Bakteriell bedingte Geschlechtskrankheiten: Teil 2

Stephan Lautenschlager

Korrespondenz:
PD Dr. med.
Stephan Lautenschlager
Chefarzt Dermatologisches
Ambulatorium Triemli
Herman Greulich-Strasse 70
CH-8004 Zürich

stephan.lautenschlager@triemli.stzh.ch

Ulcus molle

Das Ulcus molle *(Chancroid)* wird durch *Hämophilus ducreyi* – ein gramnegatives, fakultativ anaerobes Bakterium verursacht. Exakte Daten zur Epidemiologie sind weltweit in Folge der erschwerten Erregerkultur nicht erhältlich und möglicherweise wird die Verbreitung unterschätzt. Weitverbreitet ist die Infektion in Afrika, in der Karibik und in Asien, wo sie mehrheitlich sozial tiefer gestellte Gruppen betrifft. Insbesondere Asien weist jedoch in den letzten Jahren eine rückläufige Inzidenz auf. Ausbrüche wurden in den letzten Jahren in den grösseren Städten der USA registriert, wobei das Ulcus molle ungefähr zehnmal seltener vorkommt als die Syphilis [1]. In den meisten Fällen der registrierten Ausbrüche konnten weibliche Prostituierte als Erregerreservoir identifiziert werden. Männer sind viel häufiger betroffen als Frauen. Nach einer Inkubationszeit von 3 bis 7 Tagen bildet sich ano-genital eine kleine Papel mit erythematösem Hof, die sich innerhalb der nächsten 2 bis 3 Tage in eine schmerzhafte Ulzeration umwandelt. Die Wundränder sind häufig aufgeworfen und unterminiert und der Ulkusgrund ist mehrheitlich grau-gelblich belegt. Das Ulkus weist einen charakteristisch weichen Palpationsbefund und bei Berührung eine schnelle Blutungstendenz auf. Die Hälfte der Patienten weist einen isolierten Befund auf, der in der Grösse von 1 mm bis 2 cm variieren kann. Mehrheitlich sind die Ulzera am Präputium, Frenulum oder an der Glans lokalisiert. Selten finden sich Manifestationen urethral, die zu einer purulenten Urethritis führen können. Eine schmerzhafte inguinale Lymphadenitis (Bubo) besteht nach durchschnittlich einer Woche bei der Hälfte der Patienten. Typischerweise ist die darüber liegende Haut erythematös, gelegentlich kommt es zur Spontanruptur. Bei Frauen ist die Ausbildung einer Lymphadenitis seltener zu finden und die Ulzera weisen eine Prädilektionsstelle für die Vulva (Abb. 1), speziell Fourchette, Labia minora und Vestibulum auf. Zervikale, vaginale oder extragenitale Läsionen kommen seltener vor. Das klinische Bild und die Ulkusgrösse können stark variieren [1]. Neben sehr kleinen isolierten Herden können multiple herpetiforme Ulzerationen mit oder ohne Lymphadenopathie, transiente Ulzera mit einer Abheilung innerhalb von 4 bis 6 Tagen mit nachfolgender inguinalen Lymphadenitis, oder follikuläre, sehr grosse, destruierende phagedänische (Ulcus molle gangraenosum) sowie papulöse, exophytisch wachsende Varianten bestehen.

Abbildung 1.
Ulcus molle vulvär.

Diagnostik

Die Diagnostik des Ulcus molle basiert oft auf der klinischen Präsentation, was jedoch nur für eine Minderheit der Patienten adäquat ist [2]. Ebenfalls wird von mehreren Autoren die Beurteilung des Direktpräparates mit Suche nach der typischen kettenförmigen Anordnung des Erregers («Fischzugformation») als insuffizient beurteilt [1, 3]. Die definitive Diagnostik beruht auf der Erregerkultur, die jedoch wegen der speziellen Wachstumsbedingungen spezifische Medien und eine sofortige Überimpfung erfordert. Trotz optimaler Bedingungen können so nur etwa 80% der Erreger isoliert werden. Obwohl erste diagnostische Erfahrungen mit der PCR vielversprechende Resultate gezeigt haben, steht diese Methode für den routinemässigen Einsatz leider noch nicht zur Verfügung. Eine schmerzhafte genitale Ulzeration mit druckdolenter einseitiger Lymphknotenschwellung ist suggestiv für eine Infektion mit *Haemophilus ducreyi*, bei gleichzeitiger suppurativer Lymphadenopathie ist die Diagnose rein klinisch praktisch gesichert. Insbesondere wenn keine Kulturmöglichkeiten zur Verfügung stehen, ist es differentialdiagnostisch wichtig, eine Syphilis mit einer Dunkelfeld-Unter-

suchung und ein Herpes genitalis mittels Kultur auszuschliessen. Gelegentlich kann eine gleichzeitige Syphilis bestehen (Ulcus mixtum).

