

Neisseria gonorrhoeae wieder auf dem Vormarsch

Resistenzen erschweren die Therapie

PIETRO NENOFF, ROGER HILLERT, WERNER HANDRICK, ASPASIA MANOS, CONSTANZE KRÜGER, JÜRGEN HERRMANN

Die Gonorrhoe betrifft als nahezu ausschließlich sexuell übertragbare Erkrankung vornehmlich die Schleimhaut des Urogenitaltraktes von Mann und Frau. Mitunter tritt sie jedoch auch extragenital – etwa im Anorektalbereich – auf. Für Deutschland liegen aufgrund der abgeschafften Meldepflicht nur wenige aktuelle Daten zur Epidemiologie vor. Anders sieht es in Sachsen aus: Hier gilt eine erweiterte Meldepflicht u. a. für die Gonorrhoe. Seit 2003 ist dort ein deutlicher Anstieg der Gonorrhoe zu beobachten. Im Jahr 2007 betrug die Inzidenz der Gonorrhoe in Sachsen immerhin 10,8 Fälle/100.000 Einwohner.

Die Gonorrhoe ist nach wie vor eine der häufigsten sexuell übertragbaren Erkrankungen weltweit und damit ein wichtiger Indikator für die Wirksamkeit von Präventionen für HIV und STD (sexually transmitted diseases). Gonorrhoe kann – wie Chlamydia trachomatis – zu akuter Beckenentzündung und Infertilität führen. Anlass zur Sorge bereitet ein seit kurzer Zeit beobachteter Anstieg von Antibiotika-resistenten Neisseria (N.) gonorrhoeae-Stämmen, insbesondere Ciprofloxacin-resistenter Gonokokken, nicht nur in den USA und den zentral- sowie osteuropäischen Nachbarländern, sondern auch in Deutschland.

Epidemiologie der Gonorrhoe

Bis zum Jahr 2001 bestand entsprechend dem bis dahin noch gültigen Geschlechtskrankheitengesetz eine Meldepflicht für Gonorrhoe in Deutschland. Dieser Meldepflicht wurde seit längerem nur in geringem Umfang Folge geleistet, so dass bei der Bewertung dieser Meldedaten mit einer Dunkelziffer nicht gemeldeter Fälle in einer Größenordnung von etwa 90% gerechnet werden musste. Statt der in der Meldestatistik ausgewiesenen rund 2.000–4.000 Gonorrhoe-Fälle pro Jahr in der zweiten Hälfte der neunziger Jah-

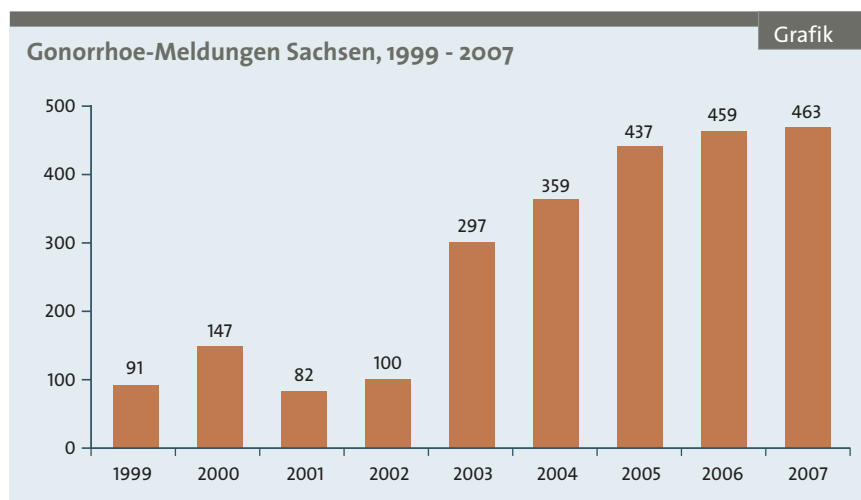
re des letzten Jahrhunderts wurden daher Erkrankungszahlen veranschlagt, die eher in einer Größenordnung von 25.000–40.000 Fällen pro Jahr lagen. Anstelle der gemeldeten Inzidenzen von 2,5/100.000 (1999) in den alten und 4,7/100.000 (2000) in den neuen Bundesländern dürfte die tatsächliche Inzidenz damals eher Werte von 25–40 Gonorrhoe-Fällen pro 100.000 Einwohner erreicht haben [Epidemiologisches Bulletin des Robert-Koch-Institutes Nr. 38 vom 21. September 2001]. Seitdem das

neue Infektionsschutzgesetz (IfSG) gilt, entfällt die Meldepflicht für Gonorrhoe in Deutschland. Man ist daher auf zielgerichtete Sentinel-Untersuchungen zum Vorkommen von STD angewiesen.

Bei einer im März 2008 im Epidemiologischen Bulletin des Robert-Koch-Institutes (RKI) veröffentlichten sozialmedizinischen Untersuchung an insgesamt 110 Prostituierten in Lübeck hatten 8,3% der Frauen eine Chlamydieninfektion, 8,2% eine Aminkolpitis und immerhin 3,6% eine Gonorrhoe.

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.

