

# GONOROIČNI URETRITIS I REZISTENCIJA NA ANTIBIOTIKE

## GONORRHEAL URETHRITIS AND ANTIBIOTIC RESISTANCE

Zoran Golušin<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup> Medicinski fakultet Univerziteta u Novom Sadu, Novi Sad, Srbija

<sup>2</sup> Klinika za kožno-venerične bolesti, Univerzitetski klinički centar Vojvodine, Novi Sad, Srbija

Korespondencija sa autorom:

Prof. dr Zoran Golušin

Klinika za kožno-venerične bolesti, Univerzitetski klinički centar Vojvodine, Hajduk Veljkova 1, Novi Sad, Srbija

zoran.golusin@mf.uns.ac.rs

### Sažetak

Uretritis je klinički sindrom koji se karakteriše pojavom mukopurulentnog ili purulentnog uretralnog sekreta, sa ili bez dizurije, zbog povećanog broja polimorfonuklearnih leukocita u prednjoj uretri. Preporučena terapija nekomplikovane gonoreje uretre, cerviksa i rektuma kada nije ispitana antimikrobna osetljivost gonokoka, predstavlja kombinaciju ceftrikasona 1 g intramuskularno u jednoj dozi, zajedno sa azitromicinom 2 g u jednom oralnoj dozi. Antimikrobna terapija i mere prevencije su osnova u borbi protiv bakterijskih uretritisa. Ovu borbu remeti antimikrobna rezistencija, koja za posledicu ima neuspešnu terapiju i mogućnost komplikacija uretritisa. Rezistencija *Neisseria gonorrhoeae* na antibiotike poznata je decenijama, a postoji opasnost da će u budućnosti određeni sojevi *N. gonorrhoeae* biti rezistentni na sva raspoloživa antimikrobna sredstva ukoliko ne bude novih antibiotika na koje se rezistencija neće brzo razvijati ili se ne pojave efikasne vakcine.

**Ključne reči:** gonoreja, uretritis, rezistencija, ceftriakson

### Uvod

Uretritis je klinički sindrom koji se karakteriše pojavom mukopurulentnog ili purulentnog uretralnog sekreta, sa ili bez dizurije, zbog povećanog broja polimorfonuklearnih

leukocita u prednjoj uretri. Može se podeliti u dve velike grupe. U prvoj grupi je uretritis koji nije posledica polno prenosive infekcije i javlja se zbog infekcije urinarnog trakta, fimoze, bakterijskog prostatitisa, hemijske ili mehaničke iritacije. Za razliku od njega, uretritis koji je direktno povezan sa polno prenosivom infekcijom razvrstava se u dve grupe: gonoroični i negonoroični. Najčešći negonoroični uretritis izazvan je hlamidijom. Po toku može biti akutan i hroničan<sup>1</sup>.

*Neisseria gonorrhoeae* (gonokok) je najčešći uzročnik akutnog uretritisa u Africi i jugoistočnoj Aziji, dok je u zemljama Evropske unije drugi po učestalosti od svih bakterijskih polno prenosivih bolesti (posle hlamidije). Velika prevalencija gonoreje u siromašnim zemljama i zemljama u razvoju povezana je, pre svega, sa nedostupnošću dijagnostičkih procedura i odgovarajuće terapije. U razvijenim zemljama veliki problem predstavlja rezistencija uzročnika na antibiotike. Broj rezistentnih sojeva *Neisseria gonorrhoeae* povećava se iz decenije u deceniju, pa je zbog toga lečenje gonoreje jedan od najizazovnijih problema savremene medicine<sup>2, 3</sup>.

