

J. Wagner<sup>1</sup> · B. Tebbe<sup>2</sup> · R. Hörnle<sup>3</sup> · M. Chahin<sup>1</sup> · M. Arvand<sup>1</sup> · C. Wendt<sup>4</sup>  
C.E. Orfanos<sup>2</sup> · H. Hahn<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Institut für Infektionsmedizin im Universitätsklinikum Benjamin Franklin (UKBF) der FU Berlin, Abteilung Medizinische Mikrobiologie und Infektionsimmunologie · <sup>2</sup> Dermatologische Klinik und Poliklinik des UKBF · <sup>3</sup> Beratungsstelle für sexuell übertragbare Erkrankungen Berlin-Schöneberg  
<sup>4</sup> Institut für Hygiene des UKBF Berlin

# Antibiotikaempfindlichkeit von *Neisseria-gonorrhoeae*-Isolaten in Berlin

## Zusammenfassung

**Hintergrund und Fragestellung.** Angesichts zunehmender Berichte über Resistenzzunahmen bei *Neisseria gonorrhoeae* sollte die aktuelle Resistenzsituation bei in Berlin isolierten Gonokokkenstämmen ermittelt werden.

**Patienten/Methodik.** Zwischen 1995 und 1997 wurden 85 Gonokokkenisolate asserviert und gegenüber Penicillin G, Tetrazyklin, Spectinomycin, Ceftriaxon, Ciprofloxacin und Azithromycin im Agrardilutionsverfahren getestet.

**Ergebnisse.** Gegenüber Penicillin G wurden 18,8% der Isolate als resistent bzw. intermediär eingestuft (6 PPNG). Gegenüber Tetrazyklin waren 12,9% der Isolate resistent und 43,5% intermediär. Ein Isolat war gegenüber Ciprofloxacin resistent, 4 weitere Isolate hatten MHK-Werte von 0,06–0,5 mg/l, 78 zeigten MHK-Werte von <0,007 mg/l.

Gegenüber Ceftriaxon, Spectinomycin und Azithromycin waren alle Isolate empfindlich. **Schlussfolgerungen.** Penicillin G und Tetrazyklin sollten nur nach Kenntnis der Empfindlichkeit des Erregers eingesetzt werden. Bei Ciprofloxacin muss insbesondere bei Reiserückkehrern aus Südostasien mit Resistenzen gerechnet werden. Ceftriaxon, Azithromycin und Spectinomycin waren uneingeschränkt wirksam. Überprüfungen der aktuellen Resistenzsituation sind weiterhin notwendig.

## Schlüsselwörter

Gonorrhö · Epidemiologie · *Neisseria-gonorrhoeae*-Resistenz

Im Jahr 1996 wurden in Berlin 560, im Jahr 1997 513 Fälle von Gonorrhö gemeldet [13]. In den meisten Fällen wird die Diagnose dieser häufigsten meldepflichtigen Geschlechtskrankheit klinisch gestellt. Gegebenenfalls wird der Erkrankungsverdacht zusätzlich durch ein Grampräparat oder einen Antigennachweis gestützt. Nur selten werden die Erreger angezüchtet und ihre Empfindlichkeit gegenüber Antibiotika ermittelt. Therapieversagen kann zur Einleitung eines kulturellen Nachweises und zur Empfindlichkeitsermittlung führen. Diese Vorselektion kann bei epidemiologischen Angaben zur Resistenzlage eine kritischere Lage vortäuschen, als es bei einem unselektierten Untersuchungsmaterial nachweisbar wäre.

Im Untersuchungszeitraum 1988–1992 wurden 150 Isolate von Prostituierten aus dem Raum Frankfurt/Main untersucht [12]. Dabei wurden etwa 60% penizillinresistente bzw. -intermediäre – bei nur 30% betalaktamasepositiven Stämmen – ermittelt. Bei 9,7% der Isolate wurde eine Tetrazyklin-