Ein weiteres Projekt ist die seit Januar 2006 begonnene Erhebung von epidemiologischen Daten im Rahmen der BORDERNET Sentinel-Surveillance. Aktuell beteiligen sich an diesem Erhe-



bungssystem 62 Sentinels, zwischen 2 und 15 in den einzelnen Regionen. Das sind Mecklenburg-Vorpommern und Zachodniopomorskie in Polen, Brandenburg und Zielona Gora/Lubuskie (ebenfalls in Polen), Wien und Bratislava in der Slowakischen Republik und als vierte Region Veneto in Italien und Maribor in Slowenien. Bisher wurden im Rahmen dieses Meldesystems 47.350 Untersuchungen auf STD bei 27.782 Personen erfasst. Auf Gonorrhoe wurden 11.083 Untersuchungen durchgeführt, davon waren 243 oder 2,2% positiv. Die mit Abstand häufigste diagnostizierte Infektion war die durch *Chlamydia trachomatis*. Das wichtigste Infektionsrisiko bei Frauen war Sexarbeit (41,6%), bei 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 Sexarbeiterinnen festgestellt, obwohl deren Anteil an der Studienpopulation lediglich 18,6% betrug.

— Beispiel Sachsen

Deutschlandweit sind entsprechend IfSG (§ 7 Abs. 3) als STD nur Syphilis und HIV zu melden. In Sachsen werden abweichend davon weitere meldepflichtige STD entsprechend der sächsischen IfSG Meldeverordnung (§ 2 Abs. 2, § 3 Abs. 3) erfasst. Das sind neben der Syphilis auch die Gonorrhoe sowie die Chlamydien-Infektionen. Seit 1999 bis zum Jahre 2007 ist eine eindrucksvolle Zunahme der gemeldeten Fälle mit Gonorrhoe in Sachsen zu verzeichnen (Grafik). 1999 wurden 91 Gonorrhoe-Infektionen gemeldet, 2007 immerhin 463 Fälle, entsprechend einem Anstieg der Gonorrhoe-Inzidenz von 2,1 auf 10,8 Fälle/100.000 Einwohner. Der Vergleich der drei Regierungsbezirke Leipzig, Chemnitz und Dresden ergibt, dass der Regierungsbezirk Dresden die mit Abstand höchste Inzidenz der Gonorrhoe aufweist. Ursachen könnten ein ausgesprochen gutes Meldeverhalten der dortigen Laborpraxen sein, aber auch die Nähe zu den geografischen Schwerpunkten der Prostitution im Dreiländereck Deutschland-Polen-Tschechien.

Gonorrhoe in den USA

Datta et al. [2007] analysierten die Daten der NHANES-Studie, in welche von

1999 bis 2002 ca. 6600 Personen im Alter von 14 bis 39 Jahren involviert waren. 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 der Altersverteilung. Die höchste Prävalenz hatten Frauen zwischen 14 und 19 Jahren und Männer zwischen 14 und 29.

Die Autoren fanden eine sehr hohe Rate von fast 50% Ko-Infektionen der Gonorrhoe mit Chlamydien, woraus sie folgern, dass eine Mitbehandlung der Chlamydien bei einer N. gonorrhoeae-Infektion unbedingt durchzuführen ist, und die diesbezüglichen Empfehlungen des CDC (Center for Disease Control and Prevention, USA) dadurch unterstrichen werden.

In den USA ist die Gonorrhoe die zweithäufigste meldepflichtige Erkrankung, 2005 wurden 339.593 Fälle dokumentiert. Das amerikanische 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 gemeinsam 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 (DAG-NÄ), die Deutsche AIDS-Hilfe und das Robert Koch-Institut erarbeitet [Epidemiologisches Bulletin des Robert-Koch-Institutes Nr. 9, 2006].

Hintergrund für diese Empfehlungen bildeten Public-Health-Aspekte der Reduktion möglicher Infektionsquellen und der Verminderung indirekter Folgen, z. B. die Vermeidung systemischer Komplikationen wie des M. Reiter und Arthritiden. Zu den indirekten Folgen gehören die Begünstigung der HIV-Transmission und die Ko-Faktorenrolle 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 sehr wenigen Einrichtungen umgesetzt.

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

Das klinische Bild der Gonorrhoe

Klinische Hinweise auf eine gonorrhoeische Urethritis des Mannes sind Prickeln der Harnröhre, Brennen beim Wasserlassen und eitriger, gelbgrüner Fluor bestehend aus Gonokokken und Leukozyten [Haustein 1990]. 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. 1). Das adäquate Krankheitsbild – die Urethritis durch N. gonorrhoeae – verläuft bei Mädchen und Frauen häufig asymptomatisch. Dagegen imponiert die gonorrhoeische Vaginitis mit einem grünlich-eitrigen bzw. schleimigen Fluor. Der Verdacht auf eine STD kann durch ein Gram-Präparat erhärtet werden. In der Praxis werden hierfür am häufigsten Urethralabstriche abgenommen, gefolgt von Zervixabstrichen. Der Dermatovenerologe entnimmt darüber hinaus zum Ausschluss einer extragenitalen Gonorrhoe zunehmend auch Anal- und/oder Rachenabstriche.

Diagnostik bei Verdacht auf Gonorrhoe

— Mikroskopisches Präparat

Finden sich im Gram-Präparat gehäuft intraleukozytäre, gramnegative, kaffeebohnenförmige Diplokokken („Sammel-form“), sollte an eine Gonorrhoe gedacht werden (Abb. 2). Es schließen sich weitere kulturelle und molekularbiologische Untersuchungen zum Ausschluss einer *N. gonorrhoeae*-Infektion 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 – Analabstriche, Mundschleimhaut- und Pharynxabstriche zu entnehmen. Das in vielen Praxen durchgeführte einfache Methylenblau-Präparat besitzt nur orientierenden Wert, da die häufiger vorkommenden, oft saprophytären grampositiven Kokken nicht abgegrenzt werden können (Abb. 3).