### Klinička slika i tok gonokokne infekcije

Kliničke manifestacije gonoreje nastaju posle relativno kratkog inkubacionog perioda koji iznosi 2-7 dana, a u retkim slučajevima može potrajati i 30 dana. Put prenošenja je direktan kontakt sa zaraženom sluznicom polnih organa, rektuma, orofarinksa ili prilikom prolaska novorođenčadi kroz inficirani porođajni kanal. Pošto uzročnik brzo izumire van ljudskog organizma, indirektni put prenošenja je redak. Danas se gonoreja najčešće prenosi vaginalnim ili analnim odnosom sa osobom koja ima asimptomatski ili blag simptomatski oblik bolesti. Procenat asimptomatske infekcije kod žena raste i do 95%, dok samo 10% zaraženih muškaraca nema simptome gonoroičnog uretritisa. Kod oba pola procenat asimptomatske infekcije farinksa dostiže 90%<sup>4</sup>.

Na početku infekcije, kod muškaraca je zahvaćen prednji deo uretre sa gnojnim, žuto-zelenim iscedkom iz mokraćne cevi, koji je najobilniji ujutro i ostavlja trag na donjem vešu. Oboleli ima bolno i učestalo mokrenje, svrab i pečenje u uretri, a na otvoru uretre se pojavljuju crvenilo i edem. Ingvinalni limfni čvorovi mogu biti uvećani. Ako se ne leči početna infekcija, posle dve nedelje može da nastupi upala zadnjeg dela uretre sa učestalim nagonom za mokrenjem, bolom u anorektalnom području i bolnim erekcijama. Može se pojaviti malo krvi na kraju mikcije. Kako bolest poprima subakutni tok, tako se količina gnojnog sekreta smanjuje (oskudni iscedak u vidu „jutarnje kapi“), a simptomi

postaju blaži. Ostale manifestacije gonoreje kod muškaraca uglavnom su posledica širenja infekcije iz uretre na druge strukture u okolini prednje uretre. Javljaju se upala glansa, prepucijuma, kavernoznog tela, bulbouretralnih Kuperovih žlezda, Tisonovih žlezda, uretralnih/parauretralnih žlezda, Morganijevih lakuna i perifolikularnog submukoznog tkiva (periuretritis). Širenjem procesa u zadnju uretru i okolno tkivo, nastaje prostatitis, vezikulitis, epididimitis, orhitis, deferentitis, funikulitis i trigonitis.

Vagina i vulva kod odraslih žena nisu zahvaćene gonorejom jer su obložene pločasto slojevitim epitelom, za razliku od devojčica koje imaju cilindričan epitel. Osim uretre, najčešće primarno mesto infekcije je endocervikalni kanal. Dolazi do cervicitisa sa edematoznim i eritematoznim cerviksom uterusa, gnojnim sekretom, neredovnim menstrualnim krvarenjem i krvarenjem posle seksualnog odnosa. Ova upala je često kombinovana sa uretritisom. Mokraćna cev kod žena je kraća nego kod muškaraca, pa su i simptomi uretritisa blaži. Javlja se učestalo, bolno i otežano mokrenje, a gnojni iscedak je minimalan. Kao komplikacija dolazi do upale periuretralnih i parauretralnih žlezdanih kanala, kripti, lakuna i Bartolinijevih žlezda. Zahvaćenost cerviksa, endometrijuma materice, jajovoda, jajnika i trbušne maramice male karlice definiše se kao pelvična inflamatorna bolest, koja za posledicu može imati hroničan bol u maloj karlici i infertilitet. Rizik za nastajanje komplikacija veći je kod trudnica u prvom trimestru.