resistenz nachgewiesen. Alle Stämme waren gegenüber Cefuroxim, Ciprofloxacin, Spectinomycin und Azithromycin sensibel. Zunehmend wird neben der Betalaktamasebildung auch eine chromosomal kodierte Penizillinresistenz der Gonokokken beobachtet. Eine Studie aus Brooklyn (Untersuchungszeitraum 1988–1992) berichtet über einen Anstieg der chromosomal kodierten Penizillinresistenz von 1% im Jahr 1988 auf 22,4% im Jahr 1992. Im Jahr 1992 waren 10% der Isolate PPNG- (penicillinasepositive *Neisseria gonorrhoeae*) Stämme. Die Tetrazyklinresistenz lag in dieser Studie 1992 bei 15%. Gegenüber Spectinomycin, Cephalosporinen und Fluorchinolonen wurde keine Resistenz nachgewiesen [3]. Im Jahr 1989 wurde über Gonokokkeninfektionen in Deutschland berichtet, die durch spectinomycinresistente Stämme verursacht wurden. Dabei waren 5 dieser 7 klinisch und kulturell nachgewiesenen spectinomycinresistenten Stämme gegenüber Penicillin G empfindlich [10].

Über das etwa 1989 in die Gonorrhötherapie eingeführte Ciprofloxacin – ab 1993 vom CDC als orale Einmaldosis von 500 mg empfohlen [1] – wurden nach et-

J. Wagner  
Institut für Infektionsmedizin des  
UKBF FU-Berlin, Abteilung Medizinische  
Mikrobiologie und Infektionsimmunologie,  
Hindenburgdamm 27, 12203 Berlin

J. Wagner · B. Tebbe · R. Hörnle · M. Chahin  
M. Arvand · C. Wendt · C.E. Orfanos  
H. Hahn

## Antibiotic sensitivity of *Neisseria gonorrhoeae* isolates in Berlin

### Abstract

**Background and Objective.** Because of the increasing resistance of *Neisseria gonorrhoeae*, we studied the actual resistance of isolates in Berlin.

**Patients/Methods.** 85 *Neisseria gonorrhoeae* isolates were collected between 1995 and 1997. Susceptibility testing was performed for penicillin G, tetracycline, spectinomycin, ceftriaxon, ciprofloxacin and azithromycin by agar dilution.

**Results.** 18.8% isolates were resistant or intermediately resistant to penicillin G (including 6 PPNG). 12.9% isolates were resistant, 43.5% intermediately resistant to tetracyclin. One strain was resistant against ciprofloxacin, 4 isolates showed increased MIC values (0.06–0.5 mg/l), whereas 78 isolates were fully susceptible (<0.007 mg/l). All isolates were susceptible to spectinomycin, ceftriaxone, and azithromycin.

**Conclusions.** Penicillin G and tetracycline should be given only in cases of proven sensibility. Resistance against ciprofloxacin may occur, especially in isolates acquired in south-east Asia. Ceftriaxone, spectinomycin and azithromycin were active against all isolates. The actual resistance situation should be monitored.

### Keywords

Gonorrhoea · Epidemiology of *N. gonorrhoeae* · Susceptibility of *N. gonorrhoeae*

wa 10 Jahren Einsatz Anstiege der MHK-Werte auf 0,12 mg/l und mehr nachgewiesen [5]. In Hongkong, auf den Philippinen und in Thailand wurden zwischen 1994 und 1995 10% resistente Isolate und bis zu 50% Stämme mit verminderter Sensibilität gegenüber Fluorchinolonen nachgewiesen [6]. Mittlerweile werden solche Stämme auch aus Südostasien nach Deutschland importiert, wie der Bericht von Kratoftel [7] zeigt.

Zahlreiche Berichte von Resistenzzunahmen bei Gonokokken weltweit führen dazu, dass eher Reservepräparate zur Therapie eingesetzt werden, um einen sicheren therapeutischen Effekt zu erzielen.

Ziel dieser Untersuchung war es, in einem Zeitraum von 24 Monaten, in Berlin konsekutiv angezüchtete Gonokokkenisolate aus Praxen niedergelassener Ärzte, von Beratungsstellen für sexuell übertragbare Erkrankungen und aus Krankenhäusern zu asservieren und deren Sensibilität gegenüber bewährten und neuen Therapeutika im Agardilutionsverfahren zu testen.

### Material und Methoden

Es wurden niedergelassene Ärzte und die Beratungsstellen für sexuelle übertragbare Erkrankungen in Berlin angeschrieben mit der Bitte um Übersendung von Gonokokkenkulturen bzw. von Untersuchungsmaterial zur Anzucht von Gonokokken. Es beteiligten sich dankenswerterweise folgende Beratungsstellen: Beratungsstellen für sexuell übertragbare Erkrankungen Schöneberg (Frau Dr. Hörnle), Charlottenburg (Frau Schwarze) und Kreuzberg (Frau Dr. Harder), und folgende Praxen: San.-Rat. Priv.-Doz. Dr. J. Kölsch (Friedrichshain), Ch. und B. Bratzke (Tiergarten), Dr. H. Gauger (Schöneberg), Dr. E. Welker (Marzahn), Dr. B. Kammerau (Wilmersdorf), Dr. J.