— Kultureller Erregernachweis der Gonokokken

Die Diagnose wird heute in erster Linie mittels molekularbiologischer Methoden gesichert, neben der Gensonde kommen mehr und mehr moderne Amplifikationstechniken zum Einsatz. Daneben sollte jedoch wenn möglich auch der kulturelle Erregernachweis angestrebt werden, nicht zuletzt mit Blick auf eine nachfolgende Antibiotika-Empfindlichkeitstestung. In der Hautarztpraxis kann der Abstrich sofort (auf die vorgewärmten) Nährböden ausgestrichen werden. Gonokokken sind jedoch, wie auch Meningokokken – entgegen den Angaben in älteren Lehrbüchern – 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 mehr direkt auf den Nährboden beimpft werden müssen. Im Abstrichtupfer sind die Erreger oft bis zu 24 Stunden stabil und können so auch in der Laborpraxis/Mikrobiologie auf die Nährmedien gebracht werden.

Zur kulturellen Anzüchtung ist eine Kombination aus mehreren Nährmedien sinnvoll. Diese umfassen Kochblut- oder

Levinthalagar („Schokoladenagar“), das Selektivmedium vom Typ Thayer-Martin und Columbia-Blutagar. Alle drei Fertignährböden oder auch ihre Bestandteile (Pulver sowie Supplemente zur Herstellung der Medien in Labor und Praxis) sind kommerziell erhältlich. Die Bebrütung erfolgt für mindestens 48 h bei 36°C im CO₂-Brutschrank. Möglich ist auch die Schaffung eines mikroaerophilen Milieus (CO₂-Gehalt > 5%) im sog. Kerzentopf (Entzünden eines Teelichtes im luftdichten Bebrütungsgefäß).

Gonokokken bilden bei Wachstum in zwei Tagen feine, glatte, pigmentlose, grau-opake Kolonien von 0,6–1,5 mm Durchmesser (Abb. 4). Der Selektivnährboden (Typ Thayer-Martin) enthält zur Unterdrückung der zu erwartenden bakteriellen Mischflora verschiedene Antibiotika zur Hemmung der grampositiven Erreger (Ristocetin, Lincomycin, oder Vancomycin), der gramnegativen Stäbchen und diverser kommensalischer Neisserien (Polymyxin B oder Colistin) sowie der Pilzflora Antimykotika (Nystatin oder Amphotericin B). Zur Schwärmhemmung von *Proteus* spp. kann Trimethoprimlaktat zugesetzt werden. Auf Columbia-Agar wachsen die Gonokokken weniger stark bzw. die Kolonien bleiben relativ klein.

— Differenzierung von *Neisseria 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-phenylendiamin-monohydrochlorid-Lösung auf die verdächtigen Kolonien, die sich im positiven Fall blau färben. Zusätzlich kann *N. gonorrhoeae* von den kommensalischen *Neisseria*-Arten biochemisch durch das unterschiedliche Säurebildungsvermögen aus Glukose, Maltose, Fruktose, Saccharose und Laktose abgegrenzt werden (Abb. 5). Die kulturelle Diagnostik hat den Vorteil, dass im Anschluss sofort eine In-vitro-Empfindlichkeitstestung des Isolates durchgeführt werden kann, entweder mittels Agardiffusionstest, im Einzelfall auch mit dem E[®]-Test. Vor dem Hintergrund zunehmender Antibiotikaresistenzen gewinnt die routinemäßige In-vitro-Emp-

findlichkeitstestung für den Therapieerfolg immer mehr an Bedeutung.

— Molekularbiologischer Nachweis von *Neisseria gonorrhoeae*-DNS

Der Erregernachweis basiert heute überwiegend auf molekularbiologischen Techniken. Die DNS-Amplifikation mittels PCR (Polymerasekettenreaktion) gilt als sensitivste Nachweismethode. Aber auch der DNS-Hybridisierungstest (Gensonde) mit anschließender lumino-metrischer Auswertung liefert stabile und sichere Ergebnisse. Darüber hinaus sind neue, der Polymerasekettenreaktion entsprechende Amplifikationstechniken kommerziell erhältlich, basierend z. B. auf der Strand Displacement Amplification-Methode (BD Becton-Dickinson, Heidelberg).

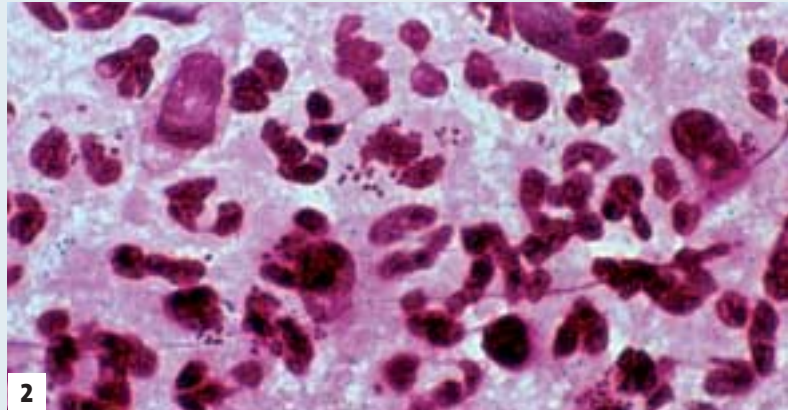
Eine aktuelle Untersuchung aus Russland beschäftigt sich mit dem molekularen Nachweis der Gonokokken-Resistenz [Il'ina et al. 2007]. Es wurden Veränderungen der für die Ausbildung von Resistenzen gegen *N. gonorrhoeae* gegen Penicillin, Chinolone und Spectinomycin verantwortlichen Gene mittels Minisequenzierung und nachfolgender MALDI-TOF (Matrix Assisted Laser Desorption Ionization Time-of-Flight) 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 war.

