

**AWMF S2k-Leitlinie: Registernummer 059 – 004**

**[www.awmf.org/leitlinien/detail/II/059-004.html](http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/059-004.html)**

## **Diagnostik und Therapie der Gonorrhoe**

*Beteiligte Fachgesellschaften und Institutionen:*

*Deutsche STI-Gesellschaft e. V. (DSTIG) – Gesellschaft zur Förderung der Sexuellen Gesundheit*

*Kompetenznetz HIV/AIDS (KompNet)*

*Robert Koch-Institut (RKI)*

*Deutsche AIDS-Gesellschaft e.V. (DAIG)*

*Deutsche Aidshilfe (DAH)*

*Deutsche Gesellschaft für Urologie e. V. (DGU)*

*Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG)*

*Deutsche Gesellschaft für Andrologie (DGA)*

*Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)*

*Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. (PEG)*

*Deutsche Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte für die Versorgung HIV-Infizierter (DAGNÄ e.V.)*

*Deutsche Gesellschaft für Infektiologie (DGI)*

*Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie (DGHM)*

*Deutsche Gesellschaft für psychosomatische Frauenheilkunde und Geburtshilfe (DGPFG)*

*Ärztliche Gesellschaft zur Gesundheitsförderung e.V. (ÄGGF)*

*Deutsche Gesellschaft für Rechtsmedizin (DGRM)*

*Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ)*

## INHALT

<b>1. Einleitung.....</b>	<b>4</b>
<b>2. Erreger.....</b>	<b>4</b>
<b>3. Klinik der Gonorrhoe.....</b>	<b>5</b>
3.1 Genitale Gonorrhoe .....	5
3.2 extragenitale Gonorrhoe.....	6
3.2.1 Rektale Gonorrhoe.....	6
3.2.2 Pharyngeale Gonorrhoe .....	7
3.2.3 Ophthalmoblennorrhoe .....	7
3.3 Disseminierte Gonokokken-Infektion (DGI).....	8
<b>4. Epidemiologie der Antibiotika-Resistenz.....</b>	<b>9</b>
4.1 internationale Datenlage .....	9
4.2 Datenlage in Deutschland. ....	12
4.2.1 Epidemiologie.....	12
4.2.2 Antimikrobielle Surveillance.....	13
Leitsätze zur Epidemiologie.....	15
<b>5. Screening .....</b>	<b>15</b>
<b>6. Indikation zur Untersuchung auf Gonokokken .....</b>	<b>17</b>
<b>7. Diagnostik.....</b>	<b>17</b>
7.1 Untersuchungsmethoden im Detail.....	18
7.1.1 Mikroskopischer Nachweis.....	18
7.1.2 Kultur .....	19
7.1.3 Nukleinsäure-Amplifikationstests.....	19
7.1.4 Bestätigung positiver NAAT Ergebnisse.....	20
7.1.5 Schnelltests, Point-of-care Tests.....	20
7.2 Materialentnahme.....	20
7.3 Diagnostische Vorgehensweise bei Verdacht auf sexuellen Missbrauch.....	21
Leitsätze zur Diagnostik.....	22
<b>8. Therapieindikation und Therapie.....</b>	<b>23</b>
8.1 Vorbemerkungen.....	23
8.2 Indikationen zur Therapie .....	25
8.3 Kalkulierte Therapie der unkomplizierten Gonorrhoe der Harnröhre, Zervix, des Rektums und des Pharynx .....	25
8.4 Therapie bei nachgewiesener Empfindlichkeit der unkomplizierten Gonorrhoe.....	29
8.5 Kalkulierte Therapie der Infektion des weiblichen Beckens (PID) .....	30
8.6 Kalkulierte Therapie der gonokokkenbedingten Epididymo-Orchitis.....	31

8.7 Kalkulierte Therapie der Ophthalmoblenorrhoe des Erwachsenen .....	31
8.8 Therapie der disseminierten Gonokokken-Infektion (DGI) .....	32
8.9 Therapie der Gonorrhoe bei Kindern .....	33
8.9.1 Blennorrhoea gonorrhoea neonatorum.....	33
8.9.2 Skalpabszess oder disseminierte Gonorrhoe mit Sepsis, Arthritis oder Meningitis.....	33
8.9.3 Labordiagnostisch gesicherte Gonokokken-Infektion bei Kindern jenseits des Säuglingsalters (ab 2 Jahren).....	34
9. Therapie der Gonorrhoe in besonderen Situationen .....	35
9.1 Allergie .....	35
9.2 Schwangerschaft und Stillzeit .....	36
9.3 HIV-Infektion .....	37
9.4 Therapie nach sexuellem Missbrauch .....	37
Leitsätze zur Therapie .....	38
10. Allgemeine Maßnahmen .....	39
11. Therapiekontrolle .....	39
12. Übersichtstabellen zur Therapie .....	41
13. Anhang.....	44
14. Abkürzungsverzeichnis .....	47
15. Literatur.....	50

## 1. Einleitung

Nach Schätzungen der WHO traten 2012 weltweit ca. 78 Mio. Gonokokkeninfektionen auf. Neben Infektionen mit *Chlamydia trachomatis* und *Trichomonas vaginalis* gehörten Gonokokken-Infektionen zu den häufigsten sexuell übertragbaren Infektionen der Welt<sup>1</sup>. Betroffen sind vorzugsweise junge Menschen im Alter zwischen 15 und 25 Jahren. In den Industrienationen findet sich ein Großteil der Infektionen unter Männern, die Sex mit Männern haben (MSM). Die Inzidenz der Gonorrhoe hat in Europa<sup>2 3</sup> und in den USA<sup>4</sup> in den letzten Jahren deutlich zugenommen.

Die urethrale Infektion des Mannes verursacht in ca. 60 % akute Symptome, die in der Regel zu frühzeitiger Behandlung führen. Allerdings kann bereits vorher eine Übertragung auf SexualpartnerInnen erfolgen. Die klassische zervikale Infektion bei Frauen verläuft dagegen häufig asymptomatisch. Sie ist aber auch dann mit einem Risiko für Keimassension verbunden. Die resultierende Pelvic Inflammatory Disease (PID) kann neben chronischen Schmerzen eine tubare Sterilität und /oder ektope Schwangerschaften zur Folge haben. Bei allen Betroffenen bestehen häufig auch rektale und /oder pharyngeale Infektionen, die jedoch vielfach unerkannt bleiben, weil eine risikozentrierte ausführliche Sexualanamnese sowie entsprechende Untersuchungen bei asymptomatischen Personen nicht erfolgen. Zusätzlich können floride Infektionen mit *N. gonorrhoeae* die Empfänglichkeit für eine HIV-Infektion und deren Übertragungsrisiko erhöhen.

Aus diesem Grund sollte zur Primärprävention frühzeitig eine zielpersonenorientierte Aufklärung zu Sexuell übertragbaren Infektionen (STI) erfolgen; empfohlen wird hierzu die Leitlinie STI Beratung, Diagnostik und Therapie (AWMF Leitlinie STI- Beratung, in Überarbeitung).

## 2. Erreger

*Neisseria gonorrhoeae* wurde 1879 von dem Breslauer Dermatologen Albert Neisser entdeckt. Es handelt sich um gramnegative, aerobe, Oxidase-positive Diplokokken. Der Mensch ist der einzige Wirt und die Übertragung erfolgt durch direkten Schleimhautkontakt mit infektiösem Sekret. In erster Linie werden die Zylinderepithelien der Urethra, der Zervix, des Rektums oder der Konjunktiven befallen. Die Gonokokken bewirken eine eitrige Entzündung der Schleimhaut, können selten aber auch hämatogen generalisieren und eine disseminierte Infektion hervorrufen.

Gonokokken besitzen ein ca. 2,2 MB großes Genom, das durch eine ausgeprägte Plastizität gekennzeichnet ist<sup>5</sup>. Sie entsprechen in ihrem Aufbau gramnegativen Bakterien mit einer Lipooligosaccharid (LOS)-haltigen äußeren Membran, die eine besonders variable Oberflächenbeschaffenheit aufweist, durch die sich Gonokokken der Immunantwort entziehen können. Die Erkrankung hinterlässt daher keine ausreichende Immunität. Neben der Antigenvariabilität sind zahlreiche weitere Mechanismen beschrieben, mit denen Gonokokken die Immunantwort unterlaufen können<sup>6</sup>. Diese Faktoren müssen in der Entwicklung einer Vakzine berücksichtigt werden und sind mit dafür verantwortlich, dass bis dato keine Gonokokken-Impfung existiert.

Wichtige Mechanismen, die der Veränderlichkeit der Proteinsequenz und Expression sowie des bakteriellen Genoms zugrunde liegen, sind die Phasen- und Antigenvariation von

Oberflächenproteinen<sup>7</sup> und der horizontale Gentransfer<sup>8</sup>. Gonokokken zeichnen sich durch eine ausgeprägte natürliche Transformationskompetenz (DNA-Aufnahme) aus. Die Aufnahme erfolgt über spezifische Rezeptoren, die vor allem DNA der eigenen Spezies, aber auch nah verwandter Spezies erkennen<sup>9</sup>. DNA Moleküle können aus abgestorbenen, lysierten Bakterien stammen, zumindest von *N. gonorrhoeae* aber auch aktiv sezerniert werden. Die Ausschleusung eigener DNA erfolgt mit Hilfe eines Typ IV Sekretionssystems, das von der sog. GGI (gonococcal genetic island) kodiert wird, die im Gegensatz zu apathogenen Neisserien bei den meisten Gonokokken vorhanden ist<sup>10</sup>.

Die Bedeutung der genomischen Plastizität und Variabilität der Proteinexpression und Antigenität der Gonokokken liegt in der schnellen Anpassung der Bakterien an veränderte Umgebungsbedingungen, die nicht nur das Nährstoffangebot, sondern auch immunologische und antibiotische Faktoren beinhalten. Sie ist damit von großer Bedeutung in der Diagnostik von Gonokokken Infektionen (variable Zielstrukturen) und in der antibiotischen Therapie (Resistenzentwicklung).

### 3. Klinik der Gonorrhoe

#### 3.1 Genitale Gonorrhoe

##### Männer

Die unkomplizierte urethrale anteriore Gonorrhoe des Mannes tritt nach einer Inkubationszeit von 2-6 Tagen auf (z.T. auch länger: im Mittel nach 8,1 Tagen, Median 5,6 Tage in einer Untersuchung aus England<sup>11</sup>). Die Gonokokken-Infektion der distalen Urethraschleimhaut und der Lacunae urethrales verursacht meist ausgeprägte urethritische Symptome mit eitrigem Fluor. Gelegentlich besteht eine begleitende Balanoposthitis. Seltener sind oligosymptomatische Fälle mit glasigem Ausfluss und nur morgendlichem, eitrigem Sekret („Bonjour-Tropfen“), die klinisch von einer nicht-gonorrhoeischen Urethritis, z.B. durch Chlamydien, nicht zu unterscheiden sind.

Bei aufsteigender Infektion kann es zu Befall der bulbo-urethralen Cowper'schen Drüsen, zu Prostatitis oder Epididymitis kommen. Ein urethraler Ausfluss fehlt häufig. Untersuchungen an Ejakulaten haben gezeigt, dass *Neisseria gonorrhoeae* signifikant häufiger im Seminalplasma von infertilen Männern nachweisbar ist<sup>12</sup>.

##### Frauen

Bei Frauen wird das Zylinderepithel der Zervix am häufigsten befallen. Im Gegensatz zur gonorrhoeischen Urethritis der Männer verläuft diese Infektion bei ihnen ungeachtet möglicher gravierender Spätfolgen in mehr als 50 % der Fälle asymptomatisch. Diese teilweise schon älteren Daten wurden in einer großen Untersuchung aus England und Wales bestätigt<sup>3</sup>. Bei symptomatischen Frauen finden sich vor allem die unspezifischen Zeichen einer Zervizitis (ungewöhnlicher, ggf. mukopurulenter Fluor, Blutung). Obgleich in bis zu 90% der Fälle auch eine begleitende Harnröhrenentzündung nachweisbar ist, wird von den Patientinnen nach einer Untersuchung von 1978 nur relativ selten eine Dysurie beklagt (12% der Fälle)<sup>13</sup>. Größere neuere Untersuchungen dazu fehlen. Mitbetroffen sind in Analogie zur unkomplizierten genitalen Gonorrhoe des Mannes ferner häufiger die vestibulären Drüsen. In einer Serie von 183 konsekutiven Fällen konnte *Neisseria gonorrhoeae* 52 Mal (29%) im Exprimat der Bartholin'schen Drüsen nachgewiesen werden, führte aber nur bei 13 dieser Patientinnen (7%) zu mehr oder weniger ausgeprägter lokaler Symptomatik. Ein klassisches

Bartholin'sches Empyem war nicht dabei, ist aber bei Verschluss des Ausführungsganges möglich <sup>14</sup>.

Gravierende Spätfolgen können sich ergeben, wenn die Infektion aufsteigt und zu einer Pelvic inflammatory disease (PID) führt. Dieses Krankheitsbild kann auch von anderen Erregern verursacht werden (u. a. *C. trachomatis*, *M. genitalium* sowie der bakteriellen Vaginose assoziierten Keimen) und verläuft ebenfalls häufig subklinisch. In einer großen Populations-basierten Studie aus Australien konnte gezeigt werden, dass Gonokokken Infektionen mit einem höheren PID-Risiko assoziiert sind als *C. trachomatis* Infektionen und Gonokokken-assoziierte PID einen schwereren klinischen Verlauf haben und mehr Hospitalisierungen verursachen <sup>15</sup>. Symptomatische PatientInnen berichten von Unterbauchschmerzen, Dyspareunie und atypischen Blutungen; es ist aber auch das Bild eines akuten Abdomens mit Fieber und erhöhten Entzündungsparametern möglich <sup>16 17</sup>. Speziell betroffen sind häufiger das Endometrium und /oder die Tuben. Seltener kommt es zu einer Oophoritis und Peritonitis, ggf. mit der Entwicklung pelviner Konglomerattumoren. Auch eine Perihepatitis ist möglich, die Oberbauchschmerzen rechts verursachen kann (Fitz-Hughes-Curtis-Syndrom) <sup>18</sup>. Postentzündliche Veränderungen wiederum sind verantwortlich für Verwachsungsbeschwerden, Extrauterin graviditäten und /oder Sterilität, unabhängig davon, ob die Erkrankung klinisch manifest oder subklinisch verläuft <sup>19,20</sup>.

### **Schwangerschaft**

Mütterliche Infektionen mit *Neisseria gonorrhoeae* in der Schwangerschaft sind mit zahlreichen Komplikationen in Verbindung gebracht worden. So kann es bei der betroffenen Frau durch die hormonell bedingte Auflockerung der Scheide zu einer Kolpitis gonorrhoeica kommen. Aborte bei infizierten Frauen laufen u. U. septisch ab, die Exazerbation einer gonorrhoeischen Arthritis und einer Tendosynovitis ist möglich <sup>21</sup>. Gravierend ist das schon in älteren Arbeiten beschriebene Risiko für Gonorrhoe assoziierte Frühgeburtlichkeit und niedriges Geburtsgewicht <sup>22,23</sup>. Auch in einer aktuellen retrospektiven Untersuchung von Heumann et al. <sup>24</sup> fanden sich signifikant häufiger Small for gestational age (SGA)-Kinder. Dagegen ließ sich die in älteren Arbeiten beobachtete gehäufte Frühgeburtlichkeit bei Gonorrhoe nicht bestätigen. Es konnte auch kein signifikant erhöhtes Risiko für eine Chorioamnionitis nachgewiesen werden.

