyking = 0,19 in Nairobi,<sup>6</sup> en = 0,38 in Hong Kong.<sup>8</sup> Die studie het getoon dat die VBA van RBU, op 'n massa-tot-massa-basis 2,73 maal minder was as die VBA van RMP. Die studie het ook 'n afname met dosis gevind in die VBA van RMP, sodanig dat die VBA by 'n dosis van 3 mg/kg liggaamsgewig nie betekenisvol van die VBA van die groep wat geen middel ontvang het, verskil het nie. Hierdie bevinding stem ooreen met dié van 'n kliniese studie van die VSA se openbare gesondheidsdiens wat 'n betekenisvolle afname in die aktiwiteit van RMP gevind het met 'n vermindering in die daaglikse dosis van 600 mg na 450 mg.<sup>18</sup> Die VBA-bevindinge steun dus die moontlikheid dat 'n RMP-dosis van 600 mg net-net voldoende is. Selfs met relatiewe klein groepe (10 pasiënte) kon daar betekenisvolle verskille tussen verskillende behandelingsgroepe aangetoon word.

Tydens die tweede studie (Rifater), is die VBA van etambutol (EMB) 1200 mg, PZA 2 g en die vaste kombinasie van INH (80 mg), RMP (120 mg) en PZA (250 mg) in tabletvorm bepaal, (teen 'n dosis van 1 tablet vir elke 10 kg liggaamsmassa).<sup>10</sup> Die uitslae het nie betekenisvol verskil van dié wat gevind was met dieselfde middels in die Nairobi-studies nie.<sup>6</sup> Die VBA van Rifater was 0,558, in vergelyking met 0,685 verkry in 'n groep van vier pasiënte wat INH, RMP en PZA saam met SM in Nairobi ontvang het.<sup>6</sup> Die gemiddelde VBA van EMB teen 'n dosis van om en by 1200 mg was ietwat laer teen 0,245, in vergelyking met 0,308 in Nairobi en dié van PZA 0,003, in vergelyking met 0,044.

In die derde studie is siprofloksasien (CIP) bestudeer, aanvanklik in dosisse van 250 mg, 500 mg en 1000 mg en die VBA is vergelyk met dié van INH 300 mg (INH 3A) en dié van 'n groep pasiënte wat geen middel ontvang het nie.<sup>11</sup> 'n Dosisverwante styging in VBA is gevind met 'n waarde van 0,121 vir die hoogste CIP-dosis (1000 mg). INH het weereens 'n baie hoë VBA (0,554) gehad. Veiligheidsdata het beskikbaar geword wat die toediening van 1500 mg CIP toegelaat het en in