Der Nachweis von Antikörpern

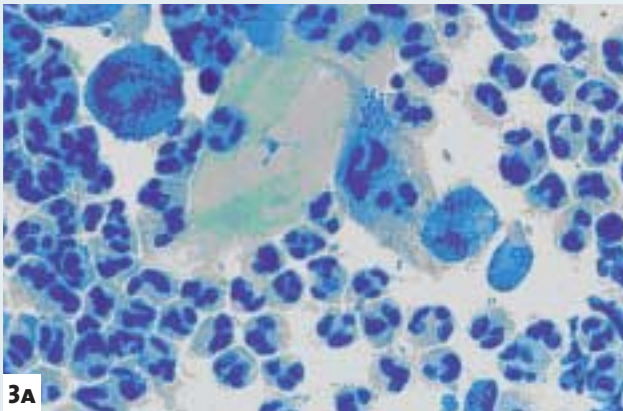
Zur infektionsserologischen Untersuchung auf Antikörper gegenüber *N. gonorrhoeae* kommt letztlich nur die KBR (Komplementbindungsreaktion) zur Anwendung, die jedoch für akute Infektionen nicht geeignet ist. Die Titerverläufe erweitern zwar die Aussagemöglichkeit, aber eine akute Gonorrhoe wird nur durch die oben geschilderten 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 Fieber-



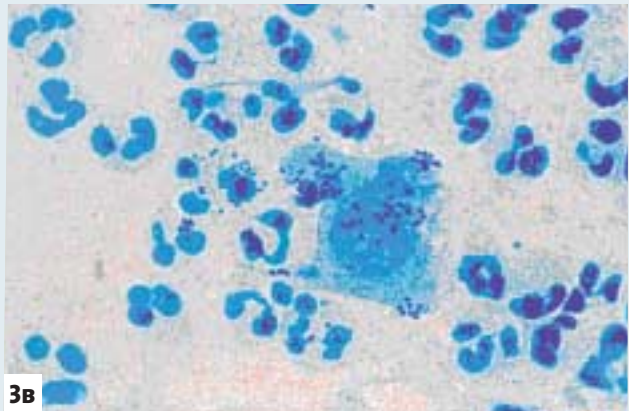
1



2



3A



3B

Abb. 1: Fluor urethralis bei Gonorrhoe („Bonjour-Tropfen“)

Abb. 2: Urethralabstrich: intraleukozytär erkennbare gramnegative Diplokokken von *Neisseria gonorrhoeae* (Gram-Färbung)

Abb. 3: Urethralabstrich: intraleukozytär erkennbare Diplokokken von *Neisseria gonorrhoeae* (Methylenblau-Färbung). Differentialdiagnostisch muss jedoch an apathogene *Neisserien* gedacht werden, auch an Kokken anderer Gattungen und Arten von Bakterien, d. h. das mikroskopische Präparat ist weder spezies- noch genuspezifisch.

Abb. 4: Gonokokken bilden auf dem Selektivagar vom Typ Thayer-Martin („Schokolodenagar“) nach zwei Tagen Wachstum feiner, glatter, pigmentloser, grau-opaker Kolonien von 0,6-1,5 mm Durchmesser.

Abb. 5: Biochemische Differenzierung von *Neisseria 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), d. h. das Isolat ist Penicillin-empfindlich.



4



5

Anteil Antibiotika-Resistenzen von Neisseria-gonorrhoeae-Stämmen in Deutschland. Vergleich der Jahre 2000 bis 2007

Tabelle 1

	2000 (n = 85) [Wagner et al. 2000] Berlin	2004/2005 (n = 65) [Enders et al. 2006] Stuttgart, Heidelberg Anteil Resistenzen [%]	2005/2006 (n = 34) [STD-Telegramm RKI 2006] Berlin	2000–2007 (n = 33) [Hillert, 2008] Görlitz, Bautzen
Penicillin G	19	21,5	91	27
Azithromycin	0	7,7 (MHK > 1 mg/l)	18	0
Doxycyclin/Tetrazyklin	56	29,2	29	12
Cefixim	0	0	9	-
Ceftriaxon	0	0	6	-
Ceftibuten	-	-	-	0
Ciprofloxacin	1	47,7	50	46
Levofloxacin	-	-	-	46
Moxifloxacin	-	-	-	42

schübe, akute Polyarthritiden und vaskulitische Hauterscheinungen, beginnend mit Arthralgien und Tendosynovialitis.

Resistenzsituation von Neisseria gonorrhoeae

Resistenzsituation und In-vitro-Empfindlichkeit von N. gonorrhoeae in Deutschland

In den europäischen Ländern ist eine Zunahme der sexuell übertragenen Erkrankungen zu verzeichnen, parallel dazu nehmen Antibiotikaresistenzen von Gonokokken zu. Für Deutschland gibt es wenige aktuelle Daten zur In-vitro-Empfindlichkeit von N. gonorrhoeae. Eine Berliner Untersuchung von 85 N.-gonorrhoeae-Stämmen aus den Jahren 1995–1997 hat folgende Ergebnisse erbracht: Gegenüber Penicillin G wurden 18,8% der Isolate als resistent bzw. intermediär eingestuft, gegenüber Tetrazyklin waren 12,9% der Isolate resistent und 43,5% intermediär empfindlich (Tab. 1) [Wagner et al. 2000]. Ein Isolat war gegenüber Ciprofloxacin resistent, 4 weitere Isolate hatten Werte der minimalen Hemmkonzentration (MHK) von 0,06–0,5 mg/l, 78 Gonokokken-Stämme wiesen eine MHK von < 0,007 mg/l auf. Gegenüber Ceftriaxon, Spectinomycin und Azithromycin waren alle Isolate empfindlich.