Auf die durch Gonokokken verursachte Blennorrhoe bei Neugeborenen wird weiter unten eingegangen (3.2.3).

## **3.2. Extragenitale Gonorrhoe**

### **3.2.1 Rektale Gonorrhoe**

Die rektale Gonokokkeninfektion entsteht bei Frauen außer durch Analverkehr auch durch Kontamination mit abfließenden Genitalsekreten. Bei Männern mit sexuellen Kontakten zu Männern (MSM) ist das Rektum oft primärer Infektionsort. Bei Frauen zeigt sich bei dieser Lokalisation meist ein asymptomatischer Verlauf. Männer haben häufiger Symptome einer Proktitis mit Schmerzen, Tenesmen und gelegentlich auch Fluor. Asymptomatische Verläufe der rektalen Gonorrhoe sind aber auch bei Männern nicht selten und stellen insbesondere für MSM ein Infektionsreservoir dar.

### 3.2.2 Pharyngeale Gonorrhoe

Die Infektion des Pharynx erfolgt meist über orogenitale Kontakte, wobei es sich hierbei oft um eine Mitbeteiligung bei genitalem oder analem Befall handelt. Da die pharyngeale Gonorrhoe in der Regel asymptomatisch verläuft, besteht hier ein wichtiges Infektionsreservoir. Der Pharynx ist das ideale Kompartiment für den horizontalen Gentransfer und den Erwerb von Resistenzen von anderen Bakterien, vor allem auch von kommensalen Neisserien, die in hoher Zahl im Pharynx zu finden sind. Fast alle Berichte über Therapieversagen und Resistenzen gegen Cephalosporine mit erweitertem Wirkspektrum (Cephalosporine der Gruppe 3) beziehen sich auf pharyngeale Infektionen<sup>25-28</sup>.

### 3.2.3 Blennorrhoea gonorrhoea neonatorum

Die Blennorrhoea gonorrhoea neonatorum, eine durch *Neisseria gonorrhoeae* verursachte eitrige Bindehautentzündung von Neugeborenen, entwickelt sich in der Regel als Folge einer Infektion unter der Geburt. Mit Einführung prophylaktischer Maßnahmen und der Möglichkeit zur antibiotischen Therapie der zugrundeliegenden Erkrankung ist sie in den entwickelten Ländern sehr selten geworden. Das Infektionsrisiko für Kinder unbehandelter, erkrankter Mütter wird nach älteren Untersuchungen mit 30-40% angegeben. Weitere Manifestationen der Erkrankung wie Proktitis, Stomatitis, Arthritis, Meningitis und Hautabszess nach intrapartaler Kopfschwartenelektrode sind möglich und sollten deshalb in diagnostische Überlegungen eingeschlossen werden<sup>29</sup>.

Die Infektion an den Augen, die unbehandelt zur Erblindung führen kann und deshalb als ophthalmologischer Notfall gewertet wird, manifestiert sich in typischer Weise 2 bis 5 Tage postpartal als plötzlich auftretendes, schweres, massiv purulentes Krankheitsbild. Sie wird damit normalerweise früher symptomatisch als die durch Chlamydien ausgelöste Neugeborenen-Konjunktivitis, die bis zu 14 Tage nach der Entbindung einsetzt und aktuell die häufigste infektiöse Ursache dieser Erkrankung in den USA und Europa darstellen dürfte<sup>30,31</sup>. Ausnahmen im Manifestationszeitpunkt werden auf intrauterin ascendierende Infektionen nach früh- bzw. vorzeitigem Blasensprung zurückgeführt.

Zur Prophylaxe der Gonokokken-bedingten Blennorrhoe war in Deutschland bis zur Mitte der 1980er Jahre die von Carl Credé ein Jahrhundert zuvor entwickelte, weltweit überaus erfolgreiche Behandlung mit Argentum nitricum vorgeschrieben (Credé'sche Prophylaxe)<sup>32</sup>. Aufgrund der geringen Inzidenz und der in bis zu 90% der Behandelten auftretenden, z.T. schwer verlaufenden chemischen Konjunktivitis wurde die gesetzliche Verpflichtung aufgehoben. Geht man von Inzidenzen in mit Deutschland diesbezüglich vergleichbaren Ländern wie Irland (< 1 pro 27.000)<sup>33</sup> und Kanada (0,5/100.000)<sup>34</sup> aus, dann ist die Zahl der unnötig behandelten Neugeborenen, die aber unter den Nebenwirkungen leiden müssten unverhältnismäßig hoch. Daher wurde die ungerichtete Credé-Prophylaxe in der „Leitlinie zur Betreuung von gesunden reifen Neugeborenen in der Geburtsklinik“ (Stand 09/2012, Überprüfung geplant 09/2017) ersatzlos gestrichen<sup>35</sup>. In der Originalarbeit zur durch Therapie der Gonokokken verursachten Ophthalmia neonatorum mit Ceftriaxon<sup>36</sup> teilen die Autoren mit, dass sie bereits seit Mitte der 1970er Jahre auf die Credé-Prophylaxe wegen der schweren Nebenwirkungen verzichteten – bei einer damaligen Inzidenz dieser Erkrankung in Kenia von 3% (!). Mittels der hierzulande ubiquitär verfügbaren NAAT kann eine konnatale Gonorrhoe binnen Stunden diagnostiziert und dann unverzüglich erfolgreich therapiert werden. Daher ergibt sich keine Notwendigkeit, die vor 150 Jahren bei fehlenden diagnostischen und therapeutischen Möglichkeiten sinnvolle, aber ungerichtete Prophylaxe

mit einer toxischen Substanz fortzusetzen. Diese Auffassung teilt u.a. auch die Kanadische Fachgesellschaft <sup>34</sup>.

Ein pränatales Screening der Mütter auf sexuell übertragbare Erkrankungen sowie deren Behandlung bleibt die effektivste Prophylaxe für die Neugeborenen <sup>37</sup>.

Selten kann durch Autoinokulation beim Erwachsenen eine Ophthalmoblennorrhoea adultorum mit der Gefahr der Erblindung entstehen. PatientInnen mit ausgeprägtem anogenitalem Fluor sollten auf dieses Risiko hingewiesen werden <sup>38</sup>.

### **3.3 Disseminierte Gonokokken-Infektion (DGI)**

Verlässliche Daten zur Häufigkeit disseminierter Gonokokken-Infektionen wurden in den letzten Jahren kaum publiziert. Es handelt sich überwiegend um Fallberichte.

Eine retrospektive Untersuchung aus den USA zeigte bei Frauen eine abnehmende Häufigkeit über 34 Jahre (bis 2008) <sup>39</sup>. Nach britischen Erfahrungen aus spezialisierten Einrichtungen ist die DGI als ungewöhnlich einzuschätzen <sup>40</sup>. Eine aktuellere französische Fallserie beobachtete dagegen eine Zunahme disseminierter Gonokokken-Infektionen 2009-2011 <sup>41</sup>.

Zur Dissemination kommt es etwa 2-3 Wochen nach Primärinfektion <sup>42</sup>, wobei meist keine oder nur sehr milde mukosale (urogenitale, pharyngeale oder rektale) Symptome bestehen <sup>43</sup>. Es sind überwiegend Frauen betroffen <sup>42,44</sup>, bevorzugt nach Menstruation, Einlage eines IUD oder postpartal infolge des veränderten Vaginalmilieus <sup>45</sup>. Aktuellere Fallberichte und retrospektive Studien beschreiben allerdings zunehmend DGI bei Männern, oft mit prädominanten Gelenksbeschwerden <sup>41</sup>.

Klinisch bestehen undulierende Fieberschübe, eine meist reaktive, akute Polyarthrit und akral betonte vaskulitische Hautveränderungen mit splitterförmigen Hämorrhagien sowie entzündlichen, zentral nekrotisierenden Papeln und Pusteln. Gelenkschwellungen mit Erguss entwickeln sich häufig im Bereich der Hand- und Sprunggelenke oder auch größerer Gelenke, z.B. der Knie. Diese können auch als einziger Manifestationsort im Sinne einer infektiösen Monarthrit gonorrhoeica betroffen sein.

Bei polyarthritischen Beschwerden handelt es sich eher um eine reaktive Arthritis im Sinne einer SARA (Sexually Aquired Reactive Arthritis). In einer aktuellen retrospektiven Untersuchung über 34 Jahre an insgesamt 112 Frauen mit disseminierter Gonokokkeninfektion wurde bei fast allen Betroffenen eine Arthritis an durchschnittlich 2 Gelenken nachgewiesen <sup>39</sup>. Dies kam in weiter zurückliegenden Fallserien aus den USA ebenfalls häufig vor <sup>46 43</sup>. Weitere seltene systemische Manifestationen sind Karditis, Meningitis, Osteomyelitis oder Tendosynovitis.

Der Nachweis einer disseminierten Gonokokkeninfektion durch eine Blutkultur ist schwierig und wegen der schubweisen Bakteriämie nur in ca. 20-30% der Fälle erfolgreich. Deshalb sollten wiederholt Blutkulturen abgenommen werden. Der Erregernachweis gelingt eher aus dem primären Infektionsort. Daher sollten bei Verdacht auf eine DGI, auch bei fehlender Symptomatik, Abstriche aus dem Genito- und Analbereich und aus dem Pharynx untersucht werden, entsprechend dem gesamten klinischen Spektrum der Gonorrhoe <sup>47</sup>. Nukleinsäure-amplifizierende Verfahren (NAAT) können die Nachweisrate deutlich erhöhen, vor allem aus Abstrichmaterial von kutanen Läsionen, von Gelenkpunktaten und intraoperativen Abstrichen.



## 4. Epidemiologie der Antibiotika-Resistenz

### 4.1 Internationale Datenlage

Weltweit existieren zur Überwachung der Resistenzentwicklung von *N. gonorrhoeae* verschiedene Surveillanceprogramme der WHO und der CDC. Auf europäischer Ebene wird das Programm Euro-GASP durchgeführt. In Deutschland wurde seit 2014 im Rahmen des bundesweiten Gonokokken-Resistenznetzwerks (GORENET) eine Surveillance der Gonokokken-Resistenz etabliert (s.u.). GORENET ist ein deutschlandweites Netzwerk, bestehend aus definierten Kooperationslaboren, dem Robert Koch-Institut und dem Konsiliarlabor für Gonokokken. Es ermöglicht eine nichtselektive Isolatsammlung mit standardisierter Empfindlichkeitstestung, um eine ganzjährige, kontinuierliche Erfassung der Resistenzlage durchzuführen.

*Neisseria gonorrhoeae* ist ein genetisch sehr variables Bakterium mit der natürlichen Fähigkeit zu DNA-Austausch und Mutationen. Somit können Gonokokken neue Gene aufnehmen und weitergeben. Dieser Vorgang spielt bei der Entwicklung von Antibiotika-Resistenzen eine entscheidende Rolle. *Neisseria gonorrhoeae* hat in den letzten Jahrzehnten gegen alle üblicherweise eingesetzten Antibiotika Resistenzen entwickelt. Außerdem besteht eine Tendenz zur Ausprägung von high-level- und multiplen Resistenzen<sup>48,49</sup>. Die Gründe für die rasche Resistenzentwicklung sind vielfältig. Inadäquater Antibiotika-Einsatz, z.B. rezeptfreier Verkauf von Antibiotika in manchen Ländern (sog. OTC-Erhältlichkeit), niedrig dosierte „Uroformen“ (bes. von Ciprofloxacin), langjähriger Einsatz einzelner Substanzen, zu lange Gültigkeit von Leitlinien sowie unzureichende Resistenzdaten sind ursächlich dafür verantwortlich.

Nach WHO-Empfehlung sollte ein Antibiotikum zur Behandlung der Gonorrhoe einen Therapieerfolg von 95% garantieren. Das bedeutet, dass ein therapeutischer Einsatz nicht mehr sinnvoll ist, wenn mehr als 5% der Isolate in einer bestimmten Region resistent sind.

Bereits seit den 1970er Jahren ist eine weltweit verbreitete high-level Penicillin-Resistenz bekannt. Diese kann durch chromosomale oder in Plasmiden gelegene Erbinformationen vermittelt werden. Letztere führt über die Bildung des Enzyms  $\beta$ -Laktamase (Penicillinase) zur therapeutischen Unwirksamkeit von Penicillin.

Gonokokkenstämme mit chromosomaler Spectinomycin- und plasmidvermittelter Tetracyclinresistenz sind bereits in den 1980er Jahren beschrieben worden.

Anfang der 2000er Jahre kam es zu einer globalen Verbreitung Ciprofloxacin-resistenter Stämme. Derzeit sind weltweit ca. 50-70% aller *Neisseria gonorrhoeae*-Isolate Ciprofloxacin-resistent.

In den letzten Jahren kam es weltweit zur Ausbreitung von Stämmen mit verminderter Empfindlichkeit und auch Resistenzen gegen Cephalosporine der Gruppe 3 und Azithromycin, insbesondere in Asien. Wichtig zur Erfassung resistenter Stämme ist daher eine Reise-Anamnese. So waren nach Surveillance-Daten aus 4 nordeuropäischen Ländern mindestens 25 % der Gonorrhoe-Fälle reiseassoziiert; die Hälfte davon wurden in Asien erworben<sup>50</sup>.

## Azithromycin

Momentan zeichnet sich vor allem für Azithromycin eine Resistenzentwicklung ab, in seltenen Fällen auch mit Ausprägung von high-level Resistenzen. Aus Asien (China) wurden kürzlich Resistenzraten gegen Azithromycin von 18,6% berichtet <sup>51</sup>, aus Indien 5% <sup>52</sup>. In der Euro-GASP Surveillance wurde 2015 für Gesamteuropa eine Resistenzrate von 7,1% nachgewiesen (Euro-GASP Report 2015 <sup>53</sup>), mit starker landestypischer Streuung (von 0%-22%) <sup>54-60</sup>. Aktuelle epidemiologischen Daten aus England (GRASP-Report Juni 2017) <sup>61</sup> zeigen einen leicht abgeschwächten Trend bei der Entwicklung der Azithromycin-Resistenz (von 9,8% 2015 auf 4,7% 2016), was jedoch aus methodischen Gründen noch mit Vorsicht zu bewerten ist.

Eine high-level Azithromycin Resistenz (HL-AZR) tritt bei *Neisseria gonorrhoeae* als Ergebnis einer single-point Mutation im 23S rRNA Gen auf. Das sporadische Auftreten dieser high-level Resistenz ist ein global zu beobachtendes Problem. Es existieren weltweit Einzelfallberichte, wie z.B. 2001 aus Argentinien <sup>62</sup>, 2004 aus Schottland/Irland <sup>63</sup>, 2007 aus Wales <sup>57,64</sup> und Italien <sup>65</sup>, 2011 aus den USA <sup>66</sup>, 2013 aus Schweden <sup>67</sup> und 2014 aus Frankreich <sup>68</sup>. Der erste Nachweis eines HLR-AZR *Neisseria gonorrhoeae*-Isolats in Deutschland erfolgte 2015 <sup>69</sup>. Zuletzt kam es zum Auftreten einer HL-AZR im März 2018 in Großbritannien, die wegen einer zusätzlichen Ceftriaxonresistenz mit Therapieversagen große Beachtung fand <sup>28</sup>.

