

**NEISSERIA-GONORRHOEAE PRODUCING
β-LACTAMASE (PENICILLINASE)**

Information collected at the meeting of a WHO Scientific Group on Neisseria and Gonococcal Infections which took place from 2-8 November 1976 in Geneva and reports received thereafter indicate that β-lactamase (penicillinase) producing gonococcal strains have now been identified in 11 different countries (Australia, Canada, Japan, Netherlands, New Zealand, Norway, Philippines, Republic of Korea, Singapore, United Kingdom, United States of America), and epidemiological information suggests that infected patients have at least been present in five other countries (Belgium, Ghana, Hong Kong Terr., Oman, Thailand). In the light of the volume of air travel throughout the world and the limited surveillance for this organism to date, every area of the world must view this as a real or potential problem.

It has been demonstrated that β-lactamase producing gonococci contain a separate genetic entity (plasmid) which codes for β-lactamase production. It is assumed that this plasmid has been transferred from other bacteria under a selective ampicillin (or penicillin) pressure. Areas where antibiotics are being used indiscriminately may provide the environment favouring such genetic change and promote the maintenance and spread of new mutants. Whether or not β-lactamase producing gonococcal strains are capable of maintaining high prevalence in environments where the selective pressure of penicillin and ampicillin is removed remains to be seen. The β-lactamase producing plasmid of a strain detected in London (assumed to have been imported from Ghana) had a molecular weight which differed from that of the Asian strains so far examined. This and other observations seem to indicate that plasmids of the two strains have separate origins.

The clinical virulence of β-lactamase producing strains is still insufficiently characterized, but they are known to have caused pelvic inflammatory disease, salpingitis, epididymitis and disseminated gonococcal infection.

**NEISSERIA-GONORRHOEAE PRODUISANT
DE LA β-LACTAMASE (PÉNICILLINASE)**

Il ressort d'informations recueillies lors de la réunion d'un groupe scientifique OMS sur les infections à Neisseria et à gonocoques qui s'est tenue à Genève du 2 au 8 novembre 1976 et de rapports reçus par la suite que des souches gonococciques produisant de la β-lactamase (pénicillinase) ont maintenant été identifiées dans 11 pays différents (Australie, Canada, Etats-Unis d'Amérique, Japon, Norvège, Nouvelle-Zélande, Pays-Bas, Philippines, République de Corée, Royaume-Uni, Singapour); d'autre part, des informations épidémiologiques donnent à penser que des malades infectés ont au moins séjourné dans cinq autres pays (Belgique, Ghana, Territoire de Hong-Kong, Oman, Thaïlande). Etant donné l'importance des voyages aériens dans le monde entier et la surveillance limitée dont ces gonocoques ont jusqu'à présent fait l'objet, aucune région du monde ne peut se considérer comme étant à l'abri de l'infection.

Il a été démontré que les gonocoques produisant de la β-lactamase contiennent une entité génétique distincte (plasmide) qui code la production de β-lactamase. On pense que ce plasmide a été transféré d'autres bactéries sous la pression sélective de l'ampicilline (ou de la pénicilline). Les zones où les antibiotiques sont utilisés sans discernement peuvent constituer un milieu propice à cette modification génétique et favoriser la subsistance et la propagation de nouveaux mutants. Il reste à voir si la prévalence des souches gonococciques produisant de la β-lactamase peut ou non se maintenir à un niveau élevé dans des milieux où la pression sélective de la pénicilline et de l'ampicilline ne s'exerce plus. Le plasmide d'une souche produisant de la β-lactamase découverte à Londres (dont on pense qu'elle a été importée du Ghana) avait un poids moléculaire différent de celui des souches d'Asie examinées jusqu'à présent. Cette observation, parmi d'autres, semble indiquer que les plasmides des deux souches ont des origines distinctes.

La virulence clinique des souches produisant de la β-lactamase est encore insuffisamment caractérisée; on sait néanmoins que ces souches ont causé de l'inflammation pelvienne, de la salpingite, de l'épididymite et des gonocoques diffusés.

Epidemiological notes contained in this number:

Influenza, Leprosy Control, Malaria Due to *P. falciparum* (Treatment), *Neisseria-Gonorrhoeae* Producing β-Lactamase (Penicillinase), Outbreak of Staphylococcal Food Poisoning, Smallpox, Surveillance of Louse-Borne Typhus, Surveillance of Salmonella other than *S. typhi* and *S. paratyphi*, Trichinosis.

List of Newly Infected Areas, p. 392.

Informations épidémiologiques contenues dans ce numéro:

Grippe, lutte contre la lèpre, *Neisseria-gonorrhoeae* produisant de la β-lactamase (pénicillinase), paludisme à *P. falciparum* (traitement), poussée d'intoxication alimentaire à staphylocoques, surveillance des salmonella autres que *S. typhi* et *S. paratyphi*, surveillance du typhus à poux, trichinose, variole.

Liste des zones nouvellement infectées, p. 392.

