

## Update zur Gonorrhö

## Resistenzen nehmen weiter zu

PIETRO NENOFF, WERNER HANDRICK, MATTHIAS SCHULZE, CONSTANZE KRÜGER, JÜRGEN HERRMANN, PETER K. KOHL

Nachdem die Gonorrhö mikrobiologisch nachgewiesen ist, lässt sie sich mit einer gezielten antibiotischen Therapie in der Regel gut heilen. Die Zunahme der Resistenz gegenüber mehreren verschiedenen Substanzklassen in den letzten Jahren erschwert jedoch die Behandlung

**D**ie Gonorrhö wird durch *Neisseria* (N.) gonorrhoeae hervorgerufen. Es handelt sich um gramnegative Diplokokken. Die Übertragung der Erreger erfolgt fast ausschließlich durch Sexualkontakt: genital-genital, genital-rektal (und umgekehrt) und genital-oropharyngeal (und umgekehrt) [3]. Die Gonorrhö zählt damit zu den „sexually transmitted diseases“ (STD).

Die Erreger werden effizienter von Männern auf Frauen übertragen als von Frauen auf Männer [11]. Eintrittspforten sind die genannten Schleimhaut-Regionen [13]. Die Inkubationszeit beträgt durchschnittlich 2–5 (bis zu 11) Tage.

Eine Gonorrhö erhöht infolge der erregerbedingten Schleimhautalteration wahrscheinlich das Risiko für eine HIV-Infektion [4]. Für den Übergang von der Lokalinfektion in eine systemische Infektion scheinen neben genetischen Faktoren (z.B. defekte Komplement-Kaskade) vor allem Zustände mit relativer Immunsuppression (Alkohol, Drogen, Kortikostero-

ide, Lupus erythematodes) eine Rolle zu spielen [12, 14, 25].

Eine nicht sexuelle Übertragung kommt heute sehr selten vor, zum Beispiel die Übertragung der Gonokokken von der Mutter auf das Neugeborene bei Geburt (Gonoblennorrhoe).

#### Antibiotika-Resistenz

Klinisch relevant ist die Zunahme der Resistenz gegenüber mehreren verschiedenen Antibiotika in den letzten Jahren. Berichte über erhöhte Resistenzraten liegen beispielsweise aus den USA [7], der Schweiz [19], Frankreich [13, 17], Griechenland [34], Großbritannien [36], aber auch aus Deutschland [11, 23, 27] vor.

Die Zunahme des Anteils resistenter Stämme betrifft (in unterschiedlichem Maße) Penicillin, Tetracyclin, Doxycyclin, Ciprofloxacin, aber auch Azithromycin und Drittgenerations-Cephalosporine. Aktuell wurden Ergebnisse der European-Sentinel-Surveillance-Studie zur antimikrobiellen Resistenz von *Neisseria* (N.)

Gonorrhoeae veröffentlicht [8]. Daran nahmen von 2006–2008 insgesamt 17 europäische Länder mit 3.528 konsekutiv isolierten Gonokokken-Stämmen teil. Die Resistenzrate für Ciprofloxacin war im gesamten europäischen Raum mit 42–52 % sehr hoch. Die Azithromycin-Resistenz lag bei 27 %, eine „high-level“-Resistenz wiesen Isolate aus Schottland und Irland auf. Die Resistenzraten für Tetracyclin und Penicillin lagen mit 16 % beziehungsweise 12 % nach wie vor in einem hohen Bereich. In Deutschland lagen die Raten für Ciprofloxacin bei 58,8 % und für Azithromycin bei 8,3 %. Der Anteil der Stämme, die vollständig empfindlich gegenüber den getesteten Antibiotika waren, lag in Deutschland bei lediglich 8,3 %.

