

# Multiresistent *Haemophilus influenzae*

Betalaktamaseproduserende, kloramfenikol- og tetracyklinresistent *Haemophilus influenzae* som årsak til septikemi

Artikkelen omtalar *Haemophilus influenzae* resistent for både ampicillin, kloramfenikol og tetracyklin isolert frå ein pasient med pneumoni og septikemi. Resistensmekanismar vert omtala med spesiell vekt på plasmid. Mogelege konsekvensar for antibiotikabruk og behandlingssopplegg vert drøfta.

*Haemophilus influenzae* har dei siste 10–12 åra vist tendens til resistensutvikling i aukande grad (1). Betalaktamaseproduserande stammer og stammer resistente for kloramfenikol er rapportert, dei er ikkje lenger sjeldne som årsak til alvorleg sjukdom. Dei siste fem åra er det blitt rapportert *H influenzae* resistent mot både ampicillin og kloramfenikol, først frå Bangkok 1979. Der døydde tre barn av meningitt med slik stamme. I 1980 vart slik stamme referert frå USA (2), 1982 frå Portugal (3) og 1983 frå England (4). Vi omtalar her det første tilfellet frå Norden med septikemi forårsaka av ampicillin- og kloramfenikolresistent *H influenzae*.

**Sjuehistorie.** 64 år gamal kvinne som primo november 1983 brått vart sjuk med sterke smerter i venstre side av toraks. Ho hadde frynsningar og var høgfebril og vart lagt inn i sjukehus. Ved inkomsten var pasienten medteken, smertepåverka og kvalm. Smerterne var respirasjonsavhengige, mest intense under venstre clavícula. Temperatur 39,4 C, blodtrykk 70/40 mm Hg, puls 74/minutt. Normale auskultasjonsfunn over hjerte og lungar.

Første døgn etter inkomsten var pasienten medteken og hadde frynsningar. Temperaturen svinga mellom 38,2 og 40,6 C. Røntgen toraks 2. dag viste nytilkomen fortetning i venstre overlapp, sannsynleg pneumoni.

Det vart starta behandling med krystallinsk penicillin 2 mill U × 4. Etter eit døgn var pasienten framleis høgfebril og sjukdomspåverka. Behandlinga vart då supplert med netilmicin (Netilyn). Neste dag fall temperaturen til 37,5 C. Tre blodkulturar tekne inkomstdagen viste oppvekst av *H influenzae*. Då svar på resistenstesting førelåg, vart penicillin og netilmicin seponert. Pasienten fekk vidare cefuroxim (Zinacef) monoterapi med dosering 1,5 g × 3 i fire dagar, deretter 0,75 g × 3, til saman intravenøs antibiotikabehandling i 16 døgn.

Almentilstanden betra seg gradvis og pasienten vart utskriven etter tre veker. Ved kontroll tre månader seinare var

Einar Vik  
Mikrobiologisk Laboratorium  
Fylkessjukehuset i Molde  
6400 Molde

Leiv Rusten  
Medisinsk avdeling  
Fylkessjukehuset i Kristiansund  
6500 Kristiansund

Edvard S. Falk  
Hudavdelingen

Kjetil Melby  
Mikrobiologisk avdeling  
9012 Regionsykehuset i Tromsø

pasienten klinisk restituert. Røntgen toraks viste framleis fortetning i øvre venstre lungefelt, tydeleg mindre enn før. Nytt røntgen toraks seks månader seinare viste full oppklaring.

**Laboratoriefunn.** Hb 12,2 g/100 ml, SR 23 mm/time, stigning til 136 mm/time etter fire dagar, 29 mm/time ved kontroll tre månader seinare. Kvite blodceller 19,9 × 10<sup>9</sup>/l. Kreatinin 90 mikromol/l. Normale elektrolyttar. Perifer blodstryk: granulocytose med venstreforskyvning. EKG normalt. Tre blodkulturar tekne etter seponering av cefuroxim: ingen oppvekst. Bakteriologisk undersøkelse av urin: signifikant oppvekst av *Escherichia coli*. Bakteriologisk undersøkelse av halsprøve to veker etter avslutta behandling: massiv vekst av *E coli*. *H. influenzae* ikkje påvist.

