

# Genitale Neisseria-gonorrhoeae-Infektionen – aktuelle Aspekte zur Epidemiologie, Labor-diagnostik, Resistenzsituation und Therapie

P. Nenoff<sup>1</sup>, R. Hillert<sup>2</sup>, W. Handrick<sup>3</sup>,  
Aspasia Manos<sup>4</sup>, Constanze Krüger<sup>1</sup>,  
J. Herrmann<sup>1</sup>, P. Mayer<sup>5</sup>

## Zusammenfassung

Die Gonorrhoe als sexuell übertragbare Erkrankung betrifft vornehmlich die Schleimhaut des Urogenitaltrakts von Mann und Frau, es sind jedoch auch extragenitale Lokalisationen (u.a. Anorektalbereich) zu bedenken. Als unkomplizierte Gonorrhoe bleibt sie bei 80–90% der Patienten auf den Bereich der Eintrittspforten beschränkt. Beim komplizierten Verlauf sind aufsteigende Infektionen mit entzündlicher Verklebung sowie Vernarbung von Tuben, Samenstrang und Nebenhoden mit nachfolgender Sterilität möglich, darüber hinaus systemische Infektionen (z.B. Arthritis, Endokarditis). Für Deutschland existieren aufgrund der fehlenden Meldepflicht wenig aktuelle Daten zur Epidemiologie. In Sachsen gilt eine erweiterte Meldepflicht unter anderem für die Gonorrhoe. Auffallend ist hier ein seit 2003 zu beobachtender deutlicher Anstieg der Gonorrhoe, im Jahr 2008 betrug die Inzidenz 10,1 Fälle/100.000 Einwohner.

Das Spektrum der Antibiotika zur Therapie der Gonorrhoe ist in Deutschland aktuell aufgrund von nicht mehr verfügbaren älteren Antibiotika und der stark zunehmenden Resistenzraten

vor allem der Fluorchinolone (z.B. Ciprofloxacin), jedoch auch von Azithromycin, eingeschränkt. Mittel der Wahl für die orale Therapie der unkomplizierten Gonorrhoe ist Cefixim, für die parenterale Therapie kommen Cephalosporine (2./3. Generation) zum Einsatz (an erster Stelle Ceftriaxon).

## Einleitung

Die Gonorrhoe ist nach wie vor eine der häufigsten sexuell übertragbaren Erkrankungen weltweit und damit ein wichtiger Indikator für die Wirksamkeit von Präventionen für das humane Immundefizienz-Virus (HIV) und »sexually transmitted diseases« (STD) (15). Gonorrhoe kann – wie Chlamydia trachomatis – zu akuter Beckenentzündung und Infertilität führen. Sorge bereitet eine seit kurzer Zeit beobachtete Zunahme Ciprofloxacin-resistenter Gonokokken in vielen Ländern und auch in Deutschland.

## Epidemiologie der Gonorrhoe in Deutschland

Bis 2001 war die Gonorrhoe in Deutschland meldepflichtig. Dieser Meldepflicht wurde aber nur in geringem Umfang Folge geleistet, sodass mit einer Dunkelziffer nicht gemeldeter Fälle in einer Größenordnung von etwa 90% gerechnet werden musste. Statt der in der Meldestatistik ausgewiesenen 2.000–4.000 Gonorrhoe-Fälle pro Jahr in der 2. Hälfte der 1990er Jahre musste eher mit Erkrankungszahlen in einer Größenordnung von 25.000–40.000 Fällen pro Jahr gerechnet werden. Anstelle der gemeldeten Inzidenzen von 2,5/100.000 (1999) in den alten und 4,7/100.000 (2000) in den neuen Bundesländern dürfte die tatsächliche Inzidenz

damals eher Werte von 25–40 Fällen pro 100.000 Einwohner erreicht haben (18). Seitdem das Infektionsschutzgesetz (IfSG) gilt, entfällt die Meldepflicht für Gonorrhoe. Man ist daher auf Sentinel-Untersuchungen angewiesen.

Bei einer Untersuchung an 110 Prostituierten in Lübeck hatten 8,3% der Frauen eine Chlamydieninfektion, 8,2% eine Aminkolpitis und 3,6% eine Gonorrhoe (20).

Beim STD-Sentinel in Deutschland, einer bundesweiten Erhebung unter Einbeziehung von Gesundheitsämtern, Fachambulanzen und niedergelassenen Fachärzten aus den Bereichen Dermatologie, Gynäkologie, Urologie sowie HIV-Schwerpunkt-Praxen, werden monatlich zwischen 5 und 20, selten bis 30 Infektionen durch N. gonorrhoeae erfasst. Es scheint hierbei weder einen abnehmenden, noch einen zunehmenden Trend zu geben (24).

Ein weiteres Projekt ist die seit Januar 2006 begonnene Erhebung epidemiologischer Daten im Rahmen der BORDERNET Sentinel-Surveillance (6). An diesem Erhebungssystem beteiligen sich 62 Sentinels, zwischen zwei und 15 in den einzelnen Regionen. Das sind Mecklenburg-Vorpommern und Zachodniopomorskie (Polen), Brandenburg und Zielona Gora/Lubuskie (Polen), Wien und Bratislava (Slowakische Republik) und als vierte Region Veneto (Italien) und Maribor (Slowenien). Bisher wurden im Rahmen dieses Meldesystems 47.350 Untersuchungen auf STD bei 27.782 Personen erfasst. Von 11.083 Gonorrhoe-Untersuchungen waren 243 (2,2%) positiv. Die am häufigsten diagnostizierte Infektion war die durch Chlamydia trachomatis. Das wichtigste Infektionsrisiko bei Frauen war Prostitution (41,6%), bei

<sup>1</sup> Laboratorium für medizinische Mikrobiologie, Mölbis

<sup>2</sup> Medizinisches Labor Ostsachsen, Dresden, Bautzen, Görlitz

<sup>3</sup> Institut für Medizinische Diagnostik Oderland, Frankfurt/Oder

<sup>4</sup> Gesundheitsamt der Stadt Leipzig, Abteilung Hygiene, Beratungsstelle für sexuell übertragbare Krankheiten und AIDS, Leipzig

<sup>5</sup> Zentrum für Dermatologie und Andrologie, Justus-Liebig-Universität Gießen