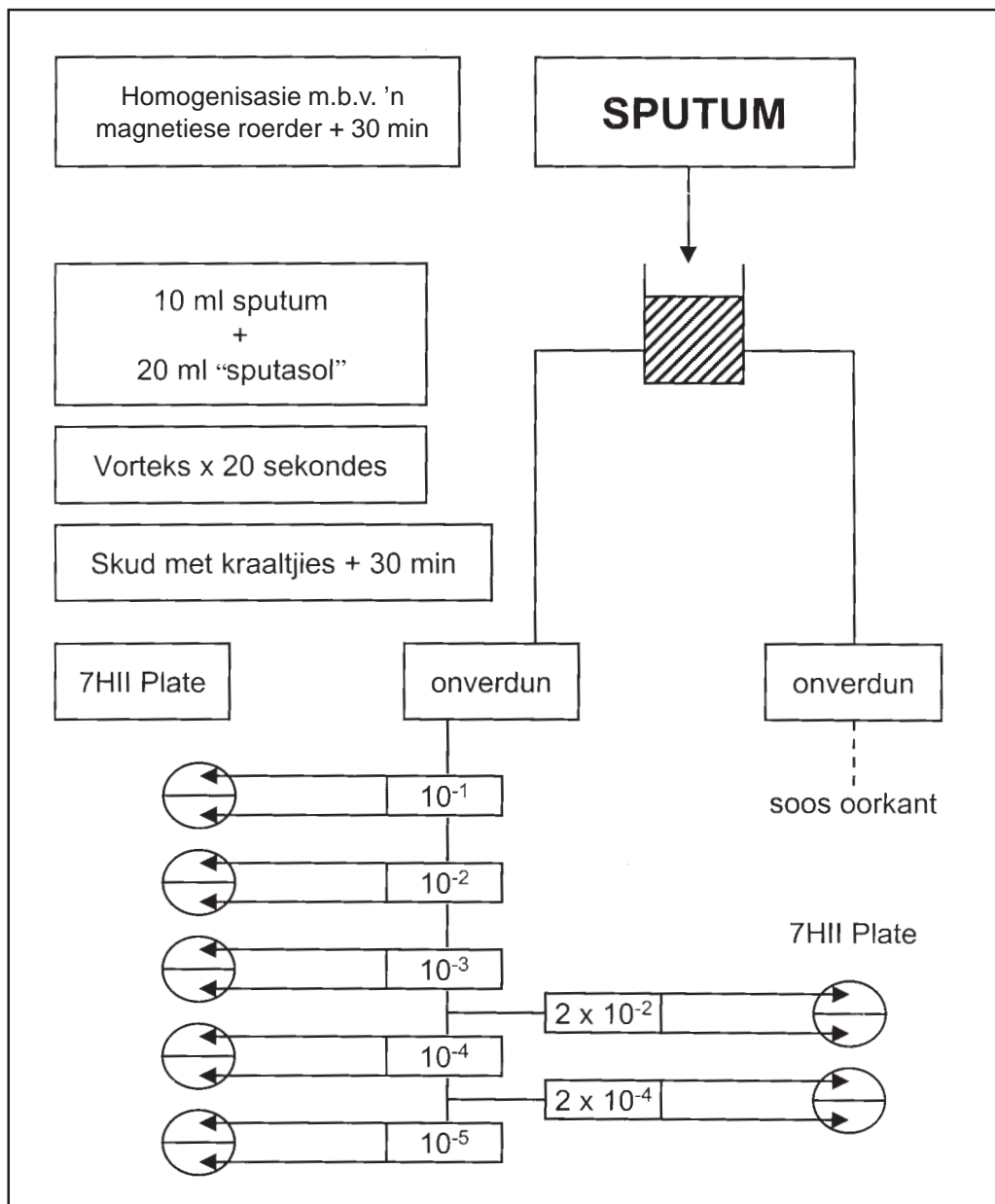


**Figuur 1** Prosedure wat gevolg word vir sputumversameling en toediening van middels tydens studies van die vroeë baktersistiese aktiwiteit van antituberkulosemiddels

'n tweede fase is 'n groep van nege pasiënte op hierdie dosis bestudeer. Tot ons verbasing is 'n VBA van 0,033 gevind, wat nie van die "geen middel"-groep verskil het nie. Met ondervinding het dit duidelik geword dat 'n geskiedenis van 'geen antituberkulosebehandeling' nie noodwendig betroubaar is nie. Ongelukkig is daar nie in ons eerste studies vir die inname van antituberkulosemiddels getoets nie, en kan daar dus retrospektief wel gevra word of van die pasiënte nie vóór of tydens die studie ander antituberkulosemiddels ontvang het nie.

In 'n derde fase is 21 pasiënte gerandomiseer om óf CIP 1500 mg óf INH 300 mg (INH 3B) te ontvang. 'n VBA van 0,205 vir CIP 1500 mg en 0,657 vir INH 300 mg was gevind. Ten spyte van die probleme ondervind, het hierdie studie bevestig dat CIP wel 'n kiemdodende uitwerking op *M tuberculosis* het. Die middel het egter 'n relatief klein terapeutiese grens (die verskil tussen die laagste effektiewe dosis en die hoogste moontlike, of effektiewe dosis). Dit behoort dus verkieslik teen die hoogste moontlike dosis gegee te word.

In die vierde studie is 'n reeks dosisse van INH, tussen 9 mg en 600 mg geëvalueer.<sup>12</sup> Hierdie studie het heelwat nuwe inligting opgelewer ten opsigte van die werking van INH, 'n middel wat nog altyd die hoeksteen van moderne antituberkulose-behandeling vorm. 'n Dosis van INH, selfs so laag as 18,75 mg, het 'n positiewe VBA gehad (0,111), wat betekenisvol van 'n groep pasiënte wat geen middel ontvang het nie, verskil. Die VBA van dosisse van 300 mg en 600 mg INH was onderskeidelik 0,554 en 0,539. Hierdie bevinding dui daarop dat, vir watter rede ook al, daar teen 'n dosis van 300 mg 'n maksimum werking van INH verkry word. Asetilator-genotipe<sup>19</sup> is op 'n aantal van die pasiënte wat bestudeer is bepaal, maar ongelukkig het die tegnologie vir hierdie bepaling slegs teen die einde van die studie beskikbaar geword. In die pasiënte wat 600 mg INH ontvang het was genotipering egter gedoen. 'n Gemiddelde VBA van 0,352 is gevind in 5 pasiënte wat vinnige asetileerders van INH was, in vergelyking met 0,697 in intermediêre asetileerders, en 0,682 in die enkele pasiënt wat 'n stadige asetileerder was. Om