Kod oba pola, gonoreja može da se lokalizuje i van urogenitalne regije. Prilikom analnog seksualnog odnosa sa inficiranom osobom, dolazi do upale rektuma, što je praćeno bolom, gnojnim sekretom, rektalnim krvarenjem, pruritusom, ali često protiče i asimptomatski. Kod većine pacijenata sa orofaringealnom gonorejom nema simptoma, a ostali imaju gnojnu upalu farinksa i tonzila, eritem i ulceracije oralne sluznice i cervikalnu limfadenopatiju. Ovaj oblik ispoljavanja bolesti nastaje posle oralnog seksualnog odnosa i čest je kod muškaraca posle odnosa sa muškarcem koji ima uretralnu gonoreju. Upala farinksa i tonzila može biti vodeći simptom zbog kojeg se pacijent javlja lekaru, ali se retko posumnja na gonoreju. Primarna kutana gonoreja nastaje posle povrede kože koja je došla u kontakt sa zaraženim sekretom, a manifestuje se pustulama ili apscesom. Upala konjunktiva i rožnjače prisutna je kod novorođenčadi koja su zaražena prolaskom kroz porođajni kanal majke. Ako se ne leči, dovodi do oštećenja vida. Diseminovana gonoreja se javlja kod 1% inficiranih, a nastaje hematogenom ili limfogenom diseminacijom uzročnika sa mesta gde je infekcija započela, pa se javljaju upala tetiva i njihovih ovojnica, artralgija i kožne promene (petehije, hemoragične bule i nekrotične pustule). Komplikacije diseminovane gonoreje su metastatske infekcije: artritis, tendovaginitis, burzitis, miozitis, septikemija, endokarditis, miokarditis, perikarditis, meningitis, perihepatitis, uveitis anterior, iridociklitis, egzantemi, nodozni eritem i keratoze dlanova i tabana. Gonokokna infekcija koja duže traje i njene komplikacije kod oba pola mogu dovesti do infertiliteta<sup>1, 5, 6</sup>.

## Dijagnostika gonoroičnog uretritisa

Dijagnoza se postavlja na osnovu anamneze, kliničke slike i neophodnog dokazivanja uzročnika direktnom detekcijom (mikroskopiranje), kultivacijom ili molekularnim testovima. Za mikroskopiranje gonokoka uzima se sekret iz uretre ili cerviksa, koji se boji po Gramu. U mikroskopskom preparatu vide se mnogobrojni polimorfonuklearni leukociti sa intracelularnim, a delimično i ekstracelularnim Gram-negativnim kokama bubrežastog oblika ili oblika zrna kafe, koji su udubljenim stranama okrenuti jedan prema drugom (diplokoke). Unutar jednog leukocita nalazi se više diplokoaka. Ovom metodom otkriva se 98% simptomatskih infekcija kod muškaraca. Međutim, negativno bojenje po Gramu ne isključuje gonoreju kod muškaraca koji nemaju simptome bolesti. Kod žena i kod osoba sa asimptomatskom gonorejom, osetljivost ove metode je niža. Metoda nije značajna u dijagnostici orofaringealne i rektalne gonoreje zbog veoma niske osetljivosti usled prisustva velikog broja drugih bakterija. Bojenje metilensko plavim ima manju specifičnost nego bojenje po Gramu.

Kultivacija je dugo predstavljala „zlatni standard“ dijagnostike jer je specifičnost blizu 100%. Osetljivost ove metode najveća je kod uretralnih i cervikalnih infekcija, a znatno niža kod ekstragenitalne gonoreje. Pošto je uzročnik vrlo osetljiv, potrebno je da materijal iz uretre, cerviksa, rektuma ili farinksa što pre stigne u laboratoriju, gde se zasejava na posebnoj podlozi (*Thayer-Martin*) na kojoj sivkasto-beličaste kolonije počinju da rastu za 24–36 sati. Može se koristiti i krvni ili čokoladni agar. Uprkos novim i bržim dijagnostičkim metodama, kultivacija će i dalje imati veliki značaj jer se pomoću nje može odrediti rezistencija uzročnika na antibiotike.

Novi molekularni testovi nude brzu dijagnostiku sa visokom osetljivošću i specifičnošću. Primenjuju se testovi amplifikacije nukleinskih kiselina (NAAT). To su komercijalni testovi bazirani na PCR tehnologiji kojima se otkriva DNK uzročnika. Osim iz sekreta, ovi testovi mogu da dijagnostikuju gonokok i iz uzorka urina. Predstavljaju revolucionarno otkriće za detekciju gonoreje<sup>1, 5</sup>.