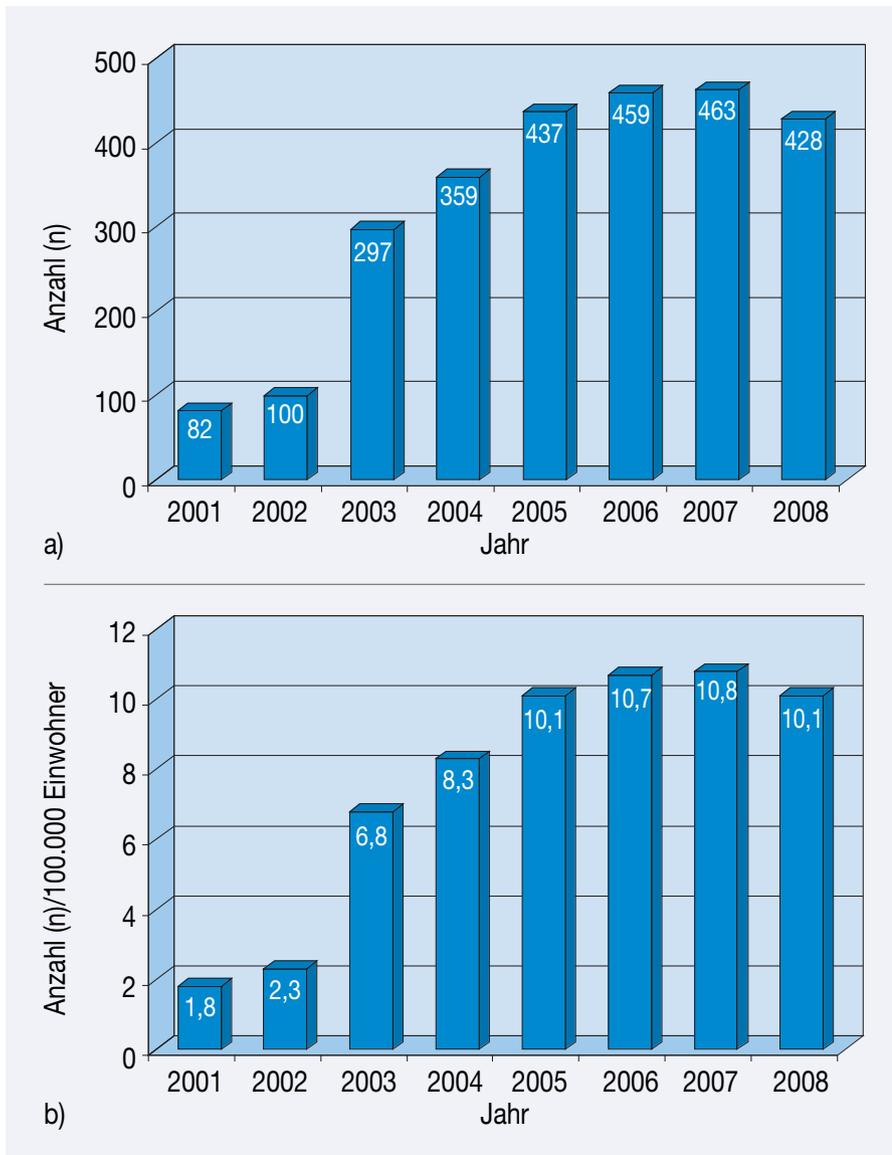


Abb. 1a und b: a) *N. gonorrhoeae*: Meldungen in Sachsen (absolute Anzahl) 2001–2008. b) *N. gonorrhoeae*: Inzidenz in Sachsen, (Fälle pro 100.000 Einwohner), 2001–2008

Männern Sex mit anderen Männern (MSM [»men who have sex with men«/Männer, die Sex mit Männern haben]) (37,8%). 30,3% der Gonorrhoe-Infektionen wurden bei Prostituierten festgestellt, obwohl deren Anteil an der Studienpopulation lediglich 18,6% betrug.

### Epidemiologie der Gonorrhoe in Sachsen

Deutschlandweit sind entsprechend IfSG (§ 7 Abs. 3) nur Syphilis und HIV als STD zu melden. In Sachsen sind weitere STD entsprechend der sächsi-

schen IfSG Meldeverordnung (§ 2 Abs. 2, § 3 Abs. 3) meldepflichtig. Das sind die Gonorrhoe und Chlamydien-Infektionen. Von 1999 bis 2007 ist eine Zunahme der gemeldeten Gonorrhoe-Fälle in Sachsen zu verzeichnen (Abb. 1). 1999 wurden 91 Infektionen gemeldet, 2007 schon 463 Fälle, dies entspricht einem Anstieg der Gonorrhoe-Inzidenz von 2,1 auf 10,8 Fälle/100.000 Einwohner. 2008 kam es zu einem leichten Rückgang der Meldezahlen. Es muss davon ausgegangen werden, dass es sich hierbei nur um die »Spitze des Eisbergs« handelt, die Dunkelziffer aufgrund nicht erfolgter Meldungen und vieler ohne vorherige Diagnostik

behandelter (und auch ohne Arztbesuch »selbstbehandelter«) Gonorrhoe-Fälle ist ganz sicher beträchtlich.

Der Vergleich der drei Regierungsbezirke (Leipzig, Chemnitz, Dresden) ergibt, dass der Bezirk Dresden die höchste Gonorrhoe-Inzidenz aufweist. Ursachen könnten ein ausgesprochen gutes Meldeverhalten der dortigen Laborpraxen sein, aber auch die Nähe zu den geografischen Schwerpunkten der Prostitution im Grenzgebiet zu Polen und Tschechien.

Daten des Screening-Programms auf STD bei MSM, erhoben von der STD-Beratungsstelle des Gesundheitsamtes Leipzig von 2004–2008 finden sich in Tabelle 1. Es wurde je nach sexueller Exposition untersucht, weshalb die Zahl der Einzeluntersuchungen und auch der positiven Befunde höher ist als die der Summe. Bei den Infektionen durch *N. gonorrhoeae* und *Chlamydia trachomatis* liegt Leipzig bei der Risikogruppe der MSM genau zwischen den beiden STD-Zentren in San Francisco (s. u.).

### Epidemiologie der Gonorrhoe in den USA

Datta et al. (4) analysierten die Daten der NHANES-Studie, in welche von 1999 bis 2002 zirka 6.600 Personen im Alter von 14–39 Jahren involviert wurden. Die Prävalenz der Gonorrhoe betrug 0,24%, die der Chlamydien-Infektionen 2,2%. Obwohl die Gesamtprävalenz der Chlamydien-Infektionen bei Männern und Frauen ähnlich war, gab es einen Unterschied in der Altersverteilung. Die höchste Prävalenz fand man bei Frauen zwischen 14 und 19 Jahren und bei Männern zwischen 14 und 29 Jahren.

Die Autoren fanden eine hohe Rate von fast 50% Ko-Infektionen (Gonokokken und Chlamydien), woraus sie folgern, dass eine Mitbehandlung der Chlamydien-Infektion bei einer *N. gonorrhoeae*-Infektion durchzuführen ist, und die diesbezüglichen Empfeh-

lungen des »Centers for Disease Control and Prevention« (CDC) dadurch unterstrichen werden.

In den USA ist die Gonorrhoe die zweithäufigste meldepflichtige Erkrankung, 2005 wurden 339.593 Fälle dokumentiert. Das CDC hat 2002 Leitlinien zur Chlamydien- und Gonorrhoe-Diagnostik bei MSM publiziert. Dort wird ein systematisches Screening auf pharyngeale und rektale Infektionen mit diesen Erregern bei sexuell aktiven MSM empfohlen. Ähnliche Empfehlungen für Deutschland wurden 2003 durch die Deutsche STD-Gesellschaft, die Deutsche AIDS-Gesellschaft, die Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie, die Deutsche Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der Versorgung von HIV-Infizierten (DAGNÄ), die Deutsche AIDS-Hilfe und das Robert Koch-Institut erarbeitet (19).

Hintergrund für diese Empfehlungen bildeten Aspekte der »Public Health« zur Reduktion möglicher Infektionsquellen und der Verminderung der Folgen, zum Beispiel die Vermeidung systemischer Komplikationen wie des Morbus Reiter und Arthritiden. Zu den indirekten Folgen gehören die Begünstigung der HIV-Transmission und die Rolle als Ko-Faktor bei der Pathogenese maligner Erkrankungen (z.B. Analkarzinom). Dem gegenüber sind die individuellen Konsequenzen symptomloser pharyngealer und rektaler Infektionen mit Gonokokken und Chlamydien gering, da diese Infektionen nach einigen Wochen spontan heilen und selten bleibende Schäden hinterlassen. Sowohl in Deutschland als auch in den USA werden diese Empfehlungen in der Praxis jedoch nur von wenigen Einrichtungen umgesetzt.

