

Aus der Klinik für Tropenmedizin des Klinikum Würzburg Mitte gGmbH
Akademisches Lehrkrankenhaus der Universität Würzburg
Direktor: Professor Dr. med. August Stich

Prävalenz und Epidemiologie von Infektionen mit *Neisseria gonorrhoeae* und deren Resistenzlage gegenüber Cephalosporinen der dritten Generation bei tansanischen Patientinnen und Patienten mit bestehender HIV-Infektion eines Referenzkrankenhauses im Nordwesten Tansanias

Inauguraldissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der
Medizinischen Fakultät
der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Sally Deutschmann

aus Berlin

Würzburg, 22.03.2023



Referentenblatt

Referent: Prof. Dr. med. August Stich
Korreferent: Prof. Dr. rer. nat. Klaus Brehm
Dekan: Prof. Dr. Matthias Frosch

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Einleitung	1
1.2	Erreger	1
1.3	Epidemiologie	2
1.4	Infektionsweg	2
1.5	Klinik	3
1.6	Ansteckungsfähigkeit	4
1.7	Diagnostik	4
1.8	Resistenzentwicklung	5
1.8.1	Globale Problematik	5
1.8.2	Geschichte der Resistenzentwicklung von NG	6
1.8.3	Risikopopulationen für antibiotikaresistente Gonorrhoe	7
1.8.4	Mechanismen und Faktoren der Resistenzentstehung	7
1.8.5	Ausprägungen von Antibiotikaresistenzen	10
1.8.6	Resistenzlage in Afrika	11
1.9	Therapie	13
1.10	Gesellschaftliche Aspekte	15
1.11	Risikofaktoren	17
1.12	Fragestellung und Zielsetzung	18
1.12.1	Fragestellung	18
1.12.2	Zielsetzung	18
2	Methoden	19
2.1	Studiendesign und Settings	19
2.2	Ermittlung des Stichprobenumfanges	21
2.3	Ein- und Ausschlusskriterien	21
2.4	Ethische Aspekte	22
2.5	Urinproben	23
2.6	Urinstreifentest	24
2.7	DNA-Isolierung	24
2.8	Nachweis von Gonokokken-DNA via PCR	24
2.9	Nachweis einer möglichen Cephalosporin-Resistenz	26
2.10	Sequenzierung des PCR-Amplifikats	27
2.11	Parameter	27
2.12	Statistische Analysen	27
2.12.1	Deskriptive Statistik	28
2.12.2	Schließende Statistik	28

3	Ergebnisse	31
3.1	Stichprobe - soziodemographische Variablen	31
3.2	Untersuchungsergebnisse	33
3.2.1	Modellprüfung für das Kriterium PCR-Status anhand von so- ziodemographischen und Lifestyle-Parametern	33
3.2.2	Receiver Operating Characteristic	35
3.3	Prävalenz von Cephalosporin-Resistenzen	40
4	Diskussion	41
4.1	Interpretation der Ergebnisse und Einordnung der Ergebnisse in den Stand der Forschung	42
4.1.1	Bezüglich der Prävalenz von NG	42
4.1.2	Bezüglich der Risikofaktoren	43
4.1.3	Bezüglich der Resistenzlage	44
4.1.4	Bezüglich des Urinstreifentests	44
4.2	Ausblick	45
5	Zusammenfassung	46
	Literaturverzeichnis	47
	Appendix	
A.1	Abkürzungsverzeichnis	
A.2	Abbildungsverzeichnis	
A.3	Tabellenverzeichnis	
A.4	Ethical clearance form	
A.5	Informationsblatt für weibliche Teilnehmende und Einverständniser- klärung (Swahili Version)	
A.6	Informationsblatt für weibliche Teilnehmende und Einverständniser- klärung (englische Version)	
A.7	Informationsblatt für männliche Teilnehmende und Einverständniser- erklärung (Swahili Version)	
A.8	Informationsblatt für weibliche Teilnehmende und Einverständniser- klärung (Swahili Version)	
A.9	Fragebogen (Swahili Version)	
A.10	Fragebogen (englische Version)	
A.11	Danksagung	
A.12	Kongressteilnahme	

1 Einleitung

1.1 Einleitung

Die vorgelegte Dissertation untersucht die Prävalenz von *Neisseria gonorrhoeae* (NG) in einem Risikokollektiv in Tansania mittels molekularbiologischer Methoden. Diese erlaubten weiterhin eine Untersuchung auf das Vorkommen von Resistenzen gegen die als Erstlinientherapie empfohlenen Cephalosporine der 3. Generation. Aufgrund begrenzter Ressourcen mangelt es in den meisten afrikanischen Ländern, darunter auch Tansania, an Mitteln zur Diagnostik und Surveillance von NG und von antimikrobiellen Resistenzen (AMR). Diese sind jedoch dringend notwendig, um die PatientInnen entsprechend dem neuesten epidemiologischen Wissenstand bestmöglich im Sinne eines symptomorientierten Ansatzes zu versorgen. Die Thematik ergab sich aus einer Diskussion über Fragestellungen von klinischer Relevanz mit den Abteilungen für Mikrobiologie an der Catholic University of Health and Allied Sciences in Mwanza / Tansania und der Mikrobiologie der Universität Göttingen sowie der Klinik für Tropenmedizin des Klinikum Würzburg Mitte gGmbH, Missioklinik.

1.2 Erreger

Das Bakterium der Spezies NG ist der Erreger der sexuell übertragbaren Infektionskrankheit (engl.: Sexually Transmitted Infection) (STI) Gonorrhoe. Es sind gram-negative, nicht bewegliche, paarig aneinandergelagerte Kokken. Man bezeichnet sie auch als Gonokokken. Ihr Durchmesser beträgt 0.6 - 0.8 μm und sie wachsen unter strikt aeroben Bedingungen. Über oberflächliche Adhäsine, wie das Pilus- und das Opaqueprotein, binden sie an die Wirtszelle. Als Membranbestandteile schädigen Lipooligosaccharid und Peptidoglykan die Epithelzellen des Wirtes (Robert Koch Institut (2013)).

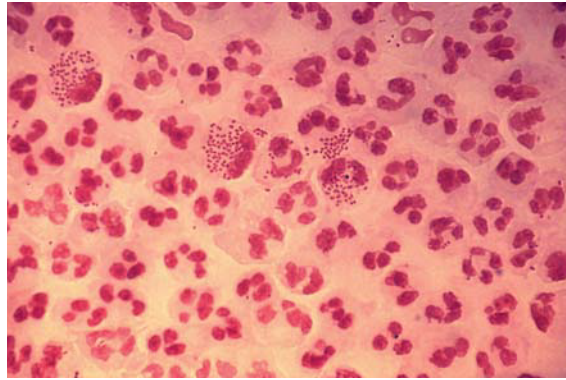


Abbildung 1.1: Gram-gefärbte *Neisseria gonorrhoeae* aus einem Harnröhrenabstrich (Millar (1979)).

1.3 Epidemiologie

Im Jahre 2012 berichtete die Weltgesundheitsorganisation (engl.: World Health Organization) (WHO) von geschätzten 357 Millionen neuen Fällen von heilbaren STIs bei 15 - 49-Jährigen. Zu den heilbaren STIs gehören Gonorrhoe, Chlamydiosen, Syphilis und Trichomoniasis. Jedes Jahr gehen weltweit 78 Millionen der Fälle heilbarer STIs auf die Gonorrhoe zurück. Sie ist die zweithäufigste heilbare STI und geht neben gesteigerter Morbidität auch mit hohen ökonomischen Kosten einher. Weltweit lagen die Inzidenzraten bei 19/1000 für Frauen und 24/1000 für Männer. Die globalen Prävalenzen werden für Frauen mit 0,8% und für Männer mit 0,6% angegeben. In den WHO-Regionen Westpazifik und Afrika fanden sich die höchsten Prävalenzraten. Ko-Infektionen mit Chlamydien bestanden in 10 - 40% der Fälle von Gonorrhoe (World Health Organization and Reproductive Health and Research (2016)). In einem 2018 veröffentlichten Review wird die Prävalenz von Infektionen mit NG bei Frauen aus Subsahara-Afrika mit 2,2 - 7,6% angegeben (Dubbink et al. (2018)). Bei Frauen in Ostafrika belief sich, je nach Alters- und Risikogruppe, die Prävalenz von NG auf 1,7 - 8,2% (Torrone et al. (2018)). Der Mensch dient dem Erreger als einziges Reservoir. Ein häufig asymptomatischer Verlauf gilt als wichtiger relevanter Faktor für die Verbreitung des Erregers. Ein häufigeres Auftreten bei Männern, die Sex mit Männern haben (MSM) ist wahrscheinlich (Robert Koch Institut (2013)).

1.4 Infektionsweg

Über unmittelbaren Kontakt von Schleimhäuten, z.B. beim Geschlechtsverkehr oder unter der Geburt, kommt es zur Infektion mit NG. Bevorzugte Gewebe sind die Epithelien der Urethra, der Cervix uteri, des Rektums und der Konjunktiven. Über Leukotaxis werden Granulozyten angezogen, die die Gonokokken phagozytieren und an die Oberfläche der Schleimhaut transportieren. Es kommt zur Eitersekretion als klinisches Korrelat (Robert Koch Institut (2013)).

1.5 Klinik

Die Infektion präsentiert sich durch unterschiedlichste Symptome, die aus der infizierten Schleimhaut resultieren. Es kann zu lokalen Komplikationen sowie zu einem Aufsteigen der Infektion in den Urogenitaltrakt kommen. Häufig verläuft die Gonorrhoe asymptomatisch.

Bei der Urethritis durch Gonokokken kommt es beim Mann typischerweise zu starkem Ausfluss aus der Urethra. Begleitet wird dieser von dysurischen Beschwerden. In 10% der Fälle bleibt die Symptomatik aus. Kommt es zu einer Aszension der Erreger im Urogenitalsystem, kann es zu Prostatitis, Vesikulitis, Funikulitis und Epididymitis kommen.

Die Gonorrhoe der Frau tritt am häufigsten im Bereich der Cervix uteri und des Canalis cervicalis auf. Das Leitsymptom ist der Fluor vaginalis. Gleichzeitig kann es zu Urethritis mit Dysurie sowie Menorrhagie und Zwischenblutungen bei Beteiligung des Endometriums kommen. In über der Hälfte der Fälle fehlen Symptome. Eine Aszension der Infektion bei der Frau kann das Endometrium, die Salpinx sowie das Pelveoperitoneum betreffen. Ist das gesamte kleine Becken infiziert, spricht man von einer Pelvic Inflammatory Disease (deutsch: Beckenentzündung) (PID).

Menstruation, Abort oder Entbindung erleichtern die Entstehung der PID. Andauernde Folgen können Infertilität, extrauterine Schwangerschaften und chronischer Unterleibsschmerz durch Adhäsionen sein.

Bei der schwangeren Frau kann eine Infektion mit NG zu Frühgeburt und septischem Abort führen. Außerdem kann sich das Neugeborene infizieren. Dies kann zu einer oropharyngealen Infektion oder einer akuten eitrigen Konjunktivitis mit Gefahr der Erblindung führen. Diese Art der Infektion mit Gonokokken wird als Ophthalmoblennorrhoea neonatorum bezeichnet.

Die rektale Gonorrhö findet sich bei der Hälfte der urogenitalen Infektionen mit NG der Frau und ist hier zumeist asymptomatisch. Sie ist häufig die primäre Infektionalokalisation bei MSM. Klinisch können unter anderem Pruritus im Analsbereich oder eine Proktitis auftreten. Die pharyngeale Form der Gonorrhö tritt nur in 5% der Fälle allein auf. In Kombination mit der urogenitalen Infektion kommt sie in bis zu einem Viertel der Fälle vor. Eine Übertragung findet durch orogenitalen Kontakt statt.

Über einen möglichen Eintritt in den Blutkreislauf kann es zu einer disseminierten Gonokokkeninfektion kommen. Diese tritt bei 0,5 - 3% der lokalen Infektionen auf. Sie betrifft vor allem Frauen und besteht aus der Trias von Fieberschüben, akuter Polyarthritiden und akralen vaskulitischen Hauterscheinungen. Einerseits kann es sich um eine Sexuell erworbene reaktive Arthritis (engl.: Sexually Acquired Reactive Arthritis) (SARA) handeln, andererseits kann es zu einer direkten Besiedlung des Gelenks mit Gonokokken kommen. Der Nachweis eines systemischen Verlaufs der Infektion ist nicht einfach, da es sich um eine schubförmige Bakteriämie handelt (Robert Koch Institut (2013)).

1.6 Ansteckungsfähigkeit

Die Inkubationszeit der Gonorrhoe beträgt 1 bis 14 Tage.

Eine ausgeheilte Gonokokkeninfektion hinterlässt keine Immunität, sodass eine Reinfektion immer wieder möglich ist. Eine Ansteckungsfähigkeit besteht während der Infektion. Von einer vollständigen Eliminierung des Erregers kann 24 Stunden nach Einnahme eines wirksamen Antibiotikums ausgegangen werden (Robert Koch Institut (2013)).

1.7 Diagnostik

Die Diagnostik der Gonorrhoe kann auf verschiedenen Wegen erfolgen. Die Erreger können im mikroskopischen Präparat, in der Kultur oder mithilfe von Nukleinsäure-Amplifikationstechniken (NAT) nachgewiesen werden. Als Proben kommen Abstriche der Urethra sowie des Analbereiches, der Endozervix und des Rachenraumes infrage. Außerdem kann Erststrahlurin für NATs genutzt werden. Dieser ist aufgrund einer geringen Sensitivität für NATs bei Frauen eher ungeeignet.

Aktuell sind keine serologischen Verfahren zur Akutdiagnostik vorhanden.

In der Gramfärbung stellen sich die Erreger Gram-negativ dar und es zeigen sich in Leukozyten liegende Diplokokken typischer Morphologie. Die Sensitivität der Gram-Färbung liegt bei der symptomatischen Urethritis des Mannes bei 95% bei einer Spezifität von 100%. Bei asymptomatischen, rektalen, pharyngealen und endozervikalen Infektionen liegt die Sensitivität der Gram-Färbung bei 40 - 70% (Robert Koch Institut (2013)).

Vor allem für Männer mit urethralem Ausfluss in finanz- und ressourcenschwachen Settings ist die Gram-Färbung eine gute Form der Diagnostik.

Laut der WHO liegt die Sensitivität der NATs bei über 90% und ist damit höher als in der Kultur (>85%). Die geringere Spezifität (98,1 - 99,7%) einiger NATs kann zu niedrigen positiven Vorhersagewerten führen. Diese sind auf Kreuzreaktionen mit anderen Arten von Neisserien zurückzuführen.

Ein Nachteil der derzeit verfügbaren kommerziellen NATs ist, dass sie keine Informationen über die antimikrobielle Empfindlichkeit des Erregers liefern können. Folglich sollten Kulturen, die als Goldstandard in der Resistenztestung gelten, parallel zu den NATs durchgeführt werden. In Hinblick auf die Überwachung der Resistenzlage sollten Proben aller wahrscheinlichen Gonokokken-Infektionen für die Resistenztestung gesammelt werden. Eine Berücksichtigung der lokalen verfügbaren Ressourcen ist hierbei natürlich unabdingbar. Kulturen sind spezifisch und preiswert. Sie besitzen eine Sensitivität von 85 - 95% für urethrale und endozervikale Infektionen mit NG. Eine gut durchgeführte Probenentnahme wird hierbei vorausgesetzt (World Health Organization (2016)).

Laut WHO muss, um der Definition eines Therapieversagens zu entsprechen, der oder die PatientIn eine entsprechende Behandlung mit einem empfohlenen Cephalosporin erhalten haben, keinen sexuellen Kontakt zwischen Beendigung der Therapie und des Follow-ups gehabt haben und einer der folgenden Tests positiv für NG sein. Dazu zählen ein Nachweis intrazellulärer gram-negativer Kokken im Mikroskop (die Probe wurde mindestens 72 Stunden nach Abschluss der Therapie entnommen) oder

ein Nachweis von NG in der Kultur (die Probe wurde mindestens 72 Stunden nach Abschluss der Therapie entnommen) oder ein positives Ergebnis in einer NAT (die Probe wurde zwei bis drei Wochen nach Abschluss der Therapie entnommen)(World Health Organization (2012b)).

In Ländern mit geringem und mittlerem Einkommen wird ein symptomorientierter Ansatz, ohne Labortests, verfolgt. Dieser ist unkompliziert und stellt eine schnelle Therapie sicher. Teure diagnostische Tests können so verhindert werden. Bei urethralem Ausfluss ist dieser Ansatz präzise und kosteneffizient.

Präsentieren sich andere Symptome, eignet sich diese Herangehensweise weniger. Ein Beispiel ist der vaginale Ausfluss. Dieses unspezifische Symptom ist sehr ungeeignet, um STIs vorherzusagen und kann zu falsch-positiven Ergebnissen führen, die mit überflüssigen medizinischen Behandlungsmaßnahmen sowie sozialen Folgen für die Patientin einhergehen.

Das größte Defizit des symptomorientierten Ansatzes ist sein Unvermögen die asymptomatischen Fälle aufzudecken. Diese machen jedoch den größten Anteil an Infektionen bei Frauen aus (World Health Organization (2013)).

1.8 Resistenzentwicklung

1.8.1 Globale Problematik

In letzter Zeit gibt es weltweit eine Entwicklung von AMR gegenüber Cephalosporinen der dritten Generation (Ceftriaxon, Cefixim). Diese sind seit Herausgabe der neuen Leitlinien der WHO im Jahre 2016 als Erstlinientherapeutika empfohlen (Robert Koch Institut (2013)).

Der WHO Weltgesundheitsstag im Jahre 2011 betonte die globale Bedrohung der antimikrobiellen Resistenzen. Margaret Chan, Generaldirektorin der WHO, erklärte zu diesem Anlass: Das Auftreten und die Verbreitung von arzneimittelresistenten Erregern ist angestiegen. Die Trends sind klar und beunruhigend. Kein Handeln heute bedeutet keine Heilung morgen. In einer Zeit voller Katastrophen können wir nicht zulassen, dass der Verlust essentieller Medikamente - lebenswichtige Heilmittel für Millionen von Menschen - zur nächsten globalen Krise wird (World Health Organization (2012b)).

Weltweit sterben jedes Jahr schätzungsweise 700.000 Menschen an den Folgen von AMR. Sollten keine adäquaten Maßnahmen ergriffen werden, um das Problem effektiv einzudämmen, werden im Jahre 2050 voraussichtlich etwa 10 Millionen Menschen pro Jahr daran versterben und Kosten in Höhe von 100 Billionen US Dollar pro Jahr verursacht werden (et al. (2017)).

Im Kontext limitierter Therapieoptionen birgt die Gonorrhoe das Risiko unheilbar zu werden. Vor allem Regionen mit hoher Krankheitslast sehen sich dieser gesundheitlichen Bedrohung ausgesetzt. Der Verlust wirksamer Medikamente wird zu einem signifikanten Anstieg von Morbidität und Mortalität führen. AMR führt zu längerer Krankheits- und Behandlungsdauer. Oft gehen diese mit längeren Krankenhausaufenthalten einher. Steigende Ausgaben im Gesundheitssystem und die finanzielle Last für Familien und Gesellschaften sind weitere Auswirkungen dieses globalen Phäno-

mens.

Um die Problematik anzugehen, ist eine verstärkte Überwachung der Resistenzlage, insbesondere in Ländern mit hoher Krankheitslast von Gonorrhoe, anderen STIs und HIV, unersetzlich.

Das Ausmaß des Problems könnte sogar unterschätzt sein. Die meisten Daten kommen aus Ländern mit gut entwickeltem Gesundheitswesen. In ressourcenschwachen Ländern, in denen vermutlich eine hohe Krankheitslast vorliegt, werden keine dieser Testungen durchgeführt. Die Überwachung von Fällen von Therapieversagern gelingt in diesen Ländern zumeist unzureichend. Große Sorge besteht weltweit um die Wirksamkeit der Cephalosporine der dritten Generation als wirksame Antibiotikaklasse in der Therapie der Gonorrhoe (World Health Organization (2012b)).

Bereits im Jahre 2012 berichtete das von der WHO ins Leben gerufene Gonococcal Antimicrobial Susceptibility Programme (deutsch: antimikrobielles Überwachungsprogramm für Gonokokken) (GASP) zur Überwachung der Resistenzlage bei NG, dass Resistenzen gegenüber Cephalosporinen der dritten Generation in mindestens 36 Ländern und Therapieversagen in mindestens 10 Ländern aufgetreten waren. Lediglich fünf der 62 teilnehmenden Länder waren Mitgliedsstaaten der WHO Region Afrika (World Health Organization (2012a)).

In einer von der WHO nach zehn Kriterien erstellten Prioritätenliste zur Erforschung und Entwicklung neuer Medikamente gegen resistente Bakterien, finden sich die Gonokokken in der Kategorie hohe Priorität wieder (Tacconelli et al. (2017)). Und auch die US-amerikanischen Centers for Disease Control and Prevention (deutsch: Zentren für die Bekämpfung und Prävention von Krankheiten) (CDC) listeten die Gonorrhoe in der Kategorie Urgent Threat (deutsch: akute Bedrohung) der arzneimittelresistenten Bedrohungen in den Vereinigten Staaten von Amerika (engl.: United States of America) (USA) (Alirol et al. (2017)).

1.8.2 Geschichte der Resistenzentwicklung von NG

NG zeigte in den letzten 70 Jahren, seit dem Aufkommen der Antibiotika, immer wieder aufs Neue die Fähigkeit Resistenzmechanismen zu entwickeln.

Zehn Jahre nach Einführung der Sulfonamide waren sie bereits resistent gegenüber dieser Antibiotikaklasse geworden. Nun wurde im Jahre 1943 Penicillin zum Mittel der Wahl der Urethritis und sollte es bis Mitte der 1970er Jahre bleiben. Die darauffolgenden Tetrazykline fielen ebenfalls schnell den Resistenzen zum Opfer. Mitte der 1980er Jahre wurden Fluorchinolone wie Ciprofloxacin zum Mittel der Wahl. Jedoch wurde auch hier bereits in den frühen 1990er Jahren von den ersten Therapieversagen berichtet. Mittlerweile sind Resistenzen gegenüber Fluorchinolonen so weit verbreitet, dass man sie nicht länger als Erstlinientherapie empfehlen kann. Makrolide versprachen Besserung, doch auch unter ihnen traten schnell Resistenzen auf. Somit verblieben vorerst die Cephalosporine der dritten Generation als effektive Therapieoption (World Health Organization (2012b)). Mittlerweile wurde bereits ein Fall von Therapieversagen mit einer Zweifachantibiotikakombination gemeldet (Alirol et al. (2017)).

1.8.3 Risikopopulationen für antibiotikaresistente Gonorrhoe

Die Empfindlichkeit von NG gegenüber Antibiotika variiert stark innerhalb von Bevölkerungen, vor allem unter jenen Menschen, deren Verhalten sie einem größeren Infektionsrisiko aussetzt. Fehlt ein ausreichender Zugang zum Gesundheitssystem mit effektiver Therapie, verlängert sich die Infektionsdauer.

Durch inadäquaten Einsatz von Antibiotika können unempfindliche Erreger leichter selektiert werden. Resistente Stämme treten somit gegebenenfalls bereits in einem kürzeren Zeitraum auf.

Die Schlüsselpopulationen mit einem höheren Risiko der Ansteckung sowie Resistenzentwicklung sind SexarbeiterInnen, MSM und Menschen, die Drogen injizieren. Sie zeigen ein risikobehaftetes Verhalten und haben oft einen mangelhaften Zugang zum Gesundheitssystem.

1.8.4 Mechanismen und Faktoren der Resistenzentstehung

Es existieren mikrobiologische sowie nicht-mikrobiologische Faktoren, die das Auftreten und die Verbreitung der AMR beeinflussen. Dazu gehören einerseits Genmutationen im Bakterium selbst sowie ein uneingeschränkter Zugang zu Antibiotika in manchen Settings. Auch eine unsachgemäße Wahl, ein übermäßiger Gebrauch der Antibiotika sowie eine geringe Qualität einiger auf dem Markt befindlicher Medikamente verstärken die Entstehung von AMR.

Extragenitale Infektionen, wie anorektale und pharyngeale Infektionen, nehmen wahrscheinlich eine wichtige Stellung in der Entwicklung von AMR ein. Der Erreger kann mit anderen, dort ansässigen Neisserienstämmen interagieren und genetische Informationen austauschen.

Resistenzen treten auf, wenn Erreger Veränderungen in ihrem genetischen Code entwickeln oder erwerben, die dazu führen, dass ein Antibiotikum unwirksam wird. Eine wirksame Therapie sollte mindestens 95% der infizierten Population heilen. Sinkende Empfindlichkeit und steigende Resistenzraten der Gonorrhoe führen zu hohen individuellen Kosten, vor allem der Disability Adjusted Life Years (deutsch: behinderungsbereinigte Lebensjahre) (DALY). Nicht außer Acht gelassen werden sollte außerdem die Bedeutung der Gonorrhoe in Bezug auf das Ansteckungsrisiko mit dem Humanen Immundefizienz-Virus (HIV). Eine gonorrhöische Urethritis steigert signifikant das Risiko sich mit HIV zu infizieren oder es zu übertragen.

NG besitzt die Fähigkeit genotypische sowie phänotypische Resistenzen gegenüber verschiedenen Antibiotikaklassen zu erwerben und zu bewahren, auch wenn deren Verwendung gestoppt wurde.

Drei wichtige Eigenschaften des Bakteriums führen zur Resistenz.

Erstens, das Genom von NG kann kontinuierlich Mutationen und Rekombinationen durchführen, wodurch sich schnellverändernde Populationen entwickeln.

Zweitens, NG kann auch von anderen Neisserien-Spezies Resistenz- und Virulenzgene erwerben.

Drittens, die hoch veränderliche Natur des Bakteriums ermöglicht, dass Desoxyribonukleinsäure (engl.: Deoxyribonucleic Acid) (DNA) schnell ausgeschleust sowie von anderen Spezies eingeschleust werden kann.

Ein entscheidender Aspekt ist, dass NG diesen Pool an Resistenzgenen nicht nur entwickeln, sondern die erworbenen Faktoren auch langfristig behalten kann. Somit können resistente Stämme von NG über einen längeren Zeitraum verbreitet werden, selbst wenn kein Antibiotikum mehr verwendet wird. Dieses Phänomen wurde in vielen WHO Regionen beobachtet. Eine große Anzahl getesteter NG-Stämme exprimierte weiterhin Plasmid-vermittelte Resistenzen gegenüber Tetrazyklinen, Penicillin und Chinolonen, obwohl der Gebrauch dieser Substanzklassen bereits lange vorher gestoppt wurde (World Health Organization (2012b)).

Weitere Mechanismen zur Resistenzentwicklung sind u.a. Chromosomenmutationen, durch die die Wechselwirkungen zwischen Medikamenten und Zielmolekülen beeinflusst werden. Auch die Funktion von Efflux-Pumpen, die Medikamente wieder aus dem Bakterium ausschleusen und es somit ineffektiv machen, kann beeinflusst werden. Über Plasmide können die enthaltenen Resistenzen durch Konjugation von einem Gonokokkus auf einen anderen übertragen werden (Lewis (2014)). Der folgende Abschnitt legt die Mechanismen, die zu AMR bei NG führen, entsprechend der Antibiotikaklassen zusammenfassend dar.

Sulfonamide

Gegen Sulfonamide wird die p-Aminobenzoessäure übersynthetisiert. Zudem gibt es chromosomale Mutationen im Gen der Dihydropteroat-Synthetase. Berichte von Plasmid-vermittelter Resistenz sind nicht vorhanden. Aufgrund der Resistenzlage werden Sulfonamide zur Therapie der Gonorrhoe nicht empfohlen.

Penicilline

Für Penicilline hat das Bakterium verschiedene Strategien entwickelt. So gibt es neben chromosomalen Mutationen in den Genen *penA*, *penB*, *ponA*, *mtrR*-Promoter und *mtrR*, eine veränderte Expression des Gens *pem* sowie eine Plasmid-vermittelte Produktion einer β -Lactamase. Penicilline können nur noch in Gebieten empfohlen werden, in denen Daten aus regelmäßigen laufenden lokalen Überwachungsprogrammen belegen, dass über 95% der Isolate empfindlich sind.

Tetrazykline

Auch gegen Tetrazykline gibt es chromosomale Mutationen in den Genen *rpsJ*, *penB*, *mtrR*-Promotor und *mtrR*, eine veränderte Expression des Gens *tem* sowie eine Plasmid-vermittelte Produktion des Proteins *TetM*. Tetrazykline können nicht in der Therapie der Gonorrhoe empfohlen werden. Chromosomale Mutationen im Gen *spc* existieren gegen Spectinomycin. Es gibt für dieses Antibiotikum keine Berichte von Plasmid-vermittelter Resistenz. Spectinomycin wird als Second-Line Alternative empfohlen, jedoch nicht in der First-Line-Therapie, da es sehr wahrscheinlich ist, dass neue Resistenzen auftreten könnten.

Aminoglykoside

NG besitzt chromosomale Mutationen im Gen *kan* gegen Aminoglykoside. Es gibt keine Berichte von Plasmid-vermittelter Resistenz. Als First-Line-Mittel wird es

nicht empfohlen. Dennoch werden Kanamycin und Gentamicin in einigen ressourcenarmen Ländern noch immer als solche eingesetzt. In der Zweit- oder Drittlinientherapie können sie verwendet werden.

Makrolide

Gegenüber Makroliden werden neben chromosomalen Mutationen in den 23sRNA *rrl*, *mtrR/mtrC* Promotor, *mtrR* und *mtrC* Genen, chromosomale *ermB*-, *ermC*- und *ermF*-Methylase-kodierende Genen exprimiert. Berichte von Plasmid-vermittelter Resistenz sind nicht vorhanden. Azithromycin wird wegen der großen Wahrscheinlichkeit, mit der Resistenzen auftreten könnten, nicht als Mittel der ersten Wahl empfohlen. Es wird allerdings als Zweit- oder Drittlinientherapeutikum empfohlen. Alle anderen Makrolide werden nicht empfohlen.

Chinolone

Die chromosomalen Mutationen in den Genen *gyrA* und *parC* verhelfen dem Bakterium zur Resistenz gegen Chinolone. Hierüber existieren keine Berichte von Plasmid-vermittelter Resistenz. Chinolone werden nur in Gebieten empfohlen, in denen Daten aus regelmäßigen laufenden lokalen Überwachungsprogrammen bestätigen, dass über 95% der Isolate empfindlich gegenüber Chinolonen sind.

Cephalosporine

Gegen Cephalosporine werden das chromosomale Mosaikgen *penA* sowie chromosomale Mutationen in den Genen *penA*, *penB*, *ponA*, *mtrR*-Promotor und *mtrR* beschrieben.

Berichte von Plasmid-vermittelter Resistenz sind nicht vorhanden.

Empfohlen werden sie als First-Line-Therapeutika, entweder intramuskulär (Ceftriaxon) oder oral (z.B. Cefixim, je nach Verfügbarkeit). In Gebieten, in denen Gonokokkenstämme mit verminderter Sensibilität für orale Cephalosporine zirkulieren, sollte intramuskuläres Ceftriaxon in höheren Dosen verwendet werden (Lewis and Lukehart (2011)).

Das *penA*-Gen kodiert für das Penicillin-bindende Protein 2 (PBP-2), welches das Hauptziel der Extended-Spectrum Cephalosporine (deutsch: Breitspektrumcephalosporine) (ESC), z.B. Ceftriaxon, Cefixim, ist. Eine Konformationsänderung der β -Lactam-bindenden Tasche von PBP-2 scheint ursächlich für die verringerte Empfindlichkeit gegenüber dieser Substanzklasse zu sein. NG besetzt dieselben anatomischen Stellen wie andere Neisserien-Spezies, die häufig im Oropharynx vorkommen. In diesen gemeinsamen Räumen kann NG Teile des *penA*-Gens unterschiedlicher Neisserienspezies erwerben, woraus dann Mosaik-*penA*-Gene resultieren können. Deutlich wird dies, wenn man sich die zahlreichen Gemeinsamkeiten der Mosaik-*penA*-Gene von NG und den *penA*-Genen anderer Neisseria-Spezies anschaut. Folglich ist der Oropharynx der anatomische Ort an dem Rekombination und horizontaler Transfer zwischen Gonokokken und anderen Neisseria-Arten wahrscheinlicher ist. Durch verschiedene Variationen in der Struktur von Mosaik PBP-2 bleiben einige

Gonokokken-Stämme, die ein Mosaik-*penA*-Gen besitzen, sensibel gegenüber Cephalosporinen. Vor allem wenn die Mutationen im PBP-2 an der Aminosäureposition 501 auftreten, die bei den kommensalen Neisserien nicht gefunden wurden, scheint die Empfindlichkeit gegenüber Ceftriaxon reduziert zu sein (Lewis (2014)).

Resistente Gonokokken-Stämme lassen sich phäno- sowie genotypisch charakterisieren. In Südafrika wurden die Stämme zweier Fälle von ESC-resistenter Gonorrhoe untersucht. Über Polymerase-Kettenreaktion (engl.: Polymerase Chain Reaction) (PCR) und Sequenzierung konnten mehrere Schlüsselgene für β -Lactam-assoziierte Mutationen ausfindig gemacht werden (siehe oben). Mutationen im *penA* gelten als der entscheidende Resistenzmechanismus. Erhöhte Werte der Minimale Hemmkonzentration (MHK) von ESCs sind mit dem *penA* Mosaikallel sowie mit nicht-mosaikartigen *penA* Allelen mit Mutationen an Position A501 assoziiert.

Um internationale, gegen multiple Antibiotika resistente Gonokokkenklone zu identifizieren, gibt es unterschiedliche Typisierungsverfahren. Es gibt einerseits das *Neisseria Gonorrhoeae* Multi-Antigen Sequence Typing (deutsch: *Neisseria gonorrhoeae* Multiantigen-Sequenztypisierung) (NG-MAST) als hochdiskriminierendes molekulares Typisierungsverfahren. Des Weiteren gibt es die Multilocus-Sequenztypisierung (MLST), als genetische Typisierungsmethode. Sie dient der Darstellung der Entwicklung von Gonokokken-Stämmen. Die untersuchten Stämme waren resistent gegen Cefixim, aber sensibel gegenüber Ceftriaxon. Beide Stämme hatten das *penA* Mosaikallel Typ XXXIV und gehörten dem international vorkommenden multiresistenten Stamm MLST ST1901 an. MLST ST1901 sowie NG-MAST ST1407 zeigen weltweit eine verminderte Sensibilität gegen Cefixim (Lewis et al. (2013)).

1.8.5 Ausprägungen von Antibiotikaresistenzen

Im folgenden Text werden die unterschiedlichen Ausprägungen der Antibiotikaresistenzen dargestellt.

Multi Drug Resistance (deutsch: Mehrfache Medikamentenresistenz) (MDR)

- eine Resistenz gegen Therapeutika aktueller Leitlinien (orale Cephalosporine der 3. Generation)
- PLUS eine Resistenz gegen zwei oder mehr Makrolide, Fluorchinolone, Penicilline, Tetracycline, Aminoglykoside und/oder Carbapeneme

Extensive Drug Resistance (deutsch: Umfassende Medikamentenresistenz) (XDR)

- eine Resistenz gegen orale und intramuskuläre Cephalosporine der 3. Generation ODER
- mit einer Resistenz gegen einen Typ von Cephalosporinen der 3. Generation und Spectinomycin
- PLUS eine Resistenz gegen drei oder mehr Makrolide, Fluorchinolone, Penicilline, Tetracycline, Aminoglykoside und/oder Carbapeneme

Die biologische Fitness der Keime scheint nicht durch die Veränderungen, die mit einer AMR einhergehen, beeinträchtigt zu sein, sodass es zur Persistenz von MDR- oder XDR-Stämmen kommen kann (Alirol et al. (2017)).

1.8.6 Resistenzlage in Afrika

Der Frage der Antibiotikaresistenzen in Afrika ging 2017 ein systematischer Review nach. In den teilnehmenden Ländern wurden keine Fälle von ceftriaxonresistenten NG berichtet. Die Resistenzrate gegenüber Chinolonen lag bei 37,5% und der Resistenzgrad gegen häufig verschriebene Antibiotika war signifikant erhöht (Tadesse et al. (2017)).

Äthiopien

In einer Studie aus Gondar in Äthiopien exprimierten 87,5% der untersuchten Isolate von Männern mit urethralem Ausfluss Mehrfachresistenzen gegenüber verschiedenen Antibiotika (Tadesse et al. (2001)).

Eine Querschnittsstudie aus dem Jahr 2015, die in Äthiopien durchgeführt wurde, untersuchte die Prävalenz von NG unter vermutlich Betroffenen sowie Resistenzraten und Risikofaktoren. In 11,3% der Verdachtsfälle wurde eine Infektion nachgewiesen. Alle Isolate waren sensibel gegenüber Ceftriaxon. 28,6% der Isolate waren resistent gegen Ciprofloxacin (Ali et al. (2016)).

Kenia

Von 2009 bis 2010 wurde an vier verschiedenen Orten in Kenia die Resistenzlage untersucht. Die PatientInnen gehörten Hochrisikogruppen an. Dabei zeigten sich in 53,2% der untersuchten Isolate Resistenzen gegenüber Fluorchinolonen. Gegen Cefixim und Ceftriaxon wurden keine Resistenzen beobachtet (Lagace-Wiens et al. (2012)).

In einer weiteren Untersuchung aus Kenia wurden Männer zwischen 18 und 24 Jahren auf Gonorrhoe sowie Ciprofloxacinresistenz getestet und einem Follow-up unterzogen. Die Testung fand routinemäßig im Rahmen einer geplanten Zirkumzision statt. Die Resistenzrate von Ciprofloxacin lag bei 11%. Sie stieg von 9,5% im Jahr 2007 auf 50% im Jahr 2009. Gegen Spectinomycin, Cefixim, Ceftriaxon oder Azithromycin wurden keine Resistenzen entdeckt. Allerdings stiegen die MHKs von Cefixim, Ceftriaxon und Azithromycin im Laufe der Zeit an.

Des Weiteren wurde eine Korrelation zwischen chromosomal vermittelten Penicillinresistenzen und erhöhter MHK für Cephalosporine beobachtet. Die Verbindung der beiden scheint durch mosaik- und nicht-mosaikartige *penA*- und *penB*-Allele zu bestehen. Auch Studien von Whiley et al. und Takahata et al. unterstützen einen nicht-klonalen Zusammenhang zwischen Resistenzbildung bei Cephalosporinen und Penicillinen, wobei auch andere genetische Loci beteiligt sein können. Der Mechanismus, durch den die Mutationen erworben werden, ist nicht vollständig verstanden. Möglicherweise wird genetisches Material von anderen *Neisseria*-Spezies erworben (Mehta et al. (2011)).

Zimbabwe

Eine Untersuchung im Zeitraum von 2015 bis 2016 in fünf Sentinel-Überwachungszentren in Zimbabwe zeigte Resistenzraten der untersuchten Isolate für Ceftriaxon und Cefixim von 0,0%, Kanamycin 2,0%, Ciprofloxacin 18,6% und Azithromycin 10,0%. Die Teilnehmer waren symptomatische Männer (Latif et al. (2018)).

Südafrika

Aus Südafrika gibt es zudem Daten über die Entwicklung der Resistenzrate gegenüber Ciprofloxacin über einen Zeitraum von drei Jahren. Außerdem ergeben sich Informationen über den Zusammenhang von Ciprofloxacin-resistenter Gonorrhoe und HIV-Infektionen.

In Kapstadt und Johannesburg stieg die Prävalenz der Ciprofloxacin-Resistenz von 2004 bis 2007 um das 2,9-fache (7% → 27%, Kapstadt) und das 1,9-fache (11% → 32%, Johannesburg). Alle Isolate waren sensibel gegenüber Ceftriaxon. In dieser Untersuchung konnte ein signifikanter Zusammenhang zwischen HIV-Seropositivität und Ciprofloxacin-resistenter Gonorrhoe ausgemacht werden. So betrug der Anteil der HIV-positiven TeilnehmerInnen mit Ciprofloxacin-resistenter Gonorrhoe 42%. Unter den TeilnehmerInnen deren Isolate sensibel gegenüber Ciprofloxacin waren, lag der Anteil der HIV-Seropositivität bei 29%. Es konnte gezeigt werden, dass eine wirksame Therapie die Transmission des HI-Virus signifikant reduziert. Dies muss gesundheitspolitische Auswirkungen auf die HIV-Präventionsstrategien haben und Männer mit Gonorrhoe mehr in den Fokus rücken (Lewis et al. (2008)).

Tansania

Im Nordwesten Tansanias wurden Frauen, die in Bars, Hotels und anderen Gastronomie- und Freizeiteinrichtungen in der Nähe von Großminen im Nordwesten Tansanias arbeiten, untersucht. Es nahmen 966 HIV-negative Frauen im Alter von 18 - 44 Jahren teil, deren Daten über 12 Monate hinweg gesammelt wurden. Die Prävalenz von NG betrug 4%. Aus Mbeya, Moshi, Mwanza Stadt und Mwanza Region wurde von Prävalenzen von 4 - 22% für NG berichtet (Francis et al. (2014)).

Burkina Faso

In Burkina Faso wurde NG in einer Kohorte von HIV-1-infizierten Frauen unter antiretroviraler Therapie (ART) in 6,4% der Fälle nachgewiesen. Die Untersuchung lief über vier Jahre mit 172 meist asymptomatischen Frauen (Low et al. (2014)).

Insgesamt lässt sich aber nur schwer eine genaue Aussage darüber treffen, da in einem Großteil afrikanischer Länder keine Daten verfügbar sind. Für mehr als 40% der Länder liegen keine aktuellen Daten vor. Und auch die Qualität der vorhandenen Daten bietet Anlass zu ernster Besorgnis. Laut einem Bericht der WHO aus 2014 existieren keine etablierten und standardisierten Überwachungssysteme zu AMR in Afrika. Von der WHO wird berichtet, dass es erhebliche Lücken bei der Überwachung, den standardisierten Methoden und dem Datenaustausch über AMR gibt.

Sollen die derzeitig verfügbaren Antibiotika erhalten bleiben, so müssen die Standardisierung und die Berichterstattung der AMR-Diagnostik qualitativ sowie quantitativ verbessert werden. Anderenfalls können sich verändernde Resistenzmechanismen und multiresistente Keime nicht nachgewiesen werden. Der Mangel an Informationen über Resistenzen führt darüber hinaus zu inadäquaten Leitlinien. Ein daraus häufig resultierender fälschlicher Gebrauch von Antibiotika trägt entscheidend zur Entstehung neuer Resistenzen bei (Tadesse et al. (2017)).

1.9 Therapie

Im Jahre 2016 publizierte die WHO neue Leitlinien zur Therapie von Infektionen mit NG. Seit der letzten Veröffentlichung der Leitlinien im Jahre 2003 ergaben sich viele Veränderungen in der Epidemiologie, sodass ein neues Therapiemanagement nötig wurde. Die Leitlinie versteht sich als Antwort auf die sich verändernden antimikrobiellen Resistenzmuster von NG: Chinolone werden nicht länger empfohlen und die Zweifachtherapie ist der Einfachtherapie vorzuziehen. Außerdem gibt es nun Empfehlungen für pharyngeale Infektionen und für die Behandlung nach Therapieversagen, sowie neue topische Medikamente gegen Ophthalmia neonatorum. Die Leitlinien sind anwendbar für alle Erwachsenen und Jugendlichen (10 bis 19 Jahre), ebenso wie für Menschen mit HIV und Schlüsselpopulationen.

Für genitale und anorektale Infektionen mit NG sollte die lokale Resistenzlage die Wahl der Therapie bestimmen. Fehlen Informationen über diese, sollte eine Zweifachtherapie bevorzugt angewandt werden. Die Zweifachtherapie besteht aus Ceftriaxon 250mg intramuskulär (i.m.) und Azithromycin 1g Per Os (deutsch: peroral, über den Mund) (p.o.). Eine weitere Möglichkeit ist Cefixim 400mg p.o. und Azythromycin 1g p.o., je einmalig. Für die Einfachtherapie empfehlen sich Ceftriaxon 250mg i.m., Cefixim 400mg p.o. oder Spectinomycin 2g i.m. Die Gabe erfolgt jeweils einmalig. Bei Schwangeren ist eine engmaschige Überwachung von möglichen Komplikationen wichtig.

Für die Nachbehandlung einer Infektion mit NG nach Therapieversagen gibt es verschiedene Optionen. Entscheidend ist, dass vor der Nachbehandlung zwischen Reinfektion und Therapieversagen unterschieden wird, Daten zur örtlichen Resistenzlage zugezogen werden und von der WHO empfohlene Regimes verwendet werden. Besteht vermutlich eine Reinfektion, dann sollte mit einem empfohlenen Schema nachbehandelt werden und sexuelle Abstinenz oder Kondombenutzung empfohlen werden (World Health Organization (2016)).

Die Benachrichtigung und die Therapie der SexualpartnerInnen sind wichtige Komponenten, um die Gonorrhoe effektiv zu behandeln. Somit können neue Fälle leicht identifiziert und Übertragung sowie Reinfektion der PartnerInnen verhindert werden (World Health Organization (2013)).

Hat die Therapie versagt, wenn sie nach einem nicht empfohlenen Schema durchgeführt wurde, sollte eine Therapie nach empfohlenem Schema folgen. Die Nachbehandlung mit einer empfohlenen Zweifachkombination wird notwendig, wenn zuvor lediglich eine empfohlene Einfachtherapie stattgefunden hat. Gibt es ein Antibio-

gramm oder sind Informationen über die Resistenzlage vorhanden, sollte je nach Empfindlichkeit mit einem entsprechenden Antibiotikum nachbehandelt werden. Für ein Therapieversagen nach empfohlener Zweifachkombination gibt es folgende Optionen: Ceftriaxon 500mg i.m. plus Azithromycin 2g p.o., Cefixim 800mg p.o. plus Azithromycin 2g p.o., Gentamicin 240mg i.m. plus Azithromycin 2g p.o. oder Spectinomycin 2g i.m. in Kombination mit Azithromycin 2g p.o. (World Health Organization (2016)).

Die Barrieren, die den Zugang zur Therapie beschränken, sind divers. Hierzu zählen unter anderem Kosten, fehlende Compliance der PatientInnen, insbesondere bei nötiger Mehrfacheinnahme des Medikaments, sowie Schwierigkeiten bei der Verabreichung von injizierbaren Antibiotika. In Ländern mit geringem Einkommen gibt es einen Medikamentenmangel und die Therapie wird häufig außerhalb klassischer klinischer Settings durchgeführt.

Im Hinblick auf die Entwicklung neuer Antibiotika ist es bedeutsam zu beachten, dass es möglich ist diese einmalig und oral gebrauchen zu können, um eine optimale Compliance der PatientInnen sicherzustellen und Anwendungsfehler zu verhindern (World Health Organization (2013)).

Mögliche Therapiestrategien um einer multiresistenten Gonorrhoe zu begegnen, sind der Einsatz höherer Dosen von Cephalosporinen oder verschiedener Antibiotika sowie eine Therapie, die sich nach einem Antibiogramm richtet (World Health Organization (2016)).

Im Jahre 2016 wurde die Globale Antibiotikaforschungs- und Entwicklungspartnerschaft (engl.: Global Antibiotic Research and Development Partnership) (GARDP) von der WHO und der Initiative "Drugs for Neglected Diseases" (deutsch: Medikamente für vernachlässigte Krankheiten) gegründet um der Nachfrage nach neuen Medikamenten bzw. Therapieoptionen entsprechend entgegenzutreten.

Aktuell befinden sich lediglich drei neue chemische Wirkstoffe in der klinischen Entwicklung.

Solithromycin ist ein orales Fluoroketolid, das gegen grampositive und anspruchsvolle gramnegative Bakterien wirkt. Es zeigte eine gute Wirksamkeit in einer Phase-II-Studie (100%ige Wirksamkeit für genitale, orale und rektale Infektionen bei Männern und Frauen) und eine Phase-III-Studie ist im Gange.

Zoliflodacin ist ein Spiropyrimidinetrion-Topoisomerase-II-Inhibitor mit Wirkung gegen verschiedene Krankheitserreger. Darunter befinden sich auch NG und *Chlamydia trachomatis* (CT). *In vitro* zeigte es sich als hochwirksam gegen eine Vielzahl von geographisch und genetisch unterschiedlichen NG-Isolaten. In einer Phase-II-Studie konnte eine hohe Wirksamkeit gegen urogenitale Infektionen (98 - 100% mikrobiologische Heilungsrate, abhängig von der Dosis) gezeigt werden. Allerdings waren über 90% der TeilnehmerInnen männlich, sodass eine Aussage bezüglich der Wirkung bei Frauen schwierig ist.

Gepotidacin ist ein bakterieller Topoisomerase-II-Inhibitor mit guter *in vitro*-Aktivität gegen eine Vielzahl von antibiotikaresistenten Bakterien, darunter Multiresistenter *Staphylococcus aureus* (MRSA), Extended Spectrum β -Lactamasen (deutsch: Breitpektrum β -Lactamasen) (ESBL)-produzierende Enterobacteriaceae und NG. In einer Phase-II-Studie zeigten sich Heilungsraten von 96,7 % bzw. 94,8 % (Dosen von

1500 mg bzw. 3000 mg). Allerdings waren auch hier über 90% der TeilnehmerInnen männlich.

Kurzfristig ist es nun wichtig, dass die klinische Forschung zu den drei neuen Molekülen vorangetrieben und weiter evaluiert werden, neue Antibiotikakombinationen untersucht werden und die Verwendung bereits vorhandener Antibiotika in Betracht gezogen wird (Alirol et al. (2017)).

Problematisch ist weiterhin, dass es keine nachhaltigen Therapieoptionen für MDR- und XDR-Gonorrhoe gibt und keine evidenzbasierte und ausreichend wirksame Therapie extragenitaler Infektionen, insbesondere oropharyngeale Infektionen, vorhanden ist. Auch für die Komplikationen, die sich aus urogenitalen Infektionen ergeben können, gibt es keine evidenzbasierte Behandlung (Alirol et al. (2017)).

1.10 Gesellschaftliche Aspekte

Die Gonorrhoe sowie andere STIs üben in vielerlei Hinsicht Einfluss auf Gesundheit, Gesellschaft, Ökonomie und die betroffene Einzelperson aus (World Health Organization and Reproductive Health and Research (2016)).

Ungeschützter Geschlechtsverkehr wird von der WHO weltweit als zweitwichtigster Risikofaktor für Gesundheit eingeschätzt. In Ländern mit geringem Einkommen sind STIs und ihre Komplikationen einer der fünf häufigsten Gründe für Menschen das Gesundheitswesen aufzusuchen (World Health Organization (2013)).

Als möglicher Verursacher von Infertilität und Schwangerschaftskomplikationen hat die Gonorrhoe einen direkten Einfluss auf die reproduktive und kindliche Gesundheit.

Zudem wird die Übertragung von HIV erleichtert und somit übt eine Infektion mit NG auch einen indirekten Einfluss auf Gesundheit und Ökonomie aus.

Die Krankheitslast von STIs variiert je nach Region und Geschlecht. Am größten ist sie in ressourcenschwachen Ländern. Im Jahr 2010 waren heilbare STIs für den Verlust von nahezu 11 Mio. DALYs verantwortlich (World Health Organization and Reproductive Health and Research (2016)). Mit der Fokussierung des Gesundheitswesens auf die HIV-Therapie wurde den STIs eine nachrangige Bedeutung beigemessen. In vielen Ländern führte die Stigmatisierung von Geschlechtskrankheiten zu einem geringen Engagement im Kampf gegen diese (World Health Organization (2013)). Auch die psychologischen Konsequenzen sind vielfältig. Sie beinhalten unter anderem Stigma, Scham und Selbstwertverlust. Außerdem wurden STIs mit Trennung und genderbasierter Gewalt in Beziehung gebracht.

Des Weiteren spielen die effektive Prävention und Therapie der Gonorrhoe im Rahmen der von den Vereinten Nationen im Jahr 2015 verabschiedeten Ziele für eine nachhaltige Entwicklung (engl.: Sustainable Development Goals) (SDG) eine entscheidende Rolle. So zielt das dritte SDG auf die Sicherstellung eines gesunden Lebens und die Förderung des Wohlbefindens für alle Menschen in allen Altersgruppen ab. Ohne Präventions- und Kontrollmaßnahmen im Bereich der STIs kann dieses Ziel nicht erreicht werden. Konkret möchte das dritte SDG unter anderem vermeidbare Todesfälle von Neugeborenen und Kindern unter 5 Jahren beenden (Ziel 3.2)

sowie die Epidemie des erworbenen Immundefektsyndroms (engl: Acquired Immune Deficiency Syndrome) (AIDS) und anderer ansteckender Krankheiten stoppen (Ziel 3.3). Außerdem soll die vorzeitige Mortalität bei nichtübertragbaren Krankheiten verringert sowie die psychische Gesundheit und das Wohlbefinden gefördert (Ziel 3.4) und der universelle Zugang zu Dienstleistungen im Bereich der sexuellen und reproduktiven Gesundheitsversorgung gewährleistet (Ziel 3.7) werden (World Health Organization and Reproductive Health and Research (2016)).

Zur Primärprävention von STIs gibt es Beratungsstellen, die über protektive Verhaltensmaßnahmen aufklären. Dazu gehören umfassende Sexualkunde, Beratung zum Thema Safer Sex, Werbung sowie Bereitstellung von Kondomen und gezielte Interventionen für besonders gefährdete Bevölkerungsgruppen. Dadurch können unter anderem Symptome besser erkannt werden und die Betroffenen können schneller Hilfe aufsuchen. Allerdings führen fehlendes Bewusstsein, Scham in der Diskussion über das Thema Geschlechterkrankungen und Stigma dazu, dass dieses Angebot nicht ausreichend genutzt wird.

Wie könnte die Stigmatisierung von STIs bekämpft werden?

Sexuelle Gesundheit und Geschlechtsverkehr müssen zu Scham unbesetzten, normalen Gesprächsthemen werden und STI Beratungsstellen sollten essentieller Bestandteil der medizinischen Grundversorgung sein. Aber auch Aufklärungskampagnen, die klare, neutrale und vorurteilsfreie Informationen über STIs geben, wie zum Beispiel deren Häufigkeit, sind ein wichtiger Teil im Kampf gegen die Stigmatisierung. Insbesondere Jugendliche und andere gefährdete Gruppen würden vom Abbau der Stigmata entscheidend profitieren, da sie anderenfalls nur erschwerten Zugang zu entsprechenden Beratungsstellen haben (World Health Organization (2013)).

Lösungen für das Management von STIs sind dringend notwendig. Der vorher angesprochene symptom-basierte Ansatz im Management von STIs muss einer erneuten Evaluation unterzogen werden, da er den Anforderungen, die an ihn gestellt werden, nicht gerecht wird. Und auch die Entwicklung von Schnelltests, die kein Labor benötigen, muss gefördert werden, damit auch in ressourcenschwachen Settings mit eingeschränktem Zugang zu modernen Technologien eine sichere Diagnostik durchgeführt werden kann (World Health Organization and Reproductive Health and Research (2016)). Berechnungen zufolge könnte ein Test auf Chlamydien und Gonokokken, der unter SexarbeiterInnen in Subsahara-Afrika, China und Südostasien genutzt würde, vier Millionen DALY retten und 16,5 Millionen neue Fälle von Gonorrhö und Chlamydieninfektion sowie mehr als 200.000 neue HIV-Infektionen innerhalb von vier Jahren verhindern (World Health Organization (2013)).

Die Standardisierung von Prozessen ist ein wichtiger Baustein der Optimierung des STI-Managements. Sie stellt sicher, dass alle PatientInnen auf allen Ebenen des Gesundheitswesens entsprechend der geltenden Standards therapiert werden, optimiert die Ausbildung und Überwachung der Ärztinnen und Ärzte sowie anderer Berufsgruppen im Gesundheitswesen und erleichtert die Beschaffung von Arzneimitteln (World Health Organization and Reproductive Health and Research (2016)). Den Initiativen zur Kontrolle der Gonorrhoe mangelt es an ausreichenden Investitionen, obwohl die Erkrankung Millionen von Menschen betrifft (Alirol et al. (2017)).

1.11 Risikofaktoren

Das Risikospektrum für eine Infektion mit NG ist variabel und auf verschiedenste Faktoren zurückzuführen. Dies gilt ebenso für die Entwicklung von Antibiotikaresistenzen.

Es gibt verhaltensbedingte, sozioökonomische sowie demographische Faktoren, die die Infektionswahrscheinlichkeit beeinflussen.

Faktoren, die mit einer erhöhten Infektionswahrscheinlichkeit assoziiert sind, liegen vor, wenn eine Person mehrere SexualpartnerInnen hat, sich im sexuell aktiven Alter befindet oder ein risikoreiches Sexualverhalten hat.

Außerdem stehen ein niedriger sozioökonomischer Status, ein städtischer Wohnsitz sowie Substanzkonsum in Zusammenhang sich mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit mit NG zu infizieren (Ali et al. (2016)).

Wie kann es sein, dass ein niedrigerer sozioökonomischer Status einen Risikofaktor für Gonorrhoe darstellt?

Ein geringer Bildungsgrad führt oft dazu, dass vor allem Frauen keine feste Anstellung haben und eventuell finanziell abhängig vom Sexualpartner sind. Safer Sex einzufordern, kann durch diese Form der Abhängigkeit erschwert werden. Außerdem haben Personen mit niedrigem Einkommen seltener Zugang zu Informationen über STIs sowie medizinischer Versorgung. In Subsahara-Afrika hat sich zudem gezeigt, dass das Verhalten des männlichen Partners Frauen gefährdet, STIs zu erwerben, insbesondere wenn der Bildungsgrad des Ehemannes gering war. (Kakaire et al. (2015)).

Ebenfalls als Risikofaktor zu erwähnen ist ein schädlicher Gebrauch von Alkohol, verglichen mit Alkoholkonsum ohne oder mit geringem Risiko. Auch vorherige Schwangerschaften waren in einigen Studien mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für Gonorrhoe assoziiert. So zeigten des Weiteren mehrere Längsschnittstudien eine Assoziation zwischen der Verwendung von Depot-Kontrazeptiva (z.B. Depomedroxyprogesteronacetat (DMPA)) und Infektionen mit NG, CT sowie HIV. Das Vorliegen anderer STIs gilt ebenfalls als Faktor, der die Wahrscheinlichkeit einer Gonorrhoe erhöhen kann (Francis et al. (2014)).

Tabakkonsum ist einerseits mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit einer Infektion mit Gonokokken assoziiert und steht andererseits in Zusammenhang mit risikoreichem Sexualverhalten (Low et al. (2014)).

Ein ganz entscheidender Fakt ist, dass STIs die Übertragungswahrscheinlichkeit von HIV erhöhen. Einerseits zerstören sie direkt die Schleimhaut, andererseits bedingen sie das Einwandern der Zielzellen von HIV in den Genitaltrakt (Ginindza et al. (2017)). Der entzündliche Prozess steigert womöglich die virale Ausscheidung des HI-Virus in den Genitaltrakt, was das Risiko einer HIV-Übertragung steigert (Kakaire et al. (2015)).

Wie bereits im Kapitel 1.8 Resistenzentwicklung erwähnt wurde, sind die Schlüsselpopulationen mit einem höheren Risiko der Ansteckung sowie der Resistenzentwicklung, SexarbeiterInnen, MSM und Menschen, die Drogen injizieren. Sie zeigen ein risikobehaftetes Verhalten und haben oft einen mangelhaften Zugang zum Gesund-

heitssystem. Aber auch KundInnen von SexarbeiterInnen, die Kontakt zur Schlüsselpopulation haben, oder mobile Bevölkerungsgruppen, wie FischerInnen oder TransportarbeiterInnen mit mangelndem Zugang zum Gesundheitssystem, sind stärker gefährdet.

Entsprechend der Evidenzlage gehören auch Militär und Polizei zur Risikogruppe. Frauen, bei denen die Diagnostik mit höheren Kosten und geringerer Qualität einhergeht, sowie junge Menschen, deren Zugang zu entsprechenden Beratungsstellen ungenügend ist, sind ebenfalls einem höheren Risiko der Resistenzentwicklung ausgesetzt (World Health Organization (2012b)).

Gründe für den Anstieg der Resistenzraten sind sinkender Kondomgebrauch, zunehmende Urbanisierung sowie vermehrtes Reisen, ungenügende Diagnostik von Infektionen und nicht leitlinienkonforme bzw. misslungene Therapieversuche (Alirol et al. (2017)). In einer kenianischen Kohorte junger Männer waren erhöhte MHKs von Cefixim mit mehreren neuen GeschlechtspartnerInnen und unregelmäßigem Gebrauch von Kondomen assoziiert (Mehta et al. (2011)). Auch zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen HIV und Ciprofloxacin-Resistenz in einer Studie aus Südafrika (Lewis et al. (2008)).

1.12 Fragestellung und Zielsetzung

1.12.1 Fragestellung

Aufgrund der in der vorangegangenen Einleitung dargestellten Thematik und Problematik stellte sich die Frage nach der Prävalenz von Infektionen mit NG sowie von AMR von NG in Tansania. Weiterhin stellte sich die Frage nach epidemiologischen Faktoren, die die Transmission von NG und die Entstehung von AMR begünstigen sowie einem den verfügbaren Ressourcen angepassten diagnostischen Verfahren.

1.12.2 Zielsetzung

Das Ziel der durchgeführten Untersuchung war die Bestimmung der Prävalenz von Infektionen mit NG sowie deren AMR gegenüber Cephalosporinen der dritten Generation bei HIV-PatientInnen in Mwanza, Tansania. Zudem sollten mögliche epidemiologische Risikofaktoren für eine Infektion mit NG und für die Entstehung von Cephalosporinresistenzen untersucht werden. Des Weiteren wurde beabsichtigt einen Urinstreifentest bezüglich seiner Vorhersagekraft einer Infektion mit NG zu evaluieren.

2 Methoden

2.1 Studiendesign und Settings

Im August und September 2014 wurde eine Querschnittsstudie im Rahmen einer Stuserhebung zur Prävalenz von Infektionen mit NG sowie von AMR gegenüber Cephalosporinen der dritten Generation bei erwachsenen HIV - positiven Frauen und Männern durchgeführt. Die PatientInnen wurden im Rahmen einer regelmäßigen ambulanten Kontrolluntersuchung in der Continuous Treatment and Care (deutsch: Regelmäßige Behandlung und Versorgung) (CTC) am Bugando Medical Centre (deutsch: Medizinisches Zentrum) (BMC) in Mwanza, Tanzania rekrutiert. Die CTC betreute zur Zeit der Durchführung der Studie mehr als 12 000 PatientInnen mit positivem HIV-Status. Mehr als hundert PatientInnen wurden zum Zeitpunkt der Studie Zeit pro Tag gesehen. Frauen und Männer sollten gleichermaßen in die Studie einbezogen werden.

Das BMC (Direktor: Prof. C. Majinge) in Mwanza, Tansania, ist das zweitgrößte Krankenhaus des Landes. Als Referenzkrankenhaus der Lake Region in Tansania betreut es 12 Millionen Menschen. Es ist ein Lehrkrankenhaus mit angeschlossener medizinischer Hochschule. Das BMC verfügt über 850 Patientenbetten. Mit dem Missionsärztlichen Institut in Würzburg und dem Institut für Virologie der Universität Würzburg besteht eine mittlerweile langjährige Zusammenarbeit bei der medizinischen Versorgung, der Ausbildung von Studierenden sowie der gemeinsamen Durchführung von klinischen Studien. Die Catholic University of Health and Allied Sciences (deutsch: Katholische Universität für Gesundheit und verwandte Wissenschaften) (CUHAS) wurde 2003 als Bugando University College of Health Sciences (deutsch: Hochschule für Gesundheitswissenschaften) (BUCHS) gegründet. BUCHS erhielt 2011 den Universitätsstatus und wurde in CUHAS umbenannt. Die CUHAS ist nach wie vor eine der zentralen Ausbildungsstätten in Tansania. Die Forschung bleibt eine der Kernaktivitäten der CUHAS. Die Abbildung 2.1 zeigt eine Karte von Tansania mit der im Nordwesten gelegenen Stadt Mwanza (Millar (1979)).

Das Institut für Mikrobiologie der Universität Göttingen (Direktor: Prof. Dr. U. Groß) beherbergt mehrere Arbeitsgruppen, die sich mit verschiedenen Themen der Mikrobiologie von der Grundlagenforschung bis zur klinischen Mikrobiologie beschäftigen. Es besteht seit vielen Jahren eine gute Zusammenarbeit mit der Missionsärztlichen Institut in Würzburg, welche auch der hier beschriebenen Studie zugrunde liegt.



Abbildung 2.1: Karte von Tansania mit Mwanza im Nordwesten (Millar (1979)).

Das Missionsärztliche Institut in Würzburg ist eine Organisation christlicher MedizinerInnen, die sich weltweit für eine ganzheitliche und nachhaltige Gesundheitsförderung einsetzt. Die enge Zusammenarbeit zwischen dem Missionsärztlichen Institut und dem BMC in Tansania ermöglicht einen wissenschaftlichen und medizinischen Austausch als Garant für eine erfolgreiche Durchführung wissenschaftlicher Kooperationsprojekte. ÄrztInnen des Missionsärztlichen Instituts halten sich mehrere Monate im Jahr am BMC in Tansania auf. Das Missionsärztliche Institut spielte eine Schlüsselrolle bei der Studienkoordination und -überwachung.

2.2 Ermittlung des Stichprobenumfanges

Für die Studie wurde die anzustrebende Fallzahl N anhand der Leslie-Kish-Formel (2.1) berechnet (Wiegand (1968)).

$$N = \frac{Z_{1-\alpha}^2 p(1-p)}{D^2}. \quad (2.1)$$

Als Referenz wurde eine Studie aus dem Jahr 2012 aus Geburtskliniken in Tanga, Nordost-Tansania, herangezogen. Hierbei betrug die Prävalenz von *Neisseria gonorrhoeae* 3,5% und die von *Chlamydia trachomatis* 3,0% (Chiduo et al. (2012)). Folglich wurde für die Prävalenz $p = 0.03$ angenommen. Die Präzision D entspricht der Hälfte der gegebenen Prävalenz p , wenn diese unter 10 % liegt. Damit ergibt sich bei einer Prävalenz $p = 0.03$ die Präzision $D = 0.015$. Als Konfidenzintervall wurde $Z_{1-\alpha} = 1.96$ angenommen.

Basierend auf dem oben angegebenen Ausdruck betrug der für die Studie erforderliche Stichprobenumfang $N = 496$. Wir entschieden uns demnach, im Rahmen der vorliegenden Studie, zumindest 500 Urinproben zu analysieren.

2.3 Ein- und Ausschlusskriterien

Für die Teilnahme an der Studie wurden folgende Einschluss- und Ausschlusskriterien angewandt:

Einschlusskriterien

- HIV-Infektion
- Besuch der CTC-Klinik zur Routineuntersuchung
- Mindestalter 18 Jahre

Ausschlusskriterien

- antibiotische Therapie innerhalb der vorangegangenen 30 Tage

Eine *Pneumocystis jirovecii*-Prophylaxe mit Cotrimoxazol in prophylaktischer Dosis führte hingegen nicht zum Ausschluss von der Studie. Aufgrund fehlender Sensibilität von NG gegenüber Cotrimoxazol sowie der geringen Dosis ist davon auszugehen, dass die Einnahme von Cotrimoxazol nicht zu einer falsch niedrigen Prävalenz von NG in der Studienpopulation führte.

Ablauf der PatientInnenrekrutierung

Zunächst wurden die PatientInnen über den Ablauf, die Ziele sowie die möglichen Konsequenzen der Studie aufgeklärt. Dazu lag eine Einverständniserklärung in Englisch und Swahili vor, die dies schriftlich festhielt. Die Einverständniserklärung sowie ein Fragebogen wurden von einem Arzt, dessen Muttersprache Swahili war, in die Swahili-Version übersetzt. Alle PatientInnen wurden von medizinischem Personal,

das dieselbe Muttersprache wie die TeilnehmerInnen hatte, unterstützt. Stimmtten die PatientInnen der Teilnahme zu, unterzeichneten sie die Einverständniserklärung. Die unterzeichneten Dokumente verblieben in der CTC-Klinik. Die Teilnehmenden konnten eine Kopie dieser Dokumente erhalten. Im Anschluss wurden die PatientInnen gebeten, einen Fragebogen auszufüllen. Der Fragebogen deckte epidemiologische Fragestellungen, die STI- und sexualverhaltensspezifische Krankheitsgeschichte sowie Symptome ab. Mithilfe des Fragebogens sollten mögliche Risikofaktoren herausgestellt und evaluiert werden. Darüber hinaus wurden die Daten aus den PatientInnenakten analysiert. Weibliche Patientinnen wurden zusätzlich gefragt, ob sie bereit wären, an einer weiteren Studie zur Prävalenz des Humanen Papilloma Virus (HPV) (Prävalenz des Human Papilloma Virus und seine genotypische Verteilung unter HIV-positiven Frauen in der Bugando Medical Centre CTC Clinic) teilzunehmen. Diese ergänzende Studie, die sich eines überschneidenden PatientInnenkollektivs bediente, wurde separat vom Joint Scientific and Ethical Review Board begutachtet und genehmigt. Es wurde ein gemeinsamer Fragebogen verwendet, der einige spezifische Fragen zum Risiko einer HPV-Infektion enthält.

Es konnten 519 TeilnehmerInnen in die Studie eingeschlossen werden. Hiervon waren 255 (49,1%) Frauen und 264 (50,9%) Männer.

2.4 Ethische Aspekte

Ethikkommission / Institutioneller Prüfungsausschuss

Das Studienprotokoll inklusive des Aufklärungsmaterials, des Fragebogens und der Einverständniserklärung in English und Swahili wurde von dem gemeinsamen Ethik-ausschuss von BMC und CUHAS genehmigt (CREC/037b 1201.4, 20.07.2014, Siehe Anlage). Weiterhin liegt eine Unbedenklichkeitsbescheinigung der Ethikkommission der Universität Würzburg vor (CREC/037b 1201.4, 20.07.2014, Siehe Anlage).

Einwilligung der PatientInnen

Vor der Aufnahme in die Studie wurden die PatientInnen über die Art der Studie informiert und über den beabsichtigten Zweck, den möglichen Nutzen und die möglichen negativen Auswirkungen. Die Verfahren und möglichen Gefahren, denen die PatientInnen ausgesetzt wurden, wurden erläutert. Eine genehmigte Einverständniserklärung wurde von den PatientInnen und, falls erforderlich, von einem Zeugen oder einer Zeugin gelesen und unterzeichnet. Die PatientInnen erhielten eine Kopie der unterzeichneten Einverständniserklärung. Die Studie konnte jederzeit durch die PatientInnen abgebrochen werden. Das Vorhandensein einer unterschriebenen Einverständniserklärung wurde im Studienfile vermerkt.

Nutzen für die Teilnehmenden

In der Studie wurde eine Urinanalyse mit einem Urinstreifentest durchgeführt. Dies ist ein Point-of-Care-Test, der innerhalb von 60-120 Sekunden Ergebnisse liefert. Die Ergebnisse wurden den ÄrztInnen und den PatientInnen unverzüglich zur Verfügung

gestellt. Bei abnormalen Befunden konnten die behandelnden ÄrztInnen aufgrund der klinischen Befunde entscheiden, ob eine Antibiotikabehandlung oder zusätzliche Untersuchungen notwendig wären. Der Test war für die TeilnehmerInnen kostenlos. Ergaben sich aus dem Befund eine Indikation zur weiteren Diagnostik oder therapeutische Konsequenzen, wurde dies als nicht studienassoziiert betrachtet. Eventuelle Kosten für eine weitergehende Diagnostik oder Therapie wurden daher nicht durch die Studie finanziert.

Aufgrund der Zeitverzögerung der Analysen lagen die Ergebnisse und das mögliche Resistenzprofil der gefundenen Infektion nicht vor, um die initiale Therapie zu steuern. Die PatientInnen wurden auf diesen Aspekt ausdrücklich hingewiesen.

Pflichten der Untersuchenden

Die Studie wurde nach weltweit anerkannten Standards der Good Clinical Practice (deutsch: Gute klinische Praxis) (GCP) (GCP-Richtlinien, aktuelle Version) in Übereinstimmung mit der letzten Überarbeitung der Erklärung von Helsinki (Somerset West Amendment, Republic of South Africa Amendment) durchgeführt. Die UntersucherInnen verpflichteten sich, der Ethik-Kommission / dem Institutionellen Prüfungsausschuss die erforderlichen Fortschrittsberichte vorzulegen und alle schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse, lebensbedrohlichen Probleme oder Todesfälle zu melden. Die Ethik-Kommission / der Institutionelle Prüfungsausschuss ist von den UntersucherInnen über den Abschluss der Studie zu informieren.

Nutzung von Informationen und Veröffentlichung

Die während der Durchführung dieser klinischen Studie entwickelten Informationen werden als vertraulich betrachtet. Die sensiblen PatientInnendaten sind nur autorisierten Personen zugänglich. Durch die Pseudonymisierung der PatinenInnenprotokolle mittels fortlaufender Nummerierung und durch die anonymisierten Auswertungen sind keinerlei Rückschlüsse aus den Ergebnissen auf individuelle Teilnehmende möglich. Die Aspekte des Datenschutzes können somit als erfüllt betrachtet werden. Es ist beabsichtigt, die Ergebnisse der oben beschriebenen Untersuchungen auf nationalen und internationalen Konferenzen zu präsentieren und die Ergebnisse als vollständige Beiträge in internationalen Fachzeitschriften zu veröffentlichen. Im Fall einer Publikation wird das Manuskript dem Review-Board von BMC / CUHAS zur Genehmigung vorgelegt. Die Autorenliste und -reihenfolge wird in Abstimmung mit allen Beteiligten vereinbart.

2.5 Urinproben

Die PatientInnen wurden gebeten eine Erststrahlurinprobe von 15 ml in ein mit ihrer TeilnehmerIn-Nummer gekennzeichnetes Behältnis abzugeben. Anhand der Erststrahlurinprobe wurde die Prävalenz von NG und deren Resistenzlage gegenüber Cephalosporinen der dritten Generation bestimmt. Um statistisch aussagekräftige Daten zu erhalten, erfolgte vorab eine Abschätzung der benötigten Fallzahl (Details

siehe Kapitel 2.2). Nach Durchführung eines Urinstreifentests (Details siehe Kapitel 2.6) wurde die Urinprobe in ein 15 ml Zentrifugationsröhrchen überführt und zentrifugiert. Das Sediment wurde in ein CryoVial-Röhrchen pipettiert, mit einem Lysepuffer versetzt und bis zum Transport nach Deutschland bei -20°C gelagert. Der Transport erfolgte bei -20°C in speziellen Tiefkühltransportboxen (Firma Va-Q-Tec). Im Institut für Medizinische Mikrobiologie der Universität Göttingen wurde die in der Probe enthaltene DNA mittels eines MagNa Pure Systems isoliert und auf NG-DNA mittels PCR untersucht. Bei allen positiv auf Gonorrhoe getesteten Proben wurde mittels molekulargenetischer Verfahren die DNA sequenziert. Anschließend wurde die DNA auf Mutationen, die auf molekulargenetischer Ebene eine Aussage über die Resistenzlage gegenüber den Cephalosporinen der dritten Generation (Cefixim, Ceftriaxon) geben können, untersucht.

2.6 Urinstreifentest

Das Behältnis mit der oben genannten Erststrahlurinprobe wurde vom Studienpersonal mit Einweghandschuhen entgegengenommen. Für die Urinanalyse wurde ein kommerziell erhältlicher Urinstreifentest, der Roche Diagnostics Combur 9, verwendet. Der Teststreifen wurde für ca. eine Sekunde in den Urin getaucht. Es wurde darauf geachtet, dass alle Felder mit Urin benetzt waren. Beim Herausnehmen des Teststreifens aus dem Gefäß wurde der überschüssige Urin durch Abstreifen am Probengefäß entfernt. Nach 60 - 120 Sekunden wurden die Farben der Testfelder mit der Farbvergleichsskala abgeglichen. In der Studie war der Gehalt an Leukozyten, Erythrozyten, Protein, Glukose und Nitrit im Urin relevant. Die Ergebnisse wurden analysiert und umgehend den PatientInnen sowie der CTC-Klinik mündlich als auch schriftlich mitgeteilt. Anhand der Ergebnisse des Urinstreifentests soll evaluiert werden, inwieweit dieser eine Infektion mit NG vorhersagen kann.

2.7 DNA-Isolierung

Für die Isolierung der DNA wurde das System Roche MagNA Pure verwendet. Wir isolierten die DNA aus 519 Urinproben. Die Durchführung erfolgte nach Angaben des Herstellers.

2.8 Nachweis von Gonokokken-DNA via PCR

Für den Nachweis von Gonokokken-DNA wurde eine quantitative real time PCR für einen Light-Cycler verwendet. Die PCR folgte einem am Institut für Mikrobiologie der Universität Göttingen erstellten Protokoll (s.u.). Die Methode basierte auf Veröffentlichungen von Whiley Whiley et al. (2004) und zielte auf das *porA*-Pseudogen (Länge: 132 Basenpaare (bp)) ab. Dessen Nachweis definierten wir als Infektion mit NG. Die Primer, die zur Amplifikation des *porA*-Pseudogens herangezogen wurden, waren:

- *porA*-fwd: 5-CGGTTTCCGTGCGTTACGA

- *porA*-rev: 5-CTGGTTTCATCTGATTACTTTCCA
(nach Whiley Whiley et al. (2004))

Der PCR-Ansatz setzte sich wie folgt zusammen:

- 5 μ l DNA
- 4 μ l Mastermix
- 7 μ l H₂O
- 4 μ l Primer *porA*-fwd/rev Mix (finale Primerkonzentration jeweils 0.5 μ M)

Der Ansatz wurde je in eine Kapillare pipettiert, welche für etwa 10 Sekunden bei 3000 rpm zentrifugiert wurde. Der Mastermix enthält u.a. den Fluoreszenzfarbstoff SYBR Green I, der an die DNA bindet. Mithilfe der Intensität der Fluoreszenz, die vom Light Cycler gemessen wird, kann der Crossing Point bestimmt werden. Am Crossing Point übersteigt die Fluoreszenz der amplifizierten DNA das Hintergrundsignal. Durch Ermittlung des Crossing Points ist es möglich den jeweiligen DNA-Gehalt der einzelnen Probe zu quantifizieren. Um eine mögliche Kontamination zu identifizieren, wurde bei jedem Durchgang eine Negativkontrollprobe (Leerprobe) mitgeführt. Ebenfalls lief jedes Mal eine Positivkontrollprobe mit, um den korrekten Ablauf der Amplifikationsreaktion zu dokumentieren.

Somit erhielten wir drei Gruppen von Ansätzen:

1. *Neisseria gonorrhoeae* Positivkontrolle + Primer *porA*-fwd/rev Mix
2. PatientInnen DNA + Primer *porA*-fwd/rev Mix
3. Leerprobe + Primer *porA*-fwd/rev Mix

Die Tabelle 2.1 zeigt in einem Überblick Temperatur und Zeit der Reaktionsschritte der PCR zum Nachweis des Pseudogens *porA*.

Tabelle 2.1: Real time PCR Light Cycler Programm: Pseudogen *porA* .

Reaktionsschritt		Temperatur [$^{\circ}$ C]	Zeit [s]
Denaturierung		95	600
Amplifikation à 5 Zyklen	1. Denaturierung	95	10
	2. Annealing	65	10
	3. Elongation	72	8
Amplifikation à 35 Zyklen	4. Denaturierung	95	10
	5. Annealing	60	10
	6. Elongation	72	8

2.9 Nachweis einer möglichen Cephalosporin-Resistenz

Der Nachweis einer möglichen Cephalosporinresistenz erfolgte durch eine quantitative real time PCR auf einem Light-Cycler. Die PCR folgte einem am Institut für Mikrobiologie der Universität Göttingen erstellten Protokoll (s.u.). Die Methode zielte auf das *penA*-Mosaikgen (220 bp Fragment von *penA*) ab. Der Nachweis des *penA*-Mosaikgens wurde als Resistenz gegenüber Cephalosporinen der dritten Generation definiert. Die Primer, die zur Amplifikation des *penA*-Mosaikgens herangezogen wurden, waren:

- *penA*-cons-F: 5-CATCAGGCAAAAGCCGGAAC
- *penA*-cons-R: 5-ATAATGCCGCGCACATCCAA
(nach W. Bohne)

Diese Primer amplifizieren sowohl das *penA*-Wildtyp-Allel als auch das *penA*-Mosaikgen. Die Untersuchung beider *penA* Varianten ist von Bedeutung, da sie eine Information darüber liefern, ob die PCR funktioniert hat. Die Bestätigung ergibt sich aus dem Nachweis des Wildtyp-Allels. Das Primerdesign wurde am Institut für Medizinische Mikrobiologie der Universität Göttingen von Dr. Wolfgang Bohne durchgeführt. Der PCR Ansatz setzte sich wie folgt zusammen:

- 5 μ l PatientInnen-DNA
- 4 μ l Mastermix
- 7 μ l PCR-Wasser
- 2 μ l Primer *penA*-cons-F ($c = 5 \mu$ M)
- 2 μ l Primer *penA*-cons-R ($c = 5 \mu$ M)

Der Ansatz wurde je in eine Kapillare pipettiert, welche für etwa 10 Sekunden bei 3000 rpm zentrifugiert wurde. Um eine mögliche Kontamination zu identifizieren, wurde bei jedem Durchgang eine Negativkontrollprobe (Leerprobe) mitgeführt. Ebenfalls lief jedes Mal eine Positivkontrollprobe mit, um den korrekten Ablauf der Amplifikationsreaktion zu dokumentieren. Somit erhielten wir drei Gruppen von Ansätzen:

1. *Neisseria gonorrhoeae* Positivkontrolle + Primer *penA*-cons-F/R
2. PatientInnen DNA + Primer *penA*-cons-F/R
3. Leerprobe + Primer *penA*-cons-F/R

Die Tabelle 2.2 zeigt in einer Zusammenfassung Temperatur und Zeit der Reaktionsschritte der PCR zum Nachweis des Mosaikgens *penA*.

Tabelle 2.2: Real time PCR Light Cycler Programm: Mosaikgen *penA*.

Reaktionsschritt		Temperatur [°C]	Zeit [s]
Denaturierung		95	600
Amplifikation à 5 Zyklen	1. Denaturierung	95	10
	2. Annealing	65	10
	3. Elongation	72	12
Amplifikation à 35 Zyklen	4. Denaturierung	95	10
	5. Annealing	60	10
	6. Elongation	72	12

2.10 Sequenzierung des PCR-Amplifikats

Gefolgt wurde die Amplifikation des *penA*-Gens von der Sequenzierung der PCR-Produkte. Vor der Sequenzierung der PCR-Produkte wurde die DNA aufgereinigt. Dies erfolgte mithilfe des QIAquick PCR Purification Kit. Die Durchführung erfolgte entsprechend den Angaben des Herstellers Qiagen. Die DNA-Sequenzierung der PCR Produkte wurde von der Firma Microsynth SeqLab GmbH in Göttingen durchgeführt. Der Ansatz für SeqLab setzte sich wie folgt zusammen:

- 6 μl Primer ($c = 5\mu\text{M}$)
- 5 μl PCR-Produkt
- 4 μl PCR-Wasser

2.11 Parameter

Die Tabelle 2.3 zeigt in einer Zusammenfassung die studienrelevanten soziodemographischen Parameter unter Angabe der Metrik des Variablentyps sowie des Skalenniveaus (Bortz and Döring (2006)).

Die Tabelle 2.4 zeigt die studienrelevanten diagnostischen Parameter, die mittels Urinstreifentest gewonnen wurden.

2.12 Statistische Analysen

Für die deskriptiv- und inferenzstatistischen Auswertungen wurde die Statistiksoftware IBM SPSS[®] 25 herangezogen. Das Signifikanzniveau wurde für alle statistischen Tests im Rahmen dieser Arbeit vorab auf $\alpha = 5\%$, entsprechend der Irrtumswahrscheinlichkeit, festgelegt, sodass ein Ergebnis mit $p \leq .05$ als signifikant bezeichnet wird. Zur Beurteilung der praktischen Relevanz und inhaltlichen Bedeutsamkeit der Resultate wurde gegebenenfalls das Effektgrößenmaß für das relative Risiko, Odds

Tabelle 2.3: Studienrelevante Parameter unter Angabe der Metrik des Variablentyp sowie des Skalenniveaus.

Variable	Ausprägung / Merkmal			Typ	Skalierung	
Geschlecht	weiblich	männlich		nominal	dichotom	
Alter	Jahre			metrisch	rational	
Familienstand	ledig	verlobt	verheiratet	geschieden	nominal	polytom
Wohnort	Land	Vorstadt	Stadt		nominal	polytom
Bildungsgrad	kein Schulbesuch	Primar-schule	Sekundar-schule	Universität	kategorial	ordinal
Erwerbstätigkeit	keine	Job			nominal	dichotom
Wissen zu STI	vorhanden	keines			nominal	dichotom
Frühere STI	ja	nein			nominal	dichotom
Verschiedene SexualpartnerInnen	nein	ja			nominal	dichotom
Kondomgebrauch	nein	ja			nominal	dichotom

Ratio (OR) mit entsprechendem 95%-Konfidenzintervall (KI) herangezogen (Cohen (1988)).

2.12.1 Deskriptive Statistik

Im Rahmen der statistischen Berechnungen wurden fallweise Analysen durchgeführt, d.h. es wurden fehlende Daten oder Messwerte nicht imputiert oder ersetzt. Zur Beschreibung der Lage und Streuung von metrischen Parametern wurden die Kennwerte Mittelwert (M) und Standardabweichung (SD), Minimum (min), sowie Maximum (max) und bei schiefen Messwerteverteilungen der Median (Md) herangezogen. Für kategoriale Variablen wurden die Häufigkeiten und ihre entsprechenden Anteilswerte (%) ermittelt.

2.12.2 Schließende Statistik

Zur Prüfung der Unterschiedlichkeit metrischer Variablen mit schiefer Verteilung zwischen zwei unabhängigen Stichproben wurde der parameterfreie U-Test nach Mann und Whitney als Alternative zum t-Test herangezogen. Dieses Rangsummenverfahren untersucht die Anordnung der ordinalskalierten Daten der beiden Stichproben (Weiß (2013)). Die Prüfung des Verteilungsunterschiedes zweier nominalskalierten Variablen erfolgte auf Grundlagen von Kreuztabellen mittels Chi-Quadrat-Testung. Bei einer gegebenen Assoziation zwischen den beiden Messgrößen kann von einem Unterschied der Verteilung der abhängigen bezüglich der unabhängigen Variablen ausgegangen werden. Sofern der Erwartungswert in mehr als 20% der Zellen < 5 lag, war zudem die Korrektur mittels exaktem Test nach Fisher anzuwenden (Bühl

Tabelle 2.4: Studienrelevante Parameter unter Angabe der Metrik des Variablentyp sowie des Skalenniveaus.

Parameter	Metrik	Typ	Skalierung
Leukozyten	Zellen/ μ l	metrisch	diskret
Erythrozyten	Zellen/ μ l	metrisch	diskret
Nitrit	pos/neg	nominal	dichotom
Protein	mg/dl	metrisch	rational
Glucose	mg/dl	metrisch	rational

(2012), WeiSS (2013)). Anhand einer Modellprüfung mittels binärer logistischer Regression wurde das Vorliegen eines positiven PCR-Status als dichotomes Kriterium behandelt. Die Regressionsanalysen wurden mit einem listenweisen Fallausschluss durchgeführt, d.h. nur vollständige Patientenprotokolle wurden in die Berechnungen aufgenommen. Die Prädiktoren wurden mittels der Einschlussmethode (enter) gemeinsam in die Analyse einbezogen, um deren Erklärungswert für die Prognose des PCR-Status zusammen abschätzen zu können. Mehrere Einflussgrößen (sowohl qualitative als auch quantitative, wie etwa das Alter) können gemeinsam berücksichtigt werden. Das Prinzip der binären logistischen Regression ist das Ermitteln der Wahrscheinlichkeit des Eintretens einer bestimmten Ausprägung des dichotomen Kriteriums (abhängige Variable (AV)) in Abhängigkeit der Prädiktoren (Kovariaten, unabhängige Variable (UV)). Es wird keine Vorhersage tatsächlicher Werte bzw. Ausprägungen der AV berechnet, sondern deren Eintrittswahrscheinlichkeit. Als Prüfgröße der binären logistischen Regression fungiert die Chi-Quadrat-verteilte Prüfgröße nach Wald. Zur Beurteilung der Güte des Gesamtmodells wird u.a. das Bestimmtheitsmaß nach Nagelkerke R^2 herangezogen, wobei Werte ab 0.20 bereits als akzeptabel gelten (Bühl (2012), Field (2013)). Zudem wurde die Receiver Operating Characteristic, deutsch: Grenzwertoptimierungskurve (ROC) herangezogen, um das Verhältnis von Sensitivität, dem Anteil der richtigerweise als positiv klassifizierten Fälle an der Gesamtheit der tatsächlich positiven Fälle ($rp / (rp+fn)$), und 1- Spezifität, dem Anteil der fälschlicherweise als positiv klassifizierten Fälle an der Gesamtheit der tatsächlich negativen Fälle, graphisch darstellen zu können. Die Area Under the Curve, deutsch: Fläche unter der Kurve (AUC) erlaubt die Interpretation der Effizienz einzelner Screeningindikatoren. Mit der ROC-Funktion wird die Sensitivität gegen den Komplementärwert der Spezifität zu 1 aufgetragen. Ein diagnostischer Wert ohne eine Vorhersagekraft ergibt demnach eine 45°winkelhalbierende Diagonale; je größer die AUC, desto höher ist die Vorhersagekraft eines Indikators (Bühl and Zöfel (2000), WeiSS (2013)).

Anmerkung: Bei der Anfertigung der statistischen Analysen habe ich Beratung und Unterstützung von Mag. Bernd Otzelberger (Institut für Psychologie der Universität Wien) erhalten. Die Ergebnisse und Inhalte wurden gemeinsam, unter Ein-

haltung der Regeln der Universität Würzburg über gute wissenschaftliche Praxis, erarbeitet. Eine Übernahme von Inhalten oder Ergebnissen hat nicht stattgefunden.

3 Ergebnisse

3.1 Stichprobe - soziodemographische Variablen

Der Anteilswert PCR-positiver weiblicher Teilnehmerinnen lag bei 3,9%, 95%-KI [1,54%; 6,30%], jener von männlichen bei 0,4%, 95%-KI [0,10%; 1,12%]; zusammen für beide Geschlechter 2,1%, 95%-KI [0,88%; 3,36%]: Aufgrund dieser Ergebnisse könnte eine höhere Prävalenz von NG für Frauen vermutet werden. Die Tabelle 3.1 zeigt die auf Grundlage des Fragebogens erfassten Daten zu soziodemographischen Eigenschaften der Stichprobe. Die Gegenüberstellung der PatientInnengruppen bezüglich des PCR-Status erfolgte anhand der jeweils gültigen Fälle.

Die Prüfung der Unterschiedlichkeit des PCR-Status bezüglich des Lebensalters ($p = .023$) und des Verteilungsunterschieds bezüglich des Geschlechts ($p = .005$) ergaben jeweils ein signifikantes Ergebnis, während die übrigen Parameter der Soziodemographie jeweils nicht signifikante Unterschiede zeigten.

3 Ergebnisse

Tabelle 3.1: Kennwerte ($M \pm SD$) sowie Häufigkeit und Anteilswerte (%) von soziodemographischen Parametern in Gegenüberstellung des PCR-Status, ** $p \leq .01$, * $p \leq .05$;
¹ korrigiert mittels Fishers exaktem Test.

Parameter	PCR+ ($n = 11$)	PCR- ($n = 508$)	p -Wert	n (gültig)
Geschlecht				519
weiblich	10 (3,9%)	245 (96,1%)	.005**	
männlich	1 (0,4%)	263 (99,6%)		
Gesamt	2.1%	97.9%		
Lebensalter (n)	35.2 \pm 7.6 (11)	41.8 \pm 9.9 (474)	.023*	485
Familienstand				433
alleinstehend	0	44 (100%)	.112 ¹	
verheiratet	3 (1,3%)	236 (98,7%)		
verlobt	0	11 (100%)		
geschieden	7 (5,0%)	132 (95,0%)		
Wohnort				491
Land	5 (2,0%)	249 (98,0%)	.904 ¹	
Vorstadt	5 (2,6%)	190 (97,4%)		
Stadt	1 (2,4%)	41 (97,6%)		
Bildungsgrad				488
kein Schulbesuch	3 (5,9%)	48 (94,1%)	.127 ¹	
Primarschule	8 (2,4%)	323 (97,6%)		
Sekundarschule	0	93 (100%)		
Universität	0	13 (100%)		
Erwerbstätigkeit				379
keine	1 (1,9%)	53 (98,1%)	>.999 ¹	
Job	8 (2,5%)	317 (97,5%)		
Wissen zu STI				490
vorhanden	11 (2,4%)	449 (97,6%)	>.999 ¹	
nicht vorhanden	0	30 (100%)		
Frühere STI				409
ja	1 (0,6%)	161 (99,4%)	.154 ¹	
nein	7 (2,8%)	240 (97,2%)		
Kondomgebrauch				470
ja	8 (2,8%)	275 (97,2%)	.538 ¹	
nein	3 (1,6%)	184 (98,4%)		
SexualpartnerInnen	2.8 \pm 1.1 (10) $Md = 2.5$	3.2 \pm 1.1 (467) $Md = 4.0$.278	477

3.2 Untersuchungsergebnisse

3.2.1 Modellprüfung für das Kriterium PCR-Status anhand von soziodemographischen und Lifestyle-Parametern

Die Tabelle 3.2 zeigt zunächst die für die Modellprüfung eingeschlossenen Prädiktoren bzw. Kovariaten bezüglich ihrer ROC.

Tabelle 3.2: Prädiktoren der Modellprüfung für das Kriterium PCR-Status mit AUC und Signifikanzbeurteilung in Einzelanalyse ($n = 267$).

Variable(n) für Testergebnis	AUC (Fläche)	SE	asympt. Signifikanz p	95% KI für OR	
				UG	OG
Geschlecht	.274	.060	.030	.157	.391
Lebensalter	.307	.080	.063	.149	.464
Familienstand	.684	.090	.077	.507	.861
Bildungsgrad	.343	.086	.131	.174	.512
Erwerbsstatus	.524	.100	.814	.328	.721
Vorherige STI	.611	.089	.284	.437	.785
Kondomgebrauch	.432	.098	.512	.240	.624
Anzahl früherer SexualpartnerInnen	.386	.107	.272	.177	.595

Mittels binärer logistischer Regression wurden die Prädiktoren Geschlecht (dichotom), Alter (metrisch), Familienstand (4-stufig), Bildungsgrad (4-stufig), Erwerbstätigkeit (dichotom), frühere STI (dichotom), Kondomgebrauch (dichotom), Anzahl der SexualpartnerInnen (metrisch, diskret) anhand der Einschlussmethode, welche die Variablen gemeinsam der Modellprüfung unterzieht (Field, 2013), zur Vorhersage des PCR-Status herangezogen. Die mehrkategorialen Variablen Familienstand und Bildungsgrad wurden zudem dummy-kodiert, wobei als Referenzstufen alleinstehend bzw. kein Schulbesuch festgelegt wurden. Die Modellanpassung der logistischen Regression konnte anhand der nicht signifikanten Ergebnisse des Hosmer-Lemeshow-Tests mit $p = .924$ angenommen werden. Anzumerken ist, dass die Modellprüfung anhand von 267 PatientInnen mit vollständigen Protokollen durchgeführt wurde (Tabelle 3.3).

Tabelle 3.3: Koeffizienten der Prädiktoren im Modell zur Vorhersage des PCR-Status ($n = 267$, listenweiser Fallausschluss).

Prädiktor	B	SE	Wald	df	p	OR	95% KI für OR	
							UG	OG
Geschlecht	-19033	3106257	.000	1	.995	.000	.000	.
Alter	-.124	.064	3779	1	.052	.883	.779	1001
Familienstand			.763	3	.858			
1 verheiratet vs. allein	19484	5707255	.000	1	.997	289634964.4	.000	.
2 verlobt vs. allein	-.779	15789738	.000	1	1000	.459	.000	.
3 geschieden vs. allein	20288	5707255	.000	1	.997	646810802.4	.000	.
Bildungsgrad			1776	3	.620			
1 Primarschule vs. kein	-1333	1000	1776	1	.183	.264	.037	1873
2 Sekundar vs. kein	-20399	4227823	.000	1	.996	.000	.000	.
3 Universität vs. kein	-3650	14088721	.000	1	1000	.026	.000	.
Erwerbstätigkeit	1462	1298	1269	1	.260	4315	.339	54922
Frühere STI	.633	1241	.260	1	.610	1884	.165	21449
Kondomgebrauch	2898	1322	4806	1	.028*	18134	1359	241906
Anzahl SexualpartnerInnen	-.397	.413	.924	1	.336	.672	.299	1511
Konstante	.793	6462282	.000	1	1000	2209		

Eingegebene Variablen: Geschlecht, Alter, Familienstand, Bildungsgrad, Erwerbstätigkeit, frühere STI, Kondomgebrauch, Anzahl der Sexualpartner im Leben. B =Regressionskoeffizient, SE =Standardmessfehler, df =Freiheitsgrade, * $p \leq .05$, $p \leq .10$ tendenzielle Signifikanz, OR=Odds Ratio, KI=Konfidenzintervall, UG=Untere Grenze, OG=Obere Grenze

Der erklärte Varianzanteil am Kriterium PCR-Status erreichte gemäß Nagelkerkes R^2 42,1%, womit eine akzeptable Modellgüte vorlag. Ein jüngeres Lebensalter zum Untersuchungszeitpunkt war tendenziell signifikant mit positivem PCR-Status assoziiert ($p = .052$; Odds Ratio (OR) = 0.88, 95% KI [0.78; 1.00]), während Kondomgebrauch mit dem positiven PCR-Status signifikant einherging ($p = .028$; OR = 18.13, 95% KI [1.36; 241.91]). Die erreichte Klassifikationsgüte der herangezogenen Prädiktoren im Rahmen der Modellprüfung kann der Tabelle 3.4 entnommen werden.

Tabelle 3.4: Klassifikationsmatrix für die Vorhersage des PCR-Status ($n = 267$ gültige Fälle).

		Vorhergesagt PCR			Prozentsatz der Richtigen
		negativ	positiv	Gesamt	
Beobachtet PCR	negativ	258	1	259	99.6%
	positiv	6	2	8	25.0%
Gesamt		264	3	267	97.4%

Während die Spezifität mit 99,6% ein vergleichsweise sehr hohes Ausmaß annahm, lag die Sensitivität mit 25,0% nicht besser als der Zufall. Die Genauigkeit (Accuracy) erreichte mit 260 korrekten Vorhersagen von 267 Fällen 97,4%.

3.2.2 Receiver Operating Characteristic

Die beiden bedeutsamsten Determinanten der Validität, Sensitivität und 1–Spezifität, wurden in ihrem Verhältnis mittels einer ROC-Kurve, wie Abbildung 3.1 zeigt, charakterisiert. Mit Hilfe des AUC-Wertes kann abgelesen werden, wie gut zwei zufällig ausgewählte PatientInnen (jeweils eine Person aus der Gruppe mit negativem PCR-Status und eine aus der Gruppe mit positivem PCR-Status) anhand des Screenings korrekt zugewiesen werden konnten. Bei einem AUC-Wert ≥ 0.80 kann von einer akzeptablen Diskriminationsfähigkeit des Screenings gesprochen werden. Sofern die aus der Modellprüfung ermittelten Wahrscheinlichkeiten für das Vorliegen eines positiven PCR-Status herangezogen werden, kann die in Abbildung 3.1 gezeigte ROC-Funktion angenommen werden:

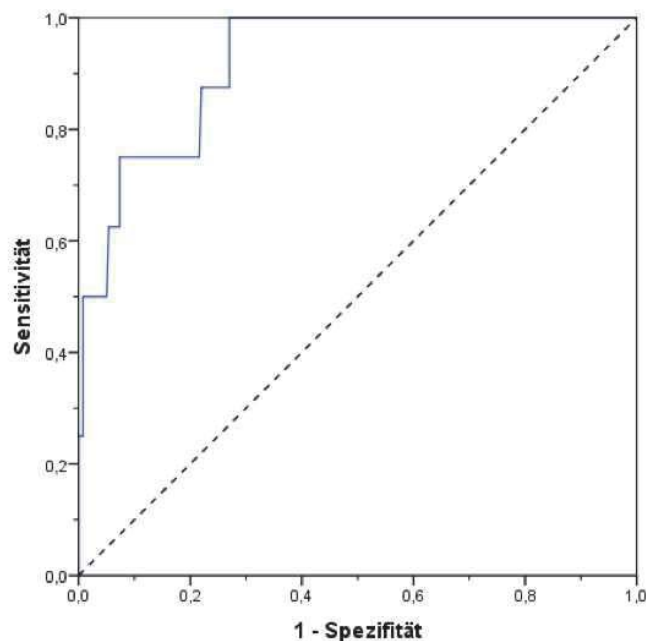


Abbildung 3.1: ROC-Funktion für das Zusammenwirken von Sensitivität und 1-Spezifität im Rahmen der Vorhersage des PCR-Status

In Tabelle 3.5 sind entsprechend für die herangezogenen Prädiktoren Geschlecht, Lebensalter, Familienstand, Bildungsgrad, Erwerbsstatus, vorherige STI, Kondomgebrauch und Anzahl der früheren SexualpartnerInnen die entsprechende AUC, der Standardfehler, die Signifikanzbeurteilung sowie das entsprechende 95%-Konfidenzintervall für die Fläche unter der Kurve angeführt.

Tabelle 3.5: Angabe des AUC-Wertes, Signifikanz, Standardfehler sowie Konfidenzintervall für die AUC.

Fläche (AUC)	Standardfehler (<i>SE</i>)	Asymp. Signifikanz (<i>p</i> -Wert)	Asymp. 95% Konfidenzintervall	
			Untergrenze	Obergrenze
.921	.037	<.001	.849	.993

Die Parameter Leukozyten, Erythrozyten, Nitrit, Protein, Glucose wurden mittels Urinstreifentest erhoben und anhand der entsprechenden Kategorien zugeordnet. Die Tabelle 3.6 zeigt in einer Zusammenstellung die ROC-Charakteristik der einzelnen Urin-Parameter mit ihrer diskriminativen Eigenschaft bezüglich des PCR-Status.

Tabelle 3.6: Prädiktoren der Modellprüfung für das Kriterium PCR-Status mit AUC und Signifikanzbeurteilung in Einzelanalyse ($n = 392$, listenweiser Fallabschluss).

Variable(n) für Testergebnis	AUC	<i>SE</i>	<i>p</i>	95% Konfidenzintervall	
				Untergrenze	Obergrenze
Leukozyten (Zellen/ μ l)	.918	.025	<.001**	.869	.967
Erythrozyten (Zellen/ μ l)	.763	.091	.011*	.584	.941
Nitrit	.556	.112	.588	.337	.775
Protein (mg/dl)	.482	.100	.864	.287	.678
Glucose (mg/dl)	.492	.102	.940	.293	.692

In den nachfolgenden Kreuztabellen ist die kategorial zusammengefasste Verteilung jedes einzelnen Urinparameters bezüglich des PCR-Status angeführt.

Die Tabelle 3.7 zeigt den PCR-Status in Verbindung mit den Kategorien der Leukozytenzahl.

Tabelle 3.7: Häufigkeiten und Anteilswerte (Spaltenprozent) der Leukozytenzahl bezüglich des PCR-Status ($n = 405$ gültige Fälle).

Leukozyten (Zellen/ μ l)	PCR - Status		Gesamt
	negativ	positiv	
negativ	280 (70,5%)	0	280 (69,1%)
25 Zellen/ μ l	60 (15,1%)	1 (12,5%)	61 (15,1%)
75 Zellen/ μ l	29 (7,3%)	3 (37,5%)	32 (7,9%)
500 Zellen/ μ l	28 (7,1%)	4 (50,0%)	32 (7,9%)
Gesamt	397 (100,0%)	8 (100,0%)	405 (100,0%)

Die entsprechende Prüfgröße fiel mit χ^2 (korrigiert mittels exaktem Test nach Fisher, c.F.) = 24.140, $p < .001$) signifikant aus, womit ein Verteilungsunterschied der

Kategorien der Leukozytenzahl festzustellen war. PatientInnen mit positivem PCR-Status hatten häufiger erhöhte Leukozytenwerte.

Die Tabelle 3.8 zeigt den PCR-Status in Verbindung mit den Kategorien der Erythrozytenzahl.

Tabelle 3.8: Häufigkeiten und Anteilswerte (Spaltenprozentage) der Erythrozytenzahl bezüglich des PCR-Status ($n = 392$ gültige Fälle).

Erythrozyten (Zellen/ μ l)	PCR - Status		Gesamt
	negativ	positiv	
negativ	291 (75,8%)	2 (25,0%)	293 (74,7%)
10 Zellen/ μ l	53 (13,8%)	3 (37,5%)	56 (14,3%)
25 Zellen/ μ l	16 (4,2%)	1 (12,5%)	17 (4,3%)
50 Zellen/ μ l	4 (1,0%)	0	4 (1,0%)
250 Zellen/ μ l	20 (5,2%)	2 (25,0%)	22 (5,6%)
Gesamt	384 (100,0%)	8 (100,0%)	392 (100,0%)

Die entsprechende Prüfgröße fiel mit χ^2 (korrigiert mittels exaktem Test nach Fisher, c.F.) = 13.102, $p = .008$ signifikant aus, womit ein Verteilungsunterschied der Kategorien der Erythrozytenzahl festzustellen war. PatientInnen mit positivem PCR-Status hatten häufiger eine erhöhte Erythrozytenzahl.

Die Tabelle 3.9 zeigt den PCR-Status in Verbindung mit den Kategorien von Nitrit.

Tabelle 3.9: Häufigkeiten und Anteilswerte (Spaltenprozentage) von Nitrit bezüglich des PCR-Status ($n = 392$ gültige Fälle).

Nitrit	PCR - Status		Gesamt
	negativ	positiv	
negativ	379 (98,7%)	7 (87,5%)	386 (98,5%)
positiv	5 (1,3%)	1 (12,5%)	6 (1,5%)
Gesamt	384 (100,0%)	8 (100,0%)	392 (100,0%)

Die entsprechende Prüfgröße fiel mit χ^2 (c.F.) = 6.520, $p = .117$ nicht signifikant aus, womit kein Verteilungsunterschied der Kategorien von Nitrit festzustellen war.

Die Tabelle 3.10 zeigt den PCR-Status in Verbindung mit den Kategorien der Proteinmenge im Urin.

Tabelle 3.10: Häufigkeiten und Anteilswerte (Spaltenprozent) von Protein bezüglich des PCR-Status ($n = 392$ gültige Fälle).

Protein (mg/dl)	PCR - Status		Gesamt
	negativ	positiv	
negativ	324 (84,4%)	7 (87,5%)	331 (84,4%)
30 mg/dl	47 (12,2%)	1 (12,5%)	48 (12,2%)
100 mg/dl	9 (2,3%)	0	9 (2,3%)
500 mg/dl	4 (1,0%)	0	4 (1,0%)
Gesamt	384 (100,0%)	8 (100,0%)	392 (100,0%)

Die entsprechende Prüfgröße fiel mit χ^2 (c.F.) = 1.331, $p > .999$ nicht signifikant aus, womit kein Verteilungsunterschied der Kategorien von Protein bezüglich des PCR-Status festzustellen war.

Die Tabelle 3.11 zeigt den PCR-Status in Verbindung mit den Kategorien der Glucose.

Tabelle 3.11: Häufigkeiten und Anteilswerte (Spaltenprozent) von Glucose bezüglich des PCR-Status ($n = 392$ gültige Fälle).

Glucose (mg/dl)	PCR - Status		Gesamt
	negativ	positiv	
normal	378 (98,4%)	8 (100,0%)	386 (98,5%)
100 mg/dl	3 (0,8%)	0	3 (0,8%)
1000 mg/dl	3 (0,8%)	0	3 (0,8%)
Gesamt	384 (100,0%)	8 (100,0%)	392 (100,0%)

Die entsprechende Prüfgröße fiel mit χ^2 (c.F.) = 2.216, $p > .999$ nicht signifikant aus, womit kein Verteilungsunterschied der Kategorien von Glucose bezüglich des PCR-Status festzustellen war.

Zusammenfassend ist festzuhalten, dass die Leukozyten- und Erythrozytenzahlen aufgrund ihrer erhöhten Werte bei positivem PCR-Status signifikante Verteilungsunterschiede gegenüber dem negativen Status aufwiesen, während bei Nitrit, Protein und Glucose nicht signifikante Zusammenhänge zum PCR-Status vorlagen.

Modellprüfung für das Kriterium PCR-Status anhand von Urinparametern

Ebenso wurde anhand einer binären logistischen Regression der gemeinsame Erklärungswert der Laborparameter, die mittels Urinstreifentest erhoben wurden, hinsichtlich der Vorhersage der PCR analysiert. Die Aufnahme der Variablen erfolgte mittels Einschlußmethode, wobei für die kategorialen Indikatoren eine Dummykodierung mit dem Kontrast bezüglich der Referenzebene ohne pathologischen Befund, (null, negativ) durchgeführt wurde. Nitrit wurde als dichotomer Indikator (pos./neg.) aufgenommen. Die Modellanpassung konnte anhand des nicht signifikanten Hosmer-Lemeshow-Tests mit $p = .937$ angenommen werden. Die Tabelle 3.12 zeigt die Ergebnisse der Modellprüfung anhand der berücksichtigten Urinparameter für das Kriterium PCR-Status.

Tabelle 3.12: Koeffizienten der Prädiktoren im Modell für die Vorhersage der PCR ($n = 392$ gültige Fälle).

Indikator (mit dummykodierten Kontrasten)	<i>B</i>	<i>SE</i>	Wald (χ^2)	<i>df</i>	<i>p</i>
Leukozyten			2877	3	.411
25/ μ l vs. 0 (1)	16731	2395720	.000	1	.994
75/ μ l vs. 0 (2)	18672	2395720	.000	1	.994
500/ μ l vs. 0 (3)	18539	2395720	.000	1	.994
Erythrozyten			1671	4	.796
10/ μ l vs. 0 (1)	1046	1042	1008	1	.315
25/ μ l vs. 0 (2)	1026	1361	.568	1	.451
50/ μ l vs. 0 (3)	-17897	16661751	.000	1	.999
250/ μ l vs. 0 (4)	1336	1100	1476	1	.224
Nitrit	1172	1317	.793	1	.373
Protein			.868	3	.833
30mg/dl vs. 0 (1)	-1117	1199	.868	1	.352
100mg/dl vs. 0 (2)	-17188	10770440	.000	1	.999
500mg/dl vs. 0 (3)	-16014	17097581	.000	1	.999
Glucose			.000	2	>.999
100mg/dl vs. 0 (1)	1170	23328761	.000	1	>.999
1000mg/dl vs. 0 (2)	-16331	20233156	.000	1	.999
Konstante	-21256	2395720	.000	1	.993

Das Ergebnis der Modellprüfung zeigte wiederum, dass die potentiellen Prädiktoren Leukozyten, Erythrozyten, Nitrit, Protein sowie Glucose jeweils nicht signifikante Erklärungswerte bezüglich des PCR-Status aufwiesen. Eine diskriminative Fähigkeit dieser Urinparameter zur validen Prognose eines PCR-Ergebnis war demnach

nicht zu beobachten, d.h. es ist anzunehmen, dass eine gemeinsame Aussagekraft der Laborparameter bezüglich des PCR-Status nicht vorliegt.

Anmerkung: Bei der Anfertigung der statistischen Analysen habe ich Beratung und Unterstützung von Mag. Bernd Otzelberger (Institut für Psychologie der Universität Wien) erhalten. Die Ergebnisse und Inhalte wurden gemeinsam, unter Einhaltung der Regeln der Universität Würzburg über gute wissenschaftliche Praxis, erarbeitet. Eine Übernahme von Inhalten oder Ergebnissen hat nicht stattgefunden.

3.3 Prävalenz von Cephalosporin-Resistenzen

Das *penA*-Mosaik-Gen wurde in keinem der isolierten Stämme nachgewiesen. Somit konnte mit den von uns verwendeten Nachweisverfahren auf molekulargenetischer Ebene keine Resistenz von *Neisseria gonorrhoeae* gegenüber Cephalosporinen der dritten Generation beobachtet werden.

4 Diskussion

Weltweit besteht das bisher noch nicht gelöste Problem der stetig zunehmenden Antibiotikaresistenzen. Sollten diese nicht mittels entsprechender Maßnahmen eingedämmt werden, könnte eine Medikamentenklasse verloren gehen, die potentiell lebensbedrohliche Infektionskrankheiten heilen und vorbeugen kann. Die Auswirkungen dessen wären nicht zu überschauen und würden neben dem Individuum auch die Gesellschaft in gesundheitlicher sowie sozioökonomischer Weise betreffen. Insbesondere Menschen mit eingeschränkter Immunkompetenz, wie z.B. Kinder, alte Menschen, Krebserkrankte oder HIV-Infizierte, sind von Infektionskrankheiten bedroht.

NG ist eines der Bakterien, das mit großer Geschwindigkeit Resistenzmechanismen gegen verschiedenste Klassen von Antibiotika ausgebildet hat. So auch gegen die Erstlinientherapie mit Cephalosporinen der dritten Generation, z.B. Ceftriaxon und Cefixim.

Um Antibiotikaresistenzen effektiv bekämpfen und verhindern zu können, ist es essentiell epidemiologische Daten, wie z.B. Prävalenz und soziodemographische Risikofaktoren, zu erheben. Vor allem in afrikanischen Ländern gibt es diesbezüglich keine suffiziente Datenerhebung. Die Erhebung dieser Daten aus der Region Mwanza wird in der dargelegten Studie präsentiert.

Als Methoden zur Datenerhebung wurden Erststrahlurinproben gesammelt und die Teilnehmenden mittels eines Fragebogens interviewt. Die Proben wurden mit einem Urinstreifentest auf verschiedene Parameter untersucht. Außerdem wurden sie mit einem quantitativen real time PCR Verfahren auf die Gene Pseudogen *porA* und Mosaikgen *penA* analysiert. Der Nachweis dieser Gene lässt eine Aussage über das Vorliegen von NG (Pseudogen *porA*) bzw. einer Resistenz gegenüber Cephalosporinen der dritten Generation (Mosaikgen *penA*) zu. Die Fragebögen wurden mittels verschiedener statistischer Verfahren analysiert.

Die epidemiologischen Daten und die Urinproben der vorliegenden Querschnittsstudie wurden im August und September 2014 in der auf HIV spezialisierten Klinik für Continuous Treatment & Care (CTC) des Bugando Medical Centers (BMC) in Mwanza, Tansania, gesammelt und im Februar und März 2015 im Institut für Mikrobiologie der Universität Göttingen analysiert. Die Studienkoordination und -überwachung ging maßgeblich von dem Missionsärztlichen Institut in Würzburg aus. Zwischen dem BMC, dem Institut für Mikrobiologie der Universität Göttingen und dem Missionsärztlichen Institut besteht eine langjährige Zusammenarbeit.

4.1 Interpretation der Ergebnisse und Einordnung der Ergebnisse in den Stand der Forschung

4.1.1 Bezüglich der Prävalenz von NG

Die vorliegende Untersuchung zeigt, dass die Prävalenz von Infektionen mit NG in einem HIV-positiven PatientInnenkollektiv im Nordwesten Tansanias, im Vergleich zur vorliegenden Literatur als relativ niedrig zu bewerten ist.

Es zeigte sich eine Gesamtprävalenz der Gonorrhoe von 2,1%, 95%-KI [0,9%; 3,4%] in einer HIV-Ambulanz eines tansanischen Krankenhauses der Maximalversorgung. Unter den weiblichen Studienteilnehmerinnen lag die Prävalenz bei 3,9%, 95%-KI [1,5%; 6,3%], unter männlichen Teilnehmern bei 0,4%, 95%-KI [0,1%; 1,1%].

Eine vergleichbare Untersuchung aus dem Jahre 2012 aus Tanga im Nordosten Tansanias, zeigte eine ähnliche Prävalenz von NG unter Frauen von 3,5% (Chiduo et al. (2012)) Eine andere Studie aus dem Nordwesten Tansanias berichtete von Prävalenzraten von NG zwischen 4% und 22%. (Francis et al. (2014))

Im weltweiten Vergleich ist die in der dargelegten Studie ermittelte Prävalenz von NG hingegen als überdurchschnittlich hoch zu werten. Hier lagen die im Jahre 2012 erhobenen Prävalenzen von NG unter Frauen bei 0,8% und unter Männern bei 0,6%. (World Health Organization and Reproductive Health and Research (2016)) Somit lag die Prävalenz von NG bei weiblichen Teilnehmenden in der dargelegten Studie deutlich darüber, wohingegen das Ergebnis der männlichen Teilnehmenden in vergleichbarer Größe ausfiel.

Insgesamt erscheint es schwierig, eine eindeutige Aussage über die Prävalenz von NG in Subsahara-Afrika zu treffen, da die wenigen vorhandenen Daten eine große Variabilität bezüglich der Prävalenz von NG nahelegen. Ein Großteil der vorliegenden Daten zur Prävalenz von NG in Subsahara-Afrika bezieht sich zudem ausschließlich auf Frauen. Prävalenzdaten von NG zu Männern sind dem gegenüber in einem geringeren Umfang vorhanden und zumeist liegen geschlechtsspezifische Untersuchungen vor. Die dargelegte Studie bezieht beide Geschlechter gleichermaßen ein und kann somit als Informationsquelle über die Unterschiedlichkeit der Prävalenz von NG zwischen Frauen und Männern herangezogen werden. Kritisch ist in diesem Zusammenhang anzumerken, dass der ideale Stichprobenumfang unserer Untersuchung anhand von Ergebnissen einer Studie berechnet wurde, welche lediglich die Prävalenz bei Frauen untersuchte. Dies könnte zu einem zu geringen Stichprobenumfang geführt haben. Zudem ist auf den Mangel an vergleichbaren, geschlechtsunspezifischen Studienergebnissen hinzuweisen.

Die vorliegende Untersuchung liefert eine Aussage über die Prävalenz innerhalb eines spezifischen Kollektivs, nicht jedoch über die in der Normalbevölkerung vorhandene Prävalenz. Eine Aussage über den möglichen Einfluss, die das Bekanntsein der HIV-Infektion auf die Prävalenz ausübte, ist nicht zu treffen und bei der Bewertung zu bedenken. Es ist nicht auszuschließen, dass das Wissen über das Vorliegen einer HIV-Infektion zu einem risikoärmeren Sexualverhalten, wie z.B. vermehrtem Einsatz von Kondomen, führt und somit die Prävalenz im Vergleich zum nicht STI-geschulten Bevölkerungsanteil geringer ausfallen könnte. Des Weiteren ist anzufüh-

ren, dass die Teilnehmenden nur jenen Anteil der HIV-Infizierten darstellen, der in einem Krankenhaus der Maximalversorgung, das internationale Spenden und Förderung erhält, medizinisch versorgt wird. Das hiermit möglicherweise einhergehende größere Ausmaß an medizinischer Expertise des Personals und der Psychoedukation der Teilnehmenden im Vergleich zu kleineren Häusern kann das Ergebnis beeinflusst haben. Es ist denkbar, dass die ermittelte Prävalenzrate nicht jener in Tansania insgesamt entspricht.

Die in Tansania angewandte Diagnostik und Therapie einer Infektion mit NG folgt einem symptomorientierten Ansatz, auch wenn sich die Gonorrhoe, insbesondere bei Frauen, häufig asymptomatisch präsentiert. Mangelnde Ressourcen zur Umsetzung differenzierter Diagnostik und Therapie bedingen diesen Umstand. Die empfohlene Therapie einer Infektion mit NG orientiert sich in Tansania an den Leitlinien der WHO. Bei entsprechenden Symptomen und dem damit einhergehenden Verdacht auf eine Infektion mit NG soll eine antibiotische Therapie mit 400mg Cefixim p.o. plus 1g Azithromycin p.o. erfolgen (Standard Treatment Guidelines & National Essential Medicines List Tanzania Mainland (2017)).

4.1.2 Bezüglich der Risikofaktoren

Die Teilnehmenden wurden bezüglich ihres Geschlechts, ihres Alters, ihres Familienstandes, ihres Bildungsgrades, ihrer Erwerbstätigkeit, früherer STIs, ihres Kondomgebrauchs sowie der Anzahl ihrer SexualpartnerInnen, als potentielle soziodemographische Prädiktoren hinsichtlich einer Infektion mit NG, befragt.

Der Verteilungsunterschied bezüglich des Lebensalters und des Geschlechts war signifikant ($p = .005$) und legte eine höhere Prävalenz von NG bei Frauen nahe. Jedoch zeigte sich in der binär logistischen Regression ein nicht signifikanter Erklärungswert ($p = .995$), sodass das Geschlecht nicht als Prädiktor für einen positiven PCR-Status heranzuziehen ist.

Die Modellprüfungen für soziodemographische und Life-Style-Variablen zeigten signifikante Unterschiede in den Kategorien Alter und Kondomgebrauch, sodass sich diese zum Vorhersagen eines positiven PCR-Status zu eignen scheinen.

Ein jüngeres Lebensalter zum Untersuchungszeitpunkt war tendenziell signifikant mit einer Infektion mit NG assoziiert ($p = .052$; OR = 0.88, 95% KI [0.78; 1.00]). Da anzunehmen ist, dass ein jüngeres Lebensalter tendenziell mit risikoreicherem Sexualverhalten einhergeht, überrascht dieses Ergebnis wenig.

Der Gebrauch von Kondomen ging signifikant mit dem Vorliegen einer Gonorrhoe einher ($p = .028$; OR = 18.13, 95% KI [1.36; 241.91]). Es bleibt zu diskutieren, warum in dem PatientInnenkollektiv der Gebrauch von Kondomen signifikant mit dem Vorliegen eines positiven PCR-Status, d.h. einer Infektion mit NG, einherging. Die PatientInnen waren alle HIV-positiv und in medizinischer Behandlung in einer darauf spezialisierten Klinik, wo sie neben der Therapie auch regelmäßig medizinische Psychoedukation, u.a. zu Prävention von STIs und zu Infektionswegen, erhielten. Es ist demnach wahrscheinlich, dass die Teilnehmenden über die Relevanz des Gebrauchs von Kondomen beim Geschlechtsverkehr informiert waren. Eine mögliche Erklärung könnte sein, dass die Teilnehmenden, die Kondome gebrauchten, vermehrt wechselnde SexualpartnerInnen haben, was mit einem erhöhten Risiko für

STIs einhergeht. Es liegt nahe, dass innerhalb einer monogamen Partnerschaft weniger Kondome verwendet werden. Des Weiteren ist zu bedenken, dass Kondome zwar eingesetzt werden, ob dies jedoch bei jedem Sexualkontakt zutrifft, bleibt unklar. Zudem ist es wichtig in die Betrachtung die Themen Scham und soziale Erwünschtheit einzubeziehen. Sexualität und insbesondere Geschlechtskrankheiten sind schambehaftete Themen, über die es nicht leichtfällt, offen und ehrlich zu sprechen. Die Teilnehmenden wurden durch ihnen nicht bekannte Untersuchende, teilweise des anderen Geschlechts, in einem persönlichen Gespräch befragt. Gerade beim Thema Kondomgebrauch könnte eine Diskrepanz zwischen der gegebenen Antwort und der tatsächlichen Sachlage bestehen, da sich die Befragten wohlmöglich dafür schämten, keine Kondome trotz ihrer Grunderkrankung zu benutzen. Die Frage der Glaubwürdigkeit der gegebenen Antworten besteht aber nicht nur in Bezug auf das Verwenden von Kondomen. Auch viele andere Fragen berühren sensible, intime und schambehaftete Themen, die aufgrund von sozialer Erwünschtheit möglicherweise nicht immer wahrheitsgemäß beantwortet wurden.

Anzumerken ist, dass die Teilnehmenden nicht bezüglich ihres Alkohol- und Tabakkonsums befragt wurden, welche jedoch laut Studienlage mit einem höheren Risiko für STIs assoziiert sind.

Außerdem wurden extragenitale Manifestationsorte nicht auf NG untersucht, sodass hierzu keinerlei Aussagen getroffen werden können.

4.1.3 Bezüglich der Resistenzlage

Insbesondere der ausgebliebene molekulargenetische Nachweis einer Resistenz gegenüber Cephalosporinen der dritten Generation kann als ein erfreuliches Ergebnis der Untersuchung angesehen werden. Fraglich bleibt, ob die PCR zum Resistenznachweis ausreichend sensitiv war und ob es sich nicht um falsch negative Ergebnisse handelt und somit doch Resistenzen vorhanden sind.

In der Resistenztestung gilt weltweit die Kultur als Goldstandard. In der dargestellten Untersuchung führten wir diese aufgrund fehlender personeller und ökonomischer Ressourcen nicht durch. Insofern konnten die Ergebnisse aus der PCR nicht mit einer anderen Methode verglichen und validiert werden. Anhand der durchgeführten Untersuchung ist keine epidemiologische Aussage über die Resistenzlage von NG gegenüber anderen Antibiotikaklassen außer Cephalosporinen der dritten Generation möglich, da keine bakterielle Kultur erfolgt ist, was als Limitation der Studie benannt werden muss.

4.1.4 Bezüglich des Urinstreifentests

Die Ergebnisse der Modellprüfung zu den Laborparametern im Urinstreifentest hinsichtlich der Vorhersagemöglichkeit bzw. dem Erklärungswert für PCR zeigten: zwar waren Leukozyten- und Erythrozytenwerte bei positivem PCR-Status erhöht, dennoch kann dem Urinstreifentest als Screening-Verfahren hinsichtlich des PCR-Status keine ausreichende Sensitivität bescheinigt werden.

Bei einer Leukozyt- und/oder Hämaturie müssen andere Harnwegsinfektionen dif-

ferentialdiagnostisch in Betracht gezogen werden. Zum Beispiel ist die urogenitale Schistosomiasis in der Region häufig, welche ebenfalls ursächlich für eine Mikrohä-maturie oder Leukozyturie sein kann.

Zur Bewertung des vorliegenden Ergebnis muss bedacht werden, dass sich im Erststrahlurin vergleichsweise häufiger Erythrozyten und Leukozyten finden als im Mittelstrahlurin.

Weiterhin bleibt fraglich, ob Erststrahlurin ein geeignetes Probenmaterial zur Diagnostik von NG ist oder ob Harnröhrenabstriche nicht doch das geeignetere Material sind. Im Vergleich zu dem in der Routineurinuntersuchung verwendeten Mittelstrahlurin, findet sich im Erststrahlurin eine höhere Erregerdichte. Dies steigert die Wahrscheinlichkeit einen Erreger zu diagnostizieren. In der üblichen Diagnostik von Harnwegsinfektionen wird Mittelstrahlurin verwendet, um eine Kontamination mit physiologischer Standortflora zu vermeiden. Da es bei einer Infektion mit NG häufig zu einer Urethritis kommt, wird ein Erregernachweis im Erststrahlurin als wahrscheinlich angesehen. Dies gilt jedoch nur für Männer. Bei Frauen empfiehlt sich die Entnahme eines Abstriches aus dem Urogenitaltrakt. Dies muss bei der Betrachtung der vorliegenden Ergebnisse beachtet werden.

4.2 Ausblick

Künftige Untersuchungen sollten sowohl in einem nicht selektierten Kollektiv der Gesamtbevölkerung als auch außerhalb urbaner, maximalversorgender Krankenhäuser Daten erheben. So kann ein aussagekräftigeres und differenzierteres Bild, das der tatsächlichen Prävalenz der Gesamtbevölkerung Tansanias möglichst nahe kommt, gezeichnet werden. Des Weiteren sollten die Fragebögen selbständig von den Teilnehmenden beantwortet werden können. Hierdurch können mögliche Falschaussagen aufgrund von Scham gegenüber der befragenden Person reduziert werden. Um die möglicherweise durch die PCR nicht erfassten Resistenzen mit einer größeren Sicherheit auszuschließen, sollten künftige Untersuchungen die kulturelle Anzüchtung von NG miteinbeziehen.

Insbesondere in Regionen mit begrenzten Ressourcen, in denen ein symptomorientierter Ansatz verfolgt werden muss, sind engmaschige und zuverlässige Überwachungssysteme unabdingbar für eine effektive Bekämpfung der Verbreitung von Infektionen mit NG und von Antibiotikaresistenzen.

5 Zusammenfassung

Die Prävalenz von Infektionen mit NG bei HIV-positiven Patientinnen und Patienten einer auf HIV-Infektionen spezialisierten Klinik in Mwanza im Nordwesten Tansanias erwies sich mit 0,4% bei Männern und 3,9% bei Frauen als relativ niedrig. In dieser aktuellen Studie gab es unter Verwendung molekularer Antibiotikaresistenz-Tests keine Hinweise auf eine Resistenz gegen Cephalosporine der dritten Generation. Weitere Kontrollen und Entwicklungen von NG- und AMR-Tests müssen implementiert werden. Molekulare Diagnoseverfahren auf der Basis von Urinproben als diagnostisches Material zum Nachweis von NG weisen wesentliche Vorteile für das Screening auf. Die Durchführung eines Urinstreifentests hatte keinen positiven Vorhersagewert bezüglich einer Infektion mit NG oder einer AMR. Ein jüngeres Lebensalter zum Untersuchungszeitpunkt war tendenziell signifikant mit einer Infektion mit NG assoziiert ($p = .052$; OR = 0.88, 95% KI [0.78; 1.00]). Der Gebrauch von Kondomen ging signifikant mit dem Vorliegen einer Gonorrhoe einher ($p = .028$; OR = 18.13, 95% KI [1.36; 241.91]). Künftige Untersuchungen sind anzuregen, um einerseits eine exaktere Angabe der Prävalenzraten und Risikofaktoren von Infektionen mit NG sowie deren Resistenzlage zu ermöglichen und andererseits eine effizientere Versorgung bzw. Behandlung der Gonorrhoe gewährleisten zu können.

Literaturverzeichnis

- Ali, S., Sewunet, T., Sahlemariam, Z., and Kibru, G. (2016). Neisseria gonorrhoeae among suspects of sexually transmitted infection in Gambella hospital, Ethiopia: risk factors and drug resistance. *BMC Research Notes*, 9(1).
- Alirol, E., Wi, T. E., Bala, M., Bazzo, M. L., Chen, X.-S., Deal, C., Dillon, J.-A. R., Kularatne, R., Heim, J., Hooft van Huijsduijnen, R., Hook, E. W., Lahra, M. M., Lewis, D. A., Ndowa, F., Shafer, W. M., Tayler, L., Workowski, K., Unemo, M., and Balasegaram, M. (2017). Multidrug-resistant gonorrhea: A research and development roadmap to discover new medicines. *PLoS Medicine*, 14(7).
- Bortz, J. and Döring, N. (2006). *Forschungsmethoden und Evaluation: für Human- und Sozialwissenschaftler ; mit 87 Tabellen*. Springer-Lehrbuch Bachelor, Master. Springer-Medizin-Verl, Heidelberg, 4., überarb. aufl., [nachdr.] edition. OCLC: 844977370.
- Bühl, A. (2012). *SPSS 20: Einführung in die moderne Datenanalyse*. st - scientific tools. Pearson, München Harlow Amsterdam Madrid Boston San Francisco, 13., aktualisierte auflage edition. OCLC: 844946960.
- Bühl, A. and Zöfel, P. (2000). *SPSS Version 9: Einführung in die moderne Datenanalyse unter Windows ; [Analysen anhand von Fallstudien ; mit dem Modul Tables ; neu: Multinomiale logistische Regression]*. Scientific computing. Addison-Wesley, München, 6., überarb. und erw. aufl edition. OCLC: 645082110.
- Chiduo, M., Theilgaard, Z. P., Bakari, V., Mtatifikolo, F., Bygbjerg, I., Flanholm, L., Gerstoft, J., Christiansen, C. B., Lemnge, M., and Katzenstein, T. L. (2012). Prevalence of sexually transmitted infections among women attending antenatal clinics in Tanga, north eastern Tanzania. *International journal of STD & AIDS*, 23(5):325-329.
- Cohen, J. (1988). *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences*. Taylor & Francis Inc, Hillsdale, N.J., 2 new edition edition.
- Dubbink, J. H., Verweij, S. P., Struthers, H. E., Ouburg, S., McIntyre, J. A., Morré, S. A., and Peters, R. P. (2018). Genital Chlamydia trachomatis and Neisseria gonorrhoeae infections among women in sub-Saharan Africa: A structured review. *International Journal of STD & AIDS*.
- et al., T. (2017). Antimicrobial resistance in Africa: a systematic review.pdf.
- Field, A. P. (2013). *Discovering statistics using IBM SPSS statistics: and sex and drugs and rock 'n' roll*. Sage, Los Angeles, 4th edition edition.

- Francis, S. C., Ao, T. T., Vanobberghen, F. M., Chilongani, J., Hashim, R., Andreasen, A., Watson-Jones, D., Changalucha, J., Kapiga, S., and Hayes, R. J. (2014). Epidemiology of Curable Sexually Transmitted Infections among Women at Increased Risk for HIV in Northwestern Tanzania: Inadequacy of Syndromic Management. *PLoS ONE*, 9(7).
- Ginindza, T. G., Stefan, C. D., Tsoka-Gwegweni, J. M., Dlamini, X., Jolly, P. E., Weiderpass, E., Broutet, N., and Sartorius, B. (2017). Prevalence and risk factors associated with sexually transmitted infections (STIs) among women of reproductive age in Swaziland. *Infectious Agents and Cancer*, 12.
- Kakaire, O., Byamugisha, J. K., Tumwesigye, N. M., and Gamzell-Danielsson, K. (2015). Prevalence and factors associated with sexually transmitted infections among HIV positive women opting for intrauterine contraception. *PloS One*, 10(4):e0122400.
- Lagace-Wiens, P. R. S., Duncan, S., Kimani, J., Thiong'o, A., Shafi, J., McClelland, S., Sanders, E. J., Zhanel, G., Maraguri, N., and Mehta, S. D. (2012). Emergence of Fluoroquinolone Resistance in *Neisseria gonorrhoeae* Isolates from Four Clinics in Three Regions of Kenya. *Sexually Transmitted Diseases*, 39(5):332-334.
- Latif, A. S., Gwanzura, L., Machiha, A., Ndowa, F., Tarupiwa, A., Gudza-Mugabe, M., Shukusho, F. D., Chakanyuka Musanhu, C., Wi, T., and Unemo, M. (2018). Antimicrobial susceptibility in *Neisseria gonorrhoeae* isolates from five sentinel surveillance sites in Zimbabwe, 2015-2016. *Sexually Transmitted Infections*, 94(1):62-66.
- Lewis, D. A. (2014). Global resistance of *Neisseria gonorrhoeae*: when theory becomes reality. [Miscellaneous Article]. *Current Opinion in Infectious Diseases February 2014*, 27(1):62-67.
- Lewis, D. A. and Lukehart, S. A. (2011). Antimicrobial resistance in *Neisseria gonorrhoeae* and *Treponema pallidum*: evolution, therapeutic challenges and the need to strengthen global surveillance. *Sexually Transmitted Infections*, 87(Suppl 2):ii39-ii43.
- Lewis, D. A., Scott, L., Slabbert, M., Mhlongo, S., Zijl, A. v., Sello, M., Plessis, N. d., Radebe, F., and Wasserman, E. (2008). Escalation in the relative prevalence of ciprofloxacin-resistant gonorrhoea among men with urethral discharge in two South African cities: association with HIV seropositivity. *Sexually Transmitted Infections*, 84(5):352-355.
- Lewis, D. A., Sriruttan, C., Müller, E. E., Golparian, D., Gumede, L., Fick, D., de Wet, J., Maseko, V., Coetzee, J., and Unemo, M. (2013). Phenotypic and genetic characterization of the first two cases of extended-spectrum-cephalosporin-resistant *Neisseria gonorrhoeae* infection in South Africa and association with cefixime treatment failure. *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 68(6):1267-1270.

- Low, A. J., Konate, I., Nagot, N., Weiss, H. A., Mabey, D., Segondy, M., Vickerman, P., Meda, N., van de Perre, P., Mayaud, P., and Yereon Cohort study group (2014). *Neisseria gonorrhoeae* and *Chlamydia trachomatis* infection in HIV-1-infected women taking antiretroviral therapy: a prospective cohort study from Burkina Faso. *Sexually transmitted infections*, 90(2):100–103.
- Mehta, S. D., Maclean, I., Ndinya-Achola, J. O., Moses, S., Martin, I., Ronald, A., Agunda, L., Murugu, R., Bailey, R. C., Melendez, J., and Zenilman, J. M. (2011). Emergence of Quinolone Resistance and Cephalosporin MIC Creep in *Neisseria gonorrhoeae* Isolates from a Cohort of Young Men in Kisumu, Kenya, 2002 to 2009. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 55(8):3882–3888.
- Millar, J. (1979). Details - Public Health Image Library(PHIL).
- Robert Koch Institut (2013). RKI - RKI-Ratgeber für Ärzte - Gonorrhö (Tripper).
- Tacconelli, E., Carrara, E., Savoldi, A., Harbarth, S., Mendelson, M., Monnet, D. L., Pulcini, C., Kahlmeter, G., Kluytmans, J., Carmeli, Y., Ouellette, M., Outtersson, K., Patel, J., Cavaleri, M., Cox, E. M., Houchens, C. R., Grayson, M. L., Hansen, P., Singh, N., Theuretzbacher, U., and Magrini, N. (2017). Discovery, research, and development of new antibiotics: the WHO priority list of antibiotic-resistant bacteria and tuberculosis. *The Lancet Infectious Diseases*.
- Tadesse, A., Mekonnen, A., Kassu, A., and Asmelash, T. (2001). Antimicrobial sensitivity of *Neisseria gonorrhoea* in Gondar, Ethiopia. *East African medical journal*, 78(5):259–261.
- Tadesse, B. T., Ashley, E. A., Ongarello, S., Havumaki, J., Wijegoonewardena, M., González, I. J., and Dittrich, S. (2017). Antimicrobial resistance in Africa: a systematic review. *BMC Infectious Diseases*, 17:616.
- Torrone, E. A., Morrison, C. S., Chen, P.-L., Kwok, C., Francis, S. C., Hayes, R. J., Looker, K. J., McCormack, S., McGrath, N., van de Wijgert, J. H. H. M., Watson-Jones, D., Low, N., and Gottlieb, S. L. (2018). Prevalence of sexually transmitted infections and bacterial vaginosis among women in sub-Saharan Africa: An individual participant data meta-analysis of 18 HIV prevention studies. *PLoS Medicine*, 15(2).
- WeiSS, C. (2013). *Basiswissen Medizinische Statistik*. Springer-Lehrbuch. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg, 6 edition.
- Whiley et al. (2004). A new confirmatory *neisseria gonorrhoeae* real-time pcr assay targeting the *porA* pseudogene.pdf.
- Wiegand, H. (1968). Kish, L.: Survey Sampling. John Wiley & Sons, Inc., New York, London 1965, IX + 643 S., 31 Abb., 56 Tab., Preis 83 s. *Biometrische Zeitschrift*, 10(1):88–89.
- World Health Organization (2012a). Baseline report on global sexually transmitted infection surveillance 2012. page 5.

World Health Organization (2012b). WHO_global action plan to control the spread and impact of antimicrobial resistance in *Neisseria gonorrhoeae*.pdf. Technical report.

World Health Organization (2013). WHO_the importance of a renewed commitment to STI prevention and control in achieving global sexual and reproductive healthpdf.

World Health Organization (2016). Sexually transmitted infections (STIs).

World Health Organization and Reproductive Health and Research (2016). *WHO guidelines for the treatment of Neisseria gonorrhoeae*. OCLC: 971552095.

Appendix

A.1 Abkürzungsverzeichnis

AIDS	Erworbenes Immundefektsyndrom (engl: Acquired Immune Deficiency Syndrome)	16
AMR	Antimikrobielle Resistenz	1
ART	Antiretrovirale Therapie	12
AUC	Area Under the Curve, deutsch: Fläche unter der Kurve	29
AV	abhängige Variable	29
BMC	Bugando Medical Centre (deutsch: Medizinisches Zentrum)	19
BUCHS	Bugando University College of Health Sciences (deutsch: Hochschule für Gesundheitswissenschaften)	19
CDC	Centers for Disease Control and Prevention (deutsch: Zentren für die Bekämpfung und Prävention von Krankheiten)	6
CT	<i>Chlamydia trachomatis</i>	14
CTC	Continuous Treatment and Care (deutsch: Regelmäßige Behandlung und Versorgung)	19
CUHAS	Catholic University of Health and Allied Sciences (deutsch: Katholische Universität für Gesundheit und verwandte Wissenschaften)	19
DALY	Disability Adjusted Life Years (deutsch: behinderungsbereinigte Lebensjahre)	7
DMPA	Depomedroxyprogesteronacetat	17
DNA	Desoxyribonukleinsäure (engl.: Deoxyribonucleic Acid)	7
ESBL	Extended Spectrum β -Lactamasen (deutsch: Breitspektrum β -Lactamasen)	14
ESC	Extended-Spectrum Cephalosporine (deutsch: Breitspektrumcephalosporine)	9
GARDP	Globale Antibiotikaforschungs- und Entwicklungspartnerschaft (engl.: Global Antibiotic Research and Development Partnership)	14
GASP	Gonococcal Antimicrobial Susceptibility Programme (deutsch: antimikrobielles Überwachungsprogramm für Gonokokken)	6
GCP	Good Clinical Practice (deutsch: Gute klinische Praxis)	23
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus	7
HPV	Humanes Papilloma Virus	22
i.m.	intramuskulär	13
KI	Konfidenzintervall	28
M	Mittelwert	28
max	Maximum	28

Md	Median	28
min	Minimum	28
MDR	Multi Drug Resistance (deutsch: Mehrfache Medikamentenresistenz) 10	
MHK	Minimale Hemmkonzentration	10
MLST	Multilocus-Sequenztypisierung	10
MRSA	Multiresistenter <i>Staphylococcus aureus</i>	14
MSM	Männer, die Sex mit Männern haben	2
NAT	Nukleinsäure-Amplifikationstechniken	4
NG-MAST	<i>Neisseria Gonorrhoeae</i> Multi-Antigen Sequence Typing (deutsch: <i>Neisseria gonorrhoeae</i> Multiantigen-Sequenztypisierung)	10
NG	<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	1
p.o.	Per Os (deutsch: peroral, über den Mund)	13
OR	Odds Ratio	27
PBP-2	Penicillin-bindendes Protein 2	9
PCR	Polymerase-Kettenreaktion (engl.: Polymerase Chain Reaction)	10
PID	Pelvic Inflammatory Disease (deutsch: Beckenentzündung)	3
ROC	Receiver Operating Characteristic, deutsch: Grenzwertoptimierungskurve	29
SARA	Sexuell erworbene reaktive Arthritis (engl.: Sexually Acquired Reactive Arthritis)	3
SD	Standardabweichung	28
SDG	Ziele für eine nachhaltige Entwicklung (engl.: Sustainable Development Goals)	15
STI	Sexuell übertragbare Infektionskrankheit (engl.: Sexually Transmitted Infection)	1
USA	United States of America (deutsch: Vereinigte Staaten von Amerika)6	
UV	unabhängige Variable	29
WHO	Weltgesundheitsorganisation (engl.: World Health Organization)	2
XDR	Extensive Drug Resistance (deutsch: Umfassende Medikamentenresistenz)	10

A.2 Abbildungsverzeichnis

1.1	Gram-gefärbte <i>Neisseria gonorrhoeae</i> aus einem Harnröhrenabstrich (Millar (1979))	2
2.1	Karte von Tanzania mit Mwanza im Nordwesten (Millar (1979)) . . .	20
3.1	ROC-Funktion für das Zusammenwirken von Sensitivität und 1-Spezifität im Rahmen der Vorhersage des PCR-Status	35

A.3 Tabellenverzeichnis

2.1	Real time PCR Light Cycler Programm: Pseudogen <i>porA</i>	25
2.2	Real time PCR Light Cycler Programm: Mosaikgen <i>penA</i>	27
2.3	Studienrelevante Parameter unter Angabe der Metrik des Variablentyp sowie des Skalenniveaus	28
2.4	Studienrelevante Parameter unter Angabe der Metrik des Variablentyp sowie des Skalenniveaus	29
3.1	Kennwerte ($M \pm SD$) sowie Häufigkeit und Anteilswerte (%) von soziodemographischen Parametern in Gegenüberstellung des PCR-Status, $**p \leq .01$, $*p \leq .05$; ¹ korrigiert mittels Fishers exaktem Test	32
3.2	Prädiktoren der Modellprüfung für das Kriterium PCR-Status mit AUC und Signifikanzbeurteilung in Einzelanalyse ($n = 267$)	33
3.3	Koeffizienten der Prädiktoren im Modell zur Vorhersage des PCR-Status ($n = 267$, listenweiser Fallausschluss)	34
3.4	Klassifikationsmatrix für die Vorhersage des PCR-Status ($n = 267$ gültige Fälle)	34
3.5	Angabe des AUC-Wertes, Signifikanz, Standardfehler sowie Konfidenzintervall für die AUC	36
3.6	Prädiktoren der Modellprüfung für das Kriterium PCR-Status mit AUC und Signifikanzbeurteilung in Einzelanalyse ($n = 392$, listenweiser Fallausschluss)	36
3.7	Häufigkeiten und Anteilswerte (Spaltenprozent) der Leukozytenzahl bezüglich des PCR-Status ($n = 405$ gültige Fälle)	36
3.8	Häufigkeiten und Anteilswerte (Spaltenprozent) der Erythrozytenzahl bezüglich des PCR-Status ($n = 392$ gültige Fälle)	37
3.9	Häufigkeiten und Anteilswerte (Spaltenprozent) von Nitrit bezüglich des PCR-Status ($n = 392$ gültige Fälle)	37
3.10	Häufigkeiten und Anteilswerte (Spaltenprozent) von Protein bezüglich des PCR-Status ($n = 392$ gültige Fälle)	38
3.11	Häufigkeiten und Anteilswerte (Spaltenprozent) von Glucose bezüglich des PCR-Status ($n = 392$ gültige Fälle)	38
3.12	Koeffizienten der Prädiktoren im Modell für die Vorhersage der PCR ($n = 392$ gültige Fälle)	39

A.4 Ethical clearance form



**CATHOLIC UNIVERSITY OF HEALTH
AND ALLIED SCIENCES
BUGANDO**



P.O. Box 1464

Phone: (255) 28-250-0881

Email: principal@bugando.ac.tz

Mwanza, Tanzania

Fax: (255) 28-250-2678

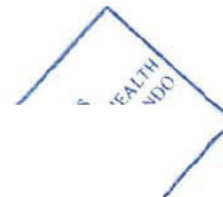
Website: www.bugando.ac.tz

**CUHAS/BMC RESEARCH & ETHICAL COMMITTEE (CREC)
ETHICAL CLEARANCE FORM**

Date	20 July 2014
Research Clearance Certificate No	CREC/037b/2014
Name of researcher/PI	Sally Deutschmann
Purpose of the research	Medical Doctor Training of the University of Wuerzburg, Germany
Title of the Research	Prevalence and resistance pattern of gonococcal and chlamydial infections in HIV-positive patients attending the CTC clinic of a tertiary hospital in Tanzania
Budget and Sponsor(s)	10.950, - € Medical Mission Institute, Wuerzburg, Germany
Research period	July 2014 to June 2015

Ethical clearance is hereby granted.

A progress report shall be submitted to the Committee every 6 months.



CREC Chairperson



CREC Secretary



**A.5 Informationsblatt für weibliche Teilnehmende
und Einverständniserklärung (Swahili
Version)**

Study-No.:

CTC-No.:

Telephone-No.:

KARATASI YA MAELEZO YA MGONJWA NA FOMU YA KUKUBALI KUFANYIWA UTAFITI

-Kwa Wanawake -

Kichwa cha habari cha utafiti

Kuenea na usugu wa uambukizo wa kisonono na chlamdia kwa wagonjwa wenye virusi vya ukimwi wanao hudhuria kliniki ya CTC katika hospitali za juu Tanzania

Kuenea kwa Human Papilloma Virus na mgawanyo wa jenotipiki kati ya wanawake wenye maambukizo ya virusi vya UKIMWI wanohudhuria kliniki ya CTC Bugando.

Utafiti wetu ni utafiti wakuenea picha ionyeshayo sehemu za ndani ya kitu, unao tafuta magonjwa ya zinaa mawili dhidi ya wagonjwa wanao hudhuria kliniki ya CTC BMC Mwanza Tanzania.

Mtafiti Mkuu : Prof. Stephen Mshana

Mtafiti Msaidizi:

Sally Deutschmann, Medical Student, Medical Mission Institute, Wuerzburg Germany

Dr. Fridolin Mujuni resident in Obstetrics and Gynecology at Catholic University of Health and Allied Sciences-Bugando.

Anuani:

Catholic University of Health and Allied Sciences, P.O. Box 1464, Mwanza, Tanzania

Namba ya simu: Bugando chuo (+255) 28-254-0610 Ext; 110

Aya ya Mwaliko

Una alikwa kushiriki kwenye utafiti huu. Kabla ya kuamua ni muhimu kwako kuelewa kwa nini utafiti unafanyika na unashirikisha nini. Chukua muda kidogo kusoma maelezo ya fuatayo kwa makini zaidi uwezavyo. Uliza kitu chochote kama hukuelewa au unaitaji maelezo zaidi. Chukua muda kidogo kuamua kama unaweza kushiriki kwenye huu utafiti. Asante kwa kusoma haya maelezo.

Kwa nini utafiti huu unafanyika?

Unahudhuria kliniki ya CTC kwa uchunguzi wa kawaida. Uchunguzi wa mkojo ni wa kawaida ili kuangalia uwambukizo kwenye mfumo wa mkukojoa. Katika utafiti wetu tutatoa uchunguzi wa ziaada kwenye uchunguzi wa mkojo.. Utaulizwa maswali na maelezo yanayohusiana na historia yako ya matibabu au matokeo yako ya maabara ya nyuma ambayo yatachukuliwa kutoka kwenye fali yako. Vilevile tutakiwa kukufanyia uchunguzi wa kina kwenye mfumo uzazi na kipimo kutoka shingo ya kizazi kwa ajiri ya kuangalia kama una maambukizi ya kirusi cha 'Human papilloma' ambacho kinasababisha kansa ya shingo ya kizazi na kinaambukiza kwa njia ya kujaaminiana. Unaweza usioneshe dalili za kansa wakati una kansa tayari, hivyo kwa hiyo utafiti huu utasaidia kama una dalili za kansa kupata huduma stahiki na kwa wakati. Kipimo hiki kitafanyikia Ujerumani na majibu yatapatika na baadae wakati unaendelea na maudhurio ya klinik.

Sampuli ya mkojo itachunguzwa kwa Dipstick itakayotoa maelezo ya uwezekano uambukizo kwenye mfumo wa mkojo au tatizo la ini. Matokeo yatakuwa yanapatikana kwa ajiri ya huduma yako. Tabibu wako anayekutibu anaweza kuamua uchunguzi zaidi kama unahitajika au atibaotiki kama zinahitajika zaidi.

Madhumuni ya utafiti huu ni kuchunguza maambukizo mawili ya bacteria, ambao lila mara huenezwa kwa njia ya kujamiana na mara nyingi ni vigumu kuugundua kwa urahisi. Ingawa si lazima kusababisha dalili ambazo zinasababisha matatizo makubwa zaidi. Huu uambukizo una weza kutibiwa na atibaotiki sahihi. Wakati mwingine huu uambukizo unaosababishwa na Neisseria gonorrhoeae, unaweza kuwa sugu kwa antibiotiki katika sehemu mbalimbali duniani unasababisha matokeo hafifu ya matibabu. Kupata maelezo kuhusiana na matatizo haya ndiyo

maana huu utafiti unafanyika. Kwa madhumuni haya mkojo wako utachunguzwa kwa kutumia mashine maalum itwayo (PCP) kwa uwezekano wa uwambukizo na usugu wa antibaotiki lakini kwa sasa uchunguzi huu haupo kwenye maabara ya BMC au ndani ya Tanzania, utafanyika kwenye maabara ya chuo kikuu cha Ujerumani baada ya kusafirishwa hizo sampuli. Matokeo yatatolewa na kuwekwa kwenye faili yako baada tu ya matokeo kupatikana. Matokeo haya yatamsaidia daktari wako jinsi ya kukutibu. Kwa nyongeza sampuli ya mkojo wako utachunguzwa uambukizo wa chlamidia ambao mara nyingi unakuwa haonekani kwa urahisi. Huu uambukizo husababisha PID na matatizo mengine zaidi. Kwa sasa hakuna kipimo cha kupima uambukizo huu maabara ya BMC. Kwakuwa kuna ugumu wa kuupima kimaabara, hutibiwa kwa dalili tu nchini Tanzania.

Unaweza kushiriki?

Ni wewe wa kuamua kushiriki au kutoshiriki kwenye huu utafiti. Kama utaamua kushiriki utapewa karatasi ya maelezo haya na kusaini fomu ya kukubali. Kama utakubali kushiriki unaruhusiwa kujiondoa hakuna athari yeyote ya kwenye huduma za matibabu yako unazozipata.

Watu wangapi watashiriki kwenye huu utafiti?

Watu 500 wanategemewa kushiriki kwenye utafiti huu. Wake kwa waume watashiriki sawa.

Utafanya nini endapo utajiunga na utafiti huu?

Utatoa mililita 15 za mkojo. Pia utajibu dodoso. Hakuna kipimo cha damu kitachukuliwa.

Uchunguzi upi utatumika?

Sampuli ya mkojo wako utatumika kwenye uchunguzi kwa njia ya dipstick. Seli za kwenye sampuli ya mkojo zita pembuliwa kwa mashine itwayo centifuji ilizi chunguzwe zaidi na machine ya PCR, huu uchunguzi utafanyika baada ya sample kupelekwa Maabara ya Ujerumani. Kutoa sampuli ya mkojo haita toa athari yeyote kwako.

Utakaa muda gani kwenye utafiti?

Sampuli ya mkojo ita chukuliwa siku unayo hudhuria Kliniki ya CTC. Hakuna wajibu mwingine zaidi unaohusiana na utafiti huu.

Unaweza kuacha kushiriki utafiti huu?

Ndiyo. Unaweza kuamua kujiondoa kushiriki wakati wowote kwenye utafiti huu. Data zilizopatikana kutoka kwako zitaondolewa kwenye utafiti huu na sampuli iliyo tolewa kutoka kwako itaharibiwa.

Ni athari gani nategemea kuzipata wakati niko kwenye utafiti?

Kutoa sampuli ya mkojo haiathiri kitu chocote mwilini mwako.

Kuna faida yeyote ya kushiriki kwenye huu utafiti?

Matokeo ya kipimo chako cha mkojo yatakuwa yanapatikana. Daktari wako atayatumia kukutibu na kuangalia maendeleo yako. Hii itasaidia kupuguza uambukizo zaidi wa bacteria.

Zipi Chaguzi gani nyingine nitapata endapo sita shiriki kwenye utafiti huu?

Daktari wako atakutibu kawaida kulingana na mahitaji ya afya yako.

Maelezo yangu ya kiafya na kushiriki kwangu kwenye utafiti huu itakuwa siri?

Maelezo yote yaliyochukuliwa kutoka kwako yataifadhiwa kwa usiri mkubwa.

Kuna gharama zozote za kushiriki kwenye huu utafiti?

Utatakiwa kulipia vipimo na matibabu yaliyosababishwa na matatizo ya kiafya kwako. Hutatakiwa kulipia vipimo vya utafiti. Na hutalipwa kushiriki kwako kwenye huu utafiti

Nini kitafanyika kama nitapata ajari nikiwa kwenye utafiti huu?

Hatutegemei kupata ajari wakati unachukuliwa sampuli. Kama itakuwa hivyo utawasiliana na daktari wako. _____ (jina la mchunguzi). Unaweza ukampigia simu daktari wako _____ [namba ya simu].

Zipi ni haki zangu kwenye utafiti huu?

Kujiunga na utafiti huu ni kuchagua. Unaweza kuamua kujiunga au kutojiunga. Kama utaamua kujiunga unaweza kujiondoa kwenye utafiti huu wakati wowote. Kwa hali hii data zako zita ondolewa. Kujiondoa kwako hakuta athari za kimatibabu.

Nani wa kujibu maswali ya utafiti?

Unaweza kuongea na daktari wako wa utafiti kuhusiana na maswali ya utafiti. Wasliana na daktari wa utafiti _____ [jina] sehemu _____ [namba ya simu].

Maelezo ya ziada kuhusiana na haki ya kushiriki utafiti huu umetolewa kwenye Institutional Review Board of the Catholic University of Health and Allied Sciences (CUHAS).

Weka sahihi yako:

Jina: _____

- **Nimetoa vivuli vine vya kurasa za fom hii.**
- **Nimesoma/Imesomwa kwangu. Nimeelewa maelezo na maswali yangu yamejibiwa kwa lugha ninayoielewa.**
- **Nimeelewa kuwa ushiriki wangu ni wahiari.**
- **Nimeelewa kuwa naweza nikajiondoa kwenye utafiti wakati wowote.**

Nimekubali kushiriki huu tafiti.

NDIYO HAPANA

(Sehemu) _____ (Tarehe) _____

Sahihi ya mgonjwa/Patient's signature

Sahihi ya muuguzi wa utafiti.

Mchunguzi

Mimi (jina) _____

- **Nimemwelezea kila kitu (jina la mgonjwa) _____ kuhusiana na utafiti huu.**
- **Nimemshauri aulize maswa kuhusiana na utafiti huu.**
- **Ninauhakika kuwa ameelewa kuhusiana na mwenendo wa utalii huu.**

Sahihii

(Sehemu) _____ (Tarehe) _____

Sahihi ya mchunguzi

sahihi ya muuguzi wa utafiti

**A.6 Informationsblatt für weibliche Teilnehmende
und Einverständniserklärung (englische
Version)**

PATIENT INFORMATION SHEET & CONSENT FORM

-For Women-

Study title

Prevalence and resistance pattern of gonococcal and chlamydial infections in HIV-positive patients attending the CTC clinic of a tertiary hospital in Tanzania

Prevalence of Human Papilloma Virus and its genotypic distribution among HIV positive women attending Bugando Medical Centre CTC Clinic

Our study is a cross-sectional prevalence study, which determines the prevalence of two common sexually transmitted infections and a common viral infection of the female genital tract among patients attending the CTC clinic at the Bugando Medical Centre (BMC) in Mwanza, Tanzania.

Principal Investigator: Prof. Stephen Mshana

Assistant Investigators:

Sally Deutschmann, Medical Student, Medical Mission Institute, Wuerzburg Germany

Dr. Fridolin Mujuni resident in Obstetrics and Gynecology at Catholic University of Health and Allied Sciences-Bugando.

Address:

Catholic University of Health and Allied Sciences, P.O. Box 1464, Mwanza, Tanzania

Telephone number: Bugando Hospital (+255) 28-254-0610 Ext; 110

Invitation paragraph

You are being invited to take part in a research study. Before you decide it is important for you to understand why the research is being done and what it will involve. Please take time to read the following information carefully and discuss it with others if you wish. Ask us if there is anything that is not clear or if you would like more information. Take time to decide whether or not you wish to take part. Thank you for reading this.

Why is this study being done?

You are attending CTC clinic for a routine checkup. An analysis of a urine specimen is a routine procedure to look for urinary tract infections. In our study we will perform additional test on the urine specimen that you would have to provide anyway regardless of our study. You will be asked a number of questions and some information concerning your medical history or results of previous laboratory tests will be taken from your file. We would like to make an additional cervical smear test and a vaginal inspection in order to screen for a viral infection, which is transmitted by sexual intercourse. This infection does not necessarily cause symptoms but may cause cervical cancer and genital warts. If the infection is detected at an early stage it can be treated and cervical cancer can be prevented. The urine sample will be examined by a standard urine dipstick test providing comprehensive information of a possible urinary tract infection or kidney problems. The result will instantly be available for your medical care and your treating physician will have to decide if further investigations or an antibiotic treatment are necessary.

The study aims to screen for two bacterial infections, which are frequently transmitted by sexual intercourse and often go unrecognized. Although they do not necessarily cause symptoms they may cause serious problems. This infection can be cured with the right choice of antibiotics. Unfortunately one of these infections, caused by *Neisseria gonorrhoeae*, has become resistant towards antibiotic drugs in many parts of the world, causing inefficient therapy outcomes. To gain information about this problem this study is conducted. For this purposes your urine sample will be analyzed by sophisticated tests (PCR) for a possible infection and antibiotic resistance; this analysis is currently not available at the BMC laboratory or within Tanzania and will be done in a university laboratory in Germany after

shipment of the specimen. We will check the women's cervical swabs for abnormalities under the microscope (cytology) and for the viral infection by PCR.

In addition your urine specimen will be analysed for an insidious, frequently overlooked infection caused by bacteria called Chlamydia trachomatis. This infection may cause pelvic inflammatory disease and further problems. Currently no diagnostic tests for this infection are currently available at BMC laboratory. Due to its difficult diagnosis it is usually treated on suspicion in Tanzania.

The result will be reported and inserted into your file once the result is available. The result will give your doctor the possibility to adjust, if necessary, a coming treatment to an effective working combination.

Do I have to take part?

It is up to you to decide whether or not to take part in the study. If you do decide to take part you will be given this information sheet to keep and be asked to sign a consent form. If you decide to take part you are still free to withdraw at any time and without giving a reason. A decision to withdraw at any time, or a decision not to take part, will not affect the standard of care you receive.

How many people will take part in the study?

About 500 people will take part in the study "Prevalence and resistance pattern of gonococcal and chlamydial infections in HIV-positive patients attending the CTC clinic of a tertiary hospital in Tanzania". Men and women are included in equal shares. About 300 women will take part in the study "Prevalence of Human Papilloma Virus and its genotypic distribution among HIV positive women attending Bugando Medical Centre CTC Clinic".

What will happen if I take part in this research study?

You will have to provide a 15ml urine sample from first-stream urine. Furthermore you have to answer a questionnaire. Additionally, an experienced gynecologist will examine you and take a cervical swab.

Which Investigations will be done?

Your urine sample will be analyzed by a routine dipstick test. Then the cells within the urine sample will be concentrated by centrifugation and frozen for further analysis by a sophisticated method called PCR. This will be done after a batch of samples has been shipped to a laboratory in Germany. The cervical swabs will also be analyzed by PCR in Germany and we will check them under the microscope. The results of the analyses for the bacterial and viral infections will not be ready in time and may take several months until they are out. They will be reported and inserted into your file and you can ask for the results on further visits. Your doctor will discuss the results with you then.

How long will I be in the study?

The sample will be collected on the day of your visit to CTC clinic. You will not have any further obligations related to this study.

Can I stop being in the study?

Yes. You can decide at any time to withdraw your consent. The data obtained from you will be removed from the study database and the specimen obtained will be destroyed.

What side effects or risks can I expect from being in the study?

Providing a urine sample the natural way will not impose any risk on you. The cervical smear test might cause a little discomfort.

Are there personal benefits to taking part in the study?

The results of the urine dipstick test will be instantly available and the vaginal inspection will give us direct information on your cervix. Your doctor will decide if the results are normal or abnormal and if

further investigations or a treatment are recommended. As a result you can get appropriate treatment as soon as possible. This will be a great benefit for you because this can reduce your personal risk of serious sequelae like cervical cancer or infertility.s

What other choices do I have if I do not take part in this study?

Your physician will treat you according to your clinical needs and absolutely independent from your decision to take part in the study.

Will my medical information and my taking part in this study be kept confidential?

All information that is collected about you during the course of the research will be kept strictly confidential. Any information about you which leaves the hospital will have your name and address removed so that you cannot be recognized by a third party.

What are the costs of taking part in this study?

You will need to pay for regular diagnostic and therapeutic procedures caused by your medical condition. You will not need to pay for any study specific procedures.
You will not be paid for taking part in this study.

What happens if I am injured because I took part in this study?

As pointed out above it is extremely unlikely that you will be harmed or injured due to study specific procedures. But if you feel so, it is important that you tell your study doctor, _____ (*investigator's name*). You can tell the doctor in person or call him/her at _____ [*telephone number*].

What are my rights if I take part in this study?

Taking part in this study is your choice. You may choose either to take part or not to take part in the study. If you decide to take part in this study, you may withdraw your consent at any time. In this case your data will be removed from the study database and your specimens destroyed.
No matter what decision you make, there will be no penalty for you and you will not lose any of your regular benefits. Withdrawing your consent will not affect your medical care. You can still get your medical care from our institution.

Who can answer my questions about the study?

You can talk to your study doctor about any questions or concerns you have about this study. Contact your study doctor _____ [*name*] at _____ [*telephone number*].

Additional Information about your rights while taking part in this study can be obtained by the Institutional Review Board of the Catholic University of Health and Allied Sciences (CUHAS).

Please give your consent

Signature

Name: _____

- I have been given a copy of all 4 pages of this form.
- I have read it / it has been read to me. I understand the information and have had my questions answered in a language which is understandable.
- I understand that my participation is voluntary
- I understand that I can withdraw from the study at any time

I agree to take part in this study.

YES NO

Signature

(Place) _____ (Date) _____

Patient's signature

signature of study nurse

Investigator

I (name) _____

- **I explained everything to (patient's name) _____ about this research**
- **I encouraged her to ask questions about this research**
- **I am confident now that she has understood the research which is going on**

Signature

(Place) _____ (Date) _____

signature of investigator

signature of the study nurse

**A.7 Informationsblatt für männliche
Teilnehmende und Einverständniserklärung
(Swahili Version)**

Study-No.:

CTC-No.:

Telephone-No.:

KARATASI YA MAELEZO YA MGONJWA NA FOMU YA KUKUBALI KUFANYIWA UTAFITI

-Kwa Wanaume-

Kichwa cha habari cha utafiti

Kuenea na usugu wa uambukizo wa kisonono na chlamidia kwa wagonjwa wenye virusi vya ukimwi wanao hudhuria kliniki ya CTC katika hospitali za juu Tanzania

Utafiti wetu ni utafiti wakuea picha ionyeshayo sehemu za ndani ya kitu, unao tafuta magonjwa ya zinaa mawili dhidi ya wagonjwa wanao hudhuria kliniki ya CTC BMC Mwanza Tanzania .

Mtafiti Mkuu : Prof. Stephen Mshana

Mtafiti Msaidizi:

Sally Deutschmann, Medical Student, Medical Mission Institute, Wuerzburg Germany

Anuani:

Catholic University of Health and Allied Sciences, P.O. Box 1464, Mwanza, Tanzania

Aya ya Mwaliko

Una alikwa kushiriki kwenye utafiti huu. Kabla ya kuamua ni muhimu kwako kuelewa kwa nini utafiti unafanyika na unashirikisha nini. Chukua muda kidogo kusoma maelezo ya fuatayo kwa makini zaidi uwezavyo. Uliza kitu chochote kama hukuelewa au unaitaji maelezo zaidi.Chukua muda kidogo kuamua kama unaweza kushiriki kwenye huu utafiti.Asante kwa kusoma haya maelezo.

Kwa nini utafiti huu unafanyika?

Unahudhuria kliniki ya CTC kwa uchunguzi wa kawaida. Uchunguzi wa mkojo ni wakawaida ili kuangalia uwambukizo kwenye mfumo wa mkukojoa.Katika utafiti wetu tutatoa uchunguzi wa ziaada kwenye uchunguzi wa mkojo. Hakuna sampuli zaidi zitahitajika kwenye huu utafiti. Utaulizwa maswali na maelezo yanayohusiana na historia yako ya matibabu au matokeo yako ya maabara ya nyuma ambayo yatachukuliwa kutoka kwenye faili yako. Sampuli ya mkojo idachunguzwa kwa Dipstick itakayotoa maelezo ya uwezekano uambukizo kwenye mfumo wa mkojo au tatizo la ini.Matokeo yatakuwa yanapatikana kwa ajiri ya huduma yako.Tabibu wako anayekutbu anaweza kuamua uchunguzi zaidi kama unahitajika au atibaotiki kama zinahitajika zaidi. Madhumuni ya utafiti huu ni kuchunguza maambukizo mawili ya bacteria,ambao lila mara huenezwa kwa njia ya kujamiana na mara nyingi ni vigumu kuugundua kwa urahisi. Ingawa si lazima kusababisha dalili ambazo zinzsababisha matatizo makubwa zidi. Huu uambukizo una weza kutibiwa na atibaotiki sahihi. Wakati mwingine huu uambukizo unaosababishwa na Neisseria gonorrhoeae,unaweza kuwa sugu kwa antibiotiki katika sehemu mbalimbali duniani unasababisha matokeo hafifu ya matibabu .Kupata maelezo kuhusiana na matatizo haya ndiyo maana huu utafiti unafanyika. Kwa madhumuni haya mkojo wako utachunguzwa kwa kutumia mashine maalum itwayo (PCP) kwa uwezekano wa uwambukizo na usugu wa antibaotiki lakini kwa sasa uchunguzi huu haupo kwenye maabara ya BMC au ndani ya Tanzania,utafanyikia kwenye maabara ya chuo kikuu cha Ujerumani baada ya kusafirishwa hizo sampuli.Matokeo yatatolewa na kuwekwa kwenye faili yako baada tu ya matokeo kupatikana.Matokeo haya yatamsaidia daktari wako jinsi ya kukutibu.Kwa nyongeza sampuli ya mkojo wako utachunguzwa uambukizo wa chlamidia ambao mara nyingi unakuwa haonekani kwa urahisi.Huu uambukizo husababisha PID na matatizo mengine zaidi.Kwa sasa hakuna kipimo cha kupima uambukizo huu maabara ya BMC.Kwakuwa kuna ugumu wa kuupima kimaabara,hutibiwa kwa dalili tu nchini Tanzania.

Unaweza kushiriki?

Ni wewe wa kuamua kushiriki au kutoshiriki kwenye huu utafiti.Kama utaamua kushiriki utapewa karatasi ya maelezo haya na kusaini fomu ya kukubali .Kama utakubali kushiriki unaruhusiwa kujiondoa hakuna athari yeyote ya kwenye huduma za matibabu yako unazozipata.

Watu wangapi watashiriki kwenye huu utafiti?

Watu 500 wanategemewa kushiriki kwenye utafiti huu. Wke kwa wa ume watashiriki sawa.

Utafanya nini endapo utajiunga na utafiti huu?

Utatoa mililita 15 za mkojo. Pia utajibu dodoso. Hakuna kipimo cha damu kitachukuliwa.

Uchunguzi upi utatumika?

Sampuli ya mkojo wako utatumika kwenye uchunguzi kwa njia ya dipstick. Seli za kwenye sampuli ya mkojo zita pembuliwa kwa mashine itwayo centifuji ilizi chunguzwe zaidi na machine ya PCR, huu uchunguzi utafanyika baada ya sample kupelekwa Maabara ya Ujerumani. Kutoa sampuli ya mkojo haita toa athari yeyote kwako.

Utakaa muda gani kwenye utafiti?

Sampuli ya mkojo ita chukuliwa siku unayo hudhuria Kliniki ya CTC. Hakuna wajibu mwingine zaidi unaohusiana na utafiti huu.

Unaweza kuacha kushiriki utafiti huu?

Ndiyo. Unaweza kuamua kujiondoa kushiriki wakati wowote kwenye utafiti huu. Data zilizopatikana kutoka kwako zitaondolewa kwenye utafiti huu na sampuli iliyo tolewa kutoka kwako itaharibiwa.

Ni athari gani nategemea kuzipata wakati niko kwenye utafiti?

Kutoa sampuli ya mkojo haiathiri kitu chochote mwilini mwako. .

Kuna faida yeyote ya kushiriki kwenye huu utafiti?

Matokeo ya kipimo chako cha mkojo yatakuwa yanapatikana. Daktari wako atayatumia kukutibu na kuangalia maendeleo yako. Hii itasaidia kupuguza uambukizo zaidi wa bacteria.

Zipi Chaguzi gani nyingine nitapata endapo sita shiriki kwenye utafiti huu?

Daktari wako atakutibu kawaida kulingana na mahitaji ya afya yako.

Maelezo yangu ya kiafya na kushiriki kwangu kwenye utafiti huu itakuwa siri?

Maelezo yote yaliyochukuliwa kutoka kwako yataifadhiwa kwa usiri mkubwa.

Kuna gharama zozote za kushiriki kwenye huu utafiti?

Utatakiwa kulipia vipimo na matibabu yaliyosababishwa na matatizo ya kiafya kwako. Hutatakiwa kulipia vipimo vya utafiti. Na hutalipwa kushiriki kwako kwenye huu utafiti

Nini kitafanyika kama nitapata ajari nikiwa kwenye utafiti huu?

Hatutegemei kupata ajari wakati unachukuliwa sampuli. Kama itakuwa hivyo utawasiliana na daktari wako.

_____ (jina la mchunguzi). Unaweza ukampigia simu daktari wako _____ [namba ya simu].

Zipi ni haki zangu kwenye utafiti huu?

Kujiunga na utafiti huu ni kuchagua. Unaweza kuamua kujiunga au kutojiunga. Kama utaamua kujiunga unaweza kujiondoa kwenye utafiti huu wakati wowote. Kwa hali hii data zako zita ondolewa. Kujiondoa kwako hakuta athari za kimatibabu.

Nani wa kujibu maswali ya utafiti?

Unaweza kuongea na daktari wako wa utafiti kuhusiana na maswali ya utafiti . Wasliana na daktari wa utafiti _____ [jina] sehemu _____ [namba ya simu].

Maelezo ya ziada kuhusiana na haki ya kushiriki utafiti huu umetolewa kwenye Institutional Review Board of the Catholic University of Health and Allied Sciences (CUHAS).

Weka sahihi yako:

Sahihi

Jina: _____

- **Nimetoa vivuli vine vya kurasa za fom hii.**
- **Nimesoma/Imesomwa kwangu. Nimeelewa maelezo na maswali yangu yamejibiwa kwa lugha ninayoielewa.**
- **Nimeelewa kuwa ushiriki wangu ni wahiari.**
- **Nimeelewa kuwa naweza nikajiondoa kwenye utafiti wakati wowote.**

Nimekubali kushiriki huu tafiti.

NDIYO HAPANA

Sahihi

(Sehemu) _____ (Tarehe) _____

Sahihi ya mgonjwa/Patient's signature

Sahihi ya muuguzi wa utafiti.

Mchunguzi

Mimi (jina) _____

- **Nimemwelezea kila kitu (jina la mgonjwa) _____ kuhusiana na utafiti huu.**
- **Nimemshauri aulize maswa kuhusiana na utafiti huu.**
- **Ninauhakika kuwa ameelewa kuhusiana na mwenendo wa utalii huu.**

Sahihii

(Sehemu) _____ (Tarehe) _____

Sahihi ya mchunguzi

sahihi ya muuguzi wa utafiti

**A.8 Informationsblatt für männliche
Teilnehmende und Einverständniserklärung
(englische Version)**

PATIENT INFORMATION SHEET & CONSENT FORM

-For Men-

Study title

Prevalence and resistance pattern of gonococcal and chlamydial infections in HIV-positive patients attending the CTC clinic of a tertiary hospital in Tanzania

Our study is a cross-sectional prevalence study, which determines the prevalence of two common sexually transmitted infections among patients attending the CTC clinic at the Bugando Medical Centre (BMC) in Mwanza, Tanzania.

Invitation paragraph

You are being invited to take part in a research study. Before you decide it is important for you to understand why the research is being done and what it will involve. Please take time to read the following information carefully and discuss it with others if you wish. Ask us if there is anything that is not clear or if you would like more information. Take time to decide whether or not you wish to take part. Thank you for reading this.

Why is this study being done?

You are attending CTC clinic for a routine checkup. An analysis of a urine specimen is a routine procedure to look for urinary tract infections. In our study we will perform additional test on the urine specimen that you would have to provide anyway regardless of our study. No other samples will be required for the study. You will be asked a number of questions and some information concerning your medical history or results of previous laboratory tests will be taken from your file.

The urine sample will be examined by a standard urine dipstick test providing comprehensive information of a possible urinary tract infection or kidney problems. The result will instantly be available for your medical care and your treating physician will have to decide if further investigations or an antibiotic treatment are necessary.

The study aims to screen for two bacterial infections, which are frequently transmitted by sexual intercourse and often go unrecognized. Although they do not necessarily cause symptoms they may cause serious problems. This infection can be cured with the right choice of antibiotics. Unfortunately one of these infections, caused by *Neisseria gonorrhoeae*, has become resistant towards antibiotic drugs in many parts of the world, causing inefficient therapy outcomes. To gain information about this problem this study is conducted. For this purposes your urine sample will be analyzed by sophisticated tests (PCR) for a possible infection and antibiotic resistance; this analysis is currently not available at the BMC laboratory or within Tanzania and will be done in a university laboratory in Germany after shipment of the specimen. The result will be reported and inserted into your file once the result is available. The result will give your doctor the possibility to adjust, if necessary, a coming treatment to an effective working combination.

In addition your urine specimen will be analyzed for an insidious, frequently overlooked infection caused by bacteria called *Chlamydia trachomatis*. This infection may cause pelvic inflammatory disease and further problems. Currently no diagnostic tests for this infection are currently available at BMC laboratory. Due to its difficult diagnosis it is usually treated on suspicion in Tanzania.

Do I have to take part?

It is up to you to decide whether or not to take part in the study. If you do decide to take part you will be given this information sheet to keep and be asked to sign a consent form. If you decide to take part you are still free to withdraw at any time and without giving a reason. A decision to withdraw at any time, or a decision not to take part, will not affect the standard of care you receive.

How many people will take part in the study?

About 500 people will take part in this study. Women and men will be included in equal shares.

What will happen if I take part in this research study?

You will have to provide a 15ml urine sample. Furthermore you have to answer a questionnaire. No blood tests will be done because of the study.

Which Investigations will be done?

Your urine sample will be analyzed by a routine dipstick test. Then the cells within the urine sample will be concentrated by centrifugation and frozen for further analysis by a sophisticated method called PCR. This will be done after a batch of samples has been shipped to a laboratory in Germany. Providing a urine sample the natural way will not impose any risk on you.

How long will I be in the study?

The sample will be collected on the day of your visit to CTC clinic. You will not have any further obligations related to this study.

Can I stop being in the study?

Yes. You can decide at any time to withdraw your consent. The data obtained from you will be removed from the study database and the specimen obtained will be destroyed.

What side effects or risks can I expect from being in the study?

Providing a urine sample the natural way will not impose any risk on you.

Are there personal benefits to taking part in the study?

The results of the urine dipstick test will be instantly available. Your doctor will decide if the results are normal or abnormal and if further investigations or a treatment are recommended. This can reduce your personal risk of severe sequelae that might follow an unrecognized infection.

The results of the analyses for the bacterial infections will not be ready in time and may take several months until they are out. They will be reported and inserted into your file and you can ask for the results on further visits. Your doctor will discuss the results with you then.

What other choices do I have if I do not take part in this study?

Your physician will treat you according to your clinical needs and absolutely independent from your decision to take part in the study.

Will my medical information and my taking part in this study be kept confidential?

All information that is collected about you during the course of the research will be kept strictly confidential. Any information about you which leaves the hospital will have your name and address removed so that you cannot be recognized by a third party.

What are the costs of taking part in this study?

You will need to pay for regular diagnostic and therapeutic procedures caused by your medical condition. You will not need to pay for any study specific procedures.

You will not be paid for taking part in this study.

What happens if I am injured because I took part in this study?

As pointed out above it is extremely unlikely that you will be harmed or injured due to study specific procedures. But if you feel so, it is important that you tell your study doctor, _____ (*investigator's name*). You can tell the doctor in person or call him/her at _____ [*telephone number*].

What are my rights if I take part in this study?

Taking part in this study is your choice. You may choose either to take part or not to take part in the study. If you decide to take part in this study, you may withdraw your consent at any time. In this case your data will be removed from the study database and your specimens destroyed.

No matter what decision you make, there will be no penalty for you and you will not lose any of your regular benefits. Withdrawing your consent will not affect your medical care. You can still get your medical care from our institution.

Who can answer my questions about the study?

You can talk to your study doctor about any questions or concerns you have about this study. Contact your study doctor _____ [*name*] at _____ [*telephone number*].

Additional Information about your rights while taking part in this study can be obtained by the Institutional Review Board of the Catholic University of Health and Allied Sciences (CUHAS).

Please give your signature

Signature

Name: _____

- I have been given a copy of all 4 pages of this form.
- I have read it / it has been read to me. I understand the information and have had my questions answered in a language which is understandable.
- I understand that my participation is voluntary
- I understand that I can withdraw from the study at any time

I agree to take part in this study.

YES NO

Signature

(Place) _____ (Date) _____

Patient's signature

signature of study nurse

Investigator

I (*name*) _____

- **I explained everything to (*patient's name*) _____ about this research**
- **I encouraged him to ask questions about this research**
- **I am confident now that he has understood the research which is going on**

Signature

(*Place*) _____ (*Date*) _____

signature of investigator

signature of the study nurse

A.9 Fragebogen (Swahili Version)

KUENEA NA USUGU WA MAAMBUKIZO YA KISONONO NA CHLAMYDIA KATIKA WAGONJWA WENYE VIRUSI VYA UKIMWI WANAO HUDHURIA KLINIC YA CTC KATIKA HOSPITALI ZA RUFEE TANZANIA

KUENEA KWA VIRUSI VYA HUMAN PAPILLOMA NA MGAWANYO WA KIJENOTYPIKI KATI YA WANAWAKE WENYE VIRUSI VYA UKIMWI WANAO HUDHURIA KLINIK YA CTC BUGANDO

DODOSO

Initials: _____ **Study No.:** _____ **Umri:** _____
Jinsia: Mme Mke

Umri chini ya miaka 18. (ndiyo/hapana)
Ulitumia antibiotiki ndani ya siku 30 (ndiyo/hapana)

Wanawake pekee:

Mimba ya sasa (ndiyo/hapana)
Historia ya kansa ya shingo ya kizazi (ndiyo/hapana)
Kuondolewa kizazi chote au sehemu ya shingo ya kizazi (ndiyo/hapana)

Kama ndiyo kati ya maswali hapo juu utaondolewa kwenye utafitihuu!

- **Demografia**(zungushia)
 1. Hali ya ndoa: **hajaolewa // anamchumba // ameolewa// kaachika// kafiwa**
 2. Makazi: **Kando ya kiunga cha mji // jijini // mashambani**
 3. Elimu: **Hajasoma// elimu ya msingi// elimu ya sekondari // elimu ya chuo kikuu**
Kazi: **Hajaajiriwa// mama wanyumbani // mvuvi// mkulima // sekta ya utumishi// muuzaji // mfanyakazi viwandani// mwalimu // sekta ya afya // mchimba madini // mstaafu// mwanafunzi// nyinginezo _____**
 4. Ulishawahi kusikia magonjwa ya zinaa njeya HIV? (ndiyo/hapana)

- **Historia ya Kimatibu**(weka alama ya mkasi)
 1. Matibabu ya kupunguza makali ya virusi vya UKIMWI (ndiyo/hapana)
 2. Muda aliotumia ARVs: _____
 3. Lini ulijulikana una maambukizi ya virusi vya UKIMWI? (zungushia)
1 – 6 mieziiliyopita// 6 months – 1 mwakauliopita// 1-2 miakailiyopita // >2 miakailiyopita// haijulikani
 4. Idadi ya kwanza ya kinga ya mwilini : **<200 cells/mm³ // >200 cells/mm³ // haijulikani**
 5. Mara ya mwisho kurekodiwa kinga ya mwili: **<200 cells/mm³ // >200 cells/mm³ // haijulikani**
 6. Una ugonjwa wa Kisukari? (ndiyo/hapana)
 7. Una ugonjwa mwingine hatari,mfano.Kansa) (ndiyo/hapana)
 8. Kama ndiyo, eleza: _____
 9. Nje ya siku therasini zilizopita, ulishawahi kutumia antibaotiki kwa sababu yeyote?
(ndiyo/hapana/haijulikani)
 10. Kama ndiyo,
 - Ulisha wahi kutumia antibiotiki mara ngapi? (Zungushia)
Nadra (mara1-2)// wakatimwingine(mara 3-10)// daima (zaidiya mara 10)
 - UlizipatajeAntibiotiki? (Zungushia)
Iliyopendekezwa na mfamasia// kujitibu mwenyewe

- **Historia ya magonjwa ya zinaa**(weka alama ya mkasi)
 1. Maambukizi kwenye mfumo wa mkojo kufanyika mara kwa mara (zaidi ya mara moja kwa mwaka) (ndiyo/hapana)

2. Ulisha wahi kuugua magonjwa ya zinaa? (**ndiyo/hapana**)
3. Kama ndiyo,
 - Aina za magonjwa ya zinaa (mfano.kaswende, kisonono, chlamydia, trichomonas, ...) /**haijulikani**
 - Lini ulipata maambukizi? (zungushia) **mwaka jana// zaidi ya mwaka mmoja uliopita // zaidi ya miaka mitano iliyopita**
 - Mara ngapi ushawahi kupata maambukizo ya magonjwa ya zinaa (zungushia) **maramoja// mara 2-3 //zaidiyamara 3**
 - Ulishawahi kupata antibiotiki kwa uambukizo huu?(**ndiyo/hapana**)
 - Ulizipataje antibaotiki kwa uambukizo huu? (zungushia) **Iliyopendekezwa na mfamasia// kujitibu mwenyewe**
 - Ulikubaliana na matibabu haya? (**ndiyo/hapana**)
4. Wanawake: Ulisha wahi kuugua ugonjwa wa (PID) (**ndiyo/hapana**)
5. Wanaume: Ulishawahi kuugua ugonjwa wa kuvimba tezi kibofu (**ndiyo/hapana**)
Ulisha wahi kuugua ugonjwa wa Epididymitis? (**ndiyo/hapana**)

- **Dalili siku ya hudhuria:wanawake(weka alama ya mkasi)**

1. Kutokwa uchafu sehemu za uke (**ndiyo/hapana**)
2. Maumivu sehemu za uke (**ndiyo/hapana**)
3. Kutokwa damu kwenye uke nje ya siku za hedhi (**ndiyo/hapana**)
4. Maumivu ya tumbo la chini (**ndiyo/hapana**)
5. Kuwashwa tumbo la chini (**ndiyo/hapana**)
6. Maumivu makali wakati wa kukojoa (**ndiyo/hapana**)
7. Chunjua sehemu za siri (**ndiyo/hapana**)

- **Dalili siku ya hudhuria:wanaume(weka alama ya mkasi)**

1. Kutokwa uchafu sehemu ya kukojolea (**ndiyo/hapana**)
2. Kuwashwa sehemu za siri (**ndiyo/hapana**)
3. Maumivu makali wakati wa kukojoa (**ndiyo/hapana**)
4. Maumivu ya tumbo la chini (**ndiyo/hapana**)
5. Kuumia makende (**ndiyo/hapana**)
6. Kuvimba makende (**ndiyo/hapana**)
7. Kuumia sehemu za siri (**ndiyo/hapana**)

- **Maelezo ya uzazi(weka alama ya mkasi)**

1. Umri wa mara ya kwanza kujamiana chini ya miaka 18 (ndiyo/hapana)
2. Idadi ya wapenzi ulifanyanao ngono maishani kwako (Zungushia): **0 // 1 // 2-3 // 4-5 // >5**
2. Aina gani ya njia ya uzazi wa mpango unayo tumia kilamara (mwaka uliopita)? (Zungushia) **hapana // kondoms // njiazahomoni // zinginezo: _____**

- **Wanawake pekee:**

1. Umri wa kuzaa kwa mara ya kwanza chini ya miaka 18(ndiyo / hapana)
2. Idadi ya watoto (Zungushia): **0 // 1 // 2-3 // 4-5 // >5**
3. Kama hajawahi kuzaa: anahitaji mtoto? (ndiyo/hapana)
4. Kama ndiyo, ulishawahi kuharibu mimba au kupata mimba kutungia nje ya fuko la uzazi ?

- **Tarehe ya kuthibitisha fomu ya kukubali:**

A.10 Fragebogen (englische Version)

**PREVALENCE AND RESISTANCE PATTERN OF GONOCOCCAL AND
CHLAMYDIAL INFECTIONS IN HIV-POSITIVE PATIENTS ATTENDING THE CTC
CLINIC OF A TERTIARY HOSPITAL IN TANZANIA**

**PREVALENCE OF HUMAN PAPILLOMA VIRUS AND ITS GENOTYPIC
DISTRIBUTION AMONG HIV POSITIVE WOMEN ATTENDING BUGANDO MEDICAL
CENTER CTC CLINIC**

Questionnaire

Initials: _____ **Study No.:** _____

Sex: male female

Age < 18 years (no/yes)
Use of any antibiotics within past 30 days (no/yes)

Women only:

Currently pregnant (no/yes)
History of cervical carcinoma (no/yes)
Total hysterectomy or wedge resection of the cervix (no/yes)

If yes is the answer to any of these questions, we have to exclude you from the study!

- **Demographics** (Please circle)
 1. Marital status: **single** // **engaged** // **married** // **divorced** // **widow/widower**
 2. Residence: **Suburb** // **city** // **countryside**
 3. Education: **No school attendance**// **primary education**// **secondary school** // **university**
 4. Occupation: **Unemployed** // **homemaker** // **fisherman** // **farmer** // **service sector**// **salesman** // **industrial worker** // **teacher** // **health sector** // **miner** // **others** _____
 5. Have you heard of sexually transmitted infections? (no/yes)

- **Medical History** (Please mark with a cross)
 1. Antiretroviral medication (no/yes)
 2. Duration of antiretroviral treatment in years: _____ / **unknown**
 3. HIV seropositivity since (please circle): **1 – 6**
months // **6 months – 1 year**// **1-2 years** // **>2 years** // **unknown**
 4. Baseline CD4 cell count (please circle): **<200**
cells/mm³ // **>200 cells/mm³** // **unknown**
 5. Last documented CD4 cell count (please circle): **<200**
cells/mm³ // **>200 cells/mm³** // **unknown**
 6. Diabetes mellitus (no/yes/unknown)
 7. Any other serious illness (e.g. cancer) (no/yes/unknown)
 8. If yes, please specify: _____
 9. Aside from the last 30days have you ever taken antibiotics for any reason? (no/yes/unknown)
 10. If yes,
 - How often did you use antibiotics? (Please circle)
Rarely (1-2 times)// **Sometimes (3-10 times)**// **Often (>10 times)**
 - How did you get the antibiotics? (Please circle)
Recommended by a pharmacist // **Self-medication**

- **History of Sexually Transmitted Infections (STI)** (Please mark with a cross)
 1. Frequent urinary tract infections (more than 1 episode / year) (no/yes)
 2. Previous episodes of STI (i.e. abnormal urethral/vaginal discharge)(no/yes/unknown)
 3. If yes,
 - Type of STI (e.g. syphilis, gonorrhoeae, chlamydia, trichomonads, ...) _____/unknown
 - When did you have the infection? (Please circle)
Last year // >1year ago // >5 years ago
 - How often have you been infected with a STI? (Please circle)
Once// 2-3 times // >3 times
 - Did you get antibiotic treatment for this infection? (no/yes)
 - How did you get the antibiotics for this infection? (Please circle)
Recommended by a doctor // Self-medication
 - Did you comply with this therapy? (no/yes)
 4. Previous episodes of Pelvic Inflammatory Disease (PID) (no/yes)

- **Symptoms on day of visit: women** (Please mark with a cross)
 1. Discharge from vagina (no/yes)
 2. Pain in the vaginal region (no/yes)
 3. Vaginal bleeding outside menstruation (no/yes)
 4. Pain in the lower abdomen (no/yes)
 5. Pruritus in the genital region (no/yes)
 6. Sharp Pain when urinating (no/yes)
 7. Genital warts (no/yes)

- **Symptoms on day of visit: men** (Please mark with a cross)
 1. Discharge from urethra (no/yes)
 2. Pruritus in the genital region (no/yes)
 3. Sharp Pain when urinating (no/yes)
 4. Pain in the lower abdomen (no/yes)
 5. Pain of testes (no/yes)
 6. Swelling of testes (no/yes)
 7. Pain in the perineal region (no/yes)

- **Reproductive details** (Please mark with a cross)
 1. Age at first intercourse <18 years (no/yes)
 2. Number of sexual partners (Please circle): **0 // 1 // 2-3 // 4-5 // >5**
 3. What kind of contraceptives do you use regularly (last year)? (Please circle)
None // condoms // hormonal contraception // others: _____

- **Women only:**
 1. Age at first delivery <18 years (no/yes)
 2. Number of children (Please circle): **0 // 1 // 2-3 // 4-5 // >5**
 3. If nullipara: wish for child? (no/yes)
 4. If yes, did you have previous miscarriages and/or ectopic pregnancies ?

- **Date of Confirmed Consent Form:**

A.11 Danksagung

Ich möchte mich zuerst herzlich bei Nele Rüttgerodt dafür bedanken, dass sie mich inspiriert hat diese Promotion zu machen und mich während der gemeinsamen Forschungszeit in Mwanza, Göttingen und Würzburg unterstützt hat.

Bedanken möchte ich mich bei allen Patientinnen und Patienten, die an der Studie teilgenommen haben. Allen Mitarbeitenden der CTC-Clinic in Mwanza bin ich sehr dankbar für die gute Zusammenarbeit.

Vielen Dank auch an Dr. rer. nat. Wolfgang Bohne, der mich bei der Durchführung der Laborarbeiten mit seinem großen Wissensschatz und viel Geduld betreut hat.

Herrn Dr. Andreas Müller und Prof. Dr. August Stich danke ich für die Realisierung des Projekts und meiner Promotion.

Ein ausgesprochener Dank gilt Mag. Bernd Otzelberger für die statistische Beratung, die Unterstützung und den Austausch.

Auch Robert Jirasek möchte ich unter anderem für die technische Unterstützung bei der Anfertigung der Arbeit danken.

Danken möchte ich auch meinem Freund Kurosch Batani, meinen Freundinnen und Freunden für ihre Unterstützung, Rat und Motivation.

Ein ganz besonderer Dank gilt meinen Eltern, Gabriele und Detlef Deutschmann, und meiner Oma, Margot Heinrich, für ihre Liebe und ihr Vertrauen.

A.12 Kongressteilnahme

Low prevalence of *Neisseria gonorrhoeae* infections and no evidence of resistance against third generation cephalosporins in a cohort of HIV positive patients from a tertiary hospital in Tanzania"

S. Deutschmann¹, W. Bohne², F. Mujuni³, S. Kalluvya³, S. Mshana³, U. Gross², A. Mueller¹

¹Tropical Medicine, Medical Mission Hospital, Wuerzburg, ²Medical Microbiology, University of Goettingen, Goettingen, Germany, ³Catholic University of Health and Allied Sciences (CUHAS), Mwanza, Tanzania

Posterpräsentation durch Dr. med. Andreas Müller

9th European Congress on Tropical Medicine and International Health (ECTMIH), Basel, Schweiz, 2015

Low prevalence of *Neisseria gonorrhoeae* infections and no evidence of resistance against third generation cephalosporins in a cohort of HIV positive patients from a tertiary hospital in Tanzania

S. Deutschmann¹, W. Bohne², F. Mujuni³, S. Kalluvya³, S. Mshana³, U. Gross², A. Mueller¹

¹Tropical Medicine, Medical Mission Hospital, Wuerzburg, ²Medical Microbiology, University of Goettingen, Goettingen, Germany, ³Catholic University of Health and Allied Sciences (CUHAS), Mwanza, Tanzania

Introduction:

Gonorrhoea is one of the most common sexually transmitted infections (STI) worldwide. Resistances against each first-line antimicrobial, including third-generation Cephalosporins have emerged. Surveillance for antimicrobial resistance (AMR) in *Neisseria gonorrhoeae* (NG) is mandatory therefore to ensure an appropriate reaction to this emerging pathogen. Due to limited resources there is lack of surveillance for NG and monitoring of AMR in most of the African countries including Tanzania.

Methods and materials:

During August and September 2014 we conducted a cross-sectional study on the prevalence of NG infection among male and female adult HIV-positive patients attending a continuous treatment and care (CTC) clinic in Mwanza, Tanzania, for a regular check. First stream urine samples of 15ml each were centrifuged and the sediment stored in a lysis buffer at -20°C until analysis. For DNA extraction the Roche MagNA Pure™ system was used. A protocol on a ght-cycler targeting the *porA*-gene was used to detect gonococcal DNA. Detection of cephalosporin resistance was done by amplification of the *penA* gene on a ght-cycler followed by sequencing of the PCR products. Cephalosporin resistance was defined as detection of the *penA mosaic* gene.

Target sequences:

porA pseudogene primer

porA-fwd: 5'-CGGTTTCCGTGCGTTACGA

porA-rev: 5'-CTGGTTTCATCTGATTACTT

(acc. to Whiley et al. 2004)

mosaic-penA primer

penA-cons-F: CATCAGGCCAAAAGCCGGAAC

penA-cons-R: ATAATGCCGCGCACATCCAA

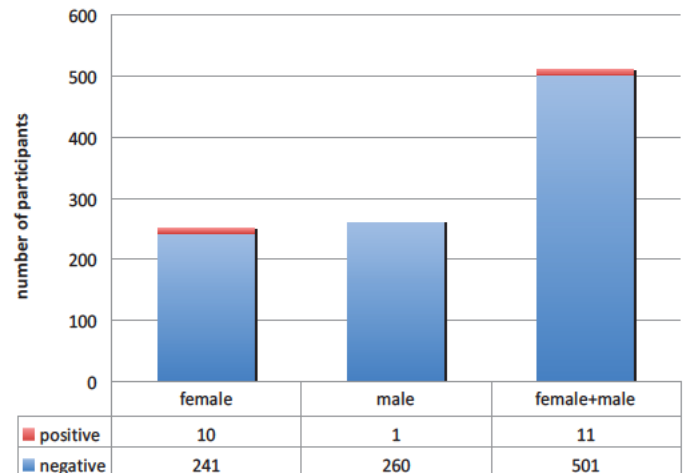
(W. Bohne)

Results:

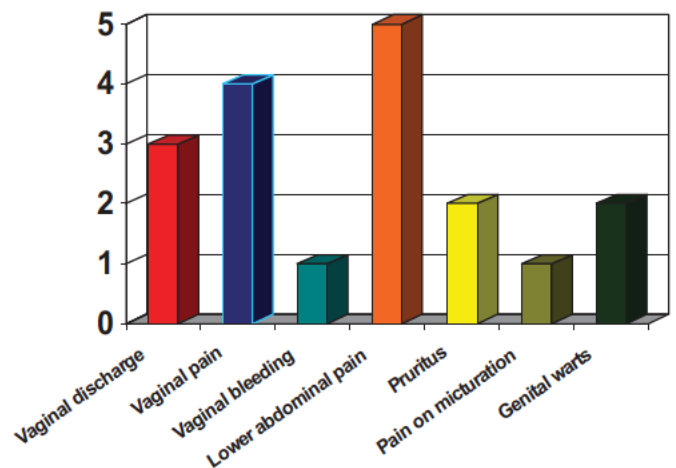
512 patients were included, 261 males and 251 females. The age ranged from 19 to 82 years with a mean age of 42.5 years and a median age of 42 years. The overall prevalence of *Neisseria gonorrhoeae* was 2.15% (N= 512; positives = 11) in our study cohort. Despite a nearly balanced gender ratio, gonococcal infection was more frequently found in females (10/11) than in males (1/11). The *penA mosaic* gene was not detected in any of the isolated strains.

7/10 women with evidence of gonococcal infection complained about 1 or more symptoms considered to be due to the infection. The male patient presented with the classic symptom of urethral discharge.

Prevalence of *N. gonorrhoeae* in HIV positive patients in Tanzania – distribution between the sexes



Symptoms in women with evidence of gonococcal infection. N=10



Conclusions:

The prevalence of NG infection among HIV positive patients attending a specialized HIV clinic in Mwanza, North-western Tanzania, for a regular check was relatively low. In this recent study there was no evidence of resistance to third generation cephalosporins using molecular antibiotic resistance testing. Further surveillance for NG and AMR testing needs to be implemented. Molecular diagnostic techniques based on urine samples as diagnostic material for the detection of NG have substantial advantages for screening purposes.

Corresponding author:
Dr. Andreas Müller,
Medical Mission Hospital
Savatorstr. 7, D 97074 Würzburg
andreas.mueller@missionk.de