## Gonoreja i antimikrobna rezistencija

Terapija gonoreje pretrpela je u svojoj istoriji mnoge promene, od starih, jezivih procedura (uretralni astrigenti, mehanička i hemijska sredstva primenjivana u uretri), do pojave antibiotika. Prvi antimikobni lek, sulfonamid, pojavio se 1936. godine, a sedam godina kasnije i penicilin<sup>7, 8</sup>. Penicilin je bio standardna terapija gonoreje, a smanjena osetljivost na penicilin od pedesetih do sedamdesetih godina bila je nadomeštena kombinacijom penicilina sa probenicidom<sup>9</sup>. U Sjedinjenim Američkim Državama je 1989. godine utvrđen značajni nivo penicilinske rezistencije, pa je ovaj lek skinut sa liste preporučene terapije za gonoreju<sup>10, 11</sup>. Slična sudbina zadesila je i tetracikline, koji su krajem osamdesetih u Americi i zapadnoj Evropi prestali da budu preporučena terapija

za gonoreju<sup>12</sup>. Hinoloni su bili prva linija terapije od sredine osamdesetih do ranih devedesetih godina u mnogim zemljama. Osim kod urogenitalne, bili su efikasni u eradikaciji anorektalne i orofaringealne gonoreje u oralnoj unidozi od 500 mg ciprofloksacina. Rezistencija koja je prvo zapažena u jugoistočnoj Aziji, a zatim i u drugim delovima sveta, doprinela je da se početkom i sredinom dvehiljaditih godina isključi iz prve linije terapije gonoreje<sup>13, 14</sup>.

Azitromicin, kao relativno novi makrolid, pokazao je značajnu efikasnost u lečenju gonoreje. Efikasnost kod uretralne i endocervikalne gonoreje u jednom ispitivanju kretala se od 96,5% za dozu od 1 g azitromicina, do 99% za dozu od 2 g azitromicina<sup>15</sup>. Međutim, neka istraživanja pokazala su neuspeh terapije sa 1 g azitromicina, sugerišući da se rezistencija može brzo razviti ako se koristi ova doza leka<sup>16</sup>. Zbog brzog razvoja rezistencije, azitromicin nikada nije dostigao mesto u prvoj liniji terapije kao samostalan lek.

Prva linija terapije gonoreje danas su cefalosporini koji godinama i decenijama unazad pokazuju visoku efikasnost za urogenitalnu, anorektalnu i faringealnu gonoreju. Ceftriakson ima dug poluživot (6–9 h) i pogodan je za davanje u jednoj dozi<sup>12</sup>.

Međutim, visoka efikasnost cefalosporina kompromitovana je podacima iz određenih delova sveta o pojavi rezistentnih sojeva gonokoka. Prvi podaci o neuspehu lečenja gonoreje sa trećom generacijom cefalosporina objavljeni su u Japanu 2000. godine<sup>17</sup>. Narednih godina objavljeni su podaci o rezistenciji na cefalosporine i u drugim zemljama, a prva dva slučaja neuspešnog lečenja sa cefiksimumom u Evropi dogodila su se u Norveškoj 2010. godine<sup>18</sup>. U Japanu je objavljeno postojanje visoke rezistencije na ceftriakson soja gonokoka označenog sa H041<sup>19</sup>. U Evropi je prvi slučaj infekcije koja je visoko rezistentna na ceftriakson objavljen u Francuskoj 2011. godine<sup>20</sup>.

Od 2011. godine sve smernice u svetu počele su da preporučuju kombinovani režim terapije dva antibiotika sa različitim mehanizmima kako bi se povećala efikasnost lečenja. Preporučeni su ceftriakson i azitromicin kao terapija prvog izbora. Alarmantno su delovali podaci iz 2018. godine o neuspehu lečenja dualnom terapijom ceftriaksonom i azitromicinom, kao i podaci da azitromicin u dozi od 1 g nije dovoljan da eliminiše infekciju, a može da podstakne razvoj rezistencije na neke druge uzročnike polno prenosivih bolesti. Zato je predloženo povećanje doze azitromicina<sup>21, 22</sup>.