Therapie

Adäquate Therapieoptionen umfassen Einzeldosen von Azithromycin 1 g per os oder Ceftriaxion 250 mg intramuskulär. Ciprofloxacin 2mal 500 mg per os für 3 Tage oder Erythromycin 3mal 500 mg täglich per os für 7 Tage kann ebenfalls empfohlen werden [21]. Unter einer solchen Therapie sollten die Läsionen innerhalb von 1 bis 2 Wochen abheilen. Eine fluktuierende Lymphadenitis kann allenfalls eine Aspiration oder Inzision notwendig machen. Sexualpartner mit Kontakt innerhalb 60 Tagen vor Symptombeginn sollten untersucht und allenfalls therapiert werden [21]. Neben der erleichterten Übertragung von HIV kann eine Ko-Infektion mit HIV zu einer veränderten klinischen Symptomatik mit grösseren Ulzerationen, extra-genitalen Veränderungen und weniger ausgeprägter Lymphadenopathie führen [4]. Therapieversager sind bei HIV-Infektion unter einer Einmaldosis gehäuft, so dass eine mehrtägige Therapie bevorzugt werden sollte [1].

Lymphogranuloma venereum (LGV)

Der verantwortliche Erreger ist *Chlamydia trachomatis* Serotypen L1–3. Während die übrigen Typen meist nur eine oberflächlich limitierte Infektion der Schleimhaut verursachen, infizieren die Serotypen L1–3 Makrophagen und neigen zur systemischen Infektion. LGV kommt weltweit gehäuft in tropischen und subtropischen Gegenden vor, wo 2% bis 10% der genitalen Ulzera dadurch bedingt sind [5]. In der westlichen Welt wird die Infektion nur sporadisch nach Einschleppung durch Risikopersonen (Militär, Tourismus) beobachtet. Aussagekräftige Prävalenzdaten stehen infolge der schwierigen Labordiagnostik und den häufig falsch interpretierten klinischen Bildern nur limitiert zur Verfügung. Der Krankheitsverlauf kann in drei Stadien eingeteilt werden. Nach einer Inkubationszeit von durchschnittlich 10 bis 14 Tage (gelegentlich bis sechs Wochen) entwickelt sich eine kleine schmerzlose Papel, aus der sich innerhalb von Tagen ein oberflächliches Ulkus entwickelt [6]. Infolge der schnellen Abheilung innerhalb von Tagen wird die Läsion nur von einer Minderheit der Patienten registriert [7]. Gleichzeitig kann mukopurulenter Ausfluss urethral bei den Männern oder zervikal bei Frauen bestehen. Zwei bis vier Wochen nach der primären Läsion entwickelt sich das zweite Stadium mit Schwellung der regionären Lymphknoten aus. Sitzt die Primärläsion genital, so kommt es zur meist nur einseitigen inguinalen, schmerzhaften Lymphknotenschwellung mit darüber liegendem Erythem. Selten kommt es zur Einschmelzung des Lymphknotens und Austritt eines weisslichgrauen, rahmigen Eiters. Befindet sich die primäre Läsion rektal oder vaginal, werden die perirektalen und/oder die paraaortalen Lymphknoten betroffen. Eine Einschmelzung mit Spontanruptur besteht etwa in einem Drittel der Patienten. Bei 30% der Patienten besteht eine Lymphknotenschwellung sowohl inguinal als auch femoral, was zu einer charakteristischen Furchenbildung durch das Ligamentum inguinale führt («groove sign») (Abb. 2). Das Stadium der Lymphknotenschwellung kann mit Allgemeinsymptomen einhergehen, was sich in Form von Fieber, Abgeschlagenheit, Kopfschmerzen, Erbrechen sowie Gliederschmerzen äussert. Selten kann es zur Meningitis, Hepatosplenomegalie oder Perikarditis kommen. Unbehandelt führen die chronischen Ulzerationen mit Strikturen und Fibrosen zur Obstruktion lymphatischer Gefässe, was nach Jahren zu einer Elephantiasis führen kann (Abb. 3). Elephantiasis des weiblichen Genitales wird Esthiomène genannt und ist gekennzeichnet durch fibrotische Verdickung der Labien. Bei ano-rektaler Eintrittspforte kommt es durch perianale Abszesse, Fistelbildungen und Strikturen zur Stenosierung des Rektums mit Defäkationsstörungen. Während die zweite Phase der Erkrankung häufiger bei Männern inguinal auftritt, kann das dritte Stadium häu-