While the gonococcus over the past years has gradually increased its resistance to penicillin, this rarely exceeded Minimum Inhibitory Concentration (MIC) levels of 1-2 µg/ml. However, most β-lactamase producing strains have penicillin MIC's of 2-16 µg/ml with an inoculum size of 10⁸ organisms; similarly, the resistance to ampicillin increased about thirty-fold. This means that these gonococcal mutants have become totally resistant to therapeutic doses of penicillin and ampicillin.

The therapeutic efficacy of various antimicrobials in infections caused by these strains is not yet known, except that spectinomycin 2 g is effective. But it is felt that, unless penicillin treatment failures have become a serious problem, penicillin should remain the drug for initial use in uncomplicated gonococcal infections because of its efficacy, low cost and its ability to abort incubating syphilis. A considerable number of other therapeutic substances effective in gonococcal infections are available (e.g. tetracycline, cefalosporins, thiamphenicol, rifampicin, erythromycin, spiramycin, kanamycin, gentamicin, ampicillin, co-trimoxazole), but their inclusion into a recommended treatment schedule must depend on the practicability of their application, local cost and, most of all, on their proven efficacy against local circulating gonococcal strains weighted against their toxic effects. In setting up such treatment schedules, health authorities should resort to treatment trials and the routine evaluation of drug sensitivity patterns.

Competent health laboratories are encouraged to intensify their surveillance for β-lactamase producing gonococcal strains by testing isolates from patients with persistent infection after penicillin treatment by laboratory methods outlined in the Weekly Epidemiological Record.¹

For complete and comparative bacteriological study, it would be desirable for all strains of gonococci producing penicillinase to be sent as soon as possible to the following laboratories:

► Center for Disease Control
Venereal Disease Control Division
Atlanta, Georgia 30 333
USA

► Dr A. Reyn
Statens Seruminstitut
Amager Boulevard 80
2300 Copenhagen S
Denmark

In order to assess the epidemiological importance of this discovery and determine the measures to be taken, it is very important that every new case of gonorrhoea caused by *N. gonorrhoeae* producing penicillinase should be reported to the Venereal Diseases and Treponematoses Unit, World Health Organization, 1211 Geneva 27.

¹ See No. 38, pp. 293-294.

Bien que la résistance du gonocoque à la pénicilline ait progressivement augmenté ces dernières années, elle a rarement dépassé la concentration minimale inhibitrice de 1 à 2 µg/ml. Cependant, la plupart des souches produisant de la β-lactamase ont une concentration minimale inhibitrice de 2 à 16 µg/ml pour une quantité d'inoculum de 10⁸ micro-organismes; de même, la résistance à l'ampicilline a augmenté d'environ trente fois. Autrement dit ces mutants gonococciques sont devenus totalement résistants aux doses thérapeutiques de pénicilline et d'ampicilline.

Mise à part la spectinomycine qui, à raison de 2 g, donne de bons résultats, on ne connaît pas encore l'efficacité thérapeutique des différents antimicrobiens dans les infections causées par ces souches. Cependant, sauf au cas où les échecs thérapeutiques auraient commencé à poser un problème sérieux, la pénicilline devrait, semble-t-il, continuer d'être utilisée pour le traitement initial des infections gonococciques simples en raison de son efficacité, de son coût modique et de son aptitude à faire avorter une syphilis en période d'incubation. Il existe un nombre considérable d'autres substances thérapeutiques efficaces contre les infections gonococciques (tétracycline, céfalosporines, thiamphénicol, rifampicine, érythromycine, spiramycine, kanamycine, gentamicine, ampicilline et co-trimoxazole, par exemple), mais leur inclusion dans un schéma de traitement recommandé sera subordonnée à un certain nombre de facteurs: commodité d'application, coût local et surtout efficacité avérée contre les souches gonococciques en circulation localement appréciée au regard de leurs effets toxiques. Pour l'établissement de ces schémas de traitement, les autorités sanitaires devront avoir recours à des essais thérapeutiques et à l'évaluation systématique des types de pharmacosensibilité.

Il est recommandé aux laboratoires équipés à cet effet d'intensifier leur surveillance des souches gonococciques produisant de la β-lactamase en testant des isolats, provenant de patients qui présentent une infection persistante après traitement à la pénicilline, au moyen des méthodes de laboratoire exposées dans le Relevé épidémiologique hebdomadaire.¹

Pour une étude bactériologique complète et comparative, il serait souhaitable que toutes les souches de gonocoques produisant de la pénicillinase soient adressées dans les meilleurs délais aux laboratoires suivants:

► Center for Disease Control
Venereal Disease Control Division
Atlanta, Georgia 30 333
USA

► Dr A. Reyn
Statens Seruminstitut
Amager Boulevard 80
2300 Copenhagen S
Danemark

Afin d'évaluer l'importance épidémiologique de cette découverte, et pour déterminer les mesures à prendre, il serait très important que tout nouveau cas de gonococcie à *N. gonorrhoeae* produisant de la pénicillinase soit notifié à l'Organisation mondiale de la Santé, Service des Maladies Vénériennes et Tréponématoses, 1211 Genève 27.

¹ Voir N° 38, pp. 293-294.