Im Leipziger Raum waren unter 61 N. gonorrhoeae-Stämmen 33 % Ciprofloxacin-resistent und 3 % nur vermindert empfindlich gegen Ciprofloxacin (s. Grafik). Gegenüber Azithromycin waren 98 % der Stämme empfindlich, lediglich ein Stamm war vermindert empfindlich. Ce-



Abbildung 1: Fluor urethralis bei Gonorrhö („Bonjour-Tropfen“)

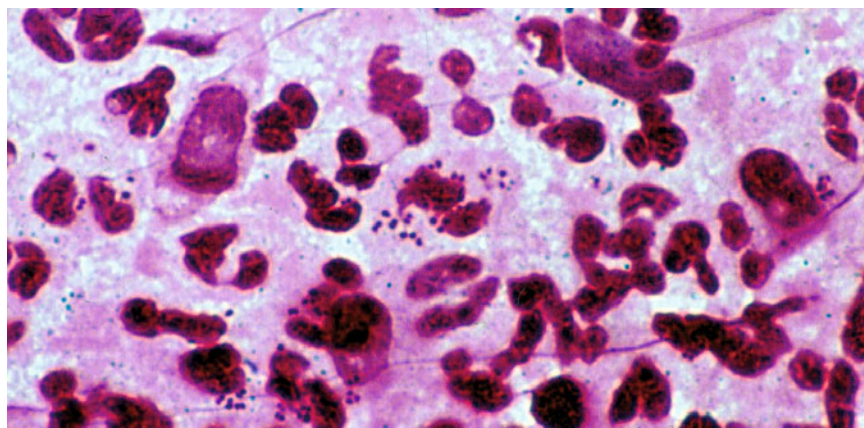
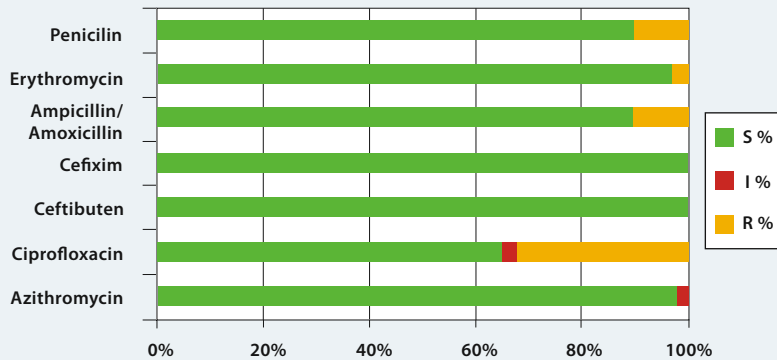


Abbildung 2: Urethralabstrich: intraleukozytär erkennbare gramnegative Diplokokken von *Neisseria gonorrhoeae* (Gram-Färbung)

**In-vitro-Empfindlichkeit von 61 Neisseria gonorrhoeae-Stämmen aus dem Labor Mölbis (Leipziger Raum)\***

Grafik



\*33 % Ciprofloxacin-resistente Isolate, 3 % intermediär empfindlich gegen Ciprofloxacin. Gegenüber Azithromycin waren 98 % der Stämme empfindlich, ein Stamm intermediär empfindlich. Cefixim war in vitro aktiv gegen Neisseria gonorrhoeae. Niedrige Resistenzraten von 10 % fanden sich gegenüber Penicillin und Amoxicillin/Ampicillin. (s = sensibel; i = intermediär; r = resistent)

**Behandlung der unkomplizierten Gonorrhö, basierend auf der aktuellen Resistenzsituation sowie der Verfügbarkeit der Antibiotika**

Tabelle

Antibiotikum	Dosierung	Therapiedauer
Ceftriaxon (z. B. Cefotrix® 0,5 g/-1,0 g Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung i.v. oder 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

fixim war ohne Abstriche in vitro aktiv gegen N. gonorrhoeae. Niedrige Resistenzraten von 10 % fanden sich gegenüber Penicillin und Amoxicillin/Ampicillin.