Cefalosporini širokog spektra, poput ceftriaksona ili cefiksima, najefikasniji su metod terapije gonoroičnog uretritisa. U 2016. godini, prema podacima objavljenim u Evropskom programu za nadzor gonokoknih antimikrobnih sredstava, kod 2.166 izolovanih sojeva gonokoka iz 25 zemalja nisu otkriveni izolati rezistentni na ceftriakson, dok je 2,1% sojeva bilo rezistentno na cefiksimum, 7,5% na azitromicin, a 46,5% na ciprofloksacin<sup>23, 24</sup>.

Kombinovana terapija viših doza ceftriaksona i azitromicina, u odnosu na doze preporučene pre deset godina, pokazala se kao najefikasnija u lečenju gonoreje bilo koje lokalizacije, a istovremeno može da odloži nastanak rezistencije gonokoka na više lekova, pre svega na ceftriakson. Takođe, ova kombinovana terapija efikasna je protiv hlamidije ukoliko je kod pacijenta došlo do koinfekcije<sup>25</sup>. Međutim, prijavljeni su slučajevi neuspešnog lečenja ceftriakson rezistentne orofaringealne gonoreje i na cefiksimum<sup>26</sup>. Kombinovana terapija sa 2 g azitromicina efikasnija je kod orofaringelane gonoreje nego monoterapija cefalosporinima ili azitromicinom. Unidoza od 2 g azitromicina može dovesti do gastrointestinalnih smetnji, posebno ako se uzima na prazan stomak<sup>27</sup>. Sa druge strane, podela doze azitromicina u dužem vremenskom periodu smanjuje neophodnu koncentraciju leka u tkivima<sup>25</sup>.

Poslednjih godina u lečenje gonokokne infekcije uključuju se gentamicin, solitromicin, ertapenem. U istočnoafričkoj zemlji Malaviju gentamicin je uspešno uveden kao prva linija terapije gonoreje u unidozi od 240 mg intramuskularno, pošto su istraživanja pokazala da sojevi gonokoka nisu mutirali i nisu razvili rezistenciju na gentamicin u poslednje dve decenije<sup>28</sup>. Ketolidni antibiotik solitromicin, u dozi od 200 do 600 mg, pokazao je moćnu antibakterijsku aktivnost protiv gonokoka u laboratorijskim istraživanjima kod sojeva koji su rezistentni na jedan od sledećih antibiotika: azitromicin, ampicilin, cefiksimum, ceftriakson, ciprofloksacin, spektinomycin, tetraciklin i gentamicin<sup>29, 30</sup>. Ertapenem je efikasna terapijska opcija protiv gonokokne infekcije različitih lokalizacija kod dokazane rezistencije na ceftriakson. Daje se u dozi od 1 g intramuskularno jednom dnevno tokom tri dana. Reč je o karbapenemskom antibiotiku širokog spektra koji se primarno upotrebljava za lečenje Gram-negativnih bakterijskih infekcija<sup>3, 31</sup>.

Zbog svega navedenog, postoji opasnost da će u budućnosti određeni sojevi *N. gonorrhoeae* biti rezistentni na sva raspoloživa antimikrobna sredstva ukoliko ne bude novih antibiotika na koje se rezistencija neće brzo razvijati ili dok se ne pojave efikasne vakcine.

## Terapija gonoreje

Preporučena terapija nekomplikovane gonoreje uretre, cerviksa i rektuma, kada nije ispitana antimikrobna osetljivost gonokoka, predstavlja kombinaciju ceftriaksona 1 g intramuskularno u jednoj dozi i azitromicina 2 g u jednoj oralnoj dozi, istovremeno. Ukoliko se očekuju gastrointestinalne smetnje zbog velike doze azitromicina, preporuka je da se azitromicin daje 1 g oralno odmah, a još 1 g posle 6–12 sati. Ova terapija je preporučena i za trudnice i dojilje.

