

**GONOREEA – O BOALĂ NETRATABILĂ ÎN VIITOR?****GONORRHEA - AN UNTREATABLE DISEASE IN THE FUTURE?***Marius Irimie*<sup>1</sup><sup>1</sup> Facultatea de Medicină, Universitatea Transilvania din Braşov  
Autor corespondent: *Marius Irimie*, email *marius.irimie@unitbv.ro***Abstract:**

Despite the advances that have occurred in the diagnosis and treatment of sexually transmitted diseases (STDs), they remain a public health problem worldwide. Of all etiologic agents of treatable STDs, *Neisseria gonorrhoeae* has the highest versatility to acquire antimicrobial resistance and high antigenically variability by circumventing the host defense. Currently, it is estimated a high prevalence of *N. gonorrhoeae* strains with resistance to most antimicrobial agents previously and currently available (sulfonamides, penicillins, cephalosporins, tetracyclines, macrolides and fluoroquinolones) which causes a great concern. This review analyzes the history and evolution of gonorrhea treatment regimens and acquired resistance to these therapies over time, and gonococcal antimicrobial resistance phenotypes to previously and currently recommended therapy.

**Key-words:** *Neisseria gonorrhoeae*, antimicrobial resistance

**Introducere**

În ciuda progreselor care au avut loc în diagnosticul și tratamentul bolilor cu transmitere sexuală (BTS), acestea rămân în continuare o problemă de sănătate publică în întreaga lume. Promiscuitatea și debutul precoce al vieții sexuale sunt factorii cei mai importanți care au contribuit la răspândirea acestora. Cu toate că în țările dezvoltate prevalența infecției gonococice este în scădere, devenind a doua după infecția cu *Chlamydia trachomatis*, tratamentul acesteia a devenit problematic. Dintre toți agenții etiologici ai BTS tratabile, *Neisseria gonorrhoeae* are cea mai mare versatilitate de a dobândi rezistență la substanțele antimicrobiene și o mare variabilitate antigenică prin care eludează mecanismele de apărare ale gazdei. [65] Timp de 80-90 de ani gonoreea a fost tratată cu succes utilizând succesiv o serie largă de antibiotice. În prezent este estimată o prevalență ridicată a tulpinilor de *N. gonorrhoeae* cu rezistență la cele mai multe substanțe antimicrobiene disponibile anterior și în prezent (sulfonamide, peniciline, cefalosporine, tetracicline, macrolide și fluoroquinolone).

Recenta apariție a eșecurilor terapiei cu cefalosporine cu spectru larg (cefixima, ceftriaxona) și apariția unor tulpini gonococice care prezintă o rezistență clinică ridicată la toate cefalosporinele cu spectru larg, combinată cu rezistența la aproape toate celelalte substanțe antimicrobiene disponibile, au provocat o mare

îngrijorare. Devine gonoreea o boală netratabilă?

Aceasta recenzie analizează istoria și evoluția regimurilor de tratament ale gonoreei și rezistența dobândită în timp la aceste terapii, precum și fenotipurile rezistenței gonococice la substanțele antimicrobiene recomandate anterior și în prezent.

**Sulfonamidele**

Sulfonamidele (sulfapyridina, sulfathiazolul, sulfamethoxazolul) au fost primele antimicrobiene utilizate în tratamentul gonoreei începând cu anul 1935 cu o rată inițială de vindecare de 80-90% [18, 34]. Dar, după 1944, multe tulpini de gonococi au început să prezinte o rezistență clinică, iar până la sfârșitul anilor 1940, mai mult de 90% dintre tulpinile de gonococi au devenit rezistente in vitro la sulfonamide [24, 34]. Totuși, sulfonamidele, în special sulfametoxazolul în combinație cu trimetoprim, au continuat să fie folosite timp de mai multe decenii în mediile paupere datorită prețului scăzut.

**Penicilina**

În 1943 au fost documentate efectele benefice ale terapiei cu penicilină în uretrita gonococică, după ce în 1930 a fost utilizată pentru prima dată de Cecil Paine pentru oftalmia gonococică [67], deschizând astfel o nouă eră în terapia gonoreei [42]. Penicilina a înlocuit rapid terapia cu sulfonamide ca terapie de primă linie a gonoreei. Eficiența terapiei cu penicilină la o

doză de 45 mg/zi era de 95% [66]. Cu toate acestea, în timp, CMI a penicilinei împotriva tulpinilor gonococice a crescut ca urmare a acumulării unor factori cromozomiali determinanți de rezistență, iar dozele prescrise au crescut progresiv pentru a obține rate de vindecare adecvate. Astfel, în anul 1946 au fost raportate primele 4 cazuri de gonoree rezistente la doze ridicate de penicilină, rezistență care a fost confirmată și prin teste in vitro [65]. În următoarele două decade a fost observată o creștere progresivă a rezistenței tulpinilor gonococice la penicilină [2]. În ciuda acestei situații, penicilina a rămas un agent antimicrobian eficient pentru tratamentul gonoreei timp de mai multe decenii.