Eine Untersuchung des Robert-Koch-Institutes Berlin aus den Jahren 2005/2006 deckte eine gravierende Veränderung der Resistenzsituation auf. Von 34 N.-go-

norrhoeae-Stämmen hatten 91% eine Penicillin-Resistenz, 50% waren resistent gegenüber Ciprofloxacin und 29% gegen Doxycyclin (Tab. 1). Enders et al. [2006] untersuchten die In-vitro-Empfindlichkeit von N. gonorrhoeae in Süddeutschland, in der Stuttgarter und Heidelberger Umgebung. Alle Stämme waren voll empfindlich gegenüber Ceftriaxon, Cefixim und Spectinomycin. Dagegen fanden sich deutlich erhöhte Resistenzraten für die weiteren getesteten Antibiotika, insbesondere für Ciprofloxacin waren 47,7% der Isolate resistent (MHK-Werte >1.0 mg/l (Tab. 1).

Aus dem Dreiländereck Deutschland-Polen-Tschechien – konkret aus der Görlitzer und Bautzener Region – stammen eigene Daten zur In-vitro-Empfindlichkeit von N. gonorrhoeae (Tab. 1). Die Untersuchung erfolgte mit dem Agardifusionstest auf Isosensitest-Agar mit Blut. Zusätzlich wurde generell ein β -Lactamase-Test durchgeführt, außerdem eine MHK-Bestimmung gegenüber Ciprofloxacin mittels E[®]-Test. Die Resistenzrate von 50% gegenüber Ciprofloxacin ist ebenfalls sehr hoch, vergleichbar mit den anderen Untersuchungen. 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. Gonokokken-„Wildstämme“ dürften vermutlich eine niedrigere Resistenzrate aufweisen.

Resistenzsituation von N. gonorrhoeae in europäischen Ländern

In einem Surveillance-Programm aus Großbritannien (England und Wales) wurde die Resistenzrate der Gonokokken untersucht. Von 2.351 Isolaten im Jahr 2000 waren 2,1% resistent gegenüber Ciprofloxacin, der Anteil der resistenten Stämme stieg auf 9,8% bei den 2.204 Isolaten aus dem Jahr 2002 [Fenton et al. 2003]. Die gefundenen Werte der minimalen Hemmkonzentration lagen überwiegend im hohen Bereich von 16–32 mg/l. Weniger als 10% der untersuchten Patienten gab an, in den letzten drei Monaten vor der Infektion im Ausland gewesen zu sein. Die Resistenz gegenüber Penicillin betrug in dieser Studie im Jahr 2002 9,8%, gegenüber Tetracyclin 44,7%, Ceftriaxon 0% und Spectinomycin 0,1%. Besorgniserregend ist eine gerade erschienene Mitteilung über das Auftreten von hoch-resistenten N.-gonorrhoeae-Isolaten ebenfalls in England und Wales [Chisholm & Ison 2008].

Dem entspricht ein Bericht aus Genf in der Schweiz, der dokumentiert, dass gegenüber Ciprofloxacin resistente N.-gonorrhoeae-Stämme erstmals 2002 beobachtet wurden. Die Rate Ciprofloxacin-resistenter Gonokokken stieg von 7% im Jahr 2002 auf beachtliche 47% im Jahr 2005 [Le Lin et al. 2008]. Auch in Schweden ist die Inzidenz der Gonorrhoe nach einem Allzeit-Tief 1996 kontinuierlich gestiegen. Eine Untersu-

chung von 180 N.-gonorrhoeae-Isolaten aus dem Jahr 2005 zeigte, dass alle Stämme gegenüber Cefixim, Ceftriaxon und Spectinomycin empfindlich waren. Dagegen zeigten 2%, 50% bzw. 75% eine nur moderate Empfindlichkeit oder Resistenz gegenüber Azithromycin, Ciprofloxacin bzw. Ampicillin [Olsen et al. 2008].

Mit Blick auf die oben beschriebenen Infektionswege sollte die aktuell publizierte Studie zur In-vitro-Empfindlichkeit von N. gonorrhoeae in Russland zur Kenntnis genommen werden [Kubanov et al. 2008]. Alle 1.030 konsekutiv in Moskau isolierten Gonokokken-Stämme waren gegenüber Ceftriaxon empfindlich. Dagegen fanden sich 5% gegenüber Spectinomycin resistente Stämme, bei Ciprofloxacin lag die Resistenzrate bei 48%, für Tetracycline bei 70% und für Penicillin G bei 77%. Dem entsprechend empfehlen die Autoren zur Therapie der Gonorrhoe in Russland an erster Stelle Ceftriaxon, alternativ Spectinomycin. Dagegen sollten Tetracycline, Penicillin und Ciprofloxacin nicht mehr eingesetzt werden.