Levy (Tempelhof), Dr. U. Bruchhäuser (Schöneberg), Dr. J. Weihe (Neukölln), Dr. U. Lenz (Treptow). Außerdem erhielten wir Stämme vom IMH (Institut für Mikrobiologie und Hygiene) Rubensstraße und von Dr. B. Eberspächer (Urban Krh.). Weiterhin wurden auch die Isolate, die im Institut für Infektionsmedizin angezüchtet wurden, die von Patienten aus der Ambulanz des Universitätsklinikums Benjamin Franklin und des Martin-Luther Krankenhauses stammten, mit in die Studie aufgenommen.

Insgesamt konnten 85 Stämme unter Ausschluss von Wiederholungsstämmen eines Patienten bzw. dessen Partners im Agardiffusionsverfahren getestet werden.

Die 85 Isolate wurden von 14 Patienten aus Klinikambulanzen, von 30 Patienten der STD-Beratungsstellen und von 41 Patienten niedergelassener Ärzte isoliert.

Die Untersuchungsmaterialien stammten von Urethral-, Zervix-, Vaginal- und Rachenabstrichen. Wir erhielten bereits angezüchtete Stämme oder die Untersuchungsmaterialien am Tupfer im Amies-Transportmedium.

Die Erstanzucht wurde auf Thayer-Martin- oder New-York-City-Medium (Oxoid) in 5% CO<sub>2</sub> durchgeführt. Die vorläufige Identifizierung der Isolate erfolgte durch ein Grampräparat und eine positive Oxidasereaktion. Die biochemische Differenzierung erfolgte durch den Nachweis der Dextrospaltung durch Säurebildung bei fehlendem Abbau von Maltose, Saccharose und Nitrat. Jedes Isolat wurde zusätzlich durch eine Gensonde (ACCUPROBE, GEN-Probe Incorporated San Diego) als *Neisseria-gonorrhoeae*-Stamm bestätigt.

Die In-vitro-Empfindlichkeit wurde in Agardilutionsverfahren auf Müller-Hinton-Agar mit 5% Schafblut durchgeführt. Das Inokulum von

Tabelle 1

### Testergebnisse in Hinblick auf die In-vitro-Empfindlichkeit

DIN-Grenzwerte	Sensibel	Intermediär	Resistent
Penicillin G	<0,125 mg/l	0,25–1 mg/l	>2 mg/l
Tetrazyklin	<1 mg/l	2–4 mg/l	>8 mg/l
Ciprofloxacin	<1 mg/l	2 mg/l	>4 mg/l
Ceftriaxon	<4 mg/l	8 mg/l	>16 mg/l
Azithromycin	<2 mg/l	2–4 mg/l	>8 mg/l

Tabelle 2  
Bewertung der Empfindlichkeit von Spectinomycin

NCCLS-Grenzwerte	Sensibel	Resistent
Spectinomycin	<32 mg/l	>128 mg/l

104 KBE pro Stamm wurde mit einem Multipoint-Inokulator aufgebracht.

Es wurden folgende Substanzen getestet: Penicillin G (0,007–16 mg/l), Tetrazyklin (0,03–64 mg/l), Ciprofloxacin (0,007–16 mg/l), Ceftriaxon (0,007–16 mg/l), Spectinomycin (0,03–64 mg/l) und Azithromycin (0,007–16 mg/l). Als Kontrollstämmen wurden *Staphylococcus aureus*-Stamm ATCC 25923 und *Escherichia faecalis*-Stamm ATCC 25923 bei jeder Testung mitgeführt. Der *Neisseria gonorrhoeae*-Stamm ATCC 49226 wurde als Richtigkeitskontrolle mitgeführt.

Die Interpretation der Empfindlichkeitsstufen erfolgt nach E-DIN 59940-1 [4]. Bei einem als intermediär getesteten Isolat liegt der MHK-Wert zwischen 2 Grenzkonzentrationen, für den ohne zusätzliche Berücksichtigung weiterer Kriterien keine Beurteilung hinsichtlich eines zu erwartenden Therapieerfolges möglich ist (Tabelle 1).