**Figuur 2** Laboratoriumprosedures wat gevolg word ten opsigte van sputumprosessering tydens studies van die vroeë bakterisidiese aktiwiteit van antituberkulosemiddels

**Tabel 5** Vroeë bakterisidiese aktiwiteit (VBA) van antituberkulosemiddels. Navorsingsgroep, Universiteit van Stellenbosch, Tygerberg Hospitaal en die Nasionale Tuberkulose-navorsingsprogram

MIDDEL	DOSIS ( mg )	AANTAL PASIËNTE	GEMIDDELDE VBA (SA)	
<b>1. Rifabutiën-studie<sup>9</sup></b>				
Rifampisien	150	10	0,02 (0,03)	
	300	10	0,15 (0,06)	
	600	10	0,20 (0,05)	
Rifabutiën	300	10	0,01 (0,03)	
	600	10	-0,08 (0,02)	
Isoniasied	300	11	0,50 (0,19)	
Geen middel	-	13	-0,06 (0,01)	
<b>2. 'Rifater'-studie<sup>10</sup></b>				
Etambutol	25 /kg	9	0,25 (0,14)	
Pirasinamied	2g	10	0,004 (0,04)	
'Rifater'-	9	0,558 (0,16)		
<b>3. Siprofloksasien<sup>11</sup></b>				
Siprofloksasien	250	9	0,05 (0,10)	
	500	9	0,09 (0,09)	
	1,000	10	0,12 (0,14)	
	1,500 (1)	9	0,03 (0,25)	
	1,500 (2)	11	0,20 (0,17)	
Isoniasied A	300	12	0,55 (0,21)	
Isoniasied B	300	10	0,66 (0,30)	
Geen middel	-	10	-0,01 (0,05)	
<b>4. Isoniasied<sup>12,9</sup></b>				
	11	-0,13 (0,29)		
	18.75	10	0,11 (0,12)	
	37.5	10	0,21 (0,18)	
	75	10	0,32 (0,17)	
	150	11	0,40 (0,27)	
	300	12	0,55 (0,21)	
	600	11	0,54 (0,21)	
<b>5. Wêreld Gesondheidsorganisasie<sup>13</sup></b>				
Isoniasied	300	8	<b>S1 – S3 (SA)</b>	<b>S3 - S5 (SA)</b>
	18.5	12	0,64 (0,17)	0,06 (0,12)
Rifampisien	600	10	0,07 (0,17)	0,10 (0,16)
Ofloksasien	800	11	0,17 (0,16)	0,30 (0,18)
Geen middel	-	8	0,39 (0,19)	0,17 (0,20)
			0,04 (0,05)	
<b>6. Paromomisien-studie<sup>14</sup></b>				
Paromomisien	7.5 mg /kg	7	<b>EBA (SA)</b>	
	15 mg /kg	15	0,07 (0,22)	
			0,09 (0,14)	
<b>7. Amikasien-studie<sup>15</sup></b>				
Amikasien	5m/kg	12	0,04 (0,100)	
	10 mg /kg	13	0,05 (0,14)	
	15 mg /kg	15	0,05 (0,10)	
Isoniasied	6 mg /kg	9	0,52 (0,17)	
Geen middel	-	10	0,04 (0,11)	

SA = Standaardafwyking

die maksimum moontlike VBA in vinnige asetileerders van INH te bereik, mag dit dus nodig wees om heelwat hoër dosisse van INH te gee as 300 mg. Weens die wye terapeutiese bestek van INH in hierdie studie,<sup>16</sup> sal daar steeds 'n betekenisvolle bakterisidiese uitwerking wees, selfs by die heelwat laer bloedvlakke wat in vinnige asetileerders bereik word.

Tydens die vyfde studie, wat namens die Wêreld Gesondheidsorganisasie (WGO) onderneem is, is die studieperiode tot vyf dae van behandeling verleng en dieselfde protokol is gevolg as in sentra in Nairobi, Madras en Hong Kong.<sup>13</sup> Vyf groepe pasiënte wat INH 300 mg en 18,5 mg, RMP 600 mg, ofloksasien (OFL) 800 mg, of geen middel ontvang het nie, is bestudeer. Slegs die uitslae van die Stellenbosch-pasiënte word in die tabel weergegee. Daar moet vermeld word dat die gemiddelde binnegroepvariasie in VBA die minste in die Stellenbosch-pasiënte was, naamlik 0,17 vir dag een tot dag drie, en 0,17 vir dag drie tot dag ses, in vergelyking met 0,41 en 0,30 in Nairobi, 0,64 en 0,32 in Madras en 0,39 en 0,29 in Hong Kong onderskeidelik. INH 300 mg het weereens die hoogste VBA gehad vir die eerste periode (dag een tot dag drie), nl. 0,636 in vergelyking met 0,064 vir dag drie tot dag ses. RMP daarteen het 'n relatiewe lae VBA van 0,174 vir dag een tot dag drie gehad, maar die kiemdodende effek was voortgesit tydens dag drie tot dag ses (gemiddeld 0,302). Dit was ook interessant dat die kinoloon OFL 'n relatief hoë VBA (0,391) gehad het van dag een tot dag drie, en soortgelyk as dié gerapporteer in een van die min ander VBA-studies.<sup>10</sup> Naas INH is hierdie die hoogste VBA wat ons in enige antituberkulose-middel gevind het.