In zwei Einrichtungen in San Francisco, der städtischen STD-Klinik (n = 5.539) und in der »Gay Mens Health Clinic« wurde von Juli bis Dezember 2003 ein systematisches STD-Screening bei MSM durchgeführt. Insgesamt wurden in der städtischen STD-Klinik bei 14,9% der Männer eine Gonorrhoe und bei

Tabelle 1

Daten des Screening-Programms auf »sexually transmitted diseases« (STD) für »men who have sex with men« (MSM). STD-Beratungsstelle des Gesundheitsamtes Leipzig, 2004–2008. Es wird je nach sexueller Exposition untersucht. Deshalb ist die Zahl der Einzeluntersuchungen und auch der positiven Befunde höher als die der Summe

2004–2008	∑	Positiv	Asymptomatisch
N. gonorrhoeae	796	47 (5,9%)	26 (55,3%)
genital Urin	625	5	2
Abstrich	40	19	
pharyngeal	547	18	14
anal	187	15	10
Chlamydia trachomatis	792	53 (6,7%)	43 (81,1%)
genital Urin	625	24	16
Abstrich	23	4	4
pharyngeal	535	8	8
anal	187	21	15

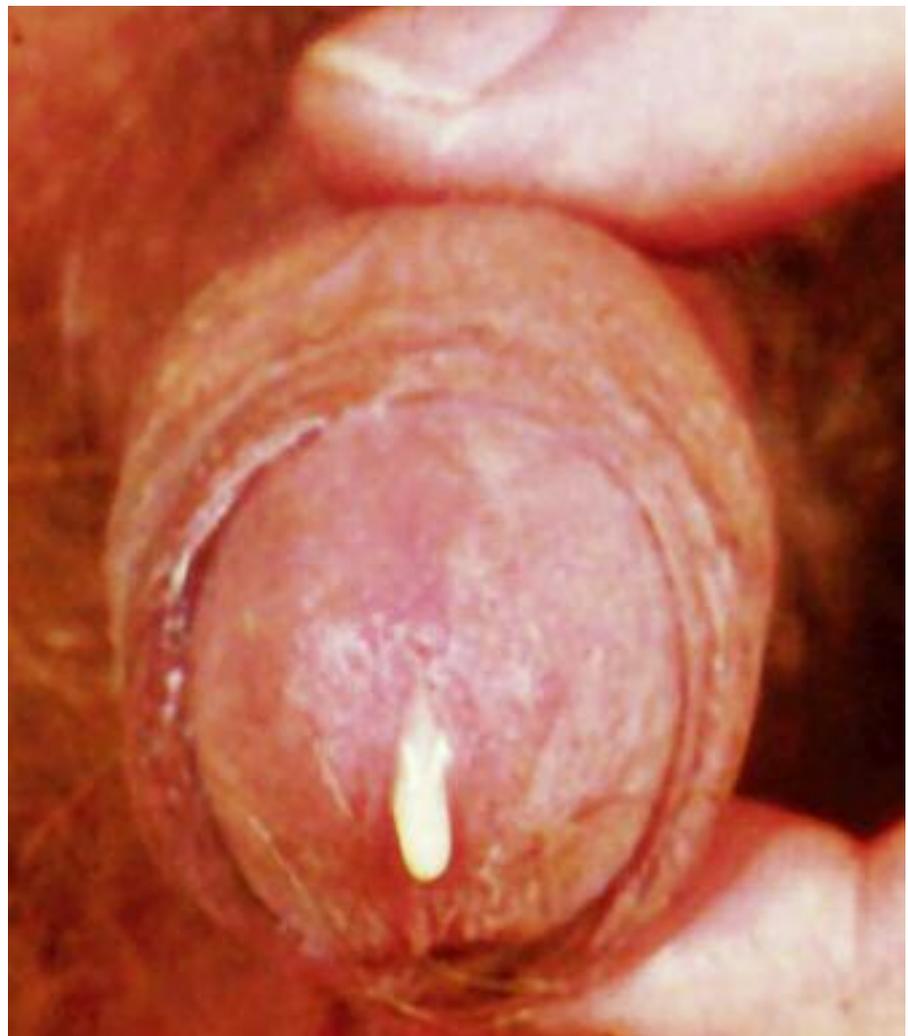


Abb. 2: Fluor urethralis bei Gonorrhoe (»Bonjour-Tropfen«)

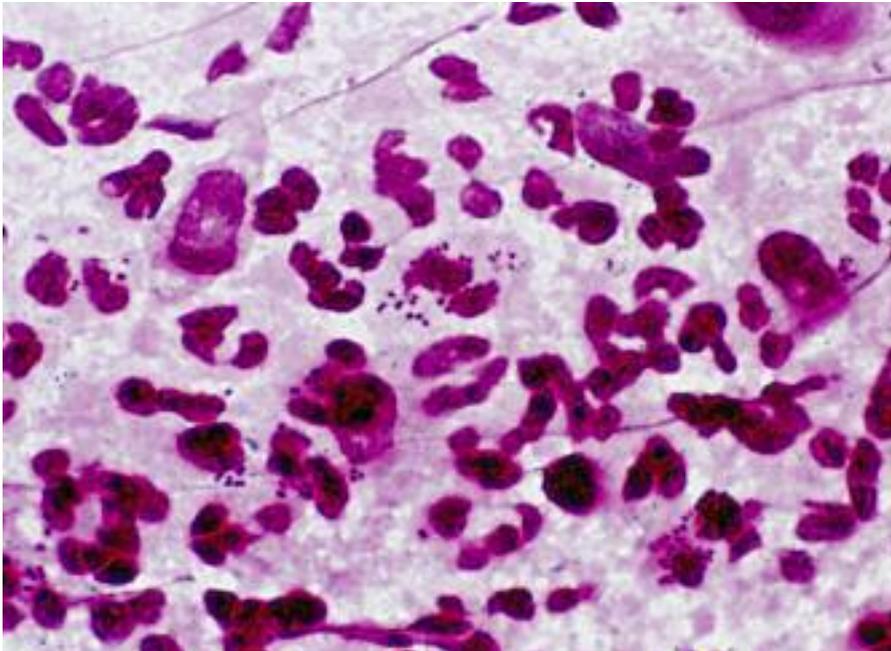


Abb. 3: Nach Gram gefärbter Urethralabstrich: Gonokokken zeigen sich als intraleukozytäre gramnegative Diplokokken. Das mikroskopische Präparat ersetzt aber nicht die Kultur beziehungsweise »Polymerase Chain Reaction« (PCR) (1.000-fache Vergrößerung)

10,7% eine Chlamydien-Infektion diagnostiziert, in der »Gay Mens Health Clinic« lagen die Anteile etwas niedriger (Gonorrhoe 7,6%; Chlamydien 6,8%). Eine Gonorrhoe wurde am häufigsten pharyngeal entdeckt (9,2%), gefolgt von rektalen (6,9%) und urethralen (6%) Manifestationen. 90% der urethralen Infektionen waren symptomatisch, bemerkenswert war jedoch, dass nur 15% der rektalen und kaum eine der pharyngealen Infektionen eine klinische Symptomatik zeigten.

### Klinisches Bild

Klinische Hinweise auf eine gonorrhoeische Urethritis des Manns sind Prickeln der Harnröhre, Brennen beim Wasserlassen und eitriger, gelbgrüner Ausfluss bestehend aus Leukozyten und Gonokokken (8). Letzterer hinterlässt typischerweise fleckige Verunreinigungen in der Unterwäsche. Unbehandelt wird der Fluor nach einigen Wochen glasig-schleimig und tritt nur noch morgens als gonokokkenhaltiger Tropfen in Erscheinung (»Bonjour-Tropfen«) (Abb. 2). Bei Mädchen und Frauen verläuft die Urethritis häufig asymptomatisch. Dagegen imponiert

die gonorrhoeische Vaginitis mit grünlich-eitrigem beziehungsweise schleimigem Fluor. Der Verdacht auf Gonorrhoe kann durch ein Gram-Präparat erhärtet werden. In der Praxis werden hierfür meist Urethralabstriche abgenommen, seltener Zervixabstriche. Dermatovenerologe und Urologe sollten darüber hinaus zum Ausschluss einer extragenitalen Gonorrhoe auch Anal- und gegebenenfalls Rachenabstriche entnehmen, insbesondere bei Risikogruppen.

### Mikrobiologische Diagnostik bei Verdacht auf Gonorrhoe

#### Mikroskopisches Präparat

Finden sich im Gram-Präparat gehäuft intraleukozytäre, gramnegative, kaffeebohnenförmige Diplokokken (»Semelform«), sollte an eine Gonorrhoe gedacht werden (Abb. 3). Es schließen sich kulturelle und molekularbiologische Untersuchungen an. Bei Frauen gelingt der Nachweis der Gonokokken am häufigsten aus dem Zervikalsekret, bei Männern aus dem Urethralabstrich, außerdem sind – in Abhängigkeit von der Anamnese – Anal-, Mund-

schleimhaut- und Pharynxabstriche zu entnehmen. Das in vielen Praxen durchgeführte Methylenblau-Präparat besitzt nur orientierenden Wert, da die häufiger vorkommenden, oft saprophytären grampositiven Kokken nicht abgegrenzt werden können (Abb. 4).