Apariția în 1976 a două tipuri de plasmide codificatoare de  $\beta$ -lactamaze care au cauzat o rezistență ridicată la penicilină, originare din Asia de Sud-Est și Africa de Vest sub-sahariană, dar întâlnite și la anumite tulpini de gonococi din Statele Unite și Marea Britanie, a întărit temerea că utilizarea penicilinei s-ar putea termina în curând [47, 48]. Răspândirea internațională rapidă a acestor tulpini rezistente a condus la abandonarea terapiei de primă linie cu penicilină în gonoree o decadă mai târziu. În prezent, tulpinile gonococice cu rezistență la penicilină mediată prin plasmide sau cromozomial sunt comune la nivel global [65].

### **Tetraciclina**

Tetraciclina a fost folosită inițial în tratamentul gonoreei la pacienții cu alergii la penicilină. CMI a tetracilinei împotriva tulpinilor gonococice a crescut în timp, datorită unor factori cromozomiali determinanți de rezistență [50]. Apariția la mijlocul anilor 1980 a determinantului tetM pe plasmida de conjugare (determinând rezistență ridicată la tetracilină) a dus la excluderea tetracilinei din ghidurile de tratament ale gonoreei în mai multe țări din întreaga lume. Aceste tulpini gonococice cu rezistență ridicată mediată plasmidic la tetraciclina au fost raportate pentru prima dată în 1986 în Statele Unite și curând după aceea în Olanda și sunt în prezent larg răspândite la nivel internațional [53].

### **Aminoglicozidele**

Spectinomicina a început să fie comercializată la începutul anilor 1960 ca

tratament specific al gonoreei. Spectinomicina este un aminocyclitol asemănător aminoglicozidelor produs de *Streptomyces spectabilis*. După apariția rezistenței mediate plasmidic la penicilină, spectinomicina a fost folosită frecvent pentru tratamentul acestor cazuri. [25, 33] În 1967 a fost raportat în Olanda primul caz de rezistență la spectinomicină [56], iar în 1981 primul caz de rezistență la spectinomicină la o tulpină de gonococ cu rezistență ridicată mediată plasmidic la penicilină a fost raportat în Filipine [3]. În 1981 spectinomicina a fost introdusă ca primă linie de tratament al gonoreei. După numai patru ani de utilizare rata clinică a eșecurilor terapeutice era de 8,2%. [7] Eficiența spectinomicinei în faringita gonococică era suboptimală fiind de doar 80%. [43] Ulterior, spectinomicina a fost abandonată la nivel internațional ca monoterapie empirică de primă linie pentru gonoree. În prezent, datorită faptului că spectinomicina nu a mai fost utilizată de mult timp, rezistența, în special cea ridicată, este extrem de rară, dar spectinomicina nu mai este disponibilă în multe țări, și nu mai este utilizată și datorită temerii că reintroducerea ei ca primă linie de tratament a gonoreei va fi urmată de reapariția rapidă a rezistenței.

Unele ghiduri de tratament menționează kanamicina ca și alternativă terapeutică, aminoglicozid la care rezistența in vitro este redusă. Spre deosebire de peniciline, kanamicina precum și spectinomicina nu sunt active pe *Treponema pallidum* astfel încât nu întârzie sau nu maschează diagnosticul serologic al unui sifilis concomitent [52]. Kanamicina a fost utilizată pentru prima dată pentru tratamentul gonoreei în 1958 [29] în administrare intramusculară 1-2 g pe zi, la bărbați până la o doză totală de 6 g, iar la femei până la o doză totală de 10 g. Datele despre eficiența kanamicinei în terapia gonoreei și sensibilitatea *N. gonorrhoeae* in vitro sunt însă limitate [19, 41]. În 1970 Shapiro et al. [52] au raportat o eficiență a kanamicinei de 91% în cazurile necomplicate de gonoree. Efectele toxice pe nervul auditiv și cele nefrotoxice au făcut ca kanamicina să nu mai fie utilizată, astfel încât în prezent ea nu mai este disponibilă în cea mai mare parte a lumii.