Das weltweite Auftreten dieser high-level Azithromycin-Resistenz wird derzeit auch im Rahmen lokaler Ausbrüche beobachtet <sup>70,71</sup>. So wurde im Frühjahr 2015 ein fortlaufender Ausbruch von mehr als 16 Fällen einer high-level Azithromycin resistenten Gonorrhoe im Norden Großbritanniens beobachtet. Hierbei handelte es sich um sehr junge (<25 Jahre) heterosexuelle Frauen und Männer <sup>70</sup>. Dieser Ausbruch hielt 2016 mit bisher 56 bekannten Fällen an <sup>72</sup>.

## Cefixim

Resistenzen gegen Cephalosporine der Gruppe 3 werden seit einigen Jahren zunehmend beobachtet.

In Asien wurde bereits 2007 Therapieversagen unter Cefixim oder anderen Breitspektrum-Cephalosporinen beschrieben <sup>73-75</sup>. Seitdem wurden weltweit Gonokokkenstämme mit Cefixim-Resistenz isoliert <sup>76-79</sup> und über klinische Therapieversagen berichtet <sup>80,81</sup>). 2011 wurde z.B. ein Fall mit klinischer Cefixim-Resistenz bei einer in München erworbenen und in Österreich diagnostizierten urethralen Gonorrhoe publiziert <sup>82</sup>.

Diese Entwicklung hat weltweit zu einer Korrektur der gängigen Therapieleitlinien geführt (z.B. BASHH, IUSTI, CDC). Derzeit wird Cefixim nur noch als Alternativtherapie empfohlen, wenn der Einsatz von Ceftriaxon nicht möglich ist.

In Deutschland ist die Datenlage für das oral einsetzbare Cefixim uneinheitlich. In den Jahren 2010/2011 wurden Resistenzraten von 0% <sup>83</sup> bis zu 12% (ECDC Surveillance Rep. 2010 <sup>84</sup>) beschrieben. Differentielle Studienansätze und unterschiedliche geographische Abdeckung sowie differente diagnostische Standards bei der Empfindlichkeitstestung können ggf. solche Diskrepanzen erklären <sup>85</sup>. Im Rahmen des ECDC Ringversuchsschemas 2017 wurde eine Konkordanzuntersuchung für die Jahre 2010-2016 unter den europäischen Referenzlaboratorien durchgeführt. Hierbei lag die Übereinstimmung für die Cefixim-Empfindlichkeitstestung zwischen 88,2% im Jahr 2012 und 99 % im Jahr 2016 <sup>86</sup>.

In den Jahren 2014-2016 wurde eine Verlangsamung der Resistenzentwicklung gegenüber Cefixim beobachtet. Euro-GASP-Daten von 2014 / 2015 und Surveillance-Berichte aus Großbritannien, den USA und Kanada bestätigten diesen Trend, nachdem neue Therapieleitlinien implementiert wurden, die die Anwendung von Cefixim begrenzen<sup>53 87-90</sup>.

Im Rahmen des GORENET lag die Cefiximresistenz für Deutschland in den Jahren 2014-16 zwischen 1,4 und 2,1%<sup>91</sup>.

Infolge dieser Entwicklung muss die Resistenzsituation bei Cephalosporinen der Gruppe 3, vor allem Cefixim, in den kommenden Jahren kritisch und engmaschig überwacht werden.

### **Ceftriaxon**

Resistenzen gegen Ceftriaxon wurden Anfang 2011 erstmals in Japan beschrieben. Ein damals neuer Gonokokkenstamm mit hochgradiger, auch in vitro nachgewiesener Resistenz gegen Ceftriaxon wurde isoliert und charakterisiert. Dieser Stamm wies zusätzlich auch Resistenzen gegen Penicillin, Tetracyclin und Chinolone auf<sup>92,93</sup>. Im Februar 2011 wurde in Schweden über eine in Japan erworbene pharyngeale Gonorrhoe mit klinischer Resistenz und erhöhter minimaler Hemmkonzentration gegen Ceftriaxon berichtet<sup>94</sup>. Erst nach i.v.-Gabe von 1 g Ceftriaxon kam es zur Abheilung.

Seitdem kommt es regelmäßig zum weltweiten Auftreten von Isolaten mit verminderter Ceftriaxon-Empfindlichkeit bzw.-Resistenz. Überwiegend handelt es sich jedoch um Einzelfallberichte<sup>95-99 100</sup>. Besondere Beachtung fand 2016 der Fall einer urethralen und pharyngealen Gonorrhoe aus Großbritannien. Hierbei kam es unter einer dualen Therapie mit Ceftriaxon 500 mg i.m. und Azithromycin 1g p.o. zu einem Therapieversagen mit anhaltendem Nachweis einer pharyngealen Beteiligung. Erst eine höhere Dosierung von Ceftriaxon (1g i.m.) und Azithromycin (2 g p.o.) führte zur Eradikation. Bei diesem Fall handelte es sich um das weltweit erste dokumentierte Versagen der dualen Therapie<sup>101</sup>.

Im März 2018 wurde in Großbritannien ein *N. gonorrhoeae* Isolat mit einer high-level Resistenz für Azithromycin (MHK >256 mg/L) und Resistenz für Ceftriaxon (MHK 0,5 mg/L) identifiziert, welches zu einem Therapieversagen im Pharynx nach Ceftriaxongabe 1 g i.v. geführt hat<sup>28</sup>. Der heterosexuelle Mann hatte sich in Thailand infiziert und eine Urethritis entwickelt. Er wurde in Großbritannien empirisch mit Ceftriaxon 1g i.v. und einer 7-tägigen Doxycyclintherapie, sowie nach Empfindlichkeitstestung zusätzlich mit Spectinomycin i.m. behandelt. Eine Kontrolluntersuchung mittels Urin NAAT war negativ. Der Kontroll-Rachenabstrich zeigte sich jedoch weiterhin positiv in der Kultur. Großbritannien und Thailand stehen in direktem behördlichem Austausch, um das Kontaktmanagement zu koordinieren, den Ursprung des Isolates festzustellen und um die Weiterverbreitung zu unterbinden.

Somit bestätigen sich Befürchtungen, wonach nun auch Cephalosporine als letzte Substanzklasse für die kalkulierte Therapie der Gonorrhoe in absehbarer Zeit nicht mehr ausreichend wirksam sein könnten. Dies betrifft auch das nahezu weltweit als first-line Therapie empfohlene Ceftriaxon.

### **Multiresistenz**

Multiresistenz (MDR) bakterieller Erreger bedeutet das Vorliegen einer sekundären, erworbenen Resistenz gegen mehrere Antibiotikaklassen. Jedoch existiert nur für einen

begrenzten Teil der Bakterien eine standardisierte Definition entsprechend der Nomenklatur einer internationalen Expertengruppe um Magiorakos et al.<sup>102</sup>.

Auch die MDR-Definition der Gonokokken nach Tapsall<sup>103</sup> erscheint nicht mehr zeitgemäß. Wir empfehlen deshalb, Multiresistenz zu definieren als das Vorliegen einer Resistenz gegen ein Cephalosporin der Gruppe 3 (Cefixim und /oder Ceftriaxon) in Kombination mit dem Vorliegen von Resistenzen gegen zwei oder mehr Antibiotika, die potentiell gegen *N. gonorrhoeae* eingesetzt werden können (derzeit Azithromycin, Penicillin, Ciprofloxacin und Tetracyclin).

Das Auftreten solcher Multiresistenzen bei *Neisseria gonorrhoeae* (MDR-NG, multidrug-resistant *Neisseria gonorrhoeae*) ist jedoch selten<sup>103</sup>. In England waren zwischen 2011 und 2015 3,5% MDR-NG, anfangs überwiegend gegen Cefixim. Letztere ist deutlich rückläufig bei allerdings deutlicher Steigerung der Azithromycin-Resistenz<sup>104</sup>. Die meisten Isolate mit Resistenz gegen Cephalosporine der Gruppe 3 und Multiresistenz lassen sich speziellen Genotypen zuordnen (oft ST1407)<sup>75-77,92,105,106</sup>.

Wegen der geschilderten Entwicklung hatte die WHO im Juni 2012 einen Global Action Plan (WHO) zur Bekämpfung der Gonorrhoe veröffentlicht<sup>107</sup>. Ebenso stellten die Centers for Disease Control in den USA (CDC) und das European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) einen entsprechenden Maßnahmenkatalog vor<sup>108,109</sup>.

## 4.2 Datenlage in Deutschland

### 4.2.1 Epidemiologie

Als Folge der fehlenden Meldepflicht für Gonorrhoe stehen in Deutschland seit Einführung des Infektionsschutzgesetzes (IfSG) 2001 kaum epidemiologische Daten zur Verfügung. In der STD-Sentinel-Studie des Robert Koch-Instituts (2003-2009) betrug der Anteil der 2003-2009 in Deutschland aufgefallenen Gonorrhoe-Infektionen bundesweit 3,3 bis 4,5%, was jedoch nicht als repräsentativ für die gesamte Bevölkerung angesehen werden kann<sup>110</sup>.

Nach Ergebnissen der STI-HIT-Studie des Robert Koch-Instituts, in deren Rahmen allgemeine KlientInnen von HIV-Beratungsstellen in Nordrhein-Westfalen auf verschiedene STI getestet wurden, besteht eine *N. gonorrhoeae*-Prävalenz von 0,5%<sup>111</sup>. Bei aktiv tätigen SexarbeiterInnen lag in der STI-Outreach-Studie des Robert Koch-Instituts eine Prävalenz von 4,8% vor<sup>112</sup>.

In Sachsen, wo nach der sächsischen IfSG Meldeverordnung die Gonorrhoe und *C. trachomatis*-Infektionen meldepflichtig sind, fanden sich für die Gonorrhoe zunehmende Inzidenzraten. 2015 stieg hier die Anzahl gemeldeter Gonorrhoe-Erkrankungen von 14,3/100.000 im Jahr 2010 auf einen Wert von 20,4/100.000 Einwohner. Diese Werte lassen allerdings nur begrenzt Rückschlüsse auf Gesamtdeutschland zu<sup>113</sup>.

Die Ergebnisse entsprechen der 2014 von der ECDC in 27 europäischen Ländern ermittelten Gonorrhoe-Inzidenz mit 20 Fällen/100.000 EW<sup>2,90</sup>. Betroffen waren analog zu den europäischen Meldungen überwiegend junge Menschen unter 25 Jahren<sup>113</sup> (ECDC: 28,7%). Bei einem Teil der europäischen Meldungen erfolgte auch die Erfassung der sexuellen Orientierung. Hierbei waren 44% MSM zuzuordnen. Bei bekanntem HIV-Serostatus waren 19% HIV-positiv, davon waren 88,9 % MSM. 20% aller Gonorrhoe-Fälle hatten eine Koinfektion mit *C. trachomatis*.

Aus einer Studie des Robert Koch-Instituts geht hervor, dass bei asymptomatischen MSM neben *C. trachomatis* auch Gonokokken an verschiedenen Lokalisationen nachgewiesen werden konnten: 5.5% pharyngeal, 4.6% anal und 2% urethral <sup>114</sup>.

#### 4.2.2 Antimikrobielle Surveillance

Für Deutschland lassen sich Daten zur Resistenzsituation aus verschiedenen Quellen generieren:

- a) jährliche Daten für Deutschland aus der europäischen Studie zur Surveillance der Gonorrhoe - EURO-GASP (European Gonococcal Antimicrobial Surveillance Programme)
- b) aus Resistenzstudien und regionalen Langzeitbeobachtungen sowie
- c) seit 2014 aus der kontinuierlichen Resistenzsurveillance für *N. gonorrhoeae*- GORENET (deutsches Gonokokken-Resistenznetzwerk).

##### **a) Daten für Deutschland aus der europäischen Studie zur Surveillance der Gonorrhoe - EURO-GASP (European Gonococcal Antimicrobial Surveillance Programme)**

In der europäischen Studie zur Surveillance der Gonorrhoe Euro-GASP werden in Zusammenarbeit mit dem ECDC (European Centre for Disease Prevention and Control) seit 2009 aus 23 Teilnehmerstaaten *N. gonorrhoeae*- Isolate bezüglich ihres Empfindlichkeitsprofils untersucht. Jedes teilnehmende Land stellt dafür jährlich die ersten 110 Isolate aus einem definierten Sammelzeitraum (September-November) zur Verfügung.

Für Ciprofloxacin lassen sich über die Beobachtungsjahre 2009-2015 konstant hohe Resistenzraten beobachten, z.B. bis zu 75,5% im Jahre 2012 mit leichtem Rückgang der Resistenz auf 61,5% 2015 <sup>53</sup>. High-level resistente Penicillinase produzierende *N. gonorrhoeae*-Isolate (PPNG) konnten zwischen 2009 und 2014 mit Raten zwischen 5 und 17% nachgewiesen werden. Die Resistenzentwicklung gegen Azithromycin zeigte in der Euro-GASP Surveillance für Deutschland einen leicht ansteigenden Trend, mit Schwankungen zwischen 1% (2011)<sup>115</sup> und 6% (2013)<sup>116</sup>. Die Cefixim-Resistenz war in den Jahren 2010-2013 mit Raten bis zu 12,8% im Jahr 2013 bemerkenswert hoch. Ab 2014 zeigt sich ein Rückgang der Resistenz gegen Cefixim, der auch in anderen Euro-GASP-Ländern zu beobachten war. Von 2012 bis 2014 konnten jährlich jeweils ein Ceftriaxon-resistentes Isolat, 2015 zwei resistente Isolate (entspricht 1,8%) nachgewiesen werden <sup>53</sup>. Alle Cefixim- und Ceftriaxon-resistenten Isolate zeigten eine begleitende Ciprofloxacinresistenz.

##### **b) Nationale Resistenzuntersuchungen**

Im Rahmen der Resistenzstudie der Paul-Ehrlich-Gesellschaft 2010/11 wurden 223 Gonokokken-Isolate aus 23 Zentren bezüglich ihrer Antibiotikaempfindlichkeit analysiert<sup>83</sup>. Basierend auf den Kriterien zur Empfindlichkeitsbewertung nach EUCAST zeigten die damaligen Daten eine Resistenz gegenüber Ciprofloxacin von 73,3%, gegenüber Tetracyclin von 41,3 %. Nicht-Empfindlichkeit gegenüber Penicillin konnte bei 79,8% der Isolate festgestellt werden. Die Resistenz gegenüber Azithromycin lag bei 5,7%. Alle Gonokokken waren empfindlich gegenüber Spectinomycin sowie den Cephalosporinen der Gruppe 3, Cefixim und Ceftriaxon <sup>83</sup>.

Frühere Veröffentlichungen zur Resistenzlage in Deutschland beziehen sich auf einzelne Regionen und unterschiedliche Zeiträume, die jedoch die etwa seit dem Jahr 2000 zunehmende Chinolon-Resistenz der Gonorrhoe bestätigen <sup>117-121</sup>. In einer süddeutschen,

regionalen Langzeitbeobachtung wurden über einen 10-Jahreszeitraum (2004 bis 2015) insgesamt 434 *N. gonorrhoeae* Isolate auf ihr Resistenzverhalten retrospektiv ausgewertet<sup>122</sup>. Es zeigte sich eine hohe Rate an Ciprofloxacinresistenz (70.3%), ansteigende Tetracyclinresistenz (bis 57.7%) und Penicillinresistenz (bis 25.6%, mit 16.3% PPNG). Eine Azithromycinresistenz war ebenfalls zunehmend bis 5.5% zu beobachten. Eine Resistenzentwicklung gegenüber Cefixim, Ceftriaxon und Spectinomycin konnte im Beobachtungszeitraum nicht nachgewiesen werden.