Abbildung 2.
Lymphogranuloma venereum mit charakteristischer Furchenbildung (2. Stadium).

Abbildung 3.
Genitale Elephantiasis bei Lymphogranuloma venereum (3. Stadium).

figer bei Frauen oder homosexuellen Patienten nach rezeptivem Analverkehr rektal gefunden werden. Ebenfalls im dritten Stadium findet sich eine Beeinträchtigung des Allgemeinzustandes.

Diagnostik

Mittels Kultur können lediglich 30% der Erreger isoliert werden, weshalb die Diagnostik bei kompatiblem klinischem Befund mit dem Nachweis von Anti-Chlamydien-Antikörper (Titer ≥1:64) in der Komplement-Bindungsreaktion erfolgt. Antikörper-Titer bei Chlamydienurethritis, -zervizitis oder -konjunktivitis sind selten höher als 1:16 [8]. Der Stellenwert anderer serologischer Nachweismethoden ist noch unklar (Immunfluoreszenztests, Immunperoxidaseassays) [21]. Nur mit dem kommerziell noch nicht erhältlichen Mikroimmunfluoreszenztest ist ein spezifischer Antikörpernachweis gegen L1–3 möglich, jedoch ist zu bedenken, dass mit den aktuell kommerziell verfügbaren Verfahren immer auch Antikörper der anderen Serotypen miterfasst werden. Der DNS-Nachweis der *C.-trachomatis*-Serotypen L1–3 mittels PCR ist prinzipiell möglich, allerdings ist mit falsch positiven und falsch negativen Ergebnissen zu rechnen, da diese Testverfahren noch nicht für die Diagnose dieses Krankheitsbilds evaluiert sind. Die Serologie ist üblicherweise innerhalb von zwei Wochen nach Beginn der Symptomatik positiv, der Antikörpertiter korreliert jedoch nicht mit der Krankheitsaktivität und kann nach der Therapie persistierend erhöht bleiben.

Therapie

Die bevorzugte Therapie des LGV besteht in der oralen Verabreichung von Doxycyclin 2mal 100 mg täglich für drei Wochen. Alternativ kann mit Erythromycin (4mal 500 mg täglich für drei Wochen) oder allenfalls Azithromycin (1mal 1 g pro Woche für drei Wochen) therapiert werden [21]. Für Azithromycin, das bekanntermassen eine hervorragende Wirkung gegen Chlamydien besitzt, liegen bei der LGV jedoch noch keine ausreichende Daten vor. Fluktuierende Lymphknoten können eine Aspiration oder Inzision zu Prophylaxe von Ulzerationen notwendig machen. Ausgedehnte Gewebezerstörungen machen häufig eine spätere chirurgische Korrektur notwendig. Sexualpartner mit Kontakt innerhalb eines Monats vor Symptombeginn sollten mittels urethralen oder zervikalen Abstrichs untersucht und allenfalls therapiert werden. HIV-infizierte Patienten können identisch therapiert werden, wobei allenfalls bei verzögerter Abheilung die Therapiedauer verlängert werden sollte.

Abbildung 4.
Ausgedehnte ulzerogranulomatöse Donovanose.