### **Chinolonele**

Fluorochinolonele ciprofloxacina și

ofloxacina au fost recomandate pentru tratamentul gonoreei, dar în special ciprofloxacina a fost utilizată pe scară largă pentru terapia gonoreei începând cu a doua jumătate a anilor 1980. Inițial au fost utilizate doze mici de 250 mg de ciprofloxacina dar eșecurile terapeutice au început să fie raportate la începutul anilor 1990 [28] astfel încât doza recomandată a fost crescută la 500 mg/zi dar și la această doză s-a dezvoltat și extins rapid rezistența începând din regiunea Asia - Pacificul de Vest. [57] În țările din această regiune fluorochinolonele au fost abandonate ca terapie empirică de primă linie a gonoreei în a doua jumătate a anilor 1990. Tulpinile gonococice rezistente la ciprofloxacina au fost ulterior exportate rapid la nivel internațional sau au apărut în mod independent [65]. În 2007 fluorochinolonele au fost abandonate complet din ghidurile de tratament ale gonoreei [12]. În prezent prevalența rezistenței gonococice la fluorochinolone este ridicată la nivel mondial [63, 64].

### Macrolidele

Încă de la început datele clinice și in vitro au arătat că terapia cu eritromicină nu este suficientă în gonoree, [10] în schimb azitromicina, sintetizată în 1980, s-a dovedit a avea o eficiență superioară împotriva *N. gonorrhoeae*. Cu toate acestea, în a doua jumătate a anilor 1990, au fost raportată în America Latină o scădere a sensibilității și apariția rezistenței gonococice la azitromicină, zonă în care azitromicina a fost folosită frecvent mai de timpuriu pentru tratamentul BTS bacteriene, inclusiv gonoreea [21, 54]. Ulterior, rezistența la azitromicină a apărut în multe țări, [35, 46, 55] în special în cazurile în care azitromicina a fost utilizată la scară largă pentru tratamentul concomitent al gonoreei și al infecțiilor cu *C. trachomatis* [22].

Cu toate că mai este utilizată în unele țări, azitromicina nu mai este recomandată ca monoterapie empirică a gonoreei, pe de o parte datorită selecției rapide a sușelor gonococice rezistente, iar pe de altă parte datorită efectelor adverse ale administrării dozei unice de 2 g de azitromicină.[15, 69].

### Cefalosporinele

Cefalosporinele au fost cel mai frecvent

recomandate la nivel internațional pentru tratamentul gonoreei după renunțarea la terapia cu fluorochinolone. Cele mai utilizate cefalosporine au fost cele de generația a treia: ceftriaxonă (injectabil) și cefiximă (oral) [44]. Au mai fost utilizate și alte cefalosporine cu administrare orală: cefditoren și celdinir (Japonia), cefuroxima (Europa), cefpodoxima (Statele Unite) și ceftributen (Hong Kong), dar niciuna cu eficiență superioară ceftriaxonă și cefiximei. [65] De-a lungul timpului au fost recomandate multe regimuri terapeutice în monoterapie utilizând cefalosporine orale, inclusiv unele la concentrații subinhibitorii cu eficiențe suboptimale, ceea ce a condus la selectarea de sușe gonococice rezistente [16]. În ultimele două decade au fost raportate cazuri de rezistență gonococică la cefalosporine, primele în Japonia apoi în întreaga lume. Între anii 1999 și 2002, în Japonia procentele de sușe gonococice cu rezistență in vitro la cefiximă (CMI  $\geq 0.5 \mu\text{g/ml}$ ) și ceftriaxonă (CMI  $\geq 0.5 \mu\text{g/ml}$ ) au ajuns la 30,2% și respectiv 0,9% [31] ceea ce a echivalat cu eșecul terapiei cu cefiximă. Din 2006 toate cefalosporinele orale au fost excluse din ghidurile de tratament ale gonoreei în Japonia [32]. Pe parcursul ultimului deceniu, tulpinile de *N. gonorrhoeae* cu sensibilitate scăzută sau rezistență la cefalosporine s-au răspândit la nivel internațional, iar prezența lor a fost documentată practic la nivel global [40, 65, 68]. Datorită faptului că testarea sensibilității *N. gonorrhoeae* este extrem de limitată în multe regiuni din lume, prevalența rezistenței gonococului la cefalosporine este doar parțial cunoscută. În prezent, eșecurile terapiei cu cefiximă au fost documentate în Japonia, mai multe țări din Europa [30, 61, 62], Canada [1] și America de Sud [65], iar eșecuri ale terapiei cu ceftriaxonă pentru gonoree faringiană au fost identificate în Japonia [45], unele țări europene [58]. și Australia [14]. Îngrijorarea este și mai mare prin faptul că au fost raportate primele cazuri de tulpini XDR (Extensively-drug resistant *N. gonorrhoeae*) prezentând un grad ridicat de rezistență la toate cefalosporinele, combinată cu rezistența la aproape toate celelalte regimuri antibiotice disponibile în Japonia [45], Franța [60], Spania [11]. Atâta timp cât ceftriaxonă rămâne ultima opțiune ca primă linie în monoterapie empirică a gonoreei, apariția tulpinilor XDR ar putea însemna intra-