**Mikrobiologi.** *H influenzae* vart isolert frå tre blodkulturar tekne ved inkomsten. Det kom vekst på sjokoladagar (agar tilsett hesteblood ved 80 C) og blodagar med stafylokokkstrekk etter to døgn inkubasjon ved 37 C i 5% CO<sub>2</sub> atmosfære. Resistenstesting vart utført på BBLs gonokokkagarmedium tilsett Iso-Vitalex etter agardiffusjonsmetoden med tablettar frå Rosco A/S, Taastrup, Danmark. Resistensmønster er vist i tabell 1.

Betalaktamaseproduksjon vart påvist ved acidometrisk agarskålmetode (5) og ved kløverbladtest (6). Inaktivering av kloramfenikol vart også påvist ved kløverbladmetoden.

Isolatet vart vidare undersøkt ved Mikrobiologisk avdeling, Regionsykehuset i Tromsø. Resistensmønsteret var det same etter ni subkulturar. Ved klø-

verbladsmetoden kunne tetracyklinaktivering ikkje påvisast. Stamma vart typebestemt som *H influenzae* type B ved objektglasagglutinasjon og motstraumselektroforese.

Stamma vart undersøkt med omsyn på plasmidinnhald med ein tidlegare beskriven metode (7, 8). Samstundes vart to ikkje penicillinaseproduserande *H influenzae* og to penicillinaseproduserande gonokokkar undersøkt tilsvarende. Den aktuelle *H influenzae* stamme inneheldt eit plasmid med storleik 24,5 Megadalton. I dei *H influenzae* stammer som ikkje produserte penicillinase, fann ein ingen plasmid. I dei penicillinaseproduserande gonokokkane fann ein tre plasmid på 2,8, 4,4 og 24,5 Megadalton. Plasmidet på 2,8 Megadalton vart oppfatta som det kryptiske plasmid (funksjon ukjent), plasmidet på 4,4 Megadalton oppfatta som ansvarleg for antibiotikaresistens og plasmidet på 24,5 Megadalton som ansvarleg for overføring av resistensegenskapar til andre mottakelege bakterier. Dette er lik det plasmid som er påvist frå penicillinaseproduserande gonokokkar frå Sørøst-Asia (8).

## Diskusjon

Vi rapporterer med dette den første livstruande infeksjon i Norden med *H influenzae* resistent både for ampicillin og kloramfenikol. Vi har i Noreg ein tendens i retning av større antibiotikaresistens hos *H influenzae*, og vart funn bekrefter denne tendensen.

Vi meiner storleiken på det plasmid bakterien har, er slik at resistenseigenskapane kan overførast til andre *H influenzae* stammer. Tilsvarende resonement er gjort gjeldande for gonokokkar (8). Hos gonokokkar er eit plasmid på 24,5 Megadalton nødvendig for

Tabell 1 Resistensmønster for *Haemophilus influenzae* isolert i blodkultur frå pasient med septikemi

Penicillin G	4	Doxycylin	4
Ampicillin	4	Erytromycin	1
Kloramfenikol	4	Cefuroxim	1
Cotrimoxazol	1	Netilmicin	1
Sulfaisodimidin	1		

1 = følsom  
2 = moderat følsom  
3 = lite følsom  
4 = resistent

overføring av resistensegenskapane, men resistensen er knytta til eit anna og mindre plasmid (4,4 Megadalton) som ikkje kan overførast aleine.

I ein rapport frå USA vart penicillinaseproduserande, kloramfenikolresistent *H influenzae* påvist hos ei 15 månader gammal jente med meningitt. I denne stamma fann ein eit plasmid på 43 Megadalton (9). Plasmidet i vår stamme var mindre – 24,5 Megadalton – altså likt det plasmid som kodar for overføring av resistens hos penicillinaseproduserande gonokokkar av sør-aust-asiatisk type.