Granuloma inguinale (Donovanose)

Das Granuloma inguinale wird durch eine Infektion mit *Calymmatobacterium granulomatis* verursacht, einem Erreger, der einige Gemeinsamkeiten mit Klebsiellen aufweist. Diese chronisch ulzerierende Geschlechtskrankheit ist in den Industrienationen nur noch selten anzutreffen, besteht jedoch endemisch in tropischen Gegenden und Entwicklungsländern wie Indien, Papua-Neuguinea, Südafrika und Zentral-Australien. Nach einer Inkubationszeit von einer bis mehreren Wochen treten an der Inokulationsstelle wenig schmerzhafte Papeln oder subkutane Knoten auf, die sich nach unterschiedlich langer Zeit in granulomatöse, fötide Läsionen mit unterschiedlichem klinischem Aspekt umwandeln [9]. Das klinische Spektrum beinhaltet leicht blutende Ulzera, hypertrophe oder verruköse Plaques sowie sklerotische, narbenartige Herde. Die Veränderungen weisen eine langsame zentripetale Wachstumstendenz auf und können vereinzelt monströse Ausmasse annehmen (Abb. 4). Am häufigsten findet sich die ulzero-granulomatöse Form. Eine eigentliche inguinale Lymphadenopathie kommt nicht vor, obwohl in etwa 20% eine inguinale Schwellung und Ulzeration gefunden werden kann, die jedoch von der Subkutis ausgeht (Pseudo-Bubo). Unbehandelt führt die Infektion zu progressiv verlaufender Destruktion mit ausgeprägten Fibrosierungen, Narbenbildungen und Lymphödem. Entwicklungen zu einem Spinaliom wurden berichtet [5]. Nur selten bestehen systemische Infektzeichen, die dann auf eine hämatogene Dissemination des Erregers mit ernstem Krankheitsverlauf hinweisen. Autoinokulationen können zum Bild der «kissing ulcers» oder zu extragenitalen, meist oralen, Läsionen führen.

Diagnostik

Das heterogene klinische Bild erschwert die klinische Diagnostik. Da die Isolation von *Calymmatobacterium granulomatis* ausgesprochen schwierig ist, basiert die Diagnostik

auf dem Direktnachweis der charakteristischen intrazytoplasmatisch gelegenen Donovan-Körperchen, die bipolar färbenden kokkoiden Strukturen in Makrophagen entsprechen («Sicherheitsnadeln») [10]. Hierfür eignet sich eine Giemsa-Färbung eines Quetschpräparates von kürettiertem Gewebe. Die Präparation sollte sofort erfolgen, da ein Austrocknen die Sensitivität der Diagnostik deutlich einschränkt [11]. Bei sehr frühen und alten Läsionen kann die Untersuchung falsch negativ ausfallen, weshalb bei dringendem Verdacht eine Biopsie indiziert ist.

Therapie

Die Standardtherapie besteht in der Gabe von Doxycyclin (2mal 100 mg täglich) oder Trimethoprim-Sulfamethoxazol (2mal 800 mg/160 mg täglich) für mindestens drei Wochen. Alternativ kann mit Ciprofloxacin, Erythromycin oder Azithromycin therapiert werden. Die Behandlungsdauer richtet sich nach dem klinischen Verlauf, prinzipiell ist die Therapie bis zur vollständigen Abheilung ratsam. Ein gleichzeitiges Débridement kann notwendig werden. Ein Wiederaufflackern der Infektion ist bis 6 bis 18 Monate nach vermeintlich erfolgreicher Therapie möglich. Sexualpartner mit Kontakt innerhalb zwei Monaten vor Symptombeginn sollten untersucht und allenfalls therapiert werden. Der Stellenwert einer Therapie bei fehlenden klinischen Hinweisen für eine Infektion ist jedoch nicht untersucht [21].

Abbildung 5.
Disseminierte Gonokokkeninfektion mit erythematösen Papeln und Pusteln am Unterschenkel.