rea într-o nouă eră, cea în care gonoreea devine netratabilă în monoterapie antimicrobiană.

Ca răspuns la această situație, au fost introduse în toată Europa [6], Statele Unite ale Americii [13], Marea Britanie [5], Canada [13] recomandări pentru a utiliza regimuri de tratament dublu-antimicrobiene pentru gonoreea anogenitală necomplicată și cea faringiană. Aceste ghiduri de tratament recomandă ceftriaxona intramuscular (250 mg sau 500 mg, în doză unică) fie împreună cu azitromicina oral (1 g sau 2 g) fie cu doxiciclina (100 mg de două ori pe zi timp de 7 zile), care vor eradica concomitent și infecțiile cu *C. trachomatis*. [5, 6, 13, 49] Aceste regimuri antibiotice duale par a fi eficiente în prezent și sunt recomandate a fi utilizate. Dar în condițiile în care sensibilitatea *N. gonorrhoeae* la ceftriaxonă este în scădere iar prevalența rezistenței la azitromicină este în creștere la nivel global sugerează că nici aceste regimuri antimicrobiene duale nu vor fi eficiente pentru mult timp.

Astfel, OMS a aprobat un plan global de măsuri pentru reducerea răspândirii tulpinilor multirezistente de *N. gonorrhoeae* prin raportarea și supravegherea cazurilor de infecție cu gonococi multirezistenți și a eșecurilor terapeutice (utilizând regimurile recomandate), și de supraveghere a trendului rezistenței la antibiotice. Din păcate acest plan de măsuri este aplicat incomplet în anumite regiuni ale lumii (America Latină) sau doar sporadic (Europa Centrală, Asia Centrală, Africa), țări care se și confruntă de altfel cu o prevalență mai mare a gonoreei, premise pentru apariția și răspândirea sușelor multirezistente de *N. gonorrhoeae*. Prin urmare în aceste țări este esențială efectuarea sistematică de culturi și a antibiogramelor. Acest lucru necesită politici coerente de sănătate publică și finanțarea corespunzătoare a infrastructurii de laborator și a formării personalului. Aceste politici trebuie să amelioreze măsurile de prevenție precoce, de diagnostic, de depistare a contactilor, de tratament și supraveghere epidemiologică a cazurilor de gonoree. O atenție deosebită trebuie acordată depistării și tratării purtătorilor asimptomatici de gonococ la nivelul faringelui. Pe de altă parte trebuie intensificate în mod substanțial eforturile de cercetare pentru identificarea și dezvoltarea unor strategii alternative de tratament în special a unor noi

antibiotice pentru terapia gonoreei.

### Perspective de tratament

Un recent studiu clinic multicentric, randomizat, a fost efectuat pentru a evalua terapiile cu gentamicină (240 mg, doză unică intramusculară) plus azitromicină (2 g, doză unică orală), și gemifloxacin (320 mg, doză unică orală) plus de azitromicină (2 g, doză unică orală) ca potențiale opțiuni de tratament alternativ al gonoreei necomplicate, ca o potențială terapie de salvare în cazurile de rezistență la ceftriaxonă. Vindecarea microbiologică a fost obținută la 100% dintre pacienții care au primit gentamicină plus azitromicina, și de 99,5% la pacienții cu gemifloxacină plus azitromicină. Din păcate, efectele adverse au fost relativ frecvente în ambele regimuri antibiotice duale [37]. Gentamicina a fost utilizată ca tratament de prima linie timp de 20 de ani în Malawi, fără a se raporta rezistența in vitro [9]. În Europa susceptibilitatea in vitro a *N. gonorrhoeae* la gentamicină este de asemenea ridicată [8, 17]. O metanaliză recentă arată o rată de vindecare de 91,5% a gentamicinei administrată în doză unică [23]. Solithromycina, un fluoroketolid oral, în doză de 1,2 g a fost demonstrat recent a avea o activitate ridicată in vitro împotriva gonococilor, inclusiv tulpinile XDR rezistente [27]. Totuși tulpinile cu rezistență înaltă la azitromicină sunt rezistente și la solithromycina [27]. Activitatea in vitro a ertapenemului administrat parenteral împotriva gonococilor, inclusiv tulpinile multirezistente este de asemenea mare [59]. Gentamicina, solithromycina și eventual ertapenemul ar putea fi opțiuni pentru tratamentul viitor al gonoreei, dar, probabil, nu pentru monoterapia empirică de prima linie, ci mai degrabă ca terapie de salvare pentru cazurile rezistente la ceftriaxonă și/sau ca un antibiotic într-un regim de tratament dublu-antimicrobian.