— Resistenz von N. gonorrhoeae in Asien

Eine Studie aus Nanjing in China verdeutlichte die Resistenzentwicklung von N. gonorrhoeae über den Zeitraum 1999–2006 [Su et al. 2007]. Die Rate plasmidgebundener Penicillinresistenz stieg von 8% auf 57,36% 2004, dann gab es einen Abfall auf 44,44% 2006. Die Prävalenz Tetracyclin-resistenter Stämme stieg von 1,8% 1999 auf 32,82% 2006. Unter den Stämmen mit nicht-plasmidgebundener, sondern chromosomalgebundener Penicillinresistenz, stieg die Rate von 57,84% auf 87,80%. Chromosomale Resistenz gegen Ciprofloxacin fand sich bei 83,93% der Stämme im Jahr 1999, sie lag 2006 bei 98,99%. Nur acht Spectinomycin-resistente N.-gonorrhoeae-Stämme wurden von 2001 bis 2006 isoliert. Keines der Gonokokken-Isolate war resistent gegenüber Ceftriaxon.

Eine ähnliche Entwicklung wurde in Indien von 2002–2006 beobachtet [Bala et al. 2007]. Nach einem signifikanten Anstieg der Penicillin- und Ciprofloxacin-Resistenz bis 2004 kam

Behandlung der unkomplizierten Gonorrhoe, basierend auf der aktuellen Resistenzsituation sowie der Verfügbarkeit der Antibiotika

Tabelle 2

Antibiotikum	Dosierung	Therapiedauer
Ceftriaxon (z. B. Cefotrix® 0,5 g/-1,0 g Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung i.v. od. i.m./Infusionslösung i.v. (Mono); Ceftriaxon-ratiopharm® 0,5 g/-1,0 g Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung i.v. od. i.m./Infusionslösung oder Ceftriaxon 0,5 g/-1 g HEXAL® Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung)	0,25 g i. m.	einmalig
Cefixim (z. B. Cephoral®, Suprax®)	400 mg p. o.	einmalig
Azithromycin 500 mg N1 (No. 3) (z. B. Zithromax®)	1 g p. o.	einmalig

es in der Folge zu einem Absinken resistenter Stämme, jedoch einer Zunahme weniger empfindlicher Isolate. Die Tetracyclin-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. Immerhin 23,3% der Stämme wiesen eine Multiresistenz auf.

— Resistenz von N. gonorrhoeae in den USA

Morris et al. [2008] führten eine phäno- und genotypische Stammtypisierung Chinolon-resistenter N. gonorrhoeae-Stämme, die erstmals 2000–2002 im südlichen Californien beobachtet wurden, durch. Sie kommen zum Schluss, dass diese resistenten Isolate zuerst in einem Netzwerk unter Californischen Homosexuellen (MSM) aufgetreten sind, die weitere Übertragung erfolgte überwiegend in Bars, Badehäusern und über Internet-Foren und daraus resultierenden direkten Sexualkontakten.

Workowski et al. [Ann Int Med 2008] werteten das Vorkommen der Antibiotika-Resistenz von über 80.000 Fällen Gonorrhoe bei Männern von 1988 bis 2003 aus. Die Autoren wiesen einen Anstieg der Ciprofloxacin-Resistenz von 0% auf ca. 4% in dieser Periode 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 Auf-

treten neuer Resistenzen von N. gonorrhoeae gegen Reserveantibiotika (Azithromycin, Cephalosporine) die dringende Forderung nach Etablierung wirksamer Präventions- und epidemiologischer Überwachungssysteme. Diese Präventionsstrategie sollte u. a. das Monitoring der Antibiotikaempfindlichkeit von N. gonorrhoeae innerhalb nationaler und internationaler Studien umfassen, darüber hinaus die Überprüfung neuer Antibiotika-Regime, insbesondere mit Blick auf eine mögliche Kombinationstherapie, außerdem das mikrobiologische Screening von Risiko-Gruppen und deren Sexualpartner.

Therapie von genitalen Neisseria-gonorrhoeae-Infektionen

Aufgrund der unterschiedlichen Resistenzsituationen stellt sich auch die Behandlung in den verschiedenen Ländern unterschiedlich dar. Dabei ist zu bedenken, dass für eine Behandlung eventuell berücksichtigt werden muss, wo der Betroffene sich infiziert hat.

— Behandlung der Gonorrhoe in den USA

Seit 1993 kamen in den USA häufig die Fluorchinolone (z. B. Ciprofloxacin, Ofloxacin oder Levofloxacin) zur Behandlung der Gonorrhoe zum Einsatz, vor allem wegen ihrer guten Wirksamkeit, der guten Bioverfügbarkeit und der bequemen Applikation als Einmalgabe per os. Aufgrund der gravierenden Zunahme und weiten Verbreitung der Chinolon-Resistenz von N. gonorrhoeae musste das therapeutische Vorgehen

angepasst werden. So wurden die Fluorchinolone bereits ab 2000 nicht mehr für die Behandlung der Gonorrhoe für diejenigen Patienten empfohlen, die sich in Asien oder auf den pazifischen Inseln (einschließlich Hawaii) infiziert hatten. 2002 wurde diese Empfehlung auf Californien ausgeweitet. 2004 empfahl das CDC zudem, Fluorchinolone in den USA nicht zur Behandlung der Gonorrhoe bei MSM einzusetzen. Die neuesten Empfehlungen des CDC aus dem Jahr 2006 besagen, dass Fluorchinolone generell nicht mehr zur Behandlung von Gonokokken-Infektionen, auch nicht für deren Folgekrankheiten, wie der akuten Beckenentzündung, verwendet werden sollen. Letztendlich werden in den USA aktuell nur noch die Cephalosporine zur Therapie der Gonorrhoe empfohlen.

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 die Fluorchinolone Ciprofloxacin und Ofloxacin, das Makrolid Azithromycin, außerdem das Oralcephalosporin 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 (ehemals Stanilo®).