Die Bewertung von Spectinomycin wurde nach NCCLS-Grenzwerten [9] vorgenommen (Tabelle 2).

Stämme mit Penicillin-G-MHK-Werten größer als 0,125 mg/l wurden auf die Bildung von Betalaktamase untersucht (Intralactam-Teststreifen der Firma Mast Diagnostica).

Isolate aus unterschiedlichen Körperregionen eines Patienten wurden nur einmal berücksichtigt.

### Ergebnisse

Die Verteilung der MHK-Werte der 85 Stämme ist der Tabelle 3 zu entnehmen. Drei der Isolate (3,5%) waren penicillinresistente, betalaktamasepositive Stämme. Bei 13 Isolaten (15%) wurde eine niedrige Resistenz gegenüber Penicillin G mit MHK-Werten zwischen 0,25 und 1 mg/l ermittelt. Darunter waren 3 Betalaktamasebildner (1-mal MHK-Wert 0,5 mg/l, 2-mal MHK-Werte von 0,25 mg/l). Insgesamt waren 6 Isolate (7%) PPNG (penicillinasepositive *Neisseria gonorrhoeae*) Stämme.

Gegenüber Tetrazyklin waren 11 (12,9%) der Isolate resistent, und bei 27 (31,7%) lag der MHK-Wert im intermediären Bewertungsbereich. Legt man die Grenzwerte der amerikanischen Normungsbehörde NCCLS zugrunde waren nur 10 der Isolate sensibel.

Ein Isolat (1%) war gegenüber Ciprofloxacin mit einem MHK-Wert von 8 mg/l resistent, 4 weitere Isolate hatten MHK-Werte von 0,06–0,5 mg/l, galten damit als sensibel nach DIN, ließen sich aber deutlich von 78 hochsensiblen Stämmen (MHK <0,007 mg/l) abtrennen. Auch bei diesem Medikament würde die Zugrundelegung der NCCLS-Grenzwerte die Isolate mit einer MHK >0,06 mg/l als intermediär bewerten.

Gegenüber Ceftriaxon, Azithromycin und Spectinomycin waren alle Isolate nach DIN bzw. NCCLS-Norm sensibel. Die niedrigsten MHK-Werte wurden für Ceftriaxon gefunden.

Folgende Mehrfachresistenzen wurden beobachtet:

- 1-mal 3fach: Penicillin G, Tetrazyklin, Ciprofloxacin,
- 2-mal 2fach: Penicillin G, Tetrazyklin.

Als Ansteckungsorte wurden 76-mal Berlin angegeben und je einmal Leipzig, Osteuropa, GUS, Thailand und Kuba. Viermal erhielten wir keine Angaben.

### Besprechung

Die Gonorrhö ist weiterhin die häufigste meldepflichtige Geschlechtskrankheit in Deutschland [13]. Über die Lokalinfektion von Urethra oder Zervix hinaus spielt sie bei der Übertragung der HIV-Infektion die Rolle des Verstärkers eines Infektionsrisikos. Unerkannt kann sie zur Infektion des kleinen Beckens mit der möglichen Folge von Infertilität und zu neonataler Ophthalmie führen.

Die Zahl der gemeldeten Fälle ist seit Auftreten des HI-Virus in Europa deutlich zurückgegangen und sank in Berlin von etwa 15.000 im Jahr 1985 auf derzeit unter 500 Fälle pro Jahr. Es häuften sich jedoch die Meldungen über vermehrtes Auftreten von Resistenzen gegenüber alten (Penicillin G, Tetrazyklin, Spectinomycin; [3, 10]) und von Aktivitätsverlusten neuer (Ciprofloxacin, Ceftriaxon) Therapeutika [5, 6, 8].

Da durch moderne diagnostische Methoden wie Antigennachweise aus

Tabelle 3  
Anzahl der Isolate (n=85) und ihre MHK-Werte in mg/l. Die fettgedruckten Felder geben den intermediären Bewertungsbereich nach DIN an

Substanz [mg/l]	<0,007	0,015	0,030	0,06	0,125	0,25	0,5	1	2	4	8	16	32	>64	nR
Penicillin	23	4	20	15	6	<b>9</b>	<b>3</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>1</b>		<b>1</b>			<b>3</b>
Tetrazyklin				4	1	5	12	15	<b>17</b>	<b>20</b>	6		3	2	11
Ciprofloxacin	78	1		1	1	1	1		–		1				1
Ceftriaxon	80	4	1								–				0
Spectinomycin				1				1		2	43	37	1		0
Azithromycin	1		10	6	21	27	14	6		–					0

nR = Anzahl resistenter Isolate nach DIN.