**Epidemiologie**

**Deutschland:** Bis 2001 war die Gonorrhö in Deutschland meldepflichtig. Mit der Einführung des Infektionsschutzgesetzes IfSG entfiel die Meldepflicht. Seit 2002 existiert ein vom RKI etabliertes STD-Sentinel-System. Dort werden zurzeit monatlich 10–30 Gonorrhö-Fälle gemeldet [11]. In Sachsen blieb die Gonorrhö meldepflichtig. Von 2001–2009 wurde eine Zunahme der gemeldeten Fälle verzeichnet (2009 betrug die Inzidenz 12,6

Fälle/100.000 Einwohner) [23]. Aber auch in Sachsen muss man mit einer beträchtlichen Dunkelziffer rechnen; man schätzt, dass die tatsächliche Zahl der Infizierten zweimal höher ist (früheren Angaben zufolge sogar zehnmal!).

**Andere Länder:** In den meisten westeuropäischen Ländern stieg die Anzahl der gemeldeten Gonorrhö-Fälle seit 1998. Insgesamt erkrankten mehr Männer als Frauen in Europa, wobei das Verhältnis männlich zu weiblich eine große Schwankungsbreite zeigt [29].

In den USA wurden 2003 335.000 Fälle an das Center for Disease Control (CDC) gemeldet, 2004 330.000, 2005 339.000 und 2007 360.000 [3, 6, 7]. Auch

hier dürfte die tatsächliche Fallzahl jedoch höher sein. Sie wird auf circa das Doppelte geschätzt, das heißt 700.000 Neuinfektionen pro Jahr [Gonorrhoea – CDC Fact Sheet, [www.cdc.gov/std/Gonorrhoea/STDFact-gonorrhoea.htm](http://www.cdc.gov/std/Gonorrhoea/STDFact-gonorrhoea.htm)]. Global rechnet man mit etwa 62 Mio. Gonorrhö-Fällen jährlich [30].

**Klinische Symptome und Befunde**

**Urogenitaltrakt:** Die akute Gonorrhö des unteren Genitaltraktes (Mann: Urethra, Frau: Zervix) verläuft bei Männern in circa 90 %, bei Frauen in nur 20–50 % der Fälle symptomatisch. Bei Männern manifestiert sich die Infektion meist als mukopurulenter Ausfluss und/oder Dysurie. Nur selten kommt es zu einer Epididymitis oder Prostatitis [18]. Das häufigste Symptom bei Frauen ist der genitale Ausfluss. Die Urethra ist dagegen seltener betroffen, gegebenenfalls verbunden mit einer Dysurie. Bei 10–40 % kann die Infektion durch eine Adnexitis kompliziert werden. Potenzielle Folgen sind Infertilität, Extrauterin gravidität und chronische Unterleibsschmerzen.

**Rektum, Pharynx:** Rektale Infektionen betreffen überwiegend homosexuelle Männer, pharyngeale N. gonorrhoeae-Infektionen beim Mann und der Frau verlaufen oft klinisch stumm [14].

Bei rektaler Gonorrhö können analer Ausfluss und perianale Schmerzen auftreten. Die oropharyngeale Gonorrhö kann sich als Pharyngitis, Tonsillitis, Gingivitis und Stomatitis manifestieren [2]. Sie kann auch ohne gleichzeitig bestehende anogenitale Gonorrhö auftreten [32]. Der Oropharynx gilt vor allem bei MSM (Männer, die Sex mit Männern haben) als Gonokokken-Reservoir und „Infektionsquelle“ [22, 32].

**Neugeborene, Kinder:** Die Gonoblenorrhö des Neugeborenen kommt heute in entwickelten Ländern sehr selten vor (Screening der Schwangeren; die Credé-Prophylaxe beim Neugeborenen wird jedoch kaum noch durchgeführt). Eine Gonokokken-Infektion bei einem Klein- oder Schulkind ist am ehesten Folge sexuellen Missbrauchs.

**Disseminierte Infektionen:** Disseminierte Gonokokken-Infektionen sind selten, sie

kommen bei 0,5–3 % der Patienten vor. Frauen sind häufiger betroffen als Männer [6]. Die häufigste klinische Manifestation betrifft die Gelenke (Arthralgie/Arthritis) [10, 25, 33, 38], seltener sind Vaskulitis (Tenosynovitis-Vaskulitis-Syndrom) [13], Meningitis [6, 18], Peritonitis beziehungsweise das Fitz-Hugh-Syndrom [5, 26, 37] und Endokarditis [1, 9, 12]. Bei Patienten mit Gonokokken-Endokarditis wurden letale Verläufe beschrieben [12].