### c) Surveillance-Daten aus dem deutschen Gonokokken-Resistenz- Netzwerk GORENET

In Zusammenarbeit von Robert Koch-Institut und dem deutschen Konsiliarlabor für Gonokokken wurde seit 2014 das deutsche Gonokokken-Resistenz-Netzwerk (GORENET) als kontinuierliches, landesweites Resistenz-Surveillanceprogramm für Deutschland etabliert.

Hierbei werden jährlich 300-1000 Isolate mittels Epsilomertest (Etest) standardisiert auf ihr Resistenzverhalten getestet. Die Isolatsammlung stammt aus definierten Kooperationslaboren in ganz Deutschland. Die Beurteilung der Empfindlichkeit erfolgte basierend auf den Grenzwerten des European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST 4.0). Daten für den Zeitraum 2014 bis 2016 zeigen eine hohe Ciprofloxacinresistenz mit abfallendem Trend (von 71,7% auf 53,4%)<sup>91,123,124</sup>.

Die Penicillinresistenz lag bei bis zu 29% und es existiert eine große Anzahl intermediär resistenter Isolate, so dass bis zu 80% aller *N. gonorrhoeae* Isolate nicht voll sensibel gegenüber Penicillin waren. Die Rate an Penicillinase produzierenden, high-level resistenten Gonokokken blieb über die Beobachtungsjahre bei 15 - 20% stabil.

Für Azithromycin zeigte sich 2014 und 2015 erstmals ein hoher Anteil resistenter Isolate (bis 11,4 %) mit einer hohen Rate an intermediär empfindlichen Isolaten (30%)<sup>91</sup>. 2016 ging die Zahl resistenter Isolate auf 1,5% zurück, vergleichbar mit anderen europäischen Surveillancedaten<sup>61,124</sup>.

Im Rahmen der GORENET Surveillance wurde im Dezember 2015 der erste Fall einer urogenitalen Gonorrhoe mit einem high-level Azithromycin-resistenten *Neisseria gonorrhoeae* Stamm (MHK >256 mg/L) in Deutschland nachgewiesen<sup>69</sup>.

Für das Cephalosporin der Gruppe 3 Cefixim zeigt sich seit 2014, vergleichbar mit anderen internationalen Surveillancedaten, eine niedrige Resistenzrate von 1,9% (2014, von n<sub>ges</sub>=261) 1,4% (2015, von n<sub>ges</sub>=276) und 2,1% (2016, von n<sub>ges</sub>=531). Niedrige MHK-Werte waren prädominant<sup>124,56</sup>.

Für Ceftriaxon gab es in Deutschland 2014 und 2016 keine resistenten Isolate in der GORENET-Surveillance<sup>124,56</sup>.

2015 wurde im Konsiliarlabor für Gonokokken erstmals ein Ceftriaxon-resistentes Isolat nachgewiesen, welches jedoch nicht aus einem GORENET-Kooperationslabor stammte. Es handelte sich hierbei um einen aus den Philippinen importierten Stamm mit Multiresistenz gegen Ceftriaxon, Cefixim, Azithromycin, Penicillin und Ciprofloxacin<sup>69,124</sup>.



## Leitsätze für die Resistenzsituation bei *N. gonorrhoeae*

1. Die zunehmende Resistenzentwicklung bei *Neisseria gonorrhoeae* ist ein globales Problem für die Behandlung und Kontrolle der Gonorrhoe. Gegen alle Antibiotika, die in der Vergangenheit zur Behandlung der Gonorrhoe eingesetzt wurden, konnten Resistenzen nachgewiesen werden. Gonokokken besitzen als genetisch hochvolatile Organismen die Fähigkeit, high-level Resistenzen und Multiresistenzen zu entwickeln (multidrug-resistant *Neisseria gonorrhoeae*, MDR-NG).
2. Für Ceftriaxon, das derzeit als letztes empirisches first-line Therapeutikum empfohlen werden kann, ist die Resistenzsituation global und 2014-2016 in Deutschland auf niedrigem Niveau (<0,5%) stabil. Resistenzen gegen Ceftriaxon und Einzelfälle mit high-level Resistenz sind jedoch bekannt.
3. Azithromycin wird derzeit als Kombinationstherapeutikum bei der Gonorrhoe in der first line-Therapie eingesetzt. Gegen Azithromycin ist eine Resistenzentwicklung bekannt, in sehr seltenen Fällen als chromosomal vermittelte high-level Resistenz. 2014/15 fand sich in Deutschland ein Anstieg auf 11,9 % resistenter Stämme mit einer hohen Rate an nur intermediär empfindlichen Isolaten. Der Trend war 2016 rückläufig (1,5%), so dass sich derzeit kein einheitliches Bild ergibt und eine Verlaufsbeobachtung im Rahmen des GORENET erfolgen muss.
4. Neben der Bestätigung der Diagnose Gonorrhoe sollte, wenn immer möglich, eine Empfindlichkeitstestung durchgeführt werden.
5. Das Herkunftsland für die Ansteckung mit *Neisseria gonorrhoeae* und nachfolgende Antibiotika-Behandlungen sollten gezielt anamnestisch erfragt und in der Therapie berücksichtigt werden.

## 5. Screening

Entsprechend der Mutterschaftsrichtlinie wird seit Mai 1995 routinemäßig bei allen Schwangeren ein *Chlamydia trachomatis* Screening angeboten<sup>125</sup>. Seit 2008 gilt dies nach dem Gemeinsamen Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen (GBA) auch für sexuell aktive Frauen bis zum abgeschlossenen 25. Lebensjahr und bei Frauen vor einem geplanten Schwangerschaftsabbruch. Für *N. gonorrhoeae* gibt es in Deutschland keine empfohlenen Screening-Maßnahmen.

Das *C. trachomatis* Screening soll durch die Analyse von Urinproben mittels Nukleinsäure-Amplifikationstests (NAAT) durchgeführt werden. Vielfach erfolgt die Untersuchung mit sog. Duplextests, die gleichzeitig *C. trachomatis* und *N. gonorrhoeae* erfassen, so dass sich in diesem Fall auch das Testresultat für *N. gonorrhoeae* ohne zusätzlichen Aufwand mitteilen ließe. Wegen der hohen Public Health-Bedeutung von *N. gonorrhoeae*-Infektionen sollte eine solche gleichzeitige Befundung standardmäßig erfolgen.

Neben *C. trachomatis* und *N. gonorrhoeae* sollte auch *Mycoplasma genitalium* in der Screening-Untersuchung berücksichtigt werden. *M. genitalium* Infektionen können u.a. eine

Urethritis und Zervizitis verursachen, werden zunehmend auch für Fälle von Pelvic inflammatory disease (PID) sowie Schwangerschaftskomplikationen verantwortlich gemacht und finden sich bei bis zu 35% der NGNCU (nicht gonorrhoeische, nicht chlamydiale Urethritis) bei Männern <sup>126</sup>. Die Persistenz der Erreger nach unzureichender Therapie ist mit einer fortbestehenden oder rekurrenden Urethritis assoziiert <sup>127</sup>. Von großer Bedeutung ist die begrenzte Wirksamkeit der für *C. trachomatis* und *N. gonorrhoeae* angewendeten Therapieregime einschließlich Azithromycin (1-2 g einmalig), das mit dem Auftreten Azithromycin-resistenter Stämme assoziiert ist <sup>126</sup>. Die Reduktion von *M. genitalium* Infektionen und damit verbundenen Erkrankungen und Komplikationen sowie die Vermeidung der Entwicklung resistenter Stämme durch eine suffiziente antibiotische Therapie erfordert die Identifizierung der Erreger sowohl im Screening asymptomatischer Personen als auch in der differentialdiagnostischen Abklärung symptomatischer Patienten. Nachgewiesen wird *M. genitalium* am besten mit NAATs, die den kulturellen Untersuchungen deutlich überlegen sind <sup>126,128</sup>. Die NAAT Analyse kann mit Einzeltest für *M. genitalium* durchgeführt werden oder in Form einer Multiplex Analyse, mit der gleichzeitig weitere STI Erreger (*C. trachomatis*, *N. gonorrhoeae*, *T. vaginalis*, Ureaplasmen u.a.) identifiziert werden können <sup>128</sup>.

Für Personen mit häufig wechselnden SexualpartnerInnen, insbesondere für Männer mit sexuellen Kontakten zu Männern (MSM), wurde bereits seitens verschiedener Organisationen (RKI, DSTIG, DAIG, DAGNÄ, DGHM) ein Screening auf STI einschließlich *N. gonorrhoeae* empfohlen, das allen in ärztlicher Behandlung befindlichen Personen angeboten werden sollte <sup>129</sup>. Dies gilt insbesondere auch für drogenkonsumierende SexarbeiterInnen jeden Alters.

### **Für alle Menschen mit erhöhtem Risiko für sexuell übertragbare Infektionen stehen entsprechende Empfehlungen der Deutschen STI-Gesellschaft zur Verfügung**

(Beratungsleitlinie bei AWMF eingereicht)

Dabei sollte das Screening alle möglichen Infektionsorte berücksichtigen und neben genitourethralen und zervikalen Abstrichen auch pharyngeale und rektale Probeentnahmen einschließen.

Bei Vorliegen einer Gonorrhoe sollte prinzipiell eine umfassende Diagnostik hinsichtlich weiterer STI (Syphilis, HIV-Infektion, Hepatitis) durchgeführt werden. Insbesondere sollte eine häufig gleichzeitig vorliegende *C. trachomatis*-Infektion auch dann ausgeschlossen werden, wenn eine duale Therapie der Gonorrhoe durch den Einsatz von Azithromycin eine *C. trachomatis*-Infektion mitbehandelt.

Nach britischen Daten betrug die Koinfektionsrate mit *C. trachomatis* im Jahr 2015 insgesamt 20% aller in den GUM-Kliniken erfassten Gonorrhoe-Diagnosen <sup>72</sup>. In einer amerikanischen Studie fand sich bei einer Highschool-Population in 11% der Fälle mit Gonorrhoe auch eine *C. trachomatis*-Infektion <sup>130</sup>. Am Universitätsklinikum Dresden betrugen die Koinfektionsraten mit *C. trachomatis* bei 146 Fällen von Gonorrhoe bei Frauen 35% und bei Männern 16% <sup>121</sup>. Untersuchungen bei MSM zeigen bei Patienten mit anorektaler, urethraler und pharyngealer *N. gonorrhoeae*-Infektion eine Ko-Infektion mit *C. trachomatis* in bis zu 23%, 15% bzw. 5% <sup>114,131</sup>.



## 6. Indikation zur Untersuchung auf *N. gonorrhoeae*

### **Klinisch**

- Urethraler Ausfluss bei Männern
- Pathologischer vaginaler Ausfluss bei Frauen mit Risiko für STI (<30J, neue Partner)
- Azyklische Blutungen, Blutungen bei und nach Geschlechtsverkehr (Kontaktblutungen)
- Zervizitis (ggf. mukopurulent)
- Akute Epididymo-Orchitis bei Männern < 40 Jahren
- analer Ausfluss / Proktitis bei Männern und Frauen
- (V.a.) Pelvic inflammatory disease (PID)
- V.a. Disseminierte Gonokokken -Infektion (DGI) (Vorliegen der Trias und/oder Fieberschübe, wechselnde Gelenksbeschwerden, polymorphe vaskulitische und pustulöse Hautveränderungen)
- Eitrige Konjunktivitis beim Neugeborenen

### **Weitere Indikationen**

- SexualpartnerIn mit Gonorrhoe
- Diagnostizierte andere STI (*C. trachomatis*, Syphilis, HIV, Hepatitis) oder PID
- Bestandteil der STI-Diagnostik bei Personen mit häufig wechselnden SexualpartnerInnen oder neuen PartnerInnen mit erhöhtem Risiko für STI
- Vergewaltigung, sexueller Missbrauch/Verdacht auf sexuellen Missbrauch

## 7. Diagnostik

Die Diagnostik der Gonorrhoe beruht auf dem Nachweis der Bakterien in Sekreten des Genitaltrakts, des Rektums, des Pharynx, der Konjunktiven oder in Urinproben (Erststrahlurin). Im Gegensatz zu urethralen Infektionen bei Männern verlaufen rektale und pharyngeale Infektionen sowie zervikale Infektionen bei Frauen überwiegend asymptomatisch und würden bei einer Symptom-basierten Untersuchung übersehen werden. Dies gilt insbesondere für die pharyngeale Gonorrhoe<sup>132</sup>. Die Prävalenz der pharyngealen Gonorrhoe ist bei MSM höher als die der rektalen und urethralen Gonorrhoe, so dass bei Testung ausschließlich urogenitaler Proben 75% bzw. 64% der Infektionen nicht erkannt werden<sup>114,131</sup>. Auch Daten aus den USA zeigen bei MSM Gonorrhoe-Infektionen an mehreren Lokalisationen<sup>133</sup>. Die Übertragung der Erreger an unterschiedliche Lokalisationen konnte dabei innerhalb einer Partnerschaft bei MSM nachverfolgt werden<sup>134</sup>. Die labordiagnostische Abklärung einer Gonokokken Infektion sollten daher nicht nur Symptom-basiert erfolgen, sondern risikoadaptiert die Untersuchung von urogenitalen, anorektalen

und pharyngealen Proben beinhalten. Dies gilt insbesondere bei Verdacht auf Rezidiv und /oder Therapieversagen.

Wird bei Frauen unter dem Verdacht auf PID eine Pelviskopie durchgeführt, sollten neben zervikalen auch intraabdominale Abstriche von den Fimbrientrichtern der Tuben und aus dem Douglas'schen Raum vorgenommen werden<sup>135</sup>. Es ist bekannt, dass dabei abweichende Ergebnisse auftreten können<sup>21</sup>.

Geeignete Methoden zum Nachweis der Infektion sind die mikroskopische Untersuchung gefärbter Ausstriche (mit Einschränkungen), die kulturelle Anzucht der Erreger und der Nachweis von Nukleinsäuren durch Amplifikationstests. Andere Verfahren, wie Sondentests (Nukleinsäurehybridisierungstests), Antigentests (Enzym-Immunoassays oder immunchromatographische Schnelltests) sowie serologische Tests zum Nachweis von Antikörpern müssen aufgrund der niedrigen Sensitivität und /oder Spezifität als ungeeignet bezeichnet werden.

*N. gonorrhoeae* ist sehr empfindlich gegen Austrocknung und Temperaturschwankungen. Die begrenzte Vitalität ist vor allem für die kulturelle Anzucht von Bedeutung.

Abstrichproben für die Kultur sollten in feuchten, nährstoffreichen Medien transportiert werden, z.B. in (modifiziertem) Kochblutagar oder Holzkohle-haltigen Medien, ggf. unter erhöhter CO<sub>2</sub>-Spannung. Mit neueren, Nylon-Flockfaser-Abstrichtupfern kann die Lebensfähigkeit von *N. gonorrhoeae* über längere Zeit erhalten und der Transport unter einfacheren Bedingungen ohne signifikante Einbußen der Nachweisrate<sup>136,137</sup> durchgeführt werden.