Ukoliko je *in vitro* ispitivanje uzročnika na ceftriakson pokazalo odsustvo rezistencije na ovaj lek, može se monoterapijski dati ceftriakson 1 g intramuskularno u jednoj dozi.

Kada se od pacijenta dobije anamnestički podatak o preosetljivosti na beta-laktamske antibiotike (penicilin, cefalosporini), po Evropskom vodiču za lečenje gonoreje, preporučuje se kombinovana terapija spektinomycinom 2 g intramuskularno u jednoj dozi i azitromicinom 2 g u jednoj oralnoj dozi, istovremeno<sup>3</sup>.

Druga linija terapije su antibiotici za koje treba testiranjem *in vitro* da bude utvrđena osetljivost uzročnika zbog već ranije opisanog neuspeha terapije. U tom slučaju, treba dati jedan od sledećih lekova: ciprofloksacin 500 mg u jednoj oralnoj dozi; gentamicin 240 mg i. m. u jednoj dozi zajedno sa azitromicinom 2 g u jednoj oralnoj dozi. U slučajevima kada je kontraindikovano davanje intramuskularne terapije, ili pacijent odbija primanje intramuskularne injekcije, preporučuje se kombinacija cefiksima 400 mg u jednoj oralnoj dozi i azitromicina 2 g u jednoj oralnoj dozi istovremeno, s

tim što se u slučaju očekivanih gastrointestinalnih smetnji doza azitromicina može podeliti na 1 g dat odmah i 1 g dat posle 6–12 sati<sup>3</sup>. Osobe zaražene HIV-om leče se isto kao i HIV negativni pacijenti<sup>32</sup>.

Uzimanje kontrolnog materijala radi se 7 dana posle završetka lečenja, ali se ne preporučuje kao rutinska metoda kod nekomplikovane gonoreje koja je lečena odgovarajućom terapijom. Ako simptomi i znaci infekcije traju i posle lečenja, potrebna je kultivacija i testiranje antimikrobne osetljivosti uzročnika. Lečenje gonoreje ne smanjuje rizik od reinfekcije. Obolelima od gonoreje treba savetovati da nemaju seksualni odnos narednih sedam dana posle terapije ceftriaksonom ili 14 dana ukoliko je primenjena druga antibiotska terapija. Takođe, pacijentima treba predložiti da se testiraju na ostale polno prenosive bolesti, uključujući sifilis, HIV i hepatitis B i C<sup>3</sup>.

## Zaključak

Pošto je inkubacioni period gonoreje kratak a infektivnost velika, potrebna je brza dijagnostika i lečenje simptomatskih i asimptomatskih osoba i njihovih seksualnih partnera, kako bi se suzbilo širenje bolesti i sprečile komplikacije. Antimikrobna terapija i prevencija su osnovni elementi kontrole gonoroičnog uretritisa. Porast rezistencije uzročnika na postojeća antimikrobna sredstva ukazuje da je neophodna pravovremena revizija terapijskih vodiča, razvoj novih antimikrobnih supstanci i razvoj vakcina, koje su zbog antigenske varijacije uzročnika izazov za istraživače.

## Abstract

Urethritis is a clinical syndrome characterized by the appearance of mucopurulent or purulent urethral secretions, with or without dysuria, due to an increased number of polymorphonuclear leukocytes in the anterior urethra. Recommended therapy for uncomplicated gonorrhoea of the urethra, cervix and rectum when antimicrobial susceptibility of gonococci has not been tested, is a combination of ceftriaxone 1 g intramuscularly in one dose, with azithromycin 2 g in one oral dose. Antimicrobial therapy and prevention measures are the basis of the fight against bacterial urethritis. This fight is disturbed by antimicrobial resistance, which results in unsuccessful therapy and the possibility of complications of urethritis. Resistance of *Neisseria gonorrhoeae* to antibiotics has been known for decades, and there is a danger that in the future certain strains of *N. gonorrhoeae* will be resistant to all available antimicrobials if there are no new antibiotics that will not develop resistance quickly or in the case of development of effective vaccines.