Met die sesde en die sewende studies is twee aminoglikosiede geëvalueer, nl. paromomisien<sup>14</sup> (PMN) en amikasien<sup>15</sup> (AMIK). PMN is 'n breëspektrum-aminoglikosied, struktureel nou verwant aan neomisien en kanamisien, maar minder so as aan SM. Daar is geen kruisweerstandigheid met SM nie. In hierdie studie is daar, teen 'n dosis van 15 mg/kg liggaamsgewig, 'n VBA = 0,09 gevind, wat betekenisvol van nul ( $p = 0,023$ ) verskil. Tydens die sewende studie is AMIK toegedien in dosisse van 5 mg/kg, 10 mg/kg en 15 mg/kg liggaamsgewig. Die VBA van die 15 mg/kg groep (0,0518) het nie betekenisvol verskil van die pasiëntegroep (0,041) wat geen middel ontvang het nie. In die eerste Nairobi-studie het 'n groep van vier pasiënte SM ontvang en 'n lae VBA van 0,09 is gevind. Hierdie uitslae impliseer dat die aminoglikosiede, ten spyte van hulle uitstekende *in vitro* bakterisidiese aktiwiteit,<sup>7</sup> 'n lae *in vivo* aktiwiteit het, vermoedelik as gevolg van swak penetrasie in longsekresies en vanweë die suur omgewing van die wande van tuberkuloseholtes. In die geval van amikasien is die konsentrasies van die middel in brongiale sekresies, of sputum, slegs 25% van die serumkonsentrasie.<sup>21</sup> Hierdie middels se grootste waarde tans is dus in die behandeling van middelweerstandige tuberkulose, en om ander regimens te versterk in die voorkoming van middelweerstandigheid.

## BRONNE VAN VARIASIE TYDENS VBA-STUDIES

Bronne van variasie tydens VBA-studies mag wees:

- Tussen studies: Faktore soos die algemene welstand van die studie-bevolking mag 'n rol speel.
- Tussen pasiënte in dieselfde studie: Dit kan vermag word dat pasiënte sal varieer as gevolg van verskille in die mate van holtevorming, die aansluiting tussen holtes, of die uitgebreidheid van longveranderinge wat hulle vermoë om 'n verteenwoordigende sputummonster te kan lewer, mag beïnvloed.

- Die bepaling van VBA van individuele pasiënte: Hier is twee bronne van variasie:

- Sputumsteekproefneming.
- 'n Eksperimentele, of laboratoriumkomponent, wat verband hou met die kweek van telbare kolonies, en die tellings wat gemaak word. Die standaardprosedure is om verskeie plate voor te berei, en na 'n vasgestelde tyd die getal kolonies op elkeen te tel. As die homogeniseringsproses bevredigend is, en kolonies onafhanklik ontwikkel, behoort die variasie tussen plate volgens die Poisson-verspreiding (of distribusie) te wees.

Vir die beplanning van studies is dit van belang om die bydraes uit die verskillende bronne te evalueer, en om die moontlikheid van beheer oor die variasie, te ondersoek. In hierdie verband is (c)(ii) 'n natuurlike afspringpunt, omdat die moontlikheid van beheer oor die variasie hier miskien die duidelikste is.