#### Kultureller Erregernachweis der Gonokokken

Die Diagnosesicherung erfolgt heute in erster Linie mittels molekularbiologischer Methoden. Neben der Gensonde (Hybridisierung) kommen mehr und mehr moderne Amplifikationstechniken zum Einsatz. Daneben sollte jedoch auch der kulturelle Erregernachweis angestrebt werden, nicht zuletzt mit Blick auf die nur dadurch mögliche Empfindlichkeitstestung. Am effektivsten ist die Beimpfung der Nährmedien sofort nach der Materialabnahme. Die Beimpfung erfolgt möglichst auf vorgewärmte Nährböden. Gonokokken sind jedoch wenig empfindlich gegenüber Temperaturabfall. Im Gegenteil, Wärme führt sogar zur Aktivierung der autolytischen Enzyme und damit zum Absterben der Gonokokken. Darüber hinaus sind die mikrobiologischen Transportmedien heute so gut, dass die Materialien nicht unbedingt direkt auf den Nährboden beimpft werden müssen. Im Transportmedium der Abstrichtupfer sind die Erreger oft bis zu 24 Stunden stabil und können so durchaus erst im Labor auf die Nährmedien gebracht werden.

Zur kulturellen Anzüchtung ist eine Kombination mehrerer Nährmedien sinnvoll. Diese umfassen Kochblut- oder Levinthal-Agar (»Schokoladen-Agar«), das Selektivmedium vom Typ Thayer-Martin und Columbia-Blutagar. Die Bebrütung erfolgt für mindestens 48 Stunden bei 36 °C im CO<sub>2</sub>-Brutschrank. Möglich ist auch die Schaffung eines mikroaerophilen Milieus (CO<sub>2</sub>-Gehalt > 5%) im sogenannten Kerzencupf (Entzünden eines Teelichts im luftdichten Bebrütungsgefäß).

Gonokokken bilden bei Wachstum in zwei Tagen feine, glatte, pigmentlose,

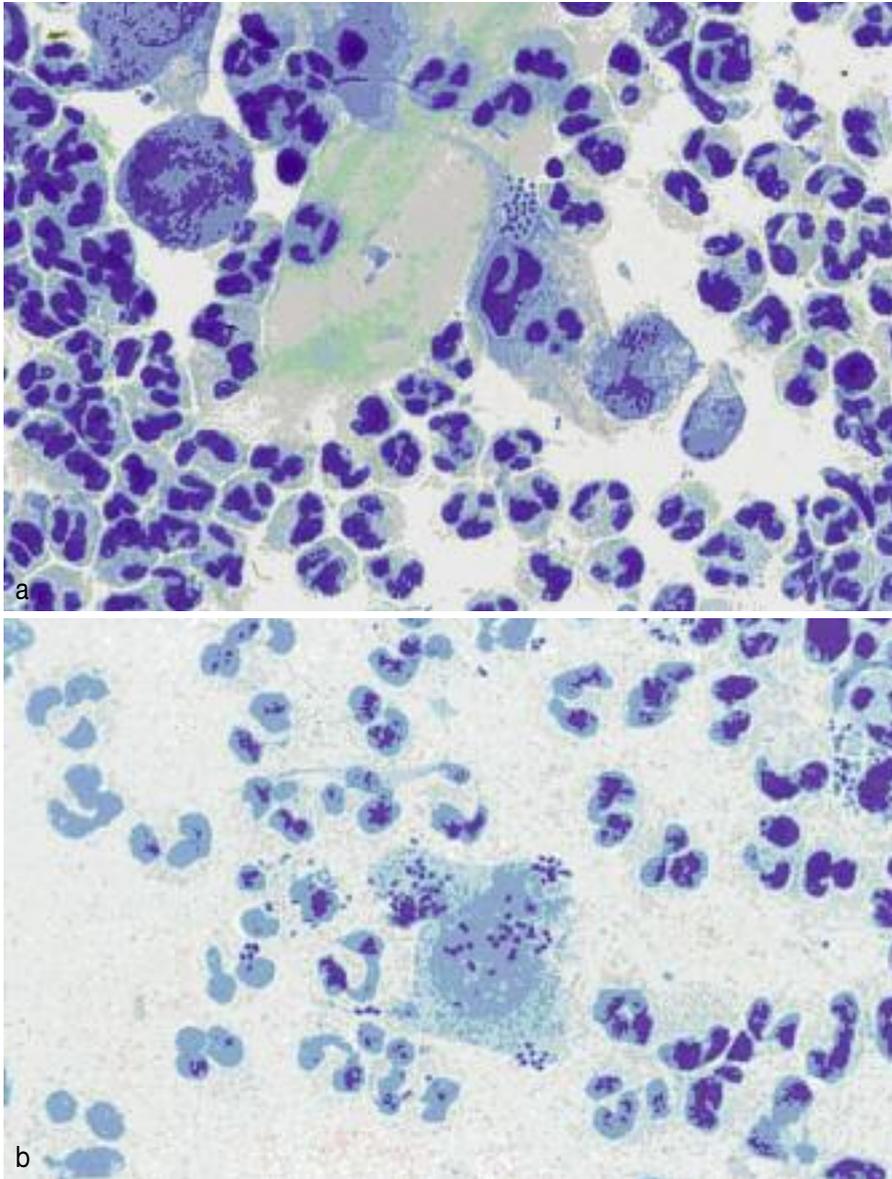


Abb. 4a und b: Mit Methyleneblau gefärbter Urethralabstrich: Gonokokken zeigen sich als intraleukozytäre gramnegative Diplokokken. Das mikroskopische Präparat ersetzt aber nicht die Kultur beziehungsweise »Polymerase Chain Reaction« (PCR) (1.000-fache Vergrößerung)

grau-opake Kolonien von 0,6–1,5 mm Durchmesser (Abb. 5). Der Selektivnährboden (Typ Thayer-Martin) enthält zur Unterdrückung der bakteriellen und mykotischen Mischflora verschiedene Antibiotika und Antimykotika. Zur Schwärmhemmung von *Proteus* spp. kann Trimethoprimlaktat zugesetzt werden. Auf Columbia-Agar bleiben die Kolonien relativ klein.

#### Differenzierung von *N. gonorrhoeae*

Die positive Oxidase-Reaktion gilt als Bestätigung. Entweder reibt man in

einer Petrischale einige zu prüfende Kolonien auf einen angefeuchteten Oxidase-Papierstreifen oder man tropft bei Mischkulturen gleich einen Tropfen 1,5%-ige N,N-Dimethyl-p-phenyldiamin-monohydrochlorid-Lösung auf die verdächtigen Kolonien, die sich im positiven Fall blau färben. Zusätzlich kann *N. gonorrhoeae* von kommensalischen *Neisseria*-Arten biochemisch durch das unterschiedliche Säurebildungsvermögen aus Glukose, Maltose, Fruktose, Saccharose und Laktose abgegrenzt werden (Abb. 6). Die kulturelle Diagnostik hat den Vorteil, dass

eine Empfindlichkeitstestung des Isolats durchgeführt werden kann, entweder mittels Agardiffusionstest, im Einzelfall auch mit dem E-Test®. Vor dem Hintergrund zunehmender Antibiotikaresistenzen hat die Empfindlichkeitstestung für den Therapieerfolg zunehmende Bedeutung.

#### Molekularbiologischer Nachweis von *N. gonorrhoeae*-DNS

Die DNS-Amplifikation mittels »Polymerase Chain Reaction« (PCR) gilt als sensitivste Nachweismethode. Aber auch der DNS-Hybridisierungstest (Gensonde) mit anschließender lumineszimetrischer Auswertung liefert stabile und sichere Ergebnisse. Darüber hinaus sind neue, der Polymerasekettenreaktion entsprechende Amplifikationstechniken kommerziell erhältlich, basierend zum Beispiel auf der »Strand Displacement Amplification«-Methode (BD Becton-Dickinson, Heidelberg).