### Diagnostik

Im Vordergrund stehen Schleimhaut-Abstriche der betroffenen Regionen (Urogenitaltrakt, Rektum, Oropharynx). Der Abstrich muss in ein geeignetes Transportmedium (Amies-Medium, Haltbarkeit der Gonokokken max. acht Stunden, erfahrungsgemäß auch deutlich länger) eingebracht werden, da die Gonokokken gegenüber Temperaturschwankungen und Austrocknung empfindlich sind.

Bei entsprechendem Verdacht kommen Blut, Gelenkpunktat und Abstriche von Hauteffloreszenzen als Untersuchungsmaterialien in Betracht. Die genannten Materialien werden mikroskopisch und mittels bakteriologischer Kultur untersucht. In Anbetracht zunehmender Antibiotika-Resistenzen darf auf Antibiogramme nicht verzichtet werden. Moderne molekularbiologische Methoden sind heute verfügbar. Folgende Testsysteme sind bevorzugt im Einsatz: Aptima Combo 2 „transcription-mediated amplification assay“ (TMA) von Gen-Probe, BD ProbeTec™ ET amplified DNA „strand displacement assay“ (SDA) von Becton Dickinson und der klassische Cobas® Amplicor PCR-Test von Roche. Sie liefern im Vergleich zur bakteriologischen Kultur schneller ein Ergebnis und haben eine höhere Sensitivität, erlauben aber kein Antibiogramm [11, 14, 33].

### Differenzialdiagnosen

Differenzialdiagnostisch abzugrenzen sind Infektionen durch andere Erreger (Chlamydia trachomatis, Herpes simplex-Virus), die ähnliche klinische Symptome im Schleimhaut-Bereich hervorrufen können.

Verschiedenste Differenzialdiagnosen kommen im Falle des Verdachts auf disseminierte Gonokokken-Infektionen infrage, zum Beispiel systemische Menin-

gokokken-Infektionen, Arthritis, Meningitis, Endokarditis durch andere Erreger oder ein akuter Schub eines systemischen Lupus erythematodes [14, 25].

### Therapie und Verlauf

Aufgrund der heutigen Resistenzlage kommen für die kalkulierte Antibiotikatherapie praktisch nur Cephalosporine in Betracht (vor allem Cefixim, Ceftriaxon und Cefotaxim [7, 39]). Die Therapie der unkomplizierten Schleimhaut-Gonorrhö ist im Allgemeinen kein Problem (siehe Tabelle). Üblicherweise genügt eine Einmalgabe des Antibiotikums. Bei Patienten mit disseminierter Infektion ist eine längere intravenöse Antibiotika-Therapie nötig (7–10 Tage und länger).

### Prophylaxe

Die wichtigste prophylaktische Maßnahme besteht im Gebrauch von Kondomen. Weitere Maßnahmen umfassen zum Beispiel die prophylaktische Behandlung von Sexualpartnern oder das Screening bei Personen mit hohem Infektionsrisiko.

### Literatur bei den Verfassern

#### Prof. Dr. med. Pietro Nenoff

Haut- und Laborarzt/Allergologie, Andrologie  
Labor für medizinische Mikrobiologie  
Straße des Friedens 8; 04579 Mölbis

#### Prof. Dr. Werner Handrick

Institut für Medizinische Diagnostik  
Oderland, Frankfurt (Oder)

#### Dr. med. Matthias Schulze

Praxis für Urologie, Dermatologie, Andrologie und Onkologie,  
Markkleeberg

#### Dr. med. Constanze Krüger

Dr. med. Jürgen Herrmann  
Labor für medizinische Mikrobiologie  
Mölbis

#### Prof. Dr. Peter K. Kohl

Klinik für Dermatologie und Venerologie,  
Gonokokken-Konsiliarlabor,  
Vivantes-Klinikum  
Berlin-Neukölln