Aktuelle Empfehlungen der Deutschen STD-Gesellschaft für die Behandlung der Gonorrhoe sind nicht publiziert. Aus den vorhandenen Daten der In-vitro-Empfindlichkeit und den klinischen Erfahrungen mit Therapieversagen beim Einsatz der Chinolone, vor allem von Ciprofloxacin, ergeben sich die in Tabelle 2 dargelegten heutigen Therapiemöglichkeiten der Gonorrhoe. Mittel der Wahl ist der Einsatz eines Cephalosporins, an erster Stelle die einmalige i. m. Gabe von Ceftriaxon. Die angegebene Dosierung von 0,25 g i. m. ist jedoch nicht sehr praktikabel, da alle

Behandlung der disseminierten Gonokokken-Infektion (DIG) des Erwachsenen

Tabelle 3

Antibiotikum	Dosierung	Therapiedauer
Ceftriaxon	1-2 g i. m. oder i. v.	1 x täglich über 7 Tage
bei Meningitis oder Endokarditis		2 x täglich über 7 Tage
oder		
Cefotaxim	1-2 g i. v.	3 x täglich über 7 Tage
Alternativ bei β -Lactam-Allergie:		
Erythromycin	500 mg i. v.	4 x täglich über 7 Tage

(in Anlehnung an Petzoldt D, Gross G. Diagnostik und Therapie sexuell übertragbarer Krankheiten. Leitlinien 2001 der Deutschen STD-Gesellschaft, Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York)

Behandlung der Ophthalmoblenorrhoe

Tabelle 4

Antibiotikum	Dosierung	Therapiedauer
Erwachsene		
Ceftriaxon	1 g i. m.	1 x täglich über 1 Tag
		Oder bis zum Vorliegen einer negativen Kultur/PCR-Ergebnis. Zusätzlich konjunktivale Spülungen mit physiologischer Kochsalzlösung.
Neugeborene		
Ceftriaxon	25-50 mg/kg KG i. v. oder i. m.	1 x täglich über 1 Tag
		Zusätzlich konjunktivale Spülungen mit physiologischer Kochsalzlösung.

(in Anlehnung an Petzoldt D, Gross G. Diagnostik und Therapie sexuell übertragbarer Krankheiten. Leitlinien 2001 der Deutschen STD-Gesellschaft, Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York)

in Deutschland verfügbaren und in der Roten Liste aufgeführten Ceftriaxon-Präparate mindesten 0,5 g Ceftriaxon enthalten. Praktikabler und wirksam ist die orale Einmalgabe von 400 mg Cefixim. Daneben gibt es gute Erfahrungen mit Azithromycin, 1 g einmalig per os. Nicht mehr eingesetzt werden sollten Ciprofloxacin und Ofloxacin. Der Einsatz von Tetracyklinen sowie Penicillin verbietet sich schon lange bei der Gonorrhoe.

Es sei erwähnt, dass das orale Cephalosporin Cefixim in vitro am wirksamsten gegenüber *N. gonorrhoeae* ist. Dem entspricht, dass es Erfahrungen zum Einsatz von Cefixim bei Gonorrhoe gibt. Wirksam war der Einsatz von täglich 400 mg über drei Tage, gefolgt von 10 Tagen Doxycyclin, um eventuelle Ko-Infektionen durch Chlamydien und Mykoplasmen zu erfassen. Eine Pilotstudie in Hong Kong hat darüber hinaus eine sehr gute Wirksamkeit von 450 mg Cefixim einmalig per os bei der Behandlung der unkom-

plizierten Gonorrhoe des Mannes gezeigt [Chong et al. 1998].

Auch in Amerika wird empfohlen, nach der Einmalbehandlung mit dem Cephalosporin, also Cefixim oder Ceftriaxon, zusätzlich Doxycyclin, z. B. über 10 Tage 2 x 100 mg, zu geben. Damit wird eine gleichzeitig vorliegende Chlamydieninfektion effektiv behandelt. Außerdem sind nicht selten Infektionen mit *Mycoplasma hominis*, ggf. auch *Mycoplasma genitalium*, und *Ureaplasma urealyticum* mit *N. gonorrhoeae* vergesellschaftet, auch dagegen würde Doxycyclin wirken. Falls zur Behandlung der Gonorrhoe primär Azithromycin verwendet wurde, sind die genannten, möglicherweise vergesellschaftet auftretenden Erreger bereits mit im Wirkspektrum und es kann auf Doxycyclin verzichtet werden. Azithromycin wirkt außer gegenüber *N. gonorrhoeae* auch gegen *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum*/*Mycoplasma hominis*, *Haemophilus ducreyi*,

Gardnerella vaginalis, Anaerobier, wie Mobiluncus spp. und sogar gegen Treponema pallidum [Riedner et al. 2005].

Komplizierte und disseminierte N.-gonorrhoeae-Infektionen sollten immer stationär behandelt werden (Tab. 3). Mittel der Wahl sind Cephalosporine, insbesondere Ceftriaxon, über zehn Tage. Bei Therapie der akuten Beckenentzündung (PID pelvic inflammatory disease) ist zu berücksichtigen, dass häufig Mischinfektionen mit Chlamydien und Anaerobiern (Bacteroides spp., Peptostreptococcus spp., Peptococcus spp. und Enterobacteriaceae), außerdem auch Mycoplasma hominis auftreten. Deshalb kann eine Kombination des Cephalosporins mit anderen Antibiotika, z. B. mit Doxycyclin, oder die Gabe von Clindamycin plus Gentamicin erforderlich sein.