Disseminierte Gonokokken-Infektion

Aktuelle Daten aus Westeuropa dokumentieren eine beachtliche Zunahme der Gonorrhoe in den letzten Jahren [22], wobei die Rate der asymptomatisch Infizierten höher ist als bisher angenommen wurde [12]. *Neisseria gonorrhoeae* führt meist zur oberflächlichen Infektion der Schleimhaut der Urethra, was die klassischen Symptome Fluor und Dysurie zur Folge hat. Der Mensch ist der einzige Wirt und die Übertragung erfolgt ausschliesslich durch direkten Schleimhautkontakt, meist beim Geschlechtsverkehr, beim Oralsex oder beim Geburtsvorgang. Die Inkubationszeit beträgt 1 bis 6 (bis 14) Tage. Nach einmaligem Kontakt mit einer infizierten Frau erkrankt etwa ein Drittel der Männer, während umgekehrt Frauen mehr als doppelt so häufig erkranken [13]. Die Diagnostik beinhaltet einerseits das Direktpräparat, das beim Mann mittels Abstrich aus der Urethra und bei der Frau zusätzlich von der Zervix hergestellt wird. Der Nachweis von intraleukozytär gelegenen gramnegativen Diplokokken erlaubt die sofortige Diagnose und Therapie. Bei entsprechender Anamnese sind zusätzlich Abstriche aus dem Pharynx und von der Analgegend notwendig. Die bakteriologische Kultur erlaubt zusätzlich eine Resistenzprüfung. Der DNS-Nachweis mit der PCR oder Ligase-Kettenreaktion weist eine Sensitivität von 92% respektive 95% auf [13]. Differentialdiagnostisch ist die Abgrenzung gegenüber einer Infektion mit *Chlamydia trachomatis* am wichtigsten [14]. Zusätzlich gibt es jedoch eine Vielzahl an Erregern, die eine Urethritis verursachen können, wie z.B. *Mycoplasma genitalium, Ureaplasma urealyticum,* diverse weitere Bakterien (z.B. *Haemophilus species*), *Trichomonas vaginalis, Candida species* und Viren wie z.B. Adenoviren oder *Herpes simplex* [15, 16].

Gelegentlich können Gonokokken primär die Haut betreffen und sich als Follikulitis oder Ulkus präsentieren; die Infektion kann genital aufsteigen oder es kann zur hämatogenen Aussaat kommen [5]. Die disseminierte Gonokokken-Infektion tritt in bis 3% der Patienten zwei bis drei Wochen nach der Primärinfektion auf und ist meist gekennzeichnet durch das Dermatitis-Arthritis-Syndrom mit Fieber, Schüttelfrost, Hautmanifestationen und Gelenksbeteiligung. Frauen sind häufiger betroffen, da sie vermehrt eine asymptomatische Gonorrhoe aufweisen und eine Dissemination mit Menstruation, Schwangerschaft und Intrauterinpessar assoziiert ist [17]. Da in über 80% die Gonokokken-Pharyngitis, die insbesondere Frauen und homosexuelle Männer betrifft, asymptomatisch verläuft, besteht ebenfalls eine grössere Gefahr der Dissemination [18].

Neben der Arthritis, die meist Handgelenk und Knie betrifft, bestehen charakteristische Hautbefunde. Initial kommt es zu stecknadelkopfgrossen erythematösen Maculae, die sich in Pusteln mit erythematösem Hof, schmerzhaften nekrotischen Papeln oder hämorrhagischen Bullae umwandeln [19]. Mehrheitlich sind weniger als 30 Einzelherde vorhanden, die typischerweise an den distalen Extremitäten lokalisiert sind (Abb. 5). Petechien können an Fingern und Füssen gefunden werden. Nur selten besteht eine Mitbeteiligung von Leber, Knochen, Herz oder Meningen. Die Diagnostik basiert auf dem charakteristischen klinischen Bild und sollte durch den Erregernachweis am Ort aller möglichen Primärinfektionen (Urethra, Zervix, Pharynx, Rektum) bestätigt werden. Weniger geeignet ist der Nachweis aus Hautläsionen, Gelenkpunktaten und Blutkulturen mit Trefferraten von 5–30% [17].

Therapie

Therapiestudien sind bislang keine durchgeführt worden, jedoch sind auch keine Therapieversager unter einer mehrtägigen, resistenzgerechten parenteralen Behandlung bekannt [21]. Empfohlen wird Ceftriaxon 1mal 1 g i.v. oder i.m. bis 1 bis 2 Tage nach Eintritt der Besserung – gefolgt von einer peroralen Therapie mit Ciprofloxacin (2mal 500 mg täglich) oder Cefixim (2mal 400 mg täglich [21]. Bei importierten Erregern aus Asien und dem pazifischen Raum muss die Resistenzentwicklung auf Ciprofloxacin beachtet werden [20]. Die Behandlung der unkomplizierten Gonorrhoe kann mit einer Einmaldosis von 125 mg Ceftriaxon i.m., 400 mg Cefixim per os oder 500 mg Ciprofloxacin per os erfolgen. Eine gleichzeitige Mitbehandlung von Chlamydien mit einem zweiten Antibiotikum basiert nicht auf Studienresultaten und sollte nur in Regionen mit hoher Chlamydien-Prävalenz oder bei limitierten diagnostischen Mitteln in Erwägung gezogen werden.