*H. parainfluenzae* er vist å ha eit resistensplasmid som i storleik er likt eit av dei resistensplasmid som er kjent hos penicillinaseproduserande gonokokkar. Det er og vist at dette kan overførast til gonokokkar. Dette gjer at det ikkje er utruleg at overføring av plasmid kan finna sted in vivo mellom haemophilus species og gonokokkar (10).

I Nord-Noreg fann ein i 1982–83 at 3,6% av *H influenzae* isolata var betalaktamaseproduserande (7). Tilsvarende tal frå Malmö: 7% (11) og England: 6,2% (12). Også i USA er andelen av penicillinaseproduserande *H influenzae* høg (1). Tala for Noreg på landsbasis er ikkje kjent, men det er ikkje grunn til å tru dei er lavare enn i Nord-Noreg. Siste året er adoptivbarn frå Korea undersøkt med omsyn på slike bakterier. Frå 84 undersøkte barn fann ein 27 multiresistente *H influenzae*

stammer (13). 25 av desse var resistente for ampicillin og kloramfenikol. Alle stammer var følsomme for cefuroxim.

Skal vi kunna hindra ein stadig auke i talet på resistente stammer, må vi føra ein restriktiv antibiotikapolitikk, og dei mikrobiologiske laboratoria må følgja utviklinga nøye. Denne auka resistens må vi spesielt ha in mente når *H influenzae* er mistenkt som årsak til alvorleg sjukdom.

#### Litteratur

1. Editorial note. Ampicillin and chloramphenicol resistance in systemic Haemophilus influenzae disease. Morbidity and Mortality Weekly Report 1984;33:35–7.
2. Kenny JF, Isburg CD, Michaels RH. Meningitis due to Haemophilus influenzae type b resistant to both ampicillin and chloramphenicol. Pediatrics 1980;66:14–6.
3. Catry MA, Vaz Pato MV. Haemophilus influenzae type b resistant to ampicillin and chloramphenicol. Br Med J 1983;287:1471.
4. Garvey RJP, McMullin GP. Meningitis due to beta lactamase producing type b Haemophilus influenzae resistant to chloramphenicol. Br Med J 1983;287:1183–4.
5. Lucas TJ. An evaluation of 12 methods for the demonstration of penicillinase. J Clin Pathol 1979;32:1061–5.
6. Ørstavik I, Ødegaard K. A simple test for penicillinase production in Sta-

tylococcus aureus. Acta Pathol Microbiol Scand 1971;798:85–6.

7. Melby K, Leinslie T, Hagen N, Vorland L. Antibiotic susceptibility pattern and capsular types of Haemophilus influenzae recovered from clinical specimens in northern Norway. Acta Pathol Microbiol Immunol Scand (B) 1983; 91:383–7.

8. Falk ES, Danielson D, Bjorvatn B et al. Phenotypic and genotypic characterization of penicillinase producing strains of Neisseria gonorrhoeae. Acta Pathol Microbiol Immunol Scand 1985;93:91–7.

9. Mendelman PM, Doroshow CA, Gandy SL, Syriopoulou V, Weigen CP, Smith AL. Plasmid-mediated resistance in multiply resistant Haemophilus influenzae type b causing meningitis: molecular characterization of one strain and review of the literature. J Infect Dis 1984;150:30–9.

10. Sparling PF. Antibiotic resistance in Haemophilus influenzae and Neisseria gonorrhoeae. Hosp Pract 1979;15:55–61.

11. Forsgren A, Walder M. Haemophilus influenzae, Pneumococci, Group A streptococci and Staphylococcus aureus: sensitivity of outpatient strains to commonly prescribed antibiotics. Scand J Infect Dis 1982;14:39–43.

12. Philpott-Howard JP, Williams JD. Increase in antibiotic resistance of Haemophilus influenzae in the United Kingdom since 1977: report of study group. Br Med J 1982;284:1597–9.