### Laboratoriumvariasie: bron (c)(ii)

In die meeste studies was die telling van 3 plate beskikbaar vir die berekening van elk van  $Z_1(S1)$ ,  $Z_2(S2)$ ,  $Z_3(S3)$ ; ons noem die tellings vir een so 'n berekening  $X_1, X_2, X_3$ . Dan is:

$$Z = \log_{10}[(X_1 + X_2 + X_3)/3] + D$$

waar  $D$  'n verdunningsfaktor is. Definieer  $\bar{X}$  en  $V$  as die gewone steekproefgemiddelde en -variansie. Volgens die Poisson-teorie is die verwagte  $V/\bar{X}$  (benaderd) gelyk aan een, en is die verdeling van  $2V/\bar{X}$  (benaderd)  $\chi^2_2$ . Die 90 persentiel van  $2V/\bar{X}$  is volgens hierdie teorie 4,606, d.w.s. die 90 persentiel van  $V/\bar{X}$  is 2,303. Die waargenome waardes van  $V/\bar{X}$  is vir elke beskikbare stel data bereken, en tabel 6 is 'n opsomming van die resultate. Volgens dié tabel is dit duidelik dat die gemiddelde  $V/\bar{X}$  heelwat groter is as die verwagte 1,0. Terselfdertyd is daar heelwat konsekwentheid in die verskillende studies. Die gevolgtrekking is dat daar faktore is, behalwe slegs die homogenisering, wat 'n rol in die uiteindelige tellings speel, en dat dié faktore nie werklik van studie tot studie verander nie.

Die persentiele wat in tabel 6 gegee word kan gebruik word vir laboratoriumkwaliteitsbeheer. Dit gebeur wel dat een van drie tellings soveel verskil van die ander twee dat dit moontlik as 'n onaanvaarbare uitskieter beskou moet word. Die gemiddelde 90 persentiel, afgerond tot ses, kan dan as kriterium gebruik word. As die waargenome  $V/\bar{X}$  groter is as ses kan die uitskieter weggelaat word in die berekening van  $Z$ .

Met gemiddelde  $V/\bar{X}$  kan die bydrae van die laboratoriumkomponent tot die variansie van VBA bereken word; ons noem dit  $\text{var}_L(\text{VBA})$ . Die definisie van VBA is

$$\text{VBA} = (Z_1 - Z_3)/2$$

en dus

$$\begin{aligned} \text{var}_L(\text{VBA}) &= (1/4)\text{var}[\log_{10} \bar{X}_1 - \log_{10} \bar{X}_3] \\ &= \frac{\text{var}[\ln \bar{X}_1^2 - \ln \bar{X}_3^2]}{4 \times 2,3026^2} \\ &= \frac{\text{var}(\bar{X}_1)/\bar{X}_1^2 + \text{var}(\bar{X}_3)/\bar{X}_3^2}{21,2075} \end{aligned}$$

In ons data is  $\text{var}(\bar{X}_j) = 2,47 \bar{X}_j/3$  en gemiddelde  $\bar{X}_j \approx 75$ . Dit gee  $\text{var}_L(\text{VBA}) = 0,0011$ .

### Sputumsteekproefvariasie: bron (c) (i)

In die groepe waar geen middel toegedien is nie kan die sputumsteekproefvariasie van die  $Z$ -waardes,  $\text{var}_3(Z)$ , bereken word as die gewone steekproefvariansie. Data is beskikbaar van

kontrolegroep wat geen middel ontvang het nie (van een ongepubliseerde en vier gepubliseerde studies). Die “monsterfout” ( $d2S$ ) van hierdie monsters is 0,00714 en dus is die “monsterfout” van die variasie in VBA 0,00357. Die waargenome tussenpasientvariasie in VBA in hierdie kontrolepasiente = 0,00479. Waar middels wel toegedien is, moet staatgemaak word op die onderliggende aanname dat die verband tussen  $Z$  en tyd, oor twee dae, lineêr is. Dan is beraamde  $\text{var}_s(Z)$ :

$$\text{Var}_s(Z) = (Z_1 - 2Z_2 + Z_3)^2/6.$$

Daar was geen duidelike aanduiding dat  $\text{var}_s(Z)$  van die kontrolegroep groter was as dié van ander groepe nie. Die resultaat steun die aanname van liniariteit. Tabel 7 is 'n opsomming van  $\text{var}_s(Z)$ -waardes in al die gepubliseerde studies. Daar is beduidende verskille tussen die gemiddelde  $\text{var}_s(Z)$ -waardes van die studies, maar om 'n algehele idee te kry van die bydrae tot die variansie van VBA van die sputumsteekproefvariasie neem ons hier net die algehele gemiddelde  $\text{var}_s(Z)=0.0447$ , en dit gee  $\text{var}_s(\text{VBA})=0.0223$ .

#### VBA-variasie tussen pasiënte in dieselfde studie: bron (b)

Die variansie tussen pasiënte is bereken vir behandeling-subgroepe in elke studie en in tabel 8 word die saamgevoegde variansies van die studies weergegee.