Für PCR Analysen sind dagegen keine vitalen Erreger erforderlich. Untersuchungsmaterialien sollten dennoch möglichst schnell zur Analyse ins Labor gelangen. Für NAAT Analysen werden üblicherweise die vom Hersteller angegeben Transportmedien eingesetzt. Die für die Kultur verwendeten Nylon-Flockfaser-Abstrichtupfer sind ebenfalls für NAATs geeignet. Bei der Verwendung von Urinproben für NAATs ist zu bedenken, dass sich die Konzentration der Erreger mit zunehmender Urinmenge stark verringert<sup>138</sup>. Es ist daher essentiell, nur die erste Portion beim Wasserlassen zu verwenden (ca. 10 ml). Dieser sog. Erststrahlurin ist bzgl. des Volumens aber nicht genau definiert. Die Untersuchung von Morgenurin ist nicht erforderlich. Der für ein zuverlässiges NAAT-Ergebnis erforderliche Zeitabstand zur vorangegangenen Miktion ist für *N. gonorrhoeae* bislang nicht in Studien untersucht worden. Empfohlen werden gegenwärtig mindestens 2 Stunden.

## **7.1 Untersuchungsmethoden im Detail**

### **7.1.1 Mikroskopischer Nachweis**

Ein Ausstrichpräparat, nach Gram gefärbt, zeigt eine Sensitivität von  $\geq 95\%$  bei Männern mit urethralem Fluor, nicht jedoch bei asymptomatischen Männern<sup>11,139</sup>, Befall der Zervix oder des Rektums. Daher wird ein Ausstrich nur bei Männern mit urethralem Fluor empfohlen. Bei Fehlen umfassender diagnostischer Möglichkeiten oder zur raschen Diagnostik kann bei V. a. symptomatische urethrale Gonorrhoe beim Mann auch ein Methylenblau-Präparat sinnvoll sein. Bei Frauen ist die mikroskopische Diagnose einer Gonorrhoe obsolet<sup>21</sup>.

### 7.1.2 Kultur

Die Kultur ist für Abstrichmaterial aus Zervix, Urethra, Rektum, Pharynx und von den Konjunktiven sowie Tuben geeignet, nicht jedoch für Urin. Die Kultur erreicht aus Zervix- und Urethralabstrichen die höchste Sensitivität. Sie besitzt eine hohe Spezifität bei Verwendung von Selektivmedien und biochemischer, immunologischer oder massenspektrometrischer Identifizierung der angezüchteten Keime. Die Sensitivität ist für Proben aus dem Genitalbereich höher als für anorektale oder pharyngeale Abstrichproben. Sie kann durch verschiedene Faktoren beeinträchtigt werden, wie z.B. Abnahme- und Transport-Bedingungen sowie verwendetes Kulturmedium und vorangegangene antibiotische Behandlung. Nach wie vor sind nur mit der Kultur ausreichende Informationen zur Antibiotika-Resistenz zu gewinnen. Deshalb soll vor der Einleitung einer Antibiotikatherapie das Anlegen einer Kultur aus entnommenen Abstrichen zwecks Resistenztestung erfolgen.

### 7.1.3 Nukleinsäure-Amplifikationstests

Nukleinsäure-Amplifikationstests (NAATs) sind generell empfindlicher als die Kultur und können bei praktisch allen klinischen Untersuchungsmaterialien eingesetzt werden<sup>140-143</sup>. Moderne NAATs sind weitgehend automatisiert und haben daher einen einfachen Workflow mit unkomplizierter Probenhandhabung. Sie ermöglichen einen hohen Durchsatz und liefern Ergebnisse schneller als die kulturelle Untersuchung. Ein weiterer Vorteil ist die gleichzeitige Testung auf *N. gonorrhoeae* und *C. trachomatis* in vielen kommerziellen Assays<sup>144</sup>. Die Nachweisrate ist bei Männern mit urogenitalen Infektionen in urethralen Abstrichproben und Erststrahlurin (die ersten ca. 10 ml beim Wasserlassen) vergleichbar<sup>145</sup>, so dass für Männer Urinproben aufgrund der leichteren Gewinnung als Untersuchungsmaterial für NAATs empfohlen werden. Bei Frauen erwiesen sich vaginale und endozervikale Abstrichproben als gleich gut geeignet für NAATs<sup>146</sup>. Dagegen sind Urinproben von Frauen wegen der geringeren Sensitivität im Vergleich zu Abstrichproben des Genitaltrakts nicht optimal<sup>140,141,147</sup>. Sie lag in Studien je nach verwendetem Assay zwischen 56 und 91%<sup>140</sup>. Wie für urethrale *C. trachomatis* Infektionen beschrieben<sup>148</sup>, beruht die niedrigere Sensitivität vermutlich auch bei *N. gonorrhoeae*-Infektionen auf einer im Vergleich zu Abstrichproben niedrigeren Konzentration im Urin. Darüber hinaus ist die Sensitivität davon abhängig, ob das Prinzip Erststrahlurin gut erklärt und verstanden wurde. Schwierigkeiten bei der Gewinnung der ersten Milliliter Urin und die Tatsache, dass eine Erststrahlurinprobe als solche nicht verifizierbar ist, können die Sensitivität der Nachweismethode beeinträchtigen. Für Material aus Rektum und Pharynx<sup>149,150</sup> besitzen kommerzielle NAATs zwar keine Zulassung; sie werden aufgrund der im Vergleich zur Kultur höheren Empfindlichkeit aber auch für diese Materialien empfohlen. Bei Anwendung Nukleinsäure-basierter Verfahren zum Nachweis von *N. gonorrhoeae* ist zu berücksichtigen, dass die Genauigkeit durch die genetische Variabilität der Erreger und die Plastizität des Genoms der Neisserien beeinträchtigt werden kann. Der Verlust oder die Veränderung der Zielregion führt zu einer Reduktion der Sensitivität<sup>151,152</sup>, die Verminderung der Spezifität ist durch Kreuzreaktionen mit apathogenen Neisserien möglich<sup>153</sup>. Falsch-positive Ergebnisse können darüber hinaus durch den horizontalen Transfer von *N. gonorrhoeae*-Gensequenzen auf kommensale Neisserien auftreten<sup>154</sup>.

#### 7.1.4 Bestätigung positiver NAAT Ergebnisse

Positive NAAT-Ergebnisse in extragenitalen Proben, insbesondere Abstrichproben des Pharynx, in denen in der Regel diverse kommensale Neisserien-Spezies vorkommen, sollten daher mit einem anderen NAAT (andere Target-Sequenz) bestätigt werden. Bei NAAT-positiven urogenitalen Proben ist eine Bestätigung nicht unbedingt notwendig. In Populationen mit geringer Infektionshäufigkeit (z.B. Screening in nicht-Risikokollektiven) ist der prädiktive Wert positiver Ergebnisse allerdings niedrig, so dass ggf. auch hier eine Bestätigung positiver Ergebnisse erfolgen sollte<sup>155,156</sup>. Diese Vorgehensweise ist unter Routinebedingungen unpraktisch, da sie eine zweite Laboranalyse erfordert. Bei Verwendung sog. dual target assays, in denen ein positives Ergebnis auf der Amplifikation von zwei unterschiedlichen *N. gonorrhoeae*-Zielregionen basiert<sup>157,158</sup>, würde sich die Durchführung eines zweiten Tests erübrigen.

#### 7.1.5 Schnelltests, Point-of-care Tests

Schnelltests, die auf dem Nachweis von *N. gonorrhoeae*-Antigenen beruhen, sind aufgrund mangelnder Sensitivität und Spezifität für die Diagnostik nicht geeignet<sup>159,160</sup>, PCR-basierte Schnelltests haben dagegen eine deutlich höhere Genauigkeit. Ein kommerzieller PCR-basierter Point-of-Care Test zur Detektion von *C. trachomatis* und *N. gonorrhoeae* unterschied sich in der Untersuchung von Erststrahlurin, Vaginal- und Zervikalabstrichen hinsichtlich der diagnostischen Eigenschaften nicht von Standard-NAATs<sup>161</sup>. In einer Studie mit selbst entnommenen rektalen Abstrichen fand sich ebenso kein Unterschied beim Nachweis von Gonokokken mit dem PCR-basierten Schnelltest und einem konventionellen NAAT<sup>162</sup>. Dagegen erwies sich der PCR-Schnelltest in der Analyse von pharyngealen Proben als weniger sensitiv<sup>163</sup>.

Von allen Nachweisverfahren haben NAATs zwar die höchste diagnostische Sensitivität, die kommerziell derzeit verfügbaren NAATs für *N. gonorrhoeae* liefern aber keine Aussage zur Antibiotika-Resistenz. Wo immer möglich, soll daher versucht werden, gleichzeitig eine Kultur anzulegen. Im Fall einer primär NAAT-basierten Diagnostik ist die nachträgliche Anzucht der Erreger bei positiven NAAT aufgrund der begrenzten Vitalität der Gonokokken schwierig. Mit neueren Abstrichsystemen (Nylon-Flockfaser-Abstrichtupfer) ist allerdings eine verzögerte kulturelle Analyse möglich. So konnte nach einem Tag Lagerung bei 4°C in 69% der NAAT-positiven Proben *N. gonorrhoeae* angezüchtet werden, im Vergleich zu 82% bei direkter Kultur<sup>137</sup>.

### 7.2 Materialentnahme

Der Ort der Materialentnahme richtet sich nicht nur nach den Symptomen, sondern sollte insbesondere die Sexualanamnese berücksichtigen. Frauen sowie Männer mit sexuellen Kontakten zu Männern (MSM) zeigen häufig einen multilokulären, oft asymptomatischen Befall<sup>114,150,164</sup>. Da ein großer Teil der Infektionen durch die Untersuchung ausschließlich urogenitaler Proben nicht detektiert wird, sollte die Laboruntersuchung risikoadaptiert erfolgen und die Analyse von Proben aus dem Genitalbereich, Rektum und Pharynx beinhalten (anorektale und oropharyngeale Gonokokken Infektionen sind dabei keineswegs auf Risikopopulationen wie MSM und SexarbeiterInnen begrenzt).

Die mikroskopische und kulturelle Untersuchung erfordert eine Abstrichentnahme. Für Nukleinsäureamplifikationsverfahren (NAATs) ist bei Männern auch Erststrahl-Urin geeignet. Bei Frauen zeigen (auch selbst entnommene) vaginale oder im Rahmen einer SpekulumEinstellung gewonnene, endozervikale Abstriche eine vergleichbare Sensitivität der NAATs<sup>165,166</sup>. Ein Vaginalabstrich eignet sich jedoch nicht für die Kultur. Hier sind Zervix- und Urethra-Abstriche, entnommen unter Sicht auf dem gynäkologischen Untersuchungstuhl, erforderlich. Falls eine gynäkologische Untersuchung nicht durchgeführt werden kann, stellt ein (selbst entnommener) Vaginal-Abstrich für NAATs eine Alternative dar. Bei positivem Ergebnis soll der Zervix-Abstrich für die Kultur nachgeholt werden.

### **7.3 Diagnostische Vorgehensweise bei sexuellem Missbrauch bzw. Verdacht auf sexuellen Missbrauch**

Die Untersuchung der Opfer von sexuellem Missbrauch auf sexuell übertragbare Erreger verfolgt im Wesentlichen zwei Ziele: den Nachweis einer Infektion als Therapieindikation und die Sicherung von Beweismitteln für die Forensik. Über die Durchführung labordiagnostischer Untersuchungen für STI Erreger muss in jedem einzelnen Fall entschieden werden. Dabei ist zwischen nützlichen, dem Opfer zugutekommenden Ergebnissen und der Belastung durch die Probenentnahme und der damit verbundenen potentiellen Verschlechterung der Notsituation abzuwägen. Zu berücksichtigen sind Faktoren wie die Art des Übergriffs, psychologische Situation und Alter des Opfers. Indikationen für eine STI Diagnostik sind u.a. Penetration oder Verletzungen, die auf eine Penetration hinweisen, Symptome einer STI, Missbrauch durch Fremde sowie Täter mit bekannter STI oder erhöhtem STI-Risiko (IVDU, MSM, Personen mit häufig wechselnden SexualpartnerInnen). Da oftmals jedoch keine auffälligen Befunde bei der körperlichen Untersuchung festgestellt werden und viele STI keine Symptome verursachen, ist bei symptom-freien Opfern eine mikrobiologische Diagnostik keinesfalls überflüssig.

Die Laboruntersuchungen beinhalten serologische Untersuchungen auf HIV, HBV, HCV und *Treponema pallidum* in einer Blutprobe sowie NAATs für *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma genitalium*, *N. gonorrhoeae* und *Trichomonas vaginalis*, die in Abhängigkeit von der Art des Übergriffs in Abstrichproben (vaginal, anal, pharyngeal) und Erststrahlurin durchgeführt werden. Einzelheiten dazu sind in der Leitlinie STI-Beratung, Diagnostik und Therapie beschrieben. Im Folgenden wird auf die *N. gonorrhoeae*-spezifischen Aspekte der Diagnostik nach sexuellen Übergriffen eingegangen.

Nach Ausschluss einer vertikalen Transmission, die sich aber überwiegend als Konjunktivitis manifestiert, gilt eine *N. gonorrhoeae*-Infektion in der Regel als sexuell übertragen. Bei Kindern vor der Pubertät ist sie deshalb hochverdächtig auf Missbrauch<sup>167</sup>.

Bei sexuell erfahrenen Erwachsenen oder Jugendlichen ist der Nachweis von *N. gonorrhoeae* im Rahmen der Abklärung eines sexuellen Missbrauchs nur beweiskräftig, wenn gezeigt werden kann, dass die Infektion nicht vor dem mutmaßlichen Delikt akquiriert wurde. Als Bestandteil der Beweiskette sollte die Materialentnahme für die STI-Diagnostik unter Verwendung offizieller Spurensicherungssets und Dokumentationsbögen erfolgen und die entnommenen Proben gerichtssicher aufbewahrt werden<sup>168,169</sup>. Im Fall eines positiven *N. gonorrhoeae*-Tests sollte ein Vergleich mit dem ggf. beim mutmasslichenTäter isolierten Stamm durchgeführt werden (in der Regel durch molekulare Typisierung). Bei negativem

Ergebnis der Erstuntersuchung ist eine Kontrolluntersuchung in 1-2 Wochen anzustreben (siehe auch AWMF Leitlinie: STI Beratung, Diagnostik und Therapie)<sup>170</sup>.

Um einerseits einen sensitiven Nachweis von *N. gonorrhoeae* beim Opfer zu gewährleisten und andererseits den weitreichenden legalen Konsequenzen gerecht zu werden, sind Tests mit höchster Sensitivität und Spezifität erforderlich<sup>144</sup>. Kulturelle Nachweisverfahren zeichnen sich durch ihre sehr hohe Spezifität aus, haben aber den Nachteil einer begrenzten Sensitivität. Die Mikroskopie ist für die Abklärung von Missbrauchsfällen nicht geeignet. NAATs haben eine deutlich höhere Sensitivität als die Kultur und die mikroskopische Analyse. Ein Problem ist die mögliche Kreuzreaktion mit apathogenen Neisserien, die vor allem in extragenitalen Abstrichproben vorkommen und die Spezifität der NAAT Analyse beeinträchtigen können<sup>171</sup>. Daher sind kommerzielle NAATs für diese Proben in der Regel nicht zugelassen. Das schließt die Verwendung von -NAATs für medico-legale Untersuchungen aber nicht grundsätzlich aus, denn negative NAAT-Ergebnisse haben aufgrund der hohen Sensitivität zumindest einen hohen negativen Vorhersagewert<sup>171</sup>. Bei positiven Ergebnissen ist allerdings die Bestätigung mit einem zweiten Test erforderlich. Dazu kann die Kultur eingesetzt werden oder ein anderer NAAT, mit dem eine alternative Zielregion amplifiziert wird. Die Bestätigung ist, wenn möglich, mit einer zweiten Probe, anderenfalls mit der gleichen Probe durchzuführen.