— Créde'sche Prophylaxe

Das klassische Vorgehen besteht darin, einige Tropfen 1–2%iger Silbernitrat-Lösung (AgNO₃) in den Konjunktivalsack des neugeborenen Säuglings einzubringen. Diese Methodik ist in Deutschland seit 1986 nicht mehr gesetzlich vorgeschrieben. Aufgrund der gründlichen vorgeburtlichen Untersuchungen und des geringen Anteils an Gonokokken-infizierten Schwangeren wird heute oft ganz auf die 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% Silbernitratlösung beobachtet wurde. PVP-Jod und andere Antibiotika (Erythromycin) stellen keine sinnvolle Alternative dar, auch nicht die präpartale mikrobiologische Untersuchung eines Vaginalabstriches [Petzold & Gross, 2001].

Behandlung des Sexualpartners

Laut der 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 alter-

nativen Möglichkeit der wiederholten Kontrolluntersuchungen vorzieht.

Literatur

1. Bala M et al. Changing trends of antimicrobial susceptibility patterns of Neisseria gonorrhoeae in India and the emergence of ceftriaxone less susceptible N. gonorrhoeae strains. *J Antimicrob Chemother* 2007; 60: 582-6
2. Chisholm SA, Ison C. Emergence of high-level azithromycin resistance in Neisseria gonorrhoeae in England and Wales. *Euro Surveill* 2008; 13: 18832
3. Chong LY et al. Clinical evaluation of ceftibuten in gonorrhoea. A pilot study in Hong Kong. *Sex Transm Dis* 1998; 2: 464-7
4. Datta SD et al. Gonorrhoea and chlamydia in the United States among persons 14 to 39 years of age, 1999 to 2002. *Ann Intern Med* 2007; 147: 89-96
5. Enders M et al. Antimicrobial resistance of Neisseria gonorrhoeae isolates from the Stuttgart and Heidelberg areas of southern Germany. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2006; 25: 318-22
6. EU-Projekt BORDERNET. www.rki.de oder www.bordernet.eu
7. Fenton KA et al.; GRASP collaboration. Ciprofloxacin resistance in Neisseria gonorrhoeae in England and Wales in 2002. *Lancet* 2003; 361: 1867-9
8. Gonorrhö und Chlamydien bei Männern, die Sex mit Männern haben. Ein Großteil der Infektionen bleibt ohne systematisches Screening unentdeckt. *Epidemiologisches Bulletin des RKI Nr. 9 vom 3. März 2006*
9. Hausteil UF. Sexuell übertragbare Krankheiten. 1. Auflage, Gustav Fischer Verlag Jena 1990
10. Il'ina EN et al. Direct evaluation of drug resistance parameters in gonococcus. *Bull Exp Biol Med* 2007; 144: 227-30
11. Kubanova A et al. 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* 2008 Feb 6 [Epub ahead of print]
12. Le Lin B, Pastore R, Liassine N, Aramburu C, Sudre P. A new sexually transmitted infection (STI) in Geneva? Ciprofloxacin-resistant Neisseria gonorrhoeae, 2002-2005. *Swiss Med Wkly* 2008; 138: 243-6
13. Morris SR et al. Using strain typing to characterize a fluoroquinolone-resistant Neisseria gonorrhoeae transmission network in Southern California. *Sex Transm Infect* 2008 [Epub ahead of print]
14. Olsen B et al. The Neisseria gonorrhoeae population in Sweden during 2005 - phenotypes, genotypes and antibiotic resistance. *APMIS* 2008; 116: 181-9
15. Petzoldt D, Gross G. Diagnostik und Therapie sexuell übertragbarer Krankheiten. Leitlinien 2001 der Deutschen STD-Gesellschaft, Springer-Verlag Berlin, Heidelberg, New York
16. Riedner G et al. Single-dose azithromycin versus penicillin G benzathine for the treatment of early syphilis. *N Engl J Med* 2005; 353: 1236-44
17. STD-Telegramm vom 13.1.2006. Aktuelle Daten zur STD-Sentinel-Erhebung. RKI 2006
18. Su X et al. Surveillance of antimicrobial susceptibilities in Neisseria gonorrhoeae in Nanjing, China, 1999-2006. *Sex Transm Dis* 2007; 34: 995-9
19. Wagner J et al. Antibiotikaempfindlichkeit von Neisseria-gonorrhoeae-Isolaten in Berlin. *Hautarzt* 2000; 51: 666-669
20. 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 Nr. 38 des RKI (Robert-Koch-Institutes)* vom 21. September 2001
21. Workowski KA et al. Emerging antimicrobial resistance in Neisseria gonorrhoeae: urgent need to strengthen prevention strategies. *Ann Intern Med* 2008; 148: 606-13
22. Zum Infektionsstatus von Prostituierten unter Berücksichtigung sozialmedizinischer Aspekte. Ergebnisse einer Studie in Lübeck. *Epidemiologisches Bulletin des RKI Robert-Koch-Institutes Nr. 13 vom 28. März 2008*

Autoren:

Pietro Nenoff, Constanze Krüger, Jürgen Herrmann, Laboratorium für medizinische Mikrobiologie, Mölbis
Roger Hillert, Medizinisches Labor Ostsachsen Dresden Bautzen Görlitz, Görlitz

Werner Handrick, Institut für Medizinische Diagnostik Oderland, Frankfurt/Oder

Aspasia Manos, Gesundheitsamt der Stadt Leipzig, Abteilung Hygiene, Beratungsstelle für sexuell übertragbare Krankheiten und AIDS, Leipzig

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. med. Pietro Nenoff
Laboratorium für medizinische Mikrobiologie
Straße des Friedens 8, 04579 Mölbis
E-Mail: nenoff@mykologie-experten.de