Die belangrike gevolgtrekkings is:

- In vergelyking met  $\text{var}_s(\text{VBA})$  en  $\text{var}(\text{VBA})$  is die laboratoriumkomponent,  $\text{var}_L(\text{VBA})$  baie klein, byna weglaatbaar.
- Die algehele  $\text{var}_s(\text{VBA}) = 0.0223$  is nie veel kleiner as die algehele  $\text{var}(\text{VBA}) = 0.0312$  nie. Dit beteken dat die variasie in sputumversameling tot 'n groot mate bydra tot die totale variasie. Dus, as verbetering van eksperimentele prosedures oorweeg word, is dit dié aspek wat waarskynlik die meeste aandag verdien.

## BESPREKING

In 1993 het die WGO die voorheen ongekende stap geneem om tuberkulose tot 'n globale krisis te verklaar. Ten spyte hiervan versleg die tuberkulosesituasie daagliks in baie sub-Sahara-Afrikalande, grotendeels onder die invloed van die steeds groeiende MIV/VIGS-epidemie. Daar word beraam dat 3 000

000 mense in die wêreld jaarliks sterf as gevolg van tuberkulose, baie van hulle is nog relatief jonk. Die voorkoms van middelweerstandige tuberkulose styg kommerwekkend, veral in sekere Oos-Europese lande.<sup>21</sup> Die behandeling van tuberkulose het meer as 30 jaar lank feitlik onveranderd gebly. Alhoewel daar van korttermynbehandeling gepraat word, is die aanbevole tydperk van 6 maande behandeling vir 'n tuberkuloselyer, wat ook sukkel met werkloosheid, swak of geen behuising, en die vele ander probleme van armoede, 'n baie lang tyd. Nuwe, meer effektiewe, vinniger werkende antituberkulosemiddels is dus dringend nodig. Nuwe middels is ook dringend nodig om middelweerstandige tuberkulose te behandel.

Die belangrikste funksie van 'n antituberkulosemiddel, of regimen, is om die pasiënt se letsels te steriliseer en sodoende terugvalle te voorkom. Weens die doeltreffendheid van die huidige behandelingsregimens, met minder as 5% terugvalle in navorsingstudies, word honderde, indien nie duisende, pasiënte benodig om met 'n terapeutiese proef te bewys dat 'n nuwe middel of regimen ekwivalent, of beter is, as die bestaande middels of regimens. Pasiënte moet vir twee tot vyf jaar gemonitor word om terugvalle te dokumenteer.

Daarteenoor kan die evaluasie van die VBA van 'n antituberkulosemiddel binne maande afgehandel word; minder as 100 pasiënte is voldoende vir evaluering van 'n middel, en dit kan inligting lewer ten opsigte van die bakterisidiese uitwerking van die middel teen verskillende dosisse. Ook kan die aktiwiteit van 'n nuwe middel met die van bestaande middels vergelyk word. As eerste stap in die evaluasie van 'n middel kan die hoogste dosis wat toksikologiese data toelaat, gebruik word en die VBA van hierdie dosis kan vergelyk word met 'n klein kontrolegroep wat geen middel ontvang nie. Indien die middel 'n swak VBA het, teen die hoogste aanvaarbare dosis, is daar waarskynlik geen punt om verdere VBA-studies te onderneem nie. Indien 'n VBA meer as 0,2 verkry word is daar rede om oor te gaan na 'n meer volledige evaluasie van 'n reeks dosisse.

Ons ondervinding is dat die grootste bron van variasie tydens VBA-studies dié tussen pasiënte binne dieselfde groep is. Die aard van tuberkulose in pasiënte, en die soort sputummonster wat hulle uithoes, mag van kritieke belang wees, dit mag verklaar waarom ons VBA-studies, ten spyte van die relatief klein getalle pasiënte, tot op hede suksesvol was. Pasiënte wat in die Verenigde State van Amerika gewerf word is, byvoorbeeld, geneig om 'n meer chroniese vorm van pulmonale tuberkulose

**Tabel 6** Poisson-verspreiding (variansie/gemiddelde) van tellings van kolonievormende eenhede van *M.tuberculosis* in sputum van pasiënte \*

Studie	N	Gem	Mediaan	90 persentiel
2. 'Rifater'	54	2.74	0.90	9.39
3. Siprofloksasien	150	2.80	1.44	7.37
4. Isoniasied	183	3.17	1.09	7.26
5. WGO	134	2.39	0.77	6.05
6. Paromomisien	66	2.66	0.89	6.05
7. Amikasien	120	1.99	0.78	3.38
<b>Totaal</b>	<b>707</b>	<b>2.66</b>	<b>1.03</b>	<b>5.91</b>

\*Die data met betrekking tot studie 1 (Rifabutien) is nie meer beskikbaar nie.  
WGO = Wêreld Gesondheidsorganisasie



te hê, met minder holtevorming, moontlik meer fibrose, en minder aansluiting tussen holtes as wat in Afrikapasiente gevind word.<sup>22</sup> Sputummonsters mag dan nie altyd verteenwoordigend van 'n pasiënt se mikobakteriële lading wees nie, en aansienlik meer pasiënte mag dan nodig wees om betekenisvolle verskille tussen die verskillende behandelingsgroepe te demonstreer.