## Leitsätze für die Diagnostik

1. Der Nachweis von *N. gonorrhoeae* ist durch Mikroskopie, Kultur und NAAT möglich. Andere Verfahren, wie Hybridisierungstests, Antigentests (inkl. Immun-chromatographischer Schnelltests) und serologische Tests zum Nachweis von Antikörpern sind aufgrund unzureichender Sensitivität und /oder Spezifität nicht geeignet.
2. Die mikroskopische Untersuchung gefärbter Ausstriche hat nur bei Männern mit symptomatischer urethraler Infektion eine ausreichend hohe diagnostische Sensitivität.
3. Die Kultur in Verbindung mit massenspektrometrischer, biochemischer oder immunologischer Erreger-Identifizierung hat eine sehr hohe Spezifität. Die Sensitivität ist bei Verwendung entsprechender Selektivmedien und optimaler Transportbedingungen ebenfalls hoch, wird aber durch Faktoren begrenzt, die die Vitalität der Erreger beeinflussen. Ausreichende Informationen zur Antibiotika-Empfindlichkeit können zurzeit nur durch die kulturelle Anzucht gewonnen werden.
4. NAATs haben unter allen Nachweisverfahren die höchste Sensitivität. Sie liefern Ergebnisse schneller als die Kultur, können in praktisch allen Untersuchungsmaterialien durchgeführt werden und ermöglichen zum Teil die gleichzeitige Untersuchung auf *N. gonorrhoeae* und *C. trachomatis*. Sie erlauben derzeit aber keine Aussagen zur Antibiotika-Empfindlichkeit.

5. Für die Kultur sind Abstrichproben erforderlich (Urethra, Zervix, Analregion, Konjunktiven, Pharynx), wobei die Anzucht aus anorektalen und pharyngealen Abstrichen seltener gelingt.
6. Für die NAAT-Diagnostik urogenitaler Infektionen sind bei Männern Urethralabstriche und Erststrahlurin, bei Frauen Vaginal- oder Zervikalabstriche am besten geeignet.
7. Mit Ausnahme von Zervixabstrichen können alle Abstriche auch von den PatientInnen selbst entnommen werden.
8. Der Nachweis von *N. gonorrhoeae* an extragenitalen Lokalisationen ist mit NAATs am sensitivsten. Kommerzielle Tests besitzen für die Untersuchung extragenitaler Proben in der Regel zwar keine Zulassung. Sie können aber, wie in-house PCRs, nach entsprechender Labor-Evaluierung dafür eingesetzt werden.
9. Kreuzreaktionen mit apathogenen Neisserien können die Spezifität von NAATs beeinträchtigen. Positive NAAT Ergebnisse in Abstrichen aus extragenitalen Regionen, in denen apathogene Neisserien häufig sind (Pharynx, Rektum), sollen daher mit einem zweiten Test bestätigt werden (NAAT mit anderer Zielregion).
10. Eine Bestätigung positiver NAAT Ergebnisse ist immer erforderlich, wenn die Daten für forensische Zwecke in Fällen von sexuellem Missbrauch oder Verdacht auf sexuellen Missbrauch verwendet werden.

## 8. Therapieindikation und Therapie

### 8.1. Vorbemerkungen

Die ideale, kalkulierte first-line Therapie zur Behandlung der Gonorrhoe sollte sicher, gut verträglich und bezahlbar sein sowie in ausreichender Menge und Qualität zur Verfügung stehen. Nach WHO Kriterien sollte damit mindestens eine 95% Heilungsrate erzielt werden<sup>172</sup>.

Vor Einleitung der Therapie sollten Abstriche für Erregeridentifikation und Kultur mit Empfindlichkeitsbestimmung entnommen werden. Das Ergebnis der Empfindlichkeitstestung wird nicht abgewartet. Das Testergebnis hat vor allem Bedeutung für die Bewertung von Therapieoptionen im Fall eines initialen Therapieversagens und dient der Überwachung der Resistenzentwicklung.

Akute Beschwerden und das klinische Bild sind bei genitourethralen Infektionen und bei der PID häufig Anlass für eine primär kalkulierte Therapie. Dies gilt umso mehr, wenn PatientInnen nicht vorbekannt sind und eine Wiedervorstellung zur Therapiekontrolle (PatientInnenadhärenz) fraglich erscheint.

Vor allem bei der PID müssen neben der, in Deutschland vergleichsweise seltenen, Gonorrhoe auch Erreger anderer STI wie *C. trachomatis*, *M. genitalium* sowie die mit der bakteriellen Vaginose assoziierten Erreger in Betracht gezogen werden.

Die Auswahl von Ceftriaxon und Azithromycin als duale first-line Therapie erfolgte ursprünglich aufgrund von Surveillance-Daten, erwarteter Resistenzentwicklung gegen



Cephalosporine der Gruppe 3, Fallberichten über Therapieversagen sowie pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Simulationen, auch wenn große randomisierte klinische Studien dazu fehlen<sup>173</sup>.

Die duale Therapie der Gonorrhoe (Ceftriaxon 1-2g i.v. oder i.m. plus Azithromycin 1,5 g p.o., jeweils als Einmaldosis) zeigt im Sinne des Syndrom-Managements auch eine gute therapeutische Wirksamkeit gegenüber *C. trachomatis*- und vielen *M. genitalium*-Infektionen. Da bei einer Monotherapie der Gonorrhoe mit Ceftriaxon eine möglicherweise zusätzlich bestehende Koinfektion unbehandelt bleiben würde, wenn eine Wiedervorstellung des Patienten zur Therapiekontrolle ungewiss ist, besteht ein wichtiges Argument für die duale Therapie des nicht-adhärenenten Patienten in der täglichen Praxis.

In der vorliegenden aktualisierten Leitlinie wurde die duale Therapie für diese Fälle beibehalten. Beobachtet werden muss allerdings die Zunahme von Resistenzen gegen Azithromycin.

Bei adhärenenten PatientInnen, z.B. im Rahmen der Schwangerschaftsbetreuung, in Spezialambulanzen oder hausärztlicher Konsultationen, kann eine Monotherapie mit Ceftriaxon 1-2 g i.m. oder i.v. einmalig durchgeführt werden, um eine ggf. unnötige Verwendung von Azithromycin zu vermeiden.

Dies gilt auch für PatientInnen mit nachgewiesener isolierter *N. gonorrhoeae*- Infektion und zu erwartender Verlässlichkeit hinsichtlich einer Wiedervorstellung zur Therapiekontrolle (Adhärenz). Auch hier kann eine Monotherapie mit Ceftriaxon 1-2 g i.m. oder i.v. einmalig erfolgen, um eine ggf. unnötige Verwendung von Azithromycin zu vermeiden.

In diesen Fällen muss eine Wiedervorstellung gewährleistet sein, damit eine Therapie-Erfolgskontrolle erfolgen und ggf. eine Koinfektion mit *C. trachomatis* oder *M. genitalium* nachfolgend behandelt werden kann.

Sofern vor der Therapie das Ergebnis der Kultur und Empfindlichkeitstestung vorliegt, kann auch auf die Gabe von Cephalosporinen der Gruppe 3 und Azithromycin verzichtet werden, um weiteren Resistenzentwicklungen vorzubeugen. Entsprechend der Empfindlichkeitstestung könnte dann auf Chinolone (z.B. Ciprofloxacin 500 mg p.o. einmalig oder Ofloxacin 400 mg p.o. einmalig) oder Doxycyclin zurückgegriffen werden. Eine Therapie-Erfolgskontrolle ist in solchen Fällen unbedingt zu gewährleisten.

Es ist den Autoren dieser Leitlinie bewusst, dass die Evidenz der besseren Wirksamkeit einer höheren Dosis von Ceftriaxon (1-2 g) sich bisher nur auf einzelne Kasuistiken bzw. eine kleinere japanische Studie an Patienten mit pharyngealer Gonorrhoe stützt<sup>174</sup>. Ihrer Ansicht nach kann aber in Anbetracht fehlender Alternativen zur ungezielten Therapie der Gonorrhoe die Entwicklung einer durch prospektive Studien gesicherten Evidenz hier nicht abgewartet werden.

Resistenzen und Therapieversagen gegen Ceftriaxon wurden bisher vor allem bei pharyngealer Gonorrhoe nachgewiesen. Da diese häufig unerkannt bleibt und komplizierter zu behandeln ist, sind höhere Dosen zu bevorzugen. Dies zeigt auch der erste Fall eines Therapieversagens unter dualer Therapie aus Großbritannien 2016, der mit einer erhöhten Dosis von Ceftriaxon 1 g plus Azithromycin 1,5 g zur Abheilung gebracht werden konnte<sup>101</sup>. In Japan, einer Region mit sehr hohem Resistenzniveau, wird eine Ceftriaxon-Dosis von 1g zur Therapie der unkomplizierten Gonorrhoe empfohlen<sup>175,176</sup>. Deshalb wurde in dieser Leitlinie für die kalkulierte Therapie der unkomplizierten Gonorrhoe die Möglichkeit einer



höheren Dosis von Ceftriaxon (bis zu 2 g i.m. oder i.v. einmalig) eröffnet, vor allem bei Gonokokken-Infektionen des Pharynx.

Eine PartnerInnen-Mitbehandlung der Gonorrhoe soll in jedem Fall angestrebt werden. Da die Partner-Notifikation primär von den Index-PatientInnen ausgehen muss und davon der Erfolg aller weiteren Maßnahmen abhängt, sollte der Aufforderung dazu besondere Bedeutung beigemessen werden. Das empfohlene Vorgehen ist behutsam, empathisch, ggf. vermittelnd, aber auch die Notwendigkeit betonend. Dabei sollten gemeinsam Strategien entwickelt werden, wie die SexualpartnerInnen erfolgreich einer Diagnostik und Therapie zugeführt werden können. Da die kalkulierte Therapie primär parenteral erfolgen muss, bietet sich bei der Vorstellung ohnehin die Möglichkeit einer Beratung und Diagnostik. Eine Therapie wird ggf. auch dann empfohlen, wenn eine vorhergehende Diagnostik nicht möglich ist. Grundlage können klinische Symptomatik, anamnestische Hinweise auf ein Expositionsrisiko, oder eine anonyme Benachrichtigung sein. Unerlässlich ist der Hinweis, dass ohne Mitbehandlung der PartnerInnen durch diese eine Reinfektion häufig ist. Die empfohlene Karenz nach Therapie beträgt 7 Tage.

## **8.2 Indikationen zur Therapie**

Mod. nach <sup>177</sup>

- Nachweis von *N. gonorrhoeae* durch Kultur und/oder NAAT
- mikroskopischer Nachweis intrazellulärer Diplokokken (Gram-oder Methylenblau-Präparat) bei Männern mit urethralem Ausfluss, wenn andere diagnostische Möglichkeiten nicht zur Verfügung stehen (nach vorheriger Entnahme von Material für Kultur und/oder NAAT)
- eitriger urethraler Fluor (Männer und Frauen) bzw. Zervizitis bei entsprechender Sexualanamnese (auch ohne sofortigen Erregernachweis, ebenfalls nach vorheriger Entnahme von Material für Kultur und/oder NAAT)
- PID (im akuten Fall auch ohne Erregernachweis, jedoch erst nach Entnahme von Untersuchungsmaterial aus der Zervix und ggf. von intraabdominal)
- Eitrige Ophthalmoblenorrhoe des Erwachsenen (nach Abstrich)
- Eitrige Ophthalmoblenorrhoe des Neugeborenen und eine unbehandelte Gonokokken Infektion der Mutter bei Geburt

## **8.3 Kalkulierte Therapie der unkomplizierten Gonorrhoe der Harnröhre, der Zervix, des Rektums und des Pharynx**

Vor der Durchführung einer kalkulierten Therapie soll Material zum Nachweis einer Infektion mit *N. gonorrhoeae* und zum Ausschluss einer Co-Infektion mit *C. trachomatis* oder *M. genitalium* aus den Lokalisationen genital, oral, pharyngeal entnommen werden. Eine Materialentnahme sollte auch für die Empfindlichkeitstestung von *N. gonorrhoeae* bereitgestellt werden.

**Bei fehlendem Erregernachweis und nicht gegebener PatientInnenadhärenz**

Ceftriaxon 1-2 g i.v. oder i.m. als Einmaldosis

plus

Azithromycin 1,5 g p.o. als Einmaldosis

*oder: Wenn eine i.m.-Verabreichung kontraindiziert und eine i.v.-Verabreichung nicht möglich ist:*

Cefixim 800 mg p.o. als Einmaldosis oder 2x400 mg p.o. im Abstand von 8-12 Stunden

plus

Azithromycin 1,5 g p.o. als Einmaldosis

Diese Alternative mit Cefixim ist für den Pharynx nicht ausreichend! Cefixim wird daher bei pharyngealer Gonorrhoe nicht empfohlen. Hier muss vordringlich parenteral behandelt werden. Alternative Therapie-Regime nur nach Testung der Empfindlichkeit.

*Zur i.m.-Verabreichung von Ceftriaxon vgl. Anhang!*

**Bei fehlendem Erreger-Nachweis und gegebener PatientInnen-Adhärenz**

Ceftriaxon 1-2 g i.m. oder i.v. als Einmaldosis

*oder: Wenn eine i.m.-Verabreichung kontraindiziert und eine i.v.-Verabreichung nicht möglich ist:*

Cefixim 800 mg p.o. als Einmaldosis oder 2x 400 mg p.o. im Abstand von 8-12 Stunden

Diese Alternative ist für den Pharynx nicht ausreichend! Cefixim wird daher bei pharyngealer Gonorrhoe nicht empfohlen. Hier soll vordringlich parenteral behandelt werden. Alternative Therapie-Regime nur nach Testung der Empfindlichkeit.

*Zur i.m.-Verabreichung von Ceftriaxon vgl. Anhang!*

**Bei isoliertem Erreger-Nachweis und gegebener PatientInnen-Adhärenz**

**Es sollte für Kultur mit Empfindlichkeitstest Material bereitgestellt werden.**

Ceftriaxon 1-2 g i.m. oder i.v. als Einmaldosis

*oder: Wenn eine i.m.-Verabreichung kontraindiziert und eine i.v.-Verabreichung nicht möglich ist:*

Cefixim 800 mg p.o. als Einmaldosis oder 2x 400 mg p.o. im Abstand von 8-12 Stunden

Diese Alternative ist für den Pharynx nicht ausreichend! Cefixim wird daher bei pharyngealer Gonorrhoe nicht empfohlen. Hier soll vordringlich parenteral behandelt werden. Alternative Therapie-Regime nur nach Testung der Empfindlichkeit.