**Keywords:** gonorrhoea, urethritis, resistance, ceftriaxone

## Literatura

1. Golušin Z. Venerologija. Novi Sad: Medicinski fakultet Univerziteta u Novom Sadu; 2018.
2. Rubin DHF, Ross JDC, Grad YH. The frontiers of addressing antibiotic resistance in *Neisseria gonorrhoeae*. *Transl Res.* 2020 Jun;220:122-37.
3. Unemo M, Ross JDC, Serwin AB, Gomberg M, Cusini M, Jensen JS. 2020 European guideline for the diagnosis and treatment of gonorrhoea in adults. *Int J STD AIDS.* 2020 Oct 29;956462420949126.
4. Perry M, Allison BA. Gonorrhoeal diseases. *Pediatrics Rev.* 2018;39:427-9.
5. Karadaglić Đ, Krstić Lj, Bjekić M. Gonoreja. U: Karadaglić Đ, editor. *Dermatologija.* Beograd: Karadaglić V; 2016. p. 2282-8.

6. Hook EW, Handsfield HH, Holmes KK, Sparling PF, Stamm WE, Piot P, et al. Sexually transmitted diseases. In: Cayla JA, editor. *Gonococcal infections in the adult*. 4th ed. New York: McGraw-Hill; 2008. p. 627–45.
7. Morton RS. *Gonorrhoea: Biological features of Neisseria gonorrhoeae*. London:W.B. Saunders; 1977:12-60.
8. Mahoney JR, Ferguson C, Buchholtz M, van Slyke CJ. The use of penicillin sodium in the treatment of sulfonamide-resistant gonorrhoea in men. A preliminary report. *Am J Syphilis, Gonorrhoea, and Venereal Dis*. 1943;27:525-8.
9. Willcox RR. A survey of problems in the antibiotic treatment of gonorrhoea. With special reference to South-East Asia. *Br J Vener Dis*. 1970 Jun;46(3):217-42.
10. Phillips I. Beta-lactamase-producing, penicillin-resistant gonococcus. *Lancet*. 1976 Sep 25;2(7987):656-7.
11. Schwarcz SK, Zenilman JM, Schnell D, Knapp JS, Hook EW 3rd, Thompson S, Judson FN, Holmes KK. National surveillance of antimicrobial resistance in *Neisseria gonorrhoeae*. The Gonococcal Isolate Surveillance Project. *JAMA*. 1990 Sep 19;264(11):1413-7.
12. Tapsall JW, Ndowa F, Lewis DA, Unemo M. Meeting the public health challenge of multidrug- and extensively drug-resistant *Neisseria gonorrhoeae*. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2009 Sep;7(7):821-34.
13. Tapsall JW. Antibiotic resistance in *Neisseria gonorrhoeae*. *Clin Infect Dis*. 2005 Aug 15;41 (Suppl 4):S263-8.
14. 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 Apr 13;56(14):332-6.
15. Bignell C, Garley J. Azithromycin in the treatment of infection with *Neisseria gonorrhoeae*. *Sex Transm Infect*. 2010 Nov;86(6):422-6.
16. Chisholm SA, Neal TJ, Alawattagama AB, Birley HD, Howe RA, Ison CA. Emergence of high-level azithromycin resistance in *Neisseria gonorrhoeae* in England and Wales. *J Antimicrob Chemother*. 2009 Aug;64(2):353-8.
17. Akasaka S, Muratani T, Yamada Y, Inatomi H, Takahashi K, Matsumoto T. Emergence of cephem- and aztreonam-high-resistant *Neisseria gonorrhoeae* that does not produce beta-lactamase. *J Infect Chemother*. 2001 Mar;7(1):49-50.
18. Unemo M, Golparian D, Syversen G, Vestrheim DF, Moi H. Two cases of verified clinical failures using internationally recommended first-line cefixime for gonorrhoea treatment, Norway, 2010. *Euro Surveill*. 2010 Nov 25;15(47):19721.