13. Jenum PA, Høiby EA. Adoptivbarn fra Sør-Korea. MSIS 1984; veke 28.

## Bokanmeldelse

### Anestesi

Clinics in anaesthesiology. Vol. 3/No. 2, April 1985. Norman J, ed. **Neuromuscular blockade**. 485 s, tab, ill. London: Baillière Tindall, 1985. Pris GBP 16,25

Clinics in Anaesthesiology publiseres fire ganger i året, og boken Neuromuscular Blockade er en av utgavene i 1985. Den er forfattet av 26 kjente eksperter fra USA, Canada og Europa, og er velegnet for anestesiloger både under utdanning, og spesialister.

Boken begynner med en gjennomgåelse av den neuromuskulære endeplate

med virkemekanismer og interaksjoner, for så å ta for seg farmakokinetikken av ikke-depolariserende neuromuskulære blokkere og antikolinesterasene. De farmakokinetiske forandringene ved lever- og nyresvikt beskrives grundig.

Hovedtyngden av boken er tilegnet den kliniske siden. De gjør opp en status etter de første års bruk av atracurium og vecuronium, og det mindre kjente pipecurium. Suxamethonium gjennomgås med hensyn til virkning, interaksjoner, farmakokinetikk og bivirkninger. Det er egne kapitler om muskelblokkere brukt ved barnekirurgi

og intensivmedisin, hos eldre og i øyekirurgi.

Boken avsluttes med gjennomgåelse av monitorering av neuromuskulær funksjon og kliniske interaksjoner.

Stoffet er velordnet med gode illustrasjoner, og tross det store forfatterantallet er det få gjentakelser, med en god, bred og «up to date» dekning av emnet. Dessuten er det mange referanser for dem som ønsker ytterligere fordypping i emnet.

Dette er en bok som anbefales på det varmeste for anestesileger.

Stein Tølløfsrud

# Amoxicillin i behandling av gonoré

## En revisjon av de nasjonale anbefalinger

På bakgrunn av meldinger fra andre land om økt penicillinresistens blant gonokokker, utførte vi en undersøkelse over effekt av behandling av ukomplisert gonoré med 1 g amoxicillin i kombinasjon med 1 g probenecid. Behandlingen sviktet hos 11 (9,9 %) av de 111 pasientene. I lys av dette resultatet er det ønskelig å øke amoxicillindosen, noe som vil være i tråd med nordiske og internasjonale anbefalinger.

I Norge har det vært vanlig å behandle ukomplisert gonoré med 1 g amoxicillin i kombinasjon med 1 g probenecid (1). Da ampicillin ble introdusert i Norge for bruk ved behandling av gonoré, anbefalte man en dose på 2 g ampicillin kombinert med 1 g probenecid (2). Sviktfrekvensen var på 1,2 % med dette regimet. Regimet ble anbefalt, ved siden av andre alternativer, i et skriv fra Helsedirektoratet i 1975 om behandling av ukomplisert gonoré (3). Nøyaktig samme behandling av samme type pasienter ved Oslo Helse-råd gav 14,3 % svikt i 1984 (4). På bakgrunn av studier fra Storbritannia og en norsk undersøkelse (1, 2, 4-9) gikk man så over til amoxicillin. I Gundersens studie (1) over behandlingseffekt av 1 g amoxicillin og 1 g probenecid utført i 1977-78 fikk man behandlings-svikt hos 1,7 % av tilfellene. For å undersøke om en tilsvarende stigning i sviktfrekvensen kunne sees ved amoxicillinbehandling som ved ampicillinbehandling, utførte vi vinteren 1984-85 en prospektiv undersøkelse over effekt av behandling av ukomplisert gonoré med 1 g amoxicillin kombinert med 1 g probenecid. Den høyeste akseptable sviktfrekvens ble satt til 5 % (10).

Sammenfattende må det sies at imipramin har den best dokumenterte virkning på panikk lidelse, men det er mye som taler for at man iallfall i visse tilfelle kan oppnå enda bedre virkning med spesifikke serotoninopptakshemmere, MAOH, eller benzodiazepiner av typen alprazolam.