*Zur i.m.-Verabreichung von Ceftriaxon vgl. Anhang!*

**Kommentar:**

- Ceftriaxon 1-2 g wird idealerweise als Kurzinfusion verabreicht. Bei i.v. Drogenkonsumierenden finden sich oft keine geeigneten Venen, sodass eine intramuskuläre Gabe erfolgen muss. Da dies sehr schmerzhaft ist, muss Lidocain zugesetzt werden. Auch bei Schwangeren ist dies möglich und notwendig (s.u. und vgl. [embryotox.de](http://embryotox.de)).
- Mit Ceftriaxon existieren umfangreiche klinische Erfahrungen bezüglich der Therapie der Gonorrhoe. Heilungsraten von 99,2% bei urogenitaler anorektaler Gonorrhoe sowie 98,9% bei pharyngealer Gonorrhoe wurden beschrieben<sup>178,179</sup>. Aufgrund der Berichte über zunehmende Resistenzentwicklung wird in den Leitlinien der CDC 2010 und 2015<sup>37,180</sup> die Kombination Ceftriaxon 250 mg + Azithromycin 1 g empfohlen. Britische und Europäische Leitlinien empfehlen derzeit für die unkomplizierte Gonorrhoe einschließlich des Pharynx eine Ceftriaxon-Dosierung von 500 mg, kombiniert mit Azithromycin 1 g bzw. 2 g oral<sup>40,177</sup>. In Japan wurde 2011 ein neuer Gonokokken-Stamm mit hochgradiger Ceftriaxon-Resistenz isoliert und charakterisiert<sup>92,93</sup>. Kurz darauf wurde in Schweden ein Fall einer pharyngealen Gonorrhoe asiatischen Ursprungs mit erhöhter minimaler Hemmkonzentration gegen Ceftriaxon beschrieben, der erst auf eine Dosis von Ceftriaxon 1 g ansprach<sup>94</sup>. Daher wurde in der vorliegenden Leitlinie eine Dosiserhöhung von Ceftriaxon auf 1-2 g i.v. oder i.m. für die kalkulierte Therapie der unkomplizierten Gonorrhoe einschließlich des Pharynx empfohlen.

Weiterhin zeigte sich 2016 im Fall eines Therapieversagens bei dualer Therapie (Ceftriaxon 500 mg und Azithromycin 1 g) in Großbritannien<sup>101</sup>, dass hier durch höhere Dosen (Ceftriaxon 1 g und Azithromycin 2 g) erfolgreich behandelt werden konnte.

- Pharyngeale Gonokokken-Infektionen verlaufen meist asymptomatisch und werden daher häufig nicht erkannt. Sie sind schwerer zu behandeln als urogenitale oder anorektale Infektionen<sup>181</sup> und sprechen auf einmalig zu dosierende Therapieregime schlechter an als anogenitale Infektionen<sup>178,182</sup>. Höhere Dosen von Ceftriaxon sind zu bevorzugen. Resistenzen gegen Ceftriaxon und Therapieversagen<sup>27,183-186</sup> wurden bisher vor allem bei pharyngealer Gonorrhoe nachgewiesen. Klinisches Therapieversagen bei pharyngealer Gonorrhoe unter Ceftriaxon wurde in der Dosierung von 250 mg i.m. beobachtet. Diese Patienten sprachen schließlich auf die einmalige Gabe von Ceftriaxon 1 g an<sup>94,183</sup>. In einer kleinen japanischen Studie konnten alle Fälle mit pharyngealer Gonorrhoe (n=25), teils mit Multiresistenz, durch eine Einmalgabe von Ceftriaxon 1g i.v. zur Abheilung gebracht werden<sup>174</sup>.

Im März 2018 konnte erstmals eine in Großbritannien nachgewiesene, aus Thailand importierte, pharyngeale Gonorrhoe nicht mit einer Standard- Ceftriaxon-Gabe von 1 g i.v. zur Abheilung gebracht werden. Es besteht daher Grund zur Sorge, dass auch unter diesen erhöhten Dosierungen Therapieversager auftreten<sup>28</sup>.

- Cefixim kann nach Beobachtungen der letzten Jahre für eine kalkulierte Therapie nur noch eingeschränkt empfohlen werden (vgl. Resistenzlage). In den Ergänzungen zu den Leitlinien der CDC wird wegen der geschilderten Resistenzentwicklung und Berichten aus Europa über klinische Therapieversager (s.o.) von einer first line-Therapie der Gonorrhoe mit Cefixim abgeraten. Es soll nur noch in Ausnahmefällen für die ungezielte Therapie der Gonorrhoe eingesetzt werden<sup>116</sup>.
- Bei oraler Einmalgabe von 400 mg Cefixim war in Studien eine durchschnittliche Heilungsrate von über 95% bei pharyngealer Gonokokken-Infektion nicht zu erzielen (92,2%, 95% CI= 74,9-99,1%). Sie sollte deshalb bei dieser Indikation nicht eingesetzt werden, da hierdurch nicht gleichermaßen hohe und anhaltende Serumspiegel wie bei parenteraler Gabe von Ceftriaxon erzielt werden<sup>178,179</sup>. In einer Phase 1- Studie konnte selbst mit Cefixim-Dosierungen von 1200 mg die theoretisch notwendige Zielkonzentration im Serum und im Pharynx von  $\geq 2,0 \mu\text{g/mL}$  über  $> 20 \text{ h}$  für Gonokokken mit verminderter Cephalosporin-Empfindlichkeit (MIC  $0,5 \mu\text{g/mL}$ ) nicht erreicht werden<sup>187</sup>.
- Spectinomycin hat bei pharyngealer Gonorrhoe keine ausreichende Wirksamkeit (Heilungsrate 51,8%)<sup>178</sup>.
- Azithromycin sollte zur kalkulierten Therapie der Gonorrhoe nicht als Monotherapie zum Einsatz kommen.
- Problematisch ist, dass bislang noch keine breit einsetzbaren Alternativen zu Ceftriaxon zur Verfügung stehen.

#### **8.4 Therapie bei nachgewiesener Empfindlichkeit der unkomplizierten Gonorrhoe**

Bei gegebener Empfindlichkeit sind primär Cephalosporin- und Azithromycin-sparende Regime zu favorisieren, um einer Resistenzentwicklung gegenüber diesen Erstrang-Antibiotika vorzubeugen. Zusätzliche Voraussetzungen für diese Monotherapien sind der Ausschluss von Koinfektionen und gegebene PatientInnen-Adhärenz!

Ciprofloxacin 500 mg p.o. als Einmaldosis

*oder*

Ofloxacin 400 mg p.o. als Einmaldosis

*oder*

Doxycyclin 100 mg 2xtgl. p.o. über 7 Tage

*oder*

Ceftriaxon 1-2 g i.v. oder i.m. als Einmaldosis

*oder*

Cefixim 800 mg p.o. als Einmaldosis oder 2x 400 mg p.o. im Abstand von 8-12 Stunden

(Diese Alternative ist für den Pharynx nicht ausreichend! Cefixim wird bei pharyngealer Gonorrhoe nicht empfohlen.)

*oder*

Azithromycin 2 g p.o. als Einmaldosis

#### **Kommentar:**

- Cefixim: Kommentar s.o. Diese Alternative ist für den Pharynx nicht ausreichend! Cefixim wird daher bei pharyngealer Gonorrhoe nicht empfohlen. Hier soll bevorzugt parenteral behandelt werden. Alternative Therapie-Regime nur nach Testung der Empfindlichkeit.
- Ciprofloxacin 500 mg p.o. oder Ofloxacin 400 mg p.o., jeweils als Einmaldosis, können aufgrund der weltweiten Resistenzentwicklung nur noch bei gesicherter Chinolon-Sensitivität nach Empfindlichkeitstestung eingesetzt werden <sup>61,188-190</sup>.

Dann zeigen beide Substanzen in der genannten Dosierung eine ausreichende Effektivität <sup>111,191,192</sup>.

- Azithromycin 2 g p.o. als Einmalgabe zeigt eine gute Wirksamkeit bei unkomplizierter Gonorrhoe, hat jedoch eine erhöhte Rate intestinaler Nebenwirkungen <sup>193</sup>. In Europa wurde inzwischen das Auftreten hochresistenter Gonokokken-Stämme gegen dieses Medikament beobachtet <sup>28,63,64,91,194,195</sup> <sup>69</sup>. Aufgrund mehrfach beschriebenen Therapieversagens ist Azithromycin als Einzelsubstanz für die Therapie der Gonorrhoe ohne Empfindlichkeitstestung nicht mehr zu empfehlen.
- Spectinomycin: vgl. Anhang
- Andere injizierbare Cephalosporine: vgl. Anhang
- Andere Antibiotika: vgl. Anhang

### 8.5 Kalkulierte Therapie der Infektion des weiblichen Beckens (pelvic inflammatory disease, PID)<sup>112</sup>

Da häufig kein Erregernachweis vorliegt und ursächlich neben *N. gonorrhoeae* verschiedene Erreger berücksichtigt werden müssen, wird zur Therapie der PID ein Vorgehen in Analogie zur Leitlinie der *C. trachomatis*-Infektion empfohlen:

Leichte bis mäßige Form  (analog Chlamydien- Leitlinie AWMF)	<p>1. Ceftriaxon 1-2 g i.m. oder i.v. einmalig <i>plus</i> Doxycyclin 2x100 mg /Tag p.o. über 14 Tage</p> <p>2. Moxifloxacin 1x400 mg /Tag p.o. über 14 Tage</p> <p>3. Amoxicillin/Clavulansäure 2-3x875/125 mg /Tag p.o. über # Tage (s.u.) <i>plus</i> Doxycyclin 2x100 mg/Tag p.o. über 14 Tage</p> <p>Die Schemata 1 und 3 können zusätzlich mit Metronidazol kombiniert werden, um eine gute Anaerobierwirksamkeit zu erreichen (Kombination 1) bzw. diese noch zu verstärken (Kombination 3). Doxycyclin kann durch Azithromycin ersetzt werden: 1,5 g p.o. einmalig, gefolgt von einer zweiten Dosis nach einer Woche.</p>
Schwere Form (analog Chlamydien- Leitlinie AWMF)	<p>1. Ceftriaxon 1x2 g /Tag i.v. über # Tage (s.u.) <i>plus</i> Metronidazol 2x500 mg /Tag (i.v. oder p.o.) über # Tage (s.u.) <i>plus</i> Doxycyclin 2x100 mg/Tag, möglichst p.o. über 14 Tage</p> <p>2. Piperacillin/Tazobactam 4,0 g/0,5 g alle 8 h i.v. über # Tage (s.u.) <i>plus</i> Doxycyclin 2x100 mg /Tag, möglichst p.o. über mind. 14 Tage</p>
	# Die Dauer der Therapie sollte für diese Medikamente von der Klinik abhängig gemacht werden. Faustregel: Absetzen der i.v.-Behandlung frühestens 24 h nach deutlicher klinischer Besserung; Behandlungsdauer mind. 7, in der Regel nicht mehr als 14 Tage.

#### Kommentar:

Akute und chronische Infektionen des kleinen Beckens bei Frauen (Pelvic inflammatory disease) werden nur in einem sehr kleinen Teil der Fälle von *N. gonorrhoeae* verursacht. Viel

häufiger ist *C. trachomatis*, ungeachtet der Tatsache, dass im Erregerspektrum deutliche regionale Unterschiede bestehen. Eine Untersuchung an 363 Frauen mit PID in Erfurt zwischen 1994 und 2010 ergab folgendes Erregerspektrum: *N. gonorrhoeae* 0,5%, *C. trachomatis* 29,1%, grampositive Kokken 7,5%, *E. coli* 1,4%, Anaerobier/*G. vaginalis* 2,1%<sup>135</sup>. Deshalb ist vor einem definitiven Erregernachweis eine breite kalkulierte Therapie erforderlich.

### 8.6 Kalkulierte Therapie der Epididymo-Orchitis

Wenn eine Gonorrhoe als Ursache vermutet wird:

Ceftriaxon 1-2 g i.m. oder i.v.

*plus*

Azithromycin 1,5 g p.o.

jeweils als Einmaldosis

*nachfolgend:*

Doxycyclin 2x100 mg für 14 Tage

#### Kommentar:

Wegen möglicherweise begleitender *C. trachomatis*-Infektion als „syndromic approach“, gefolgt von Doxycyclin.

Diese Behandlung kann als kalkulierte Therapie bereits bei Verdacht auf eine STI-bedingte Epididymo-Orchitis noch vor dem Vorliegen von NAAT- oder Kultur-Befunden begonnen werden. Zur Einschätzung der STI-bedingten Genese der Epididymo-Orchitis sind analog zu den allgemeinen diagnostischen Empfehlungen sofort durchführbare mikroskopische Ausstrichpräparate und Urinuntersuchungen (einschließlich NAAT auf STI) sinnvoll; ebenso eine entsprechende Sexualanamnese mit etwaigen Befunden der PartnerInnen.

Alternativ zu Ceftriaxon:

Ciprofloxacin 500 mg oral als Einmaldosis, nur bei nachgewiesener Chinolonempfindlichkeit.

### 8.7 Kalkulierte Therapie der Ophthalmoblenorrhoe des Erwachsenen

Ceftriaxon 2 g i.m. oder i.v. pro Tag über 3 Tage

*plus*

Azithromycin 1.5 g p.o. als Einmaldosis

**Kommentar:**

Wegen der Gefahr der Erblindung stellt die Ophthalmoblenorrhoe eine Notfallsituation dar. Aufgrund einer möglichen Beteiligung der wenig durchbluteten Hornhaut wird ein 3 Tages-Regime empfohlen<sup>40</sup>.

**8.8 Therapie der disseminierten Gonokokken-Infektion (DGI)**

Ceftriaxon 2 g i.v. alle 24 Stunden

*plus*

Azithromycin 1,5 g p.o. einmalig

bis zum Vorliegen des Antibiotogramms.

Resistenzgerechte Therapie in angemessener Dosierung über mindestens 7-14 Tage, ggf. auch länger

**Meningitis, Endokarditis, Arthritis**

Ceftriaxon 2 g i.v. alle 12 Stunden\*

*plus*

Azithromycin 1.5 g p.o. als Einmaldosis

\*Therapiedauer insgesamt 10-14 Tage (Meningitis)  
bzw. mindestens 4 Wo (Endokarditis)

**Kommentar:**

Therapieempfehlungen zur DGI können sich nur an überwiegend älteren Fallserien<sup>43,46,196</sup> in Kombination mit aktuellen antimikrobiellen Resistenzdaten orientieren, da aktuelle Studien zu dieser seltenen diagnostizierten Manifestation der Gonorrhoe fehlen (siehe Klinik). Monosymptomatische Manifestationen, wie Arthritis und Tendosynovitis, sind ebenfalls bei der disseminierten Form beschrieben (vgl. Klinik). Die Therapie entspricht derjenigen bei DGI.

Die Behandlung sollte am besten stationär begonnen und über mindestens 7 Tage fortgeführt werden, ggf. auch länger.

Es sollte in jedem Fall versucht werden, einen Erregernachweis aus Blutkulturen, Gelenkpunktaten und aus Genito-Analabstrichen zu gewinnen, um die Therapie ggf. resistenzgerecht anpassen zu können.



## **8.9 Therapie der Gonorrhoe bei Kindern**

### **8.9.1 Blennorrhoea gonorrhoeica neonatorum**

Bei labordiagnostisch gesicherter Gonorrhoe des Neugeborenen wie auch bei neu diagnostizierter und noch unbehandelter Gonorrhoe der Mutter bei Geburt:

Neugeborene < 2500 g:

Ceftriaxon 50 mg/kg KG einmalig i.v. oder i.m.