Daar moet beklemtoon word dat 'n middel se VBA slegs 'n enkele funksie van 'n antituberkulosemiddel beskryf, nl. die bakterisidiese aktiwiteit teen vinnig verdelende organismes, teenwoordig in die wande van tuberkuloseholtes in die longe. Dit mag wees dat die mikobakteriële in die sputum teenwoordig na die eerste twee tot drie dae van behandeling, meer verteenwoordigend is van stadiger metaboliserende en verdelende organismes wat tydens sterilisasie gedood moet word. Indien daar bewys kan word dat die bakteriedodende werking van behandeling tussen dag drie en ses steriliserende aktiwiteit verteenwoordig, sal die VBA-tegniek aansienlik bykomende waarde verkry.<sup>13</sup> Met die huidige stand van kennis vervang die bepaling van 'n middel se VBA nie die noodsaaklikheid om wel langtermynopvolg kliniese proewe uit te voer nie. 'n Bevredigende VBA-studie mag egter daartoe lei dat 'n middel vinniger in gebruik geneem kan word, veral vir die behandeling van pasiënte met middelweerstandige tuberkulose.

## LITERATUURVERWYSINGS

- Crofton, J., Mitchison, D.A. (1948). Streptomycin resistance in pulmonary tuberculosis. *Br Med J.*, 2; 1009-1015.
- Joiner, C.L., MacLean, K.S., Chalmers, D.G. et al. (1953). Chemotherapy of pulmonary tuberculosis. *Lancet.*, 2, 152-158.
- Jensen, K.A., Kjaer, I., Torning, K., Haarhoj, J. (1954). Chemotherapy in tuberculosis. *Acta Tuberc Scan.*, 29, 95-105.
- Yeager, H., Lacy, J., Smith L.R., LeMaistre C.A. (1967). Quantitative studies of mycobacterial populations in sputum and saliva. *Am Rev Resp. Dis.*; 95, 998-1004
- Hobby, G.L., Holman, A.P., Iseman, M.D., Jones, J. (1973). Enumeration of tubercle bacilli in sputum of patients with pulmonary tuberculosis. *Antimicrob Agents Chemother.*, 4, 94-104.
- Jindani, A., Aber, V.R., Edwards, E.A., Mitchison, D.A. (1980). The early bactericidal activity of drugs in patients with pulmonary tuberculosis. *Am Rev Resp. Dis.*, 121, 939-949.
- Dickinson, J.M., Aber, V.R., Mitchison, D.A. (1977). Bactericidal activity of streptomycin, isoniazid, rifampin, ethambutol, and pyrazinamide alone and in combination against *Mycobacterium tuberculosis*. *Am Rev Resp. Dis.*, 116, 627 - 635.
- Chan, S.L., Yew, W.W., Ma, W.K., Girling, D.J., Aber, V.R., Felmingham, D., Allen, B.W., Mitchison, D.A. (1992). The early bactericidal activity of rifabutin measured by sputum viable counts

**Tabel 7** Monsterfout of variansie te wyte aan faktore anders as laboratoriumfout [ $\text{var}(Z)$ ]\*

Studie	N	Gem
2. 'Rifater'	27	0.0611
3. Siprofloksasien	74	0.0500
4. Isoniasied	61	0.0341
6. Paromomisien	22	0.0524
7. Amikasien	40	0.0359
<b>Totaal</b>	<b>224</b>	<b>0.0447</b>

\* Die data van studie 1 (rifabutien) en 5 (WGO) is nie beskikbaar nie.