Eine Untersuchung aus Russland beschäftigt sich mit dem molekularen Nachweis der Gonokokken-Resistenz (10). Es wurden Veränderungen der für die Ausbildung von Resistenzen gegen Penizillin, Chinolone und Spectinomycin verantwortlichen Gene mittels Minisequenzierung und nachfolgender »Matrix Assisted Laser Desorption Ionization Time-of-Flight« (MALDI-TOF) Massenspektroskopie nachgewiesen. Das Bemerkenswerte an dieser Technik ist, dass diese molekulare Diagnostik ebenfalls direkt aus dem klinischen Material/Abstrich ohne vorherige Kultivierung und herkömmliche Empfindlichkeitstestung möglich ist.

#### Nachweis von *N. gonorrhoeae*-Antikörpern im Serum

Zum Nachweis von *N. gonorrhoeae*-Antikörpern kommt die Komplexbindungsreaktion (KBR) zur Anwendung, die jedoch für Patienten mit akuten Infektionen nicht geeignet ist. Die Titerverläufe erweitern zwar die Aussagemöglichkeit, aber eine akute Gonorrhoe wird nur durch die oben geschil-



Abb. 5: Gonokokken bilden auf Selektivagar vom Typ Thayer-Martin (»Schokoladenagar«) nach zwei Tagen feine, glatte, pigmentlose, grau-opake Kolonien von 0,6–1,5 mm Durchmesser



Abb. 6: Biochemische Differenzierung von *N. gonorrhoeae* mittels »bunter Reihe«, hier dem API NH-System. Positive Reaktion des Säurebildungsvermögens aus Glukose (GLU), erkennbar am Farbumschlag von rot zu gelb-orange. Erkennbar ist die negative Penicillinase-Reaktion (PEN), das heißt das Isolat ist Penicillin-empfindlich

derten direkten Nachweismöglichkeiten diagnostiziert. Zur Abklärung von disseminierten Gonokokkeninfektionen ist die serologische Kontrolle dagegen sinnvoll. Zu einer Disseminierung kommt es bei bis zu 3% bei Patienten nach einer lokalen Gonorrhoe. Klinisch gekennzeichnet ist ein solcher Verlauf durch die Trias Fieberschübe, akute Polyarthritiden und vaskulitische Hauterscheinungen, beginnend mit Arthralgien und Tendosynovialitis. Die mikrobiologische Diagnostik umfasst hierbei auch die Blutkultur auf *N.*

*gonorrhoeae* und die Untersuchung von Gelenkpunktaten, im Einzelfall auch von Liquor (u.a. bei Verdacht auf Endokarditis, Arthritis, Meningitis) (13).

### Resistenzsituation von *N. gonorrhoeae* in Deutschland

In den meisten europäischen Ländern ist eine Zunahme der STD zu verzeichnen, parallel dazu nimmt die Antibiotikaresistenz der Gonokokken zu. Im

Gegensatz zu *Treponema pallidum* besitzt *N. gonorrhoeae* außerordentlich vielfältige Mechanismen der Resistenzentwicklung (Resistenz durch chromosomale Mutationen,  $\beta$ -Laktamase-Plasmide u.a.). Wann immer neue Antibiotika zur Behandlung der Gonorrhoe eingesetzt wurden, kam es bei häufiger Anwendung der neuen Präparate zur Selektion resistenter Stämme und damit zum Therapieversagen (23).

Für Deutschland gibt es wenig aktuelle Daten zur Empfindlichkeit von *N. gonorrhoeae*. Eine Berliner Untersuchung von 85 *N. gonorrhoeae*-Stämmen aus den Jahren 1995–1997 ergab folgende Ergebnisse: Gegenüber Penicillin G wurden 18,8% der Isolate als resistent beziehungsweise intermediär eingestuft, gegenüber Tetrazyklin waren 12,9% resistent und 43,5% intermediär empfindlich (Tab. 2) (26). Ein Isolat war gegenüber Ciprofloxacin resistent, vier weitere Isolate hatten die minimalen Hemmkonzentrationen (MHK)-Werte von 0,06–0,5 mg/l, 78 Stämme wiesen eine MHK von < 0,007 mg/l auf. Gegenüber Ceftriaxon, Spectinomycin und Azithromycin waren alle Isolate empfindlich.

Eine Untersuchung des Robert Koch-Instituts aus den Jahren 2005/2006 deckte eine gravierende Veränderung der Resistenzsituation auf. Von 34 *N. gonorrhoeae*-Stämmen waren 91% gegenüber Penicillin, 50% gegenüber Ciprofloxacin und 29% gegen Doxycyclin resistent (Tab. 2). Enders et al. [5] untersuchten die Empfindlichkeit von *N. gonorrhoeae* in der Region Stuttgart und Heidelberg. Alle Stämme waren empfindlich gegenüber Ceftriaxon, Cefixim und Spectinomycin. Dagegen fanden sich deutlich erhöhte Resistenzraten für die weiteren getesteten Antibiotika, so waren zum Beispiel 47,7% der Isolate Ciprofloxacin-resistent (MHK-Werte > 1,0 mg/l) (Tab. 2).

Daten zur Antibiotika-Resistenz der Gonokokken aus der Oberlausitz (Region Bautzen/Görlitz), angrenzend an Polen und Tschechien finden sich in den Tabellen 2 und 3 (9). Die Untersu-

Tabelle 2

Antibiotika-Resistenzraten bei *N. gonorrhoeae* aus Deutschland (2000–2009)

	2000 (85 Stämme) Berlin (26)	2004/2005 (65 Stämme) Stuttgart, Heidelberg (5)	2005/2006 (34 Stämme) Berlin (24)	2008 (81 Stämme) Rhein-Main-Gebiet (22)	2000–2009 (50 Stämme) Görlitz, Bautzen (9)
Anteil Resistenzen (%)					
Penizillin G	19	21,5	91	25	36
Azithromyzin	0	7,7 (MHK > 1 mg/l)	18	20	0
Spectinomycin	0	0,0	18	–	–
Doxycyclin/Tetrazyklin	56	19,2	29	16	14
Cefixim	0	0,0	9	–	–
Ceftriaxon	0	0,0	6	0	0
Ceftibuten, Cepodoxim- proxetil, Cefuroximaxetil	–	–	–	–	0
Ciprofloxacin	1	47,7	50	64	62

chungen erfolgten mit dem Agardiffusionstest auf Isosensitest-Agar mit Blut. Zusätzlich wurde generell ein  $\beta$ -Lactamase-Test durchgeführt, außerdem eine MHK-Bestimmung gegenüber Ciprofloxacin mittels E-Test®. Die Rate der Ciprofloxacin-resistenten Stämme war mit 62% deutlich erhöht. Generell gilt jedoch, dass es sich hierbei um eine »Negativauswahl« von Gonokokkenstämmen handelt, eben den Stämmen, die aufgrund eines Therapieversagens nach Ciprofloxacin in das mikrobiologische Labor gelangten. Nicht selektierte Gonokokken-»Wildstämme« dürften vermutlich eine niedrigere Resistenzrate aufweisen.

Rosenthal et al. (22) analysierten die aus Untersuchungsmaterialien, die von niedergelassenen Ärzten im Rhein-Main-Gebiet (Hessen und Rheinland-Pfalz) eingesandt wurden, angezüchteten *N. gonorrhoeae*-Stämme aus dem Zeitraum 2005–2008. Sie berichten über eine Zunahme von *N. gonorrhoeae*-Infektionen in diesem Zeit-

raum. Es handelte sich um Non-copy-Stämme. Das Alter der Patienten lag zwischen dem 2. und 8. Lebensjahrzehnt, 66% davon waren 20–40 Jahre alt. Nur 14% der Patienten waren weiblich. Mehr als 80% der Isolate entstammten von Urethralabstrichen. Die Ciprofloxacin-Resistenzrate stieg von 54% (2005) auf 64% (2009) an. Letzterer Wert ist direkt vergleichbar mit der Grenzregion Deutschland–Polen–Tschechien. Im Gegensatz dazu fanden Rosenthal et al. 20% Azithromycin-resistente Stämme. Da Azithromycin bisher eine Therapieoption der Gonorrhoe in Deutschland darstellte, hätte das eine direkte Auswirkung auf die Antibiotika-Behandlung und sollte zur Kenntnis genommen werden.