Neugeborene  $\geq$  2500 g und im 1. Lebensjahr:

Ceftriaxon 125 mg einmalig i.v. oder i.m.

Alternativ, z. B. bei Hyperbilirubinämie:

Neugeborene < 7 Tage:

Cefotaxim 50 mg/kg KG x Tag i.v. in 2 Einzeldosen für einen Tag

Neugeborene > 7 Tage:

Cefotaxim 100 mg/kg KG x Tag i.v. in 3 Einzeldosen für einen Tag

Die Credé'sche Prophylaxe wird nicht mehr empfohlen

### **8.9.2 Skalpabszess oder disseminierte Gonorrhoe in Form einer Sepsis, Arthritis oder Meningitis**

Ceftriaxon 25-50 mg/kg KG x Tag (max. 125 mg) als Einzeldosis i.v.  
*oder*

Cefotaxim 100-150 mg/kg KG x Tag in 2-3 Dosen i.v. für 7 Tage, bei dokumentierter Meningitis bis zu 14 Tage

#### **Kommentar:**

Die Herstellerangaben zur Applikation sind unbedingt zu beachten, wie u. a. Empfehlung zur Kurzinfusion über 60 Minuten, keine zeitgleiche Gabe von Calcium-haltigen Lösungen und Vorsicht bei Hyperbilirubinämie. Für die intramuskuläre Injektion ist eine Auflösung in 1% Lidocain ohne Epinephrin wie bei Erwachsenen erforderlich.

Eine zusätzliche lokale Therapie der Blenorrhoe mit Antibiotika ist nach den Ergebnissen der Studie von Laga et al.<sup>36</sup> nicht erforderlich. Die Augen sind mit steriler NaCl 0,9%-Lösung häufig zu spülen unter Beachtung der initialen Kontagiosität des Sekretes!

In der o.a. Studie von Laga et al. wiesen 35% der Neugeborenen mit Blenorrhoe auch einen kulturell gesicherten oropharyngealen Befall mit Gonokokken auf, der mit Ceftriaxon in allen Fällen erfolgreich therapiert wurde.

Eine zeitgleiche Applikation von Azithromycin wird ausdrücklich nicht empfohlen, da eine Resistenz der Gonokokken gegen Ceftriaxon /Cefotaxim unverändert eine Rarität in Deutschland ist, diese von der Infektion der Mutter bekannt sein sollte und Makrolide möglicherweise eine hypertrophe Pylorusstenose induzieren können. Eine zeitgleiche Infektion mit *Chlamydia trachomatis* findet sich in etwa 20% der Frauen mit Gonorrhoe. Im Gegensatz zu berichteten hohen Transmissionsraten von bis zu 50% in Studien mit kleinen Fallzahlen *C. trachomatis* infizierter Mütter wurde in einer populationsbezogenen Statistik eine Transmissionsrate von <2% ermittelt<sup>197</sup>. Da sich die vertikale Chlamydien-Infektion erst nach Wochen manifestiert, wird eine Therapie nur bei nachgewiesener Infektion des Säuglings empfohlen.

### 8.9.3 Labordiagnostisch gesicherte Gonokokken-Infektion bei Kindern jenseits des Säuglingsalters (ab 2 Jahren)

Kinder <45 kg/Körpergewicht (KG):

Ceftriaxon 20-50 mg/kg KG (max.1 g) i.v./i.m. einmalig

Kinder >45 kg/Körpergewicht (KG): Erwachsenenendosis, s.o.

Ceftriaxon 1-2 g i.v./i.m. einmalig

#### Kommentar:

Eine duale Therapie kommt nur in Betracht, wenn eine Wiedervorstellung bzw. Verlaufsbeobachtung stark bezweifelt wird.

Ggf. Azithromycin 20 mg/kg KG (max. 1,5 g) p.o. als Einmaldosis

Es liegen keine Daten zur Effektivität der dualen Therapie der Gonorrhoe bei Kindern und Jugendlichen vor.

Für alternative Therapieoptionen bei nachgewiesener in vitro-Empfindlichkeit mit einmaligen oralen Gaben von Cefixim, Ciprofloxacin, Ofloxacin oder Azithromycin gibt es ebenfalls keine publizierten Daten zur Wirksamkeit bei Kindern und Jugendlichen.

Generell zu beachten ist, dass Patienten ab 45 kg Körpergewicht die für Erwachsene empfohlene Dosis erhalten, Doxycyclin erst ab 8 Jahren (wegen möglicher Zahnverfärbungen) zugelassen ist. Bei jüngeren Kindern werden sie nur bei fehlender Alternative oder lebensbedrohlicher Erkrankung und nach Aufklärung der

Eltern/Erziehungsberechtigten eingesetzt. Es wird empfohlen, Azithromycin mit 20 mg/kg KG und Cefixim mit 8-12 mg/kg KG bis zur jeweiligen Erwachsenenendosis einzusetzen.

## 9. Therapie der Gonorrhoe in besonderen Situationen

### 9.1 Allergie

Die Anwendung von Ceftriaxon ist kontraindiziert bei Allergie gegen Cephalosporine, Penicilline sowie andere Betalaktam-Antibiotika (IgE-vermittelte Reaktionen vom Soforttyp- oder schwere Komplikationen vom Spättyp). Allerdings beruht in der klinischen Praxis vor allem die Diagnose „Penicillin-Allergie“ häufig nur auf sehr ungenauen anamnestischen Angaben. Untersuchungen haben gezeigt, dass mindestens 75 % aller PatientInnen mit einer anamnestisch angegebenen, aber nicht getesteten „Penicillin-Allergie“ problemlos mit Beta-Laktamantibiotika behandelt werden können<sup>198</sup>. Kreuzreaktivität ist lediglich bei 1% anamnestischer und bei 2,5% nachgewiesener Penicillinallergie anzunehmen<sup>199</sup>. Nach einer genaueren allergologischen Abklärung wäre bei ihnen also problemlos der Einsatz eines Cephalosporins, z.B. Ceftriaxon, möglich. Auch eine Cephalosporin-Allergie schließt eine Behandlung mit dem entsprechenden Medikament nicht grundsätzlich aus, wenn bestimmte Regeln beachtet werden<sup>200</sup>.

In Anbetracht der sehr eingeschränkten therapeutischen Optionen bei Gonorrhoe sollte deshalb in entsprechenden Fällen eine zeitnahe Allergietestung (je nach Akuität 1-2 Tage nach Erstvorstellung mit nachfolgender Provokation) bzw. eine Therapie mit Ceftriaxon unter stationären Bedingungen mit adäquaten Vorsichtsmaßnahmen erwogen werden.

Für die kalkulierte Therapie kann kein spezifisches Medikament empfohlen werden; die Therapie sollte möglichst nach Empfindlichkeitstestung erfolgen.

Bis zu deren Eintreffen:

Azithromycin 2 g p.o. ist oft noch wirksam, aber Gefahr der Resistenz.

Unbedingt auf Einhaltung der Therapiekontrolle achten!

Als Alternative kommen folgende Regime in Betracht:

- Nur jeweils bei nachgewiesener Empfindlichkeit:

Ciprofloxacin oral, Ofloxacin oral, Doxycyclin oral oder Azithromycin oral  
(Dosierungen je nach Krankheitsbild, s.o.)

- Gentamicin:

In o.g. Situation werden von den CDC-Leitlinien 2015 auch Gentamicin 240 mg i.m. als Einmaldosis plus Azithromycin 2 g p.o. genannt. Gentamicin steht in Deutschland Ampullen zu je 160 mg zur Verfügung. Die Wirksamkeit einer dualen Therapie mit Gentamicin 240 mg i.m. plus Azithromycin 2 g p.o. bei unkomplizierter urogenitaler Gonorrhoe wurde nunmehr nachgewiesen (100% mikrobiologische Heilungsrate bei 202 Patienten, einschließlich 10 pharyngealer Infektionen), allerdings unter teils erheblichen Nebenwirkungen mit Übelkeit (28%), Diarrhoe (20%) und Erbrechen (7%)<sup>201</sup>. In vitro sind sowohl antagonistische (Ceftriaxon, Azithromycin), als auch synergistische (Cefixim) Wirkungen in Kombination mit anderen Antibiotika zur Therapie der Gonorrhoe beschrieben<sup>202</sup>. Laut deutscher Fachinformation kommt es nur bei schweren Infektionen durch Gentamicin empfindliche Bakterien in Frage,

wenn weniger toxische antimikrobielle Substanzen keine Wirkung zeigen (cave Schwangerschaft und Stillzeit!).

## 9.2 Schwangerschaft und Stillzeit

Ceftriaxon 1 g i.v. (i.m.)  
(Kultur zur Absicherung resistenzgerechter Therapie!)

### Kommentar:

Die Anwendung von Ceftriaxon mit Lidocain zur i.m.-Injektion in der Schwangerschaft erscheint trotz gegenteiliger Angaben einiger Generika-Hersteller vertretbar (Details im Anhang).

Azithromycin kann auch in der Frühschwangerschaft bei gegebener Infektion eingesetzt werden. Zwei kürzlich veröffentlichte Studien einer kanadischen Arbeitsgruppe zu einer möglicherweise erhöhten Abort- bzw. Fehlbildungsrate nach Behandlung mit bestimmten Antibiotika<sup>203,204</sup> werden äußerst kontrovers diskutiert und geben wegen inhaltlicher und methodischer Schwächen aktuell keinen Anlass zu einer Änderung bestehender Therapieempfehlungen (<https://www.embryotox.de/das-institut/aktuelles/details/antibiotika-in-der-schwangerschaft-maerz-2018/>).

Auch in der Stillzeit kann Azithromycin nach den aktuellen online-Informationen des Pharmakovigilanzentrums der Charité neben den besser erprobten Alternativen (Penicilline und Cephalosporine) indikationsgerecht eingesetzt werden. Der diskutierte kausale Zusammenhang zwischen Makrolidexposition über die Muttermilch und Pylorusstenose ist bisher nicht erwiesen. Falls diese Antibiotika nicht geeignet sind, ist Stillen auch unter Doxycyclin oder Ciprofloxacin möglich. Insbesondere wurden keine Knorpelschäden bei Säuglingen beobachtet<sup>205</sup>.

Eine Kultur zur Empfindlichkeitstestung für eine adäquate Therapie der Gonorrhoe wird dringend empfohlen; eine *C. trachomatis*-Infektion sollte durch einen NAAT ausgeschlossen werden. Für die Therapie einer möglicherweise begleitenden *C. trachomatis*-Infektion kann Azithromycin eingesetzt werden (s.o.). Eine Alternative stellt Erythromycinethylsuccinat dar (4x800 mg p.o. für mindestens 7 Tage; bei Unverträglichkeit 4 x 400 mg p.o. für 14 Tage)<sup>206</sup>. Erythromycinestolat soll wegen möglicher Lebertoxizität bei der Mutter in der Schwangerschaft nicht angewandt werden.

Zur Wirksamkeit der Therapie der Gonorrhoe in der Schwangerschaft liegen kaum valide Daten vor; eine retrospektiven Analyse von 2 Studien an insg. 514 Frauen aus den USA zeigte eine gute Wirksamkeit unter überwiegender Verwendung von Cephalosporinen der Gruppe 3, bei allerdings unbekanntem Nebenwirkungsprofil<sup>207</sup>.

### 9.3 HIV-Infektion

Die Therapie der Gonorrhoe bei HIV-Infizierten unterscheidet sich nicht von den Empfehlungen bei HIV-negativen Patienten.

### 9.4 Therapie nach sexuellem Missbrauch

(vgl. Leitlinie Chlamydien-Infektionen, AWMF)<sup>112</sup>

Sexuelle Übergriffe gehen potenziell mit der Übertragung von STI einher. Die Wahrscheinlichkeit einer STI ist bei sexuell missbrauchten Kindern niedriger als bei jugendlichen und erwachsenen Missbrauchsoptionen<sup>208-212</sup>. In Studien, die zwischen präpubertären und geschlechtsreifen Missbrauchsoptionen differenzieren, sind > 90% mit STI weiblich und bei < 4% der präpubertären Opfer wurde eine STI nachgewiesen<sup>213,214</sup>. Bei sexuellen Kontakten vor dem Missbrauch können Infektionen auch bereits vor dem Delikt vorgelegen haben (sie sind dann nicht gerichtsmedizinisch verwertbar, repräsentieren aber eine Indikation zur antibiotischen Therapie).

Eine prophylaktische Therapie wird nicht empfohlen, kann aber unter Berücksichtigung der folgenden Aspekte angeboten werden:

- Wunsch des Opfers bzw. der Eltern
- keine Laboruntersuchung möglich
- geringe Wahrscheinlichkeit der Wiedervorstellung zu Nachfolgeuntersuchungen
- hohes Infektionsrisiko, z.B. bei Indexpersonen mit bekannter STI

Mit der prophylaktischen Therapie sollen zumindest *C. trachomatis* und *N. gonorrhoeae* erfasst werden, die in Europa die häufigsten therapierbaren STI repräsentieren<sup>1</sup>. Ggf. sollte eine HIV-Postexpositionsprophylaxe angeboten werden.

#### Prophylaktische Therapie bei Jugendlichen und Erwachsenen:

Ceftriaxon 1-2 g i.m. oder i.v.

plus

Azithromycin 1,5 g p.o.

#### Kommentar:

Aufgrund der niedrigen Prävalenz von Trichomoniasis in Deutschland erscheint die Zugabe von Metronidazol (2 g p.o. als Einmaldosis) entbehrlich, in Einzelfällen aber berechtigt.

Im Fall einer Notfallkontrazeption mit Levonorgestrel oder Ulipristalacetat sollte Metronidazol aufgrund der erhöhten Brechreizgefahr ca. 3 Stunden später eingenommen werden. Bei labordiagnostisch gesicherter Gonokokken-Infektion gelten die im Kapitel 8 angegebenen Therapieempfehlungen.

In Anbetracht der in Studien sehr geringen STI-Prävalenzen bei präpubertären Opfern sexuellen Missbrauchs und zur Minimierung weiterer traumatischer Erlebnisse sollte dem Nachweis von STI mit gezielter Therapie der Vorzug gegeben werden, was den Eltern zu vermitteln sein sollte, ebenso wie die Notwendigkeit von Wiedervorstellungen.

### **Prophylaktische Therapie bei Kindern ab 2 Jahren:**

Kinder <45 kg/ Körpergewicht (KG)

Ceftriaxon 20-50 mg/kg KG (max. 1 g) i.v./i.m. einmalig

*plus*

Erythromycin 30-50 mg/kg KG, verteilt auf 4 Einzeldosen p.o. (einmalig)  
oder Azithromycin 10 mg/kg KG p.o. über 3 Tage

Kinder >45 kg/Körpergewicht (KG): Erwachsenenendosis:

Ceftriaxon 1-2 g i.v./i.m. einmalig

*plus*

Azithromycin 1,5 g p.o. einmalig

Bei labordiagnostisch gesicherter Gonokokken Infektion bei Kindern vgl. Kap. 8.9.

### **Leitsätze zur Therapie:**

1. Zur kalkulierten (ungezielten) Behandlung der unkomplizierten Gonorrhoe wird bei fehlender oder nicht gegebener PatientInnenadhärenz die duale Therapie empfohlen (Ceftriaxon 1-2 g i.v. oder i.m. plus Azithromycin 1,5 g einmalig p.o.).
2. Bei gegebener PatientInnenadhärenz (z.B. im Rahmen der Schwangerschaftsbetreuung, in