Litteraturlisten fås ved henvendelse til forfatteren

**Péter A. Csángó**  
Mikrobiologisk avdeling  
Vest-Agder sentralsykehus  
4600 Kristiansand S

**Thor Gundersen**  
Avdeling for hud- og veneriske sykdommer  
Oslo Helseråd  
St. Olavsplass 5  
0165 Oslo 1

**Vigdis M. Solberg**  
**Kari Furu**

Medisinsk avdeling  
Apothekernes Laboratorium A.S  
Harbitzalléen 3  
0275 Oslo 2

**Kjetil Melby**  
Mikrobiologisk avdeling  
Ullevål sykehus  
0407 Oslo 2

### Materiale og metoder

#### Inklusjonskriterier

Kvinner og menn med akutt ukomplisert, dyrkningsverifisert gonoré var inkludert. Undersøkelsen tok sikte på minst 100 pasienter.

#### Eksklusjonskriterier

Pasienter med komplikasjoner av typen prostatitt, epididymitt eller salpingitt ble ekskludert, samt pasienter som sto på antibiotikabehandling eller hadde vært antibiotikabehandlet de foregående to ukene.

#### Praktisk gjennomføring

Ved første besøk ble det tatt prøver fra urethra, cervix og rectum, evt. også fra pharynx til dyrkning på *Neisseria gonorrhoeae*. Prøver ble tatt for direkte mikroskopi farget med Gram farging.

#### Behandling

Pasientene ble behandlet straks med 1 g amoxicillin (Amoxillin) og 1 g probenecid (Probecid) inntatt under legens påsyn. Kontroll etter behandling skulle fortrinnsvis foretas to ganger for menn og helst tre ganger for kvinner med syv dagers intervaller. Som tilhelet ble betraktet pasienter med negativ kontroll-dyrkning, som reinfeksjon ble betraktet tilfelle hvor kontroll-dyrkning var positiv og pasienten innrømmet seksuell aktivitet under forsøksperioden. Be-

handlingssvikt var tilfelle hvor kontroll-dyrkning var positiv og pasienten ikke innrømmet seksuell aktivitet. Behandlingssvikt, komplikasjoner, *Chlamydia trachomatis*, beta-laktamasedannende gonokokker, postgonoréisk uretritt, eller postgonoréisk cervicitt skulle behandles med adekvate antibiotika.

#### Dyrkning av *N. gonorrhoeae*

Prøvene ble sendt til Mikrobiologisk avdeling på vattpinne tilsatt kull, i modifisert Stuarts medium. Prøvene ble sådd ut på selektive brunskåler. Disse ble inkubert i 48 timer. *N. gonorrhoeae* ble identifisert på grunnlag av Gram farging, positiv oksydase reaksjon og agglutinasjon med monoklonalt serum spesifikt for gonokokker. Isolatene ble undersøkt med henblikk på følsomhet for ampicillin, penicillin G, doksycyklin og spektinomycin ved disc diffusionsmetoden (Rosco A/S). Penicillinnaseproduksjon ble undersøkt ved acidometrisk metode. Følsomhet overfor penicillin G ble også undersøkt med en agarfortynningsmetode hvor stammen ble dyrket natten over på brunskål og slemmet opp til en fortykning på  $10^8$ /ml. Av denne suspensjon ble det tatt ut  $5 \times 10^5$  kolonidannende enheter/ml ved hjelp av en multipoint inokulator og deponert på overflaten av skåler med stigende konsentrasjon av penicillin G. Laveste konsentrasjon var 0,008 mg/l. Som kontroller fulgte i hvert oppsett to gonokokkstammer (referansestammer til resistensbestemmelse av gonokokker; MHK = WHO A: 0,008 mg/l og WHO D: 2,0 mg/l) for penicillin G. MHK ble definert som laveste konsentrasjon som hemmet vekst av *N. gonorrhoeae*.