### Resistenzsituation von *N. gonorrhoeae* in anderen europäischen Ländern

In einem Surveillance-Programm aus Großbritannien (England und Wales)

wurde die Resistenzrate der Gonokokken untersucht. Die Rate der Ciprofloxacin-resistenten Stämme stieg von 2,1% (2000) auf 9,8% (2002) an (7). Die MHK-Werte lagen überwiegend im Bereich von 16–32 mg/l. Weniger als 10% der untersuchten Patienten gaben an, in den letzten drei Monaten vor der Infektion im Ausland gewesen zu sein. Die Resistenzrate gegenüber Penizillin betrug in dieser Studie 2002 9,8%, gegenüber Tetrazyklin 44,7%, Ceftriaxon 0% und Spectinomycin 0,1%. Besorgniserregend ist eine neuere Mitteilung über das Auftreten von hoch-resistenten *N. gonorrhoeae*-Isolaten in England und Wales (2).

Dem entspricht ein Bericht aus Genf in der Schweiz, der dokumentiert, dass Ciprofloxacin-resistente *N. gonorrhoeae*-Stämme erstmals 2002 beobachtet wurden. Die Rate Ciprofloxacin-resistenter Gonokokken stieg von 7% im Jahr 2002 auf 47% im Jahr 2005 (12). Auch in Schweden ist die Inzidenz der Gonorrhoe nach einem Allzeit-Tief

Tabelle 3

Rate Antibiotika-resistenter N.-gonorrhoeae-Stämme (%) in der Region Görlitz/Bautzen (Grenzgebiet Deutschland-Polen-Tschechien) von 2000 bis 5/2009 (Stand 25.05.2009)

Jahr	Anzahl	Penizillin	Ciprofloxacin	Ceftibuten	Cefuroxim	Doxycyclin	Azithromycin
2000	2	0	50	0	0	0	0
2001	5	0	0	0	0	20	0
2002	1	0	0	0	0	0	0
2003	3	33	66	0	0	33	0
2004	5	60	100	0	0	20	0
2005	5	0	20	0	0	0	0
2006	7	43	57	0	0	14	0
2007	5	40	100	0	0	0	0
2008	10	30	70	0	0	0	0
1-5/2009	7	71	71	0	0	0	0
Gesamt	50	36	62	0	0	14	0

1996 kontinuierlich gestiegen. Eine Untersuchung von 180 N.-gonorrhoeae-Isolaten aus dem Jahr 2005 zeigte, dass alle Stämme gegenüber Cefixim, Ceftriaxon und Spectinomycin empfindlich waren. Dagegen zeigten 2%, 50% beziehungsweise 75% eine nur moderate Empfindlichkeit oder Resistenz gegenüber Azithromycin, Ciprofloxacin beziehungsweise Ampicillin (16).

Mit Blick auf die oben beschriebenen Infektionswege sollte die aktuell publizierte Studie zur Empfindlichkeit von N. gonorrhoeae in Russland zur Kenntnis genommen werden (11). Alle 1.030 konsekutiv in Moskau isolierten Gonokokken-Stämme waren Ceftriaxonempfindlich, 5% waren Spectinomycinresistent, bei Ciprofloxacin lag die Resistenzrate bei 48%, bei Tetrazyklinen bei 70% und bei Penizillin G bei 77%. Dementsprechend empfehlen die Autoren zur Gonorrhoe-Therapie in Russland Ceftriaxon, alternativ Spectinomycin, Tetrazykline, Penizillin und

Ciprofloxacin sollten nicht mehr eingesetzt werden.

### Resistenz von N. gonorrhoeae in asiatischen Ländern

Eine Studie aus Nanjing in China verdeutlichte die Resistenzentwicklung von N. gonorrhoeae im Zeitraum 1999–2006 (25). Die Rate Plasmidgebundener Penizillinresistenz stieg von 8% (1999) auf 57,36% (2004), 2006 betrug sie 44,44%. Die Rate Tetrazyklin-resistenter Stämme stieg von 1,8% 1999 auf 32,82% 2006. Die Rate der Stämme mit chromosomal-gebundener Penizillinresistenz stieg von 57,84% auf 87,80%. 83,93% der Stämme im Jahr 1999 waren Ciprofloxacinresistent, 2006 waren es 98,99%. Nur acht Spectinomycin-resistente N.-gonorrhoeae-Stämme wurden von 2001–2006 isoliert. Keines der Gonokokken-Isolate war resistent gegenüber Ceftriaxon.

Eine ähnliche Entwicklung wurde von 2002–2006 in Indien beobachtet (1). Nach einem signifikanten Anstieg der Penizillin- und Ciprofloxacin-Resistenz bis 2004 kam es in der Folge zu einem Absinken der Rate resistenter Stämme, jedoch zu einer Zunahme weniger empfindlicher Isolate. Die Tetrazyklin-Resistenz stieg von 6,7% 2002 auf 22,9% 2005. Nur ein Spectinomycin-resistentes Isolat sowie neun Stämme, die geringer empfindlich gegenüber Ceftriaxon waren, traten in der 5-Jahres-Periode auf. 23,3% der Stämme wiesen eine Multiresistenz auf.

### Resistenz von N. gonorrhoeae in den USA

Morris et al. (14) führten eine phäno- und genotypische Stammtypisierung Chinolon-resistenter N.-gonorrhoeae-Stämme, die erstmals 2000–2002 im südlichen Kalifornien beobachtet wurden, durch. Sie kamen zum Schluss,

dass diese resistenten Isolate zuerst in einem Netzwerk unter kalifornischen Homosexuellen aufgetreten sind, die weitere Übertragung erfolgte überwiegend in Bars, Badehäusern und über Internet-Foren und daraus resultierenden direkten Sexualkontakten.

Workowski et al. (27) werteten das Vorkommen der Antibiotika-Resistenz bei Stämmen von über 80.000 Männern mit Gonorrhoe von 1988–2003 aus. Sie wiesen einen Anstieg der Ciprofloxacin-Resistenz von 0% auf zirka 4% nach. Dem entspricht, dass seit April 2008 das CDC die Fluorchinolone nicht mehr zur Behandlung der Gonorrhoe empfiehlt.

Aus den USA kommt angesichts zunehmender Resistenzraten und dem Auftreten neuer Resistenzen von *N. gonorrhoeae* gegen Azithromycin und Cephalosporin die dringende Forderung nach Etablierung wirksamer Präventions- und epidemiologischer Überwachungssysteme. Diese Präventionsstrategie sollte unter anderem das Monitoring der Antibiotikaempfindlichkeit von *N. gonorrhoeae* innerhalb nationaler und internationaler Studien umfassen, darüber hinaus die Überprüfung neuer Antibiotika-Regimes, insbesondere mit Blick auf eine mögliche Kombinationstherapie, außerdem das mikrobiologische Screening von Risiko-Gruppen.

## Therapie von genitalen Neisseria-gonorrhoeae-Infektionen

### Behandlung der Gonorrhoe in den USA

Seit 1993 kamen in den USA häufig Fluorchinolone (z.B. Ciprofloxacin, Ofloxacin, Levofloxacin) zur Gonorrhoe-Behandlung zum Einsatz, vor allem wegen guter Wirksamkeit, der guten Bioverfügbarkeit und der bequemen oralen Einmalgabe. Aufgrund der gravierenden Zunahme und weiten Verbreitung der Chinolon-Resistenz von *N. gonorrhoeae* musste das therapeutische Vorgehen angepasst werden. So wurden die

Tabelle 4

Behandlung der unkomplizierten Gonorrhoe, basierend auf der aktuellen Resistenzsituation sowie der Verfügbarkeit der Antibiotika		
Antibiotikum	Dosierung	Therapiedauer
Cefixim (z.B. Cephoral®, Suprax®)	400 mg per os	einmalig
Ceftriaxon (z.B. Cefotrix® 0,5 g/–1,0 g Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung intravenös oder intramuskulär/Infusionslösung intravenös (Mono); Ceftriaxon-ratiopharm® 0,5 g/–1,0 g Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung intravenös oder intramuskulär/Infusionslösung oder Ceftriaxon 0,5 g/–1,0 g HEXAL® Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung)	0,25 g intramuskulär	einmalig

Tabelle 5

Behandlung der disseminierten Gonokokken-Infektion (DIG) des Erwachsenen (in Anlehnung an 17)		
Antibiotikum	Dosierung	Therapiedauer
Ceftriaxon	1–2 g intramuskulär oder intravenös	1 x täglich über 10 Tage
Ceftriaxon	1–2 g intravenös	2 x täglich bei Endokarditis und Meningitis: bis 4 Wochen Sepsis, Arthritis: 2–3 Wochen
oder		
Cefotaxim	1–2 g intravenös	3 x täglich Therapiedauer wie bei Ceftriaxon
Alternativ bei $\beta$ -Lactam-Allergie:		
Erythromycin	500 mg intravenös	4 x täglich über mindestens 7 Tage

Fluorchinolone bereits ab 2000 nicht mehr für die Behandlung der Gonorrhoe für diejenigen Patienten empfehlen, die sich in Asien oder auf den pazifischen Inseln (einschließlich Hawaii) infiziert hatten. 2002 wurde diese Empfehlung auf Kalifornien ausgeweitet.