Tigecyclina, un derivat de tetraciclină cu administrare parenterală, a demonstrat o activitate potentă in vitro împotriva gonococilor, inclusiv tulpinile rezistente la tetraciclină. Datorită faptului că este eliminată preponderent pe cale biliară și mai puțin pe cale urinară se pune problema dacă in vivo tigecyclina este eficientă în infecțiile tractului urogenital [20, 39]. O altă ciclină de sinteză, eravacycline (TP-434) s-a

dovedit a avea o activitate ridicată in vitro pe tulpinile gonococice rezistente la tetraciclină, penicilină și ciprofloxacina [36]. Dalbavancin, o lipoglycopeptidă de sinteză, a demonstrat de asemenea o puternică activitate împotriva gonococilor [38]. Doi noi carbapenemi cu spectru larg, SM-295291 și SM-369926, au arătat o activitate antimicrobiană ridicată in vitro împotriva gonococilor, inclusiv tulpini rezistente la ciprofloxacina [26]. Avarofloxacin (JNJ-Q2)[4] și delafloxacin [51], două fluoroquinolone cu spectru larg, au demonstrat o activitate potentă in vitro împotriva gonococilor, inclusiv tulpini rezistente la ciprofloxacina.

Având în vedere că *N. gonorrhoeae* a dezvoltat rezistență la toate antibioticele utilizate pentru tratamentul gonoreei în anii '70-'80, este imperios necesar ca cercetarea să nu fie concentrată doar asupra derivaților unor antibiotice utilizate anterior, ci îndeosebi asupra unor compuși noi care acționează prin mecanisme diferite.

#### Bibliografie:

- [1] Allen VG, Mitterni L, Seah C, et al. *Neisseria gonorrhoeae* treatment failure and susceptibility to cefixime in Toronto, Canada. *JAMA* 2013; 309: 163-170.
- [2] Amies CR. Development of resistance of gonococci to penicillin. An eight-year study. *Can Med Assoc J.* 1967; 96:33-35.
- [3] Ashford WA, Potts DW, Adams HJ, et al. Spectinomycin-resistant penicillinase producing *Neisseria gonorrhoeae*. *Lancet* 1981; ii:1035-1037.
- [4] Biedenbach DJ, Turner LL, Jones RN, et al. Activity of JNJ-Q2, a novel fluoroquinolone, tested against *Neisseria gonorrhoeae*, including ciprofloxacina-resistant strains. *Diagn Microbiol Infect. Dis.* 2012; 74:204-206.
- [5] Bignell C, Fitzgerald M. UK national guideline for the management of gonorrhoea in adults, 2011. *Int. J. STD AIDS* 2011; 22:541-547.
- [6] Bignell C, Unemo M. 2012 European guideline on the diagnosis and treatment of gonorrhoea in adults. *Int. J. STD AIDS* 2013; 24:85-92.
- [7] Boslego JW, Tramont EC, Takafuji ET, et al. Effect of spectinomycin use on the prevalence of spectinomycin-resistant and penicillinase-producing *Neisseria gonorrhoeae*. *N Engl J Med.* 1987; 317:272-278.