19. Ohnishi M, Golparian D, Shimuta K, Saika T, Hoshina S, Iwasaku 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 Jul;55(7):3538-45.
20. Unemo M, Golparian D, Nicholas R, Ohnishi M, Gallay A, Sednaoui P. High-level cefixime- and ceftriaxone-resistant *Neisseria gonorrhoeae* in France: novel penA mosaic allele in a successful international clone causes treatment failure. *Antimicrob Agents Chemother*. 2012 Mar;56(3):1273-80.
21. Fyle-Thorpe O. Chlamydia and Gonorrhoea: An Update, *The Journal for Nurse Practitioners*. 2019;15:424-8.
22. Fairley CK, Cornelisse VJ, Hocking JS, Chow EPF. Models of gonorrhoea transmission from the mouth and saliva. *Lancet Infect Dis*. 2019 Oct;19(10):e360-6.
23. European Centre for Disease Prevention and Control. *Gonococcal antimicrobial susceptibility surveillance in Europe, 2016*. Stockholm: ECDC; 2018.
24. Day MJ, Spiteri G, Jacobsson S, Woodford N, Amato-Gauci AJ, Cole MJ, et al; Euro-GASP network. Stably high azithromycin resistance and decreasing ceftriaxone susceptibility in *Neisseria gonorrhoeae* in 25 European countries, 2016. *BMC Infect Dis*. 2018 Dec 3;18(1):609.
25. Kong FYS, Horner P, Unemo M, Hocking JS. Pharmacokinetic considerations regarding the treatment of bacterial sexually transmitted infections with azithromycin: a review. *J Antimicrob Chemother*. 2019 May 1;74(5):1157-66.
26. Unemo M, Lahra MM, Cole M, Galarza P, Ndowa F, Martin I, et al. World Health Organization Global Gonococcal Antimicrobial Surveillance Program (WHO GASP): review of new data and evidence to inform international collaborative actions and research efforts. *Sex Health*. 2019 Sep;16(5):412-25.
27. Rob F, Klubalová B, Nyčová E, Hercogová J, Unemo M. Gentamicin 240 mg plus azithromycin 2 g vs. ceftriaxone 500 mg plus azithromycin 2 g for treatment of rectal and pharyngeal gonorrhoea: a randomized controlled trial. *Clin Microbiol Infect*. 2020 Feb;26(2):207-12.
28. Ross JD, Lewis DA. Cephalosporin resistant *Neisseria gonorrhoeae*: time to consider gentamicin? *Sex Transm Infect*. 2012 Feb;88(1):6-8.
29. Golparian D, Fernandes P, Ohnishi M, Jensen JS, Unemo M. 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 high-level antimicrobial resistance: potential treatment option for gonorrhoea? *Antimicrob Agents Chemother*. 2012 May;56(5):2739-42.
30. Still JG, Schranz J, Degenhardt TP, Scott D, Fernandes P, Gutierrez MJ, et al. Pharmacokinetics of solithromycin (CEM-101) after single or multiple oral doses and effects of food on single-dose bioavailability in healthy adult subjects. *Antimicrob Agents Chemother*. 2011 May;55(5):1997-2003.
31. Unemo M, Golparian D, Limnios A, Whiley D, Ohnishi M, Lahra MM, et al. In vitro activity of ertapenem versus 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 Jul;56(7):3603-9.
32. Fifer H, Saunders J, Soni S, Sadiq ST, FitzGerald M. 2018 UK national guideline for the management of infection with *Neisseria gonorrhoeae*. *Int J STD AIDS*. 2020 Jan;31(1):4-15.

**Konflikt interesa:** Nema

**Primljeno:** 01. 02. 2022.

**Prihvaćeno:** 18. 03. 2022.

**Onlajn:** 30. 06. 2022.