Quintessenz

- Infolge des häufig nicht diskriminierenden klinischen Bildes muss bei genitalen Ulzera eine Erregerabklärung vorgenommen werden.
- Während bei der Syphilis Penicillin bei fehlenden Resistenzen immer noch das Mittel der Wahl darstellt, muss die Resistenzlage insbesondere bei Gonokokken beachtet werden.

Literatur

1 Lautenschlager S, Eichmann AR. Chancroid. In: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI et al., eds. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. New York: Mc Graw-Hill Professional, 2003.
2 DiCarlo RP, Martin DH. The clinical diagnosis of genital ulcer disease in men. Clin Infect Dis 1997;25:292–8.
3 Lewis DA. Chancroid: clinical manifestations, diagnosis, and management. Sex Transm Infect 2003;79: 68–71.
4 Abeck D, Ballard RC. Chancroid. Curr Probl Dermatol 1996;24:90–6.
5 Brown TJ, Yen-Moore A, Tyring SK. An overview of sexually transmitted diseases. Part I. J Am Acad Dermatol 1999;41:511–32.
6 Mabey D, Peeling RW. Lymphogranuloma venereum. Sex Transm Infect 2002;78:90–2.
7 Scieux C, Barnes R, Bianchi A, Casin I, Morel P, Perol Y. Lymphogranuloma venereum: 27 cases in Paris. J Infect Dis 1989;160:662–8.
8 Van Dyck E, Piot P. Laboratory techniques in the investigation of chancroid, lymphogranuloma venereum and donovanosis. Genitourin Med 1992;68:130–3.
9 Hart G. Donovanosis. Clin Infect Dis 1997;25:24–30.
10 Hacker P, Fisher BK, Dekoven J, Shier RM. Granuloma inguinale: three cases diagnosed in Toronto, Canada. Int J Dermatol 1992;31: 696–9.
11 Richens J. The diagnosis and treatment of donovanosis (granuloma inguinale). Genitourin Med 1991; 67:441–52.
12 Turner CF, Rogers SM, Miller HG, Miller WC, Gribble JN, Chromy JR, et al. Untreated gonococcal and chlamydial infection in a probability sample of adults. JAMA 2002;287:726–33.
13 Hadlich SF, Kohl PK. Gonorrhö. In: Plettenberg A, Meigel W, editors. Dermatologische Infektiologie. Berlin: Blackwell Verlag, 2003:355–61.
14 Eichmann AR, Lautenschlager S. Other Venereal Diseases. In: Freedberg IM, Eisen AZ, Wolff K, Austen KF, Goldsmith LA, Katz SI et al., eds. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. New York: Mc Graw-Hill Professional, 2003.
15 Schwartz MA, Hooton TM. Etiology of nongonococcal nonchlamydial urethritis. Dermatol Clin 1998;16: 727–33.
16 Lautenschlager S, Eichmann A. Urethritis: an underestimated clinical variant of genital herpes in men? J Am Acad Dermatol 2002;46:307–8.
17 Guinto-Ocampo H, Friedland LR. Disseminated gonococcal infection in three adolescents. Pediatr Emerg Care 2001;17:441–3.
18 Lafferty WE, Hughes JP, Handsfield HH. Sexually transmitted diseases in men who have sex with men. Acquisition of gonorrhea and nongonococcal urethritis by fellatio and implications for STD/HIV prevention. Sex Transm Dis 1997;24: 272–8.
19 O'Brien JP, Goldenberg DL, Rice PA. Disseminated gonococcal infection: a prospective analysis of 49 patients and a review of pathophysiology and immune mechanisms. Medicine (Baltimore) 1983;62:395–406.
20 Ye S, Su X, Wang Q, Yin Y, Dai X, Sun H. Surveillance of antibiotic resistance of *Neisseria gonorrhoeae* isolates in China, 1993-1998. Sex Transm Dis 2002;29:242–5.
21 Sexually transmitted diseases treatment guidelines 2002. Centers for Disease Control and Prevention. MMWR Recomm Rep 2002;51(RR-6):1–78.
22 Nicoll A, Hamers FF. Are trends in HIV, gonorrhoea, and syphilis worsening in western Europe? BMJ 2002;324:1324–7.