- [8] Brittain C, Childs M, Duley L, et al. Gentamicin versus ceftriaxone for the treatment of gonorrhoea (G-TOG trial): study protocol for a randomised trial. *Trials.* 2016; 17(1):558.
- [9] Brown LB, Krysiak R, Kamanga G, et al. *Neisseria gonorrhoeae* antimicrobial susceptibility in Lilongwe, Malawi, 2007. *Sex Transm Dis.* 2010;37:169-172.
- [10] Brown ST, Pedersen HB, Holmes KK. Comparison of erythromycin base and estolate in gonococcal urethritis. *JAMA* 1977; 238:1371-1373.
- [11] Cámara J, Serra J, Ayats J, et al. Molecular characterization of two high-level ceftriaxone-resistant *Neisseria gonorrhoeae* isolates detected in Catalonia, Spain. *J Antimicrob Chemother.* 2012; 67:1858-1860.
- [12] Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Update to CDC's sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2006: fluoroquinolones no longer recommended for treatment of gonococcal infections. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2007; 56:332-336.
- [13] Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Update to CDC's sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2010: oral cephalosporins no longer a recommended treatment for gonococcal infections. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2012; 61:590-594.
- [14] Chen YM, Stevens K, Tideman R, et al. Failure of ceftriaxone 500 mg to eradicate pharyngeal gonorrhoea, Australia. *J Antimicrob Chemother.* 2013; 68:1445-1447.
- [15] Chisholm SA, Dave J, Ison CA. High-level azithromycin resistance occurs in *Neisseria gonorrhoeae* as a result of a single point mutation in the 23S rRNA genes. *Antimicrob Agents Chemother.* 2010; 54:3812-3816.
- [16] Chisholm SA, Mouton JW, Lewis DA, et al. Cephalosporin MIC creep among gonococci: time for a pharmacodynamic rethink? *J Antimicrob Chemother.* 2010; 65:2141-2148.
- [17] Chisholm SA, Quaye N, Cole MJ, et al. An evaluation of gentamicin susceptibility of *Neisseria gonorrhoeae* isolates in Europe. *J Antimicrob Chemother.* 2011; 66:592-595.
- [18] Cokkinis AJ, McElligott GL. Sulfanilamide in gonorrhoea. An analysis of 633 cases. *Lancet* 1938; ii:355-362.
- [19] Daly CC, Hoffman I, Hobbs M, et al. Development of an antimicrobial susceptibility surveillance system for *Neisseria gonorrhoeae* in Malawi: comparison of methods. *J Clin Microbiol.* 1997;35(11):2985-8.
- [20] Deshpande LM, Gales AC, Jones RN. GAR-936 (9-tbutyl-glycyl-amidomycin) susceptibility test development for streptococci, *Haemophilus influenzae* and *Neisseria gonorrhoeae*: preliminary guidelines and interpretive criteria. *Int J Antimicrob Agents.* 2001; 18:29-35.