- in Hong Kong patients with pulmonary tuberculosis. *Tubercle Lung Dis.*, 73, 33-38.
- Sirgel, F.A., Botha, F.J.H., Parkin, D.P., Van de Wal, B.W., Donald, P.R., Clark, P.K., Mitchison, D.A. (1993). The early bactericidal activity of rifabutin in patients with pulmonary tuberculosis measured by sputum viable counts: a new method of drug assessment. *J Antimicrob Chemother.*, 32, 867-875.
  - Botha, F.J.H., Sirgel, F.A., Parkin, D.P., van de Wal, B.W., Donald, P.R., Mitchison, D.A. (1996). Early bactericidal activity of ethambutol, pyrazinamide and the fixed combination of isoniazid, rifampicin and pyrazinamide (Rifater) in patients with pulmonary tuberculosis. *S Afr Med J.*, 86, 155-158. 4.
  - Sirgel, F.A., Botha, F.J.H., Parkin, D.P., Van de Wal, B.W., Schall, R., Donald, P.R., Mitchison, D.A. (1997). The early bactericidal activity of ciprofloxacin in patients with pulmonary tuberculosis. *Am J Resp. Crit Care Med.*, 156, 901-907.
  - Donald, P.R., Sirgel, F.A., Botha, F.J.H., Seifart, H.I., Parkin, D.P., Vandenplas, M.L., Van de Wal, B.W., Maritz, J.S., Mitchison, D.A. (1997). The early bactericidal activity of isoniazid related to its dose size in pulmonary tuberculosis. *Am J Resp Crit Care Med.*, 156, 895-900.
  - Sirgel, F.A., Donald, P.R., Odiambo, J., Giuthi, W., Umopathy, K.C., Paramasivan, C.N., Tam, C.M., Kam, K.M., Lam, C.W., Sole, K.M., Mitchison, D.A. and the EBA Collaborative Study Group. (2000). A multicentre study of the early bactericidal activity of anti-tuberculosis drugs. *J Antimicrob Chemother.*, 45, 859 - 870.
  - Donald, P.R., Sirgel, F.A., Kanyok, T.P., Danziger, L.H., Venter, A., Botha, F.J., Parkin, D.P., Seifart, H.I., van de Wal, B.W., Maritz, J.S., Mitchison, D.A. (2000). The early bactericidal activity of paromomycin in patients with smear-positive pulmonary tuberculosis. *Antimicrob Chemother.*, 44, 3285-3287.
  - Donald, P.R., Sirgel, F.A., Venter, A., Botha, F.J., Parkin, D.P., Seifart, H.I., Maritz, J.S., Mitchison, D.A. (2001). The early bactericidal activity of amikacin in patients with smear positive pulmonary tuberculosis. *Int J Tuberc Lung Dis.*, 5, 533-538.
  - Allen, B.W., Mitchison, D.A. (1992). Counts of viable tubercle bacilli in sputum related to smear and culture grading. *Med Lab Sci.*, 49, 94 -98
  - Simon, G. (1966). Radiology in epidemiological studies and some therapeutic trials. *Br Med J.*, 2, 491- 494.
  - Long, M.W., Snider, D.E., Farer, L.S. (1979). US Public Health Service co-operative trial of three rifampin-isoniazid regimens in the treatment of pulmonary tuberculosis. *Am Rev Resp. Dis.*, 119, 879 - 894.
  - Parkin, D.P., Vandenplas, S., Botha, F.J., Vandenplas, M.L., Seifart, H.I., Van Helden, P.D., van der Walt, B.J., Donald, P.R., Van Jaarsveld, P.P. (1997). Trimodality of isoniazid elimination: phenotype and genotype in patients with tuberculosis. *Am J Resp. Crit Care Med.*, 155, 1717-1722.
  - Chambers, H.F., Kocagöz, T., Sipit, T., Turner, J., Hopewell, P.C. (1998). Activity of amoxicillin/clavulanate in patients with tuberculosis. *Clin Infect Dis.*, 26, 874 - 877.

**Tabel 8** Saamgevoegde variasies van vroeë bakterisidiese aktiwiteit (VBA) in verskillende studies van die VBA van antituberkulosemiddels\*

Studie	N	Var (VBA)
2. 'Rifater'	25	0.0153
3. Sirprofloksasien	66	0.0371
4. Isoniasied	57	0.0464
5. WGO	43	0.0248
6. Paromomisien	20	0.0277
7. Amikasien	37	0.0174
<b>Totaal</b>	<b>248</b>	<b>0.0312</b>

\*Die data van studie 1 (rifabutien) is nie meer beskikbaar nie

21. World Health Organization. Antituberculosis drug resistance in the world. Report no 2. Prevalence and trends (WHO/CDS/TB/2000.278) Geneva: WHO, 2000.
22. Raviglione, M.C., Snider, D.E., Kochi, A. (1995). Global epidemiology of tuberculosis. Morbidity and mortality of a worldwide epidemic. *JAMA.*, 273, 220-226.
23. Hafner, R., Cohn, J.A., Wright, D.J., Dunlap, N.E., Egorin, M.J., Enama, M.E., Muth, K., Peloquin, C.A., Mor, N., Heifets, L.B. (1997). Early bactericidal activity of isoniazid in pulmonary tuberculosis. Optimization of methodology. *Am J Resp. Crit Care Med.*, 156, 918 - 923.