2004 empfahl das CDC, Fluorchinolone in den USA nicht zur Gonorrhoe-Behandlung bei MSM einzusetzen. Die neuesten Empfehlungen des CDC aus dem Jahr 2006 besagen, dass Fluorchinolone generell nicht mehr zur Behandlung von Gonokokken-Infektionen,



a



b



c

auch nicht für deren Folgekrankheiten, verwendet werden sollen. Letztendlich werden in den USA aktuell nur noch Cephalosporine zur Therapie der Gonorrhoe empfohlen.

#### *Behandlung der Gonorrhoe in Japan*

Eine Studie aus Japan berichtet über Therapieversager unter Cefixim in einer Dosierung von 2 x 200 mg/Tag für drei Tage (28). Vier resistente Isolate hatten MHK-Werte für Cefixim von 0,5–1 µg/ml. Diese Stämme wiesen zudem Mosaik-Veränderungen des penA-Gens, welches für das »penicillin-binding protein 2« (PBP 2) kodiert, auf. In Japan hat man deshalb die Empfehlung der Gonorrhoe-Therapie revidiert, es werden nicht mehr Oralcephalosporine als »First-Line-Therapy« empfohlen, sondern wieder Spectinomycin und Ceftriaxon.

#### *Behandlung der Gonorrhoe in Deutschland*

Entsprechend der aus dem Jahr 2001 stammenden Leitlinie »Diagnostik und Therapie sexuell übertragbarer Krankheiten« der Deutschen STD-Gesellschaft waren zur Behandlung der unkomplizierten Gonorrhoe mehrere Antibiotika empfohlen. An erster Stelle wurden Spectinomycin und Ceftriaxon zur intramuskulären Therapie empfohlen, alternativ Ciprofloxacin und Ofloxacin, Azithromycin, außerdem Cefixim. Diese Empfehlung muss als überholt angesehen werden, vor allem aufgrund der geschilderten Resistenzsituation für die Chinolone sowie der nicht mehr gegebenen Verfügbarkeit im Falle von Spectinomycin. Aktuelle Empfehlungen der Deutschen STD-Gesellschaft für die Behandlung der Gonorrhoe sind nicht publiziert. Aus den vorhandenen Resistenz-Daten und den klinischen Erfahrungen mit Therapieversagen beim Einsatz der Chinolone (vor allem Ciprofloxacin), ergeben sich die in Tabelle 4 dargelegten heutigen Therapiemöglichkeiten. Mittel der Wahl sind Cephalosporine, an erster Stelle die einmalige intramuskuläre Gabe von Ceftriaxon. Die ange-

Abb. 7a–c: Disseminierte *Neisseria gonorrhoeae*-Infektion (DGI) mit hämatogener Streuung der Erreger in die Haut. Neben hämorrhagischen Papeln treten Pusteln und Ulzerationen auf

Tabelle 6

Behandlung der Ophthalmoblenorrhoe (in Anlehnung an 17)

Antibiotikum	Dosierung	Therapiedauer
Erwachsene Ceftriaxon	1 g intramuskulär	1 x täglich über 1 Tag Oder bis zum Vorliegen einer/s negativen Kultur/PCR-Ergebnisses. Zusätzlich konjunktivale Spülungen mit physiologischer Kochsalzlösung
Neugeborene Ceftriaxon	25–50 mg/kg KG intravenös	1 x täglich über 1 Tag Zusätzlich konjunktivale Spülungen mit physiologischer Kochsalzlösung

Credé-Prophylaxe

Das klassische Vorgehen besteht darin, einige Tropfen 1%-iger Silbernitrat-Lösung in den Konjunktivalsack des Neugeborenen einzubringen. Dies ist in Deutschland seit 1986 nicht mehr gesetzlich vorgeschrieben. Aufgrund der vorgeburtlichen Untersuchungen und des geringen Anteils Gonokokken-infizierter Schwangeren wird heute oft auf diese Prophylaxe verzichtet. Dagegen steht, dass das Bundesgesundheitsamt 1992 darauf hingewiesen hat, dass neben der Gonorrhoe auch andere Formen der Konjunktivitis von Relevanz sind, dass die Prophylaxe »Standard of care« darstellt und dass weltweit nicht ein einziger Fall bleibender Nebenwirkungen nach adäquater Anwendung von 1%-iger Silbernitratlösung beobachtet wurde. PVP-Jod und Antibiotika (Erythromycin) stellen keine sinnvolle Alternative dar, auch nicht die präparatale mikrobiologische Untersuchung eines Vaginalabstrichs (17). Die Behandlung der Ophthalmoblenorrhoe ist in Tabelle 6 dargestellt.

Behandlung des Sexualpartners

Laut Leitlinie der Deutschen STD-Gesellschaft von 2001 wird die Sicherheitsbehandlung des/der Sexualpartners/-partnerin eines Gonorrhoe-Patienten empfohlen, jedoch nur dann, wenn dieser nach Aufklärung einer solchen Behandlung zustimmt und diese der alternativen Möglichkeit der wiederholten Kontrolluntersuchungen vorzieht.

Literatur

1. Bala M, Ray K, Gupta SM, Muralidhar S, Jain RK (2007): Changing trends of antimicrobial susceptibility patterns of *Neisseria gonorrhoeae* in India and the emergence of ceftriaxone less susceptible *N. gonorrhoeae* strains. *J Antimicrob Chemother* 60, 582–586
2. Chisholm SA, Ison C (2008): Emergence of high-level azithromycin resistance in *Neisseria gonorrhoeae* in England and Wales. *Euro Surveill* 13, 18832
3. Chong LY, Cheung WM, Leung CS, Yu CW, Chan LY (1998): Clinical evaluation of ceftibuten in gonorrhoea. A pilot study in Hong Kong. *Sex Transm Dis* 2, 464–467

gebene Dosierung von 0,25 g intramuskulär ist jedoch nicht praktikabel, da alle in Deutschland verfügbaren Ceftriaxon-Präparate mindesten 0,5 g enthalten. Praktikabler und wirksam ist die orale Einmalgabe von 400 mg Cefixim. Daneben gibt es gute Erfahrungen mit Azithromycin, 1 g einmalig per os. Bei 18% Resistenzrate der Gonokokken-Stämme in Berlin gegen Azithromycin und 20% Resistenzrate im Rhein-Main-Gebiet kann dieses Makrolid jedoch nicht mehr zur Gonorrhoe-Behandlung empfohlen werden. Nicht mehr eingesetzt werden sollten Ciprofloxacin und Ofloxacin. Der Einsatz von Tetracyclinen (Doxycyclin) sowie Penizillin verbietet sich schon lange bei der Gonorrhoe.

So kann laut Rosenthal et al. (22) zur ungezielten Gonorrhoe-Therapie in Deutschland derzeit nur ein Cephalosporin der Gruppe 3 empfohlen werden. Sie empfehlen wegen des potenziellen Therapieversagens der 400-mg-Tagesdosis von Cefixim (über drei Tage) eine Dosierung von 2 x 400 mg Cefixim für drei Tage oder Ceftriaxon 2 g intramuskulär einmalig.