- [21] Dillon JA, Ruben M, Li H, et al. 2006. Challenges in the control of gonorrhoea in South America and the Caribbean: monitoring the development of resistance to antibiotics. *Sex Transm Dis.* 2006; 33:87–95.
- [22] Dillon JA, Trecker MA, Thakur SD. Gonococcal Antimicrobial Surveillance Program Network in Latin America and the Caribbean 1990–2011. Two decades of the gonococcal antimicrobial surveillance program in South America and the Caribbean: challenges and opportunities. *Sex Transm Infect.* 2013; 89(Suppl 4):iv36-iv41.
- [23] Dowell D, Kirkcaldy RD. Effectiveness of gentamicin for gonorrhoea treatment: systematic review and meta-analysis. *Sex Transm Infect.* 2013;89:142–147.
- [24] Dunlop EMC. Gonorrhoea and the sulphonamides. *Br J Vener Dis.* 1949;25:81–83.
- [25] Easmon CS, Forster GE, Walker GD, et al. Spectinomycin as initial treatment for gonorrhoea. *Br Med J.* 1984; 289:1032–1034.
- [26] Fujimoto K, Takemoto K, Hatano K, et al. Novel carbapenem antibiotics for parenteral and oral applications: in vitro and in vivo activities of 2-aryl carbapenems and their pharmacokinetics in laboratory animals. *Antimicrob Agents Chemother.* 2013;57:697–707.
- [27] Golparian D, Fernandes P, Ohnishi M, et al. In vitro activity of the new fluoroketolide solithromycin (CEM-101) against a large collection of clinical *Neisseria gonorrhoeae* isolates and international reference strains including those with various high-level antimicrobial resistance - potential treatment option for gonorrhoea? *Antimicrob Agents Chemother.* 2012;56:2739–2742.
- [28] Gransden WR, Warren CA, Phillips I, et al. Decreased susceptibility of *Neisseria gonorrhoeae* to ciprofloxacin. *Lancet* 1990; 335:51.
- [29] Ichikawa T. Kanamycin treatment of urinary infections. *Ann N Y Acad Sci.* 1958;76(2):242-64.
- [30] Ison CA, Hussey J, Sankar KN, et al. Gonorrhoea treatment failures to cefixime and azithromycin in England, 2010. *Euro Surveill.* 2011;16:19833.
- [31] Ito M, Yasuda M, Yokoi S, et al. Remarkable increase in central Japan in 2001–2002 of *Neisseria gonorrhoeae* isolates with decreased susceptibility to penicillin, tetracycline, oral cephalosporins, and fluoroquinolones. *Antimicrob. Agents Chemother.* 2004;48:3185–3187.
- [32] Japanese Society of Sexually Transmitted Infection. Gonococcal infection. Sexually transmitted infections, diagnosis and treatment guidelines 2011. *Jpn J Sex Transm. Dis.* 2011;22(Suppl 1):52–59.
- [33] Judson FN, Ehret JM, Handsfield HH. Comparative study of ceftriaxone and spectinomycin for treatment of pharyngeal and anorectal gonorrhoea. *JAMA* 1985; 253:1417–1419.
- [34] Kampmeier RH. Introduction of sulfonamide therapy for gonorrhoea. *Sex Transm Dis.* 1983;10:81–84.
- [35] Katz AR, Komeya AY, Soge OO, et al. *Neisseria gonorrhoeae* with high-level resistance to azithromycin: case report of the first isolate identified in the United States. *Clin Infect Dis.* 2012; 54:841–843.
- [36] Kerstein K, Fyfe C, Sutcliffe JA, et al. Eravacycline (TP-434) is active against susceptible and multidrug-resistant *Neisseria gonorrhoeae*, poster E-1181. 53rd Annu Intersci Conf Antimicrob Agents Chemother., 10 to 13 September 2013, Denver, CO.
- [37] Kirkcaldy RD. Treatment of gonorrhoea in an era of emerging cephalosporin resistance and results of a randomized trial of new potential treatment options, abstr SO8.1. STI AIDS World Cong. 2013, 14 to 17 July 2013, Vienna, Austria.
- [38] Koeth LM, Fisher J. In vitro activity of dalbavancin against *Neisseria gonorrhoeae* and development of a broth microdilution method, poster 255. IDWeek 2013, 2 to 6 October 2013, San Francisco, CA.
- [39] Lee H, Kim H, Seo YH, et al. In vitro activity of tigecycline alone and antimicrobial combinations against clinical *Neisseria gonorrhoeae* isolates. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2017; 87(2):160-162.
- [40] Li SY. Global transmission of multiple-drug resistant *Neisseria gonorrhoeae* strains refractive to cephalosporin treatment. *J Formos Med Assoc.* 2012;111:463–464.
- [41] Lkhamsuren E, Shultz TR, Limnios EA, et al. The antibiotic susceptibility of *Neisseria gonorrhoeae* isolated in Ulaanbaatar, Mongolia. *Sex Transm Infect.* 2001; 77(3):218-9.
- [42] Mahoney JF, Ferguson C, Buchholtz M, et al. The use of penicillin sodium in the treatment of sulfonamide-resistant gonorrhoea in men. A preliminary report. *Am J Gonorr Vener Dis.* 1943;27:525–528.
- [43] Moran JS, Levine WC. Drugs of choice for the treatment of uncomplicated gonococcal infections. *Clin Infect Dis.* 1995; 20(Suppl 1):S47–S65.
- [44] Newman LM, Moran JS, Workowski KA. Update on the management of gonorrhoea in adults in the United States. *Clin Infect Dis.* 2007; 44(Suppl 3):S84-S101.
- [45] Ohnishi M, Golparian D, Shimuta K, et al. Is *Neisseria gonorrhoeae* initiating a future era of untreatable gonorrhoea? Detailed