Urin- oder Sekretproben nur noch sehr selten bei Gonokokkenstämmen Empfindlichkeitsprüfungen durchgeführt werden, ist über die Resistenzsituation in Deutschland wenig bekannt. Meldungen über resistente Isolate weltweit könnten schnell zu einer unnötigen Therapie mit Reserveantibiotika führen, auch wenn die lokale Situation ein solches Vorgehen nicht erfordert.

Die Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung der Geschlechtskrankheiten [11] empfahl 1992 als Therapie der unkomplizierten Gonorrhö die einmalige intramuskuläre Injektionsbehandlung mit 2 g Spectinomycin oder 0,25 g Ceftriaxon. Für die orale Behandlung werden Cefixim (400 mg) oder Fluorchinolone (400 bzw. 500 mg) einmalig empfohlen. Die Therapieempfehlung der CDC aus dem Jahr 1998 sieht generell neben der Gonorrhötherapie mit Cefixim oral 400 mg oder Ceftriaxon 125 mg i.m. oder Ciprofloxacin 500 mg oral oder Ofloxacin 400 mg oral jeweils eine gleichzeitige Chlamydientherapie mit Azithromycin 1 g oral einmalig oder Doxycyclin 2-mal 100 mg oral für 7 Tage vor [2].

Bei den Isolaten unserer Stichprobe fanden sich nur wenig PPNG (7%), allerdings ließ sich bei 15% der Stämme eine Niedrigresistenz gegenüber Penicillin G nachweisen, die nicht Betalaktamase bedingt war. Bei etwa der Hälfte der Isolate wurde eine Resistenz (12%) bzw. eine nur intermediäre Empfindlichkeit (31,7%) gegenüber Tetrazyklin ermittelt. Nach NCCLS-Grenzwert waren nur 12% der Stämme sensibel.

Gegenüber Spectinomycin waren alle Stämme empfindlich. Zwar lagen die MHK-Werte dicht am Grenzwert, die klinischen Ergebnisse der Beratungsstellen, die vorrangig dieses Präparat einsetzen (2 g i.m. bei genitaler Gonorrhö, 4 g i.m. bei pharyngealer Gonorrhö), zeigten jedoch keine Therapieversager. Die niedrigsten MHK-Werte fanden sich für Ceftriaxon: Alle MHK-Werte lagen unter 0,06 mg/l.

Ein in Thailand erworbenes Isolat war gegenüber Ciprofloxacin resistent. Vier weitere Isolate zeigten für Ciprofloxacin MHK-Werte von  $\geq 0,06$  mg/l. Diese Isolate haben vermutlich bereits ein mutiertes gyrA Gen und somit be-

reits deutlich an Resistenz zugenommen [6]. Sie gelten daher nach NCCLS-Grenzwert bereits als intermediär sensibel. Die breit gestreuten Indikationen für diese Substanzgruppe im ambulanten und klinischen Bereich (Harnwegsinfektionen, Urogenitalinfektionen, Gastroenteritiden, Infektionen des oberen Respirationstraktes) und die für die Einsatzzeit (seit 1985) im Vergleich zu anderen relativ schnell zu beobachtenden Resistenzsteigerungen lassen vermuten, dass auch in Europa der Anteil resistenter Isolate gegenüber Fluorchinolone in Zukunft zunehmen wird.

Auch gegenüber Azithromycin, einem Makrolid mit sehr langer Halbwertszeit, waren alle Isolate empfindlich. Diese Substanz, die noch wenig Eingang in die Therapie der Neisseria-gonorrhoeae-Infektion in Deutschland gefunden hat, ist in der Lage, neben einer Gonorrhö auch eine begleitende Chlamydieninfektion zu heilen (1 g bzw. 2 g oral einmalig; [14]). Während ältere Makrolide häufig unwirksam sind, ist über Resistenz gegenüber Azithromycin noch wenig bekannt.

### Schlussfolgerungen

Penicillin G und Tetrazyklin sollten nicht mehr zur Therapie der Gonorrhö bzw. nur bei Kenntnis der Empfindlichkeit des Isolates eingesetzt werden. Ciprofloxacin kann bei in Deutschland erworbener Gonorrhö eingesetzt werden, aber nicht bei Reiserückkehrern aus Südostasien. Ceftriaxon ist uneingeschränkt einsetzbar. Azithromycin und Spectinomycin waren bei allen Isolaten in vitro wirksam, wenn auch mit MHK-Werten dicht am Grenzwert. Bei der häufig eingesetzten Substanz Spectinomycin (STD-Beratungsstellen) gab es dennoch keine Therapieversager, sodass Spectinomycin auch weiterhin als Therapeutikum verwendet werden kann. Überprüfungen der aktuellen Resistenzsituation sind weiterhin erforderlich.

Pharmazeutische Präparate – generic names (trade names):

- Penicillin G (u. a. Megacillin®)
- Spectinomycin (Stanilo®)
- Tetrazyklin (u. a. Achromycin®, Hostacyclin®)
- Ceftriaxon (Rocephin®)
- Ciprofloxacin (Ciprobay®)
- Azithromycin (Zithromax®)

## Literatur

1. CDC (1993) **Sexually transmitted diseases treatment guidelines. centers for diseases control and prevention.** MMWR Sept 24; 42(RR-14):1–102
2. CDC (1998) **Sexually transmitted diseases treatment guidelines. centers for diseases control and prevention.** MMWR Jan 23; 47(RR-1):1–111
3. Cummings MC, Covino JM, Smith BL, Ratiu ES, Draft K, McCormack WM (1995) **Susceptibility of isolates of Neisseria gonorrhoeae to Penicillin G and tetracycline in Brooklyn, 1988–1992.** Sex Transm Dis 22:110–113
4. E-DIN 58940–4 (1998) **Teil 4: Bewertungsstufen der minimalen Hemmkonzentration. Beiblatt 1: MHK – Grenzwerte von antibakteriellen Wirkstoffen.** Beuth, Berlin
5. Ison CA, Dillon JR, Tapsall JW (1998) **The Epidemiology of global antibiotic resistance among Neisseria gonorrhoeae and Haemophilus ducreyi.** Lancet 351 [Suppl III]:8–11
6. Knapp JS, Fox KK, Trees DL, Whittington WL (1997) **Fluoroquinolone resistance in Neisseria gonorrhoeae.** Emerg Infect Dis 3:33–39
7. Kratochvil M, Tu Y, Kohl PK (1997) **Quinolone-Resistenz von Neisseria gonorrhoeae aus Süd-Ost-Asien.** Z Hautkr 72:731–734
8. Korting HC (1997) **Chemotherapeutika-Resistenz bei Gonorrhoe – Aktuelle Problematik und Lösungsansätze.** Z. Hautkr 72:722–723
9. NCCLS (1999) **Performance standards for antimicrobial susceptibility testing; ninth informational supplement 1999. NCCLS document M100–S9, vol 19, no 1.** 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne Pennsylvania 19087-1898 USA
10. Orfanos CE, Adler M, Hörnle R, Stadler R, Wagner J (1989) **Spectinomycin-resistente Gonokokken-Infektionen in der Bundesrepublik Deutschland.** Hautarzt 40:713
11. Petzoldt D, Näher H, Vogt HJ (1992) **Richtlinie 1992 zur Diagnose und Therapie von sexuell übertragbaren Krankheiten.** (Deutsche Gesellschaft zur Bekämpfung der Geschlechtskrankheiten e. V., Hautklinik der Ruprecht-Karls-Universität, Voßstr. 2, 69115 Heidelberg)
12. Schäfer V, Enzensberger R, Schneider C, Rickmann J, Nitschke-Özbay H, Brade V (1995) **Epidemiologie of Penicillin G-resistant Neisseria gonorrhoeae in Frankfurt, Germany.** Eur J Clin Microbiol Infect Dis 14:914–918
13. Statistisches Landesamt Berlin (Hrsg) **Gemeldete Fälle von Geschlechtskrankheiten in Berlin. Geschlechtskrankheiten 1995–1997.** Statistisches Landesamt, Berlin
14. Waugh MA (1993) **Open study of the safety and efficacy of a single dose of Azithromycin for the treatment of uncomplicated Gonorrhoea in men and women.** J Antimicrob Chemother 31 [Suppl E]:193–198