*C. trachomatis*-dyrkning ble utført etter Ripa & Mårdh (11) på cycloheximidbehandlede McCoy-celler. Cellene ble fiksert med kald metanol (-70 C) i ti minutter og farget med jod.

#### Resultater

I materialet inngikk 129 pasienter som fikk stillet den tentative diagnosen gonoré i løpet av vinteren 1984-85 ved Oslo Helseråds poliklinikk for hud- og veneriske sykdommer. Av disse var det 11 som ikke kom tilbake til kontroll, seks pasienter hadde negativ dyrkning på *N. gonorrhoeae* (fem av disse var positive på *C. trachomatis*) og én pasient

hadde et beta-laktamasedannende isolat av *N gonorrhoeae*. Etter eksklusjon av disse 18 pasientene var det 111 pasienter som hadde dyrkningsverifisert gonoré og kunne inkluderes i undersøkelsen.

Behandlingen sviktet hos 11 (9,9%), med 90% konfidensintervallet (5,2%–14,6%) av de 111 pasientene. Alle 11 tilfelle ble oppdaget ved den første kontrollundersøkelse. Svikten ble bare sett hos menn, med andre ord ble behandlingen mislykket hos 11 (12%) av 91 menn, men ikke hos noen av de 20 kvinnene. Ny seksuell kontakt, dvs. mulighet for reinfeksjon, kunne ikke verifiseres i noen av de 11 tilfellene.

Verdier for den minste hemmende konsentrasjon (MHK) for gonokokkisolatene ble bestemt for penicillin G. MHK-verdiene i sviktgruppen var signifikant høyere enn i tilhelet gruppe ( $p < 0,03$  med tosidig Wilcoxon's rank sum test tilnærmet til normal fordeling og justert for sammenfallende verdier). Ni av 11 pasienter i sviktgruppen og 47 av 96 pasienter i tilhelet gruppe hadde gonokokkisolater med verdier  $\geq 0,125$  mg/l.

*C trachomatis*. 35 (36,8%) av 95 pasienter hadde en samtidig chlamydiainfeksjon. Fordelt på kjønn var det 21 (28%) av 76 menn, mens 14 (74%) av 19 kvinner hadde en dobbeltinfeksjon med både *N gonorrhoeae* og *C trachomatis*.

## Diskusjon

Våre data viser at 1 g amoxicillin kombinert med 1 g probenecid ikke er like effektiv i behandling av akutt, ukomplisert gonoré som samme regimet var ved introduksjonen i Norge i 1979. Sviktprosenten er langt høyere nå (9,9%) enn den var i slutten av 1970-årene (1,7%). Denne svikten blir enda mer markant hvis vi bare ser på mannlige pasienter, som bærer «skylden» for alle de 11 svikttilfellene; 11 (12%) av 91 menn responderte ikke på vårt regime.

Alle gonokokkisolater i «før-penicillin-æraen» var meget følsomme for penicillin. Allerede rundt 1957 ble det isolert gonokokkstammer som var «mindre følsomme» (MHK  $\geq 0,1$  mg/l) i enkelte europeiske land, selv om disse isolatene ble effektivt behandlet med høyere doser av penicillin (12). Grunnen til at 1 g amoxicillin er blitt en

«marginal» dosering kan ligge i at det har foregått en gradvis forskyvning av MHK mot høyere verdier. Preliminære undersøkelser utført i samarbeid med Statens Serum institutt i København med stammer fra Sør-Norge (12) tyder på at prosentandel av gonokokkostammer med MHK 0,6–2,4 mg/l er den samme (ca. 30%) som i Danmark, hvor det har foregått en gradvis forskyvning av gonokokkenes resistens for penicillin mot høyere MHK-verdier (12). Imidlertid finner man ingen isolater i vårt materiale med MHK høyere enn 2 mg/l. På grunn av data fra Sør-Norge (12) og den nåværende undersøkelse, kan vi anta at høygradig, kromosomal resistens forekommer, i hvert fall foreløpig, sjelden i Norge. Denne type resistens skyldes en serie mutasjoner. Hver eneste en av dem fører til en liten økning av mikrobens resistens for flere antibiotika (multiresistens). En behandling som bare er marginalt effektiv, dvs. noe som er assosiert med høy sviktfrekvens, kan ikke uttrykke disse gonoréstammer med litt høyere grad av resistens og derfor utøver et enormt selektivt trykk med retning mot økt resistens (10). På den annen side kan høydose-regimer som fører til «overkill», helbrede selv de infeksjoner som skyldes disse mindre følsomme stammene. De kan derfor redusere det selektive trykk, fordi de utsletter fordelene disse stammene har med sin lett økte resistens for antibiotika.

Amoxicillindosen som anbefales (i Norge) til behandling av gonoré i dag er den laveste som er kjent til nå i 1980-årene. Når behandlingsresultatene likevel lenge har vært gode kan det skyldes at gonokokkpopulasjonen lenge har bevart den tidligere almene høye følsomhet for penicilliner. På den annen side må en så lav dosering før eller siden føre til seleksjon av mindre følsomme stammer. For å forhindre eller forsinke denne utvikling anbefaler man i Danmark amoxicillin 3 g + probenecid 1 g eller ved enkelte klinikker, pivampicillin 2 g + 1 g probenecid (Inga Lind, personlig meddelelse). Amoxicillindosen er den samme som anbefales av Centers for Disease Control i USA og Verdens helseorganisasjon (13, 14).

En studie av Thin og medarbeidere (8) i England viste allerede i 1977 at 1 g amoxicillin med 1 g probenecid førte til en svikt på 14%, mens 3 g amoxicillin

med 1 g probenecid ga 5,6% sviktfrekvens. Også en klinisk undersøkelse utført ved Oslo Helseråd viser høyere sviktprosent med et tidligere anerkjent regime: 2 g ampicillin med 1 g probenecid ga en sviktfrekvens på 1,2% i 1969 (2) mot 14,3% i 1984 (4).

Tallene i vår studie kan tyde på at høyere amoxicillin doser er nødvendige i behandling av akutt, ukomplisert gonoré. Dette syn deles av Rein (10) som anser amoxicillin som første-håndspreparat ved gonoré dersom man kan utelukke andre samtidige infeksjoner, for eksempel med *C trachomatis*. På den annen side kan utviklingen av kromosomalt mediert penicillinresistens true den rolle penicilliner har spilt i gonorébehandling inntil nå (15).

Helsedirektoratets anbefaling bør revideres; på bakgrunn av denne og tidligere undersøkelser bør den nye utgaven inneholde informasjon ikke bare om penicilliner men også andre, alternative behandlingsformer av gonoré, spesielt beta-laktamasedannende isolater, og sist men ikke minst en veiledning om behandling av samtidige chlamydiainfeksjoner. I vår undersøkelse hadde hver fjerde mann samtidig infeksjon med *N gonorrhoeae* og *C trachomatis*, noe som er i samsvar med tidligere undersøkelser (4, 16). Selv om det dreier seg om små tall, er det interessant å se at tre av fire kvinner hadde en dobbeltinfeksjon med *N gonorrhoeae* og *C trachomatis*. Det sier seg selv at denne dobbeltinfeksjon er utstrekkelig å behandle med et medikament som bare virker mot den ene mikroben, f.eks. *N gonorrhoeae*. Behandling av kvinner med gonoré med et antibiotikum som også virker mot chlamydia er vesentlig, fordi konsekvensene av chlamydiainfeksjon er mye farligere hos kvinner i form av salpingitt og Fitz-Hugh-Curtis syndrom.

Selv om litteraturen viser at penicillin etterfulgt av tetracyklin kan forebygge postgonoréisk uretritt og postgonoréisk cervicitt, er det betenkelig å anbefale ureflektert terapi av dobbeltinfeksjoner med disse to antibiotika (15).

Nye retningslinjer for behandling av gonoré er påkrevd, og kontinuerlig overvåking av stammens resistensforhold bør etableres på nasjonal basis.

Litteratur side 2533