Es sei erwähnt, dass Cefitibuten mit den niedrigsten MHK-Werten zumindest in vitro am wirksamsten gegenüber *N. gonorrhoeae* ist. Dem entspricht, dass es Erfahrungen zum Einsatz von Cefitibuten bei Gonorrhoe gibt. Wirksam

war der Einsatz von täglich 400 mg über drei Tage. Eine Pilotstudie in Hongkong hat darüber hinaus eine gute Wirksamkeit von 450 mg Cefitibuten einmalig per os bei der Behandlung der unkomplizierten Gonorrhoe des Manns gezeigt (3).

Komplizierte und disseminierte *N. gonorrhoeae*-Infektionen sollten immer stationär behandelt werden (Tab. 5) (Abb. 7). Mittel der Wahl sind Cephalosporine, insbesondere Ceftriaxon, über 10 Tage (21). Bei Therapie der akuten Beckenentzündung ist zu berücksichtigen, dass häufig Mischinfektionen mit Chlamydien und Anaerobiern (*Bacteroides* spp., *Peptostreptococcus* spp., *Peptococcus* spp.) und Enterobacteriaceae sowie *Mycoplasma hominis* auftreten.

Therapie der Gonorrhoe in der Schwangerschaft

Therapie der Wahl bei Gonorrhoe in der Schwangerschaft ist die Gabe eines Cephalosporins, an erster Stelle kommt Cefixim – Einmalgabe von 400 mg – in Betracht. Oralcephalosporine sind in der Schwangerschaft weitgehend unbedenklich, für Cefixim wird in der Roten Liste angegeben: Strenge Indikationsstellung, insbesondere im 1. Trimenon. 14 Tage nach Therapie sollte ein Kontrollabstrich (Erreger-nachweis kulturell und mittels PCR) entnommen werden.

4. Datta SD, Sternberg M, Johnson RE, Berman S, Papp JR, McQuillan G, Weinstock H (2007): Gonorrhea and Chlamydia in the United States among persons 14 to 39 years of age, 1999 to 2002. *Ann Intern Med* 147, 89–96
5. Enders M, Turnwald-Maschler A, Regnath T (2006): Antimicrobial resistance of *Neisseria gonorrhoeae* isolates from the Stuttgart and Heidelberg areas of southern Germany. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 25, 318–322
6. EU-Projekt BORDERNET. [www.rki.de](http://www.rki.de) oder [www.bordernet.eu](http://www.bordernet.eu)
7. Fenton KA, Ison C, Johnson AP, Rudd E, Solatani M, Martin I, Nichols T, Livermore DM for the GRASP collaboration (2003): Ciprofloxacin resistance in *Neisseria gonorrhoeae* in England and Wales in 2002. *Lancet* 361, 1867–1869
8. Haustein UF (1990): Sexuell übertragbare Krankheiten. 1. Auflage, Gustav Fischer Verlag, Jena
9. Hillert R (2009): Persönliche Mitteilung
10. Il'ina EN, Malakhova MV, Vereshchagin VA, Govorun VM, Pripitnevich TV, Kubanova AA (2007): Direct evaluation of drug resistance parameters in gonococcus. *Bull Exp Biol Med* 144, 227–230
11. Kubanova A, Frigo N, Kubanov A, Sidorenko S, Pripitnevich T, Vachnina T, Al-Khafaji N, Polevshikova S, Solomka V, Domeika M, Unemo M (2008): National surveillance of antimicrobial susceptibility in *Neisseria gonorrhoeae* in 2005–2006 and recommendations of first-line antimicrobials for gonorrhoea treatment in Russia. *Sex Transm Infect*, Epub ahead of print
12. Le Lin B, Pastore R, Liassine N, Aramburu C, Sudre P (2008): A new sexually transmitted infection (STI) in Geneva? Ciprofloxacin-resistant *Neisseria gonorrhoeae*, 2002–2005. *Swiss Med Wkly* 138, 243–246
13. Martin MC, Pérez F, Moreno A, Moral A, Alvarez MA, Méndez FJ, Vázquez F (2008): *Neisseria gonorrhoeae* meningitis in pregnant adolescent. *Emerg Infect Dis* 14, 1672–1674
14. Morris SR, Knapp JS, Moore DF, Trees DL, Wang SA, Bolan G, Bauer HM (2008): Using strain typing to characterize a fluoroquinolone-resistant *Neisseria gonorrhoeae* transmission network in Southern California. *Sex Transm Infect*, Epub ahead of print
15. Nenoff P, Hillert R, Handrick W, Manos A, Krüger C, Herrmann J (2008): *Neisseria gonorrhoeae* wieder auf dem Vormarsch. Resistenzen erschweren die Therapie. *Dtsch Dermatol* 9, 590–597
16. Olsen B, Hadad R, Fredlund H, Unemo M (2008): The *Neisseria gonorrhoeae* population in Sweden during 2005 – phenotypes, genotypes and antibiotic resistance. *APMIS* 116, 181–189
17. Petzoldt D, Gross G (2001): Diagnostik und Therapie sexuell übertragbarer Krankheiten. Leitlinien der Deutschen STD-Gesellschaft. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York
18. Robert-Koch-Institut (2001): Wichtige Infektionskrankheiten in Deutschland: Gonorrhoe und Syphilis in Deutschland bis zum Jahr 2000. Analyse auf Basis der Meldedaten der vergangenen Jahre nach dem GeschlkrGRKI. *Epidemiologisches Bulletin* 38, 287–291
19. Robert-Koch-Institut (2006): Gonorrhö und Chlamydien bei Männern, die Sex mit Männern haben. Ein Großteil der Infektionen bleibt ohne systematisches Screening unentdeckt. *Epidemiologisches Bulletin* 9, 69–71
20. Robert-Koch-Institut (2008): Zum Infektionsstatus von Prostituierten unter Berücksichtigung sozialmedizinischer Aspekte. Ergebnisse einer Studie in Lübeck. *Epidemiologisches Bulletin* 13, 101–104
21. Rosen T, Vandergriff T, Harting M (2009): Antibiotic use in sexually transmissible diseases. *Dermatol Clin* 27, 49–61
22. Rosenthal EJK, Lemberg U, Riegel H (2009): Zum Auftreten von Resistenzen bei *Neisseria gonorrhoeae* im Rhein-Main-Gebiet. Robert-Koch-Institut. *Epidemiologisches Bulletin* 13, 122–123
23. Schöfer H (2009): Resistenzproblematik sexuell übertragbarer bakterieller Infektionen. *MedReport* 33, 12
24. STD-Telegramm (2006): Aktuelle Daten zur STD-Sentinel-Erhebung. RKI vom 13.1.
25. Su X, Jiang F, Qimuge, Dai X, Sun H, Ye S (2007): Surveillance of antimicrobial susceptibilities in *Neisseria gonorrhoeae* in Nanjing, China, 1999–2006. *Sex Transm Dis* 34, 995–999
26. Wagner J, Tebbe B, Hörnle R, Chahin M, Arvand M, Wendt C, Orfanos CE, Hahn H (2000): Antibiotikaempfindlichkeit von *Neisseria-gonorrhoeae*-Isolaten in Berlin. *Hautarzt* 51, 666–669
27. Workowski KA, Berman SM, Douglas JM Jr (2008): Emerging antimicrobial resistance in *Neisseria gonorrhoeae*: urgent need to strengthen prevention strategies. *Ann Intern Med* 148, 606–613
28. Yokoi S, Deguchi T, Ozawa T, Yasuda M, Ito S, Kubota Y, Tamaki M, Maeda S (2007): Threat to cefixime treatment for gonorrhoea. *Emerg Infect Dis* 13, 1275–1277

*Anschrift für die Verfasser:*  
**Prof. Dr. med. Pietro Nenoff**  
*Haut- und Laborarzt/  
 Allergologie, Andrologie  
 Laboratorium für  
 medizinische Mikrobiologie  
 Straße des Friedens 8  
 04579 Mölbis  
 E-Mail [nenoff@mykologie-experten.de](mailto:nenoff@mykologie-experten.de)*