- characterization of the first strain with high-level resistance to ceftriaxone. *Antimicrob Agents Chemother.* 2011; 55:3538–3545.
- [46] Palmer HM, Young H, Winter A, et al. Emergence and spread of azithromycin-resistant *Neisseria gonorrhoeae* in Scotland. *J Antimicrob. Chemother.* 2008; 62:490–494.
- [47] Percival A, Rowlands J, Corkill JE, et al. Penicillinase-producing gonococci in Liverpool. *Lancet* 1976; ii: 1379–1382.
- [48] Phillips I. Beta-lactamase producing penicillin-resistant gonococcus. *Lancet* 1976; ii: 656–657.
- [49] Public Health Ontario. Guidelines for testing and treatment of gonorrhoea in Ontario, 2013.
- [50] Reyn A, Korner B, Bentzon MW. Effects of penicillin, streptomycin, and tetracycline on *N. gonorrhoeae* isolated in 1944 and in 1957. *Br J Vener Dis.* 1958;34:227–239.
- [51] Roberts MC, Remy JM, Longcor JD, et al. In vitro activity of delafloxacin against *Neisseria gonorrhoeae* clinical isolates, poster P2.197. STI AIDS World Cong. 2013, 14 to 17 July 2013, Vienna, Austria.
- [52] Shapiro LH, Lentz JW. Kanamycin as treatment of acute gonorrhoea in females. *Obstet Gynecol.* 1970; 35(5):794–6.
- [53] Spiteri G, Cole M, Unemo M, et al. The European Gonococcal Antimicrobial Surveillance Programme (Euro-GASP) - a sentinel approach in the European Union (EU)/European Economic Area (EEA). *Sex Transm Infect.* 2013; 89(Suppl 4):iv16-iv18.
- [54] Starnino S, GASP-LAC Working Group, Galarza P, et al. Retrospective analysis of antimicrobial susceptibility trends (2000–2009) in *Neisseria gonorrhoeae* isolates from countries in Latin America and the Caribbean show evolving resistance to ciprofloxacin, azithromycin and decreased susceptibility to ceftriaxone. *Sex Transm Dis.* 2012; 39:813–821.
- [55] Starnino S, Stefanelli P, *Neisseria gonorrhoeae* Italian Study Group. Azithromycin-resistant *Neisseria gonorrhoeae* strains recently isolated in Italy. *J Antimicrob Chemother.* 2009; 63:1200–1204.
- [56] Stolz E, Zwart HG, Michel MF. Activity of eight antimicrobial agents in vitro against *N. gonorrhoeae*. *Br J Vener Dis.* 1975; 51:257–264.
- [57] Tanaka M, Nakayama H, Haraoka M, et al. Antimicrobial resistance of *Neisseria gonorrhoeae* and high prevalence of ciprofloxacin-resistant isolates in Japan, 1993 to 1998. *J Clin Microbiol.* 2000;38:521–525.
- [58] Unemo M, Golparian D, Hestner A. Ceftriaxone treatment failure of pharyngeal gonorrhoea verified by international recommendations, Sweden, July 2010. *Euro Surveill.* 2011;16:1–3.
- [59] Unemo M, Golparian D, Limnios A, et al. In vitro activity of ertapenem vs. Ceftriaxone against *Neisseria gonorrhoeae* isolates with highly diverse ceftriaxone MIC values and effects of ceftriaxone resistance determinants - ertapenem for treatment of gonorrhoea? *Antimicrob Agents Chemother.* 2012;56:3603–3609.
- [60] Unemo M, Golparian D, Nicholas R, et al. High-level cefixime- and ceftriaxone-resistant *N. gonorrhoeae* in France: novel penA mosaic allele in a successful international clone causes treatment failure. *Antimicrob Agents Chemother.* 2012;56:1273–1280.
- [61] Unemo M, Golparian D, Stary A, et al. First *Neisseria gonorrhoeae* strain with resistance to cefixime causing gonorrhoea treatment failure in Austria, 2011. *Euro Surveill.* 2011; 16:19998.
- [62] Unemo M, Golparian D, Syversen G, et al. Two cases of verified clinical failures using internationally recommended first-line cefixime for gonorrhoea treatment, Norway, 2010. *Euro Surveill.* 2010;15:19721.
- [63] Unemo M, Nicholas RA. Emergence of multidrug-resistant, extensively drug-resistant and untreatable gonorrhoea. *Future Microbiol.* 2012;7:1401–1422.
- [64] Unemo M, Shafer WM. Antibiotic resistance in *Neisseria gonorrhoeae*: origin, evolution, and lessons learned for the future. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 2011;1230:E19–E28.
- [65] Unemo M, Shafer WM. Antimicrobial resistance in *Neisseria gonorrhoeae* in the 21st century: past, evolution, and future. *Clin Microbiol Rev.* 2014;27(3):587–613.
- [66] Van Slyke CJ, Arnold RC, Buchholtz M. Penicillin therapy in sulfonamide-resistant gonorrhoea in men. *Am J Public Health Nations Health* 1943; 33: 1392–1394.
- [67] Wainwright M, Swan HT. Paine and the earliest surviving clinical records of penicillin therapy. *Med Hist.* 1986; 30: 42–56.
- [68] Wind CM, Schim van der Loeff MF, van Dam AP, et al. Trends in antimicrobial susceptibility for azithromycin and ceftriaxone in *Neisseria gonorrhoeae* isolates in Amsterdam, the Netherlands, between 2012 and 2015. *Euro Surveill.* 2017; 5; 22(1). pii: 30431.
- [69] [Young H, Moyes A, McMillan A. Azithromycin and erythromycin resistant *Neisseria gonorrhoeae* following treatment with azithromycin. *Int J STD AIDS* 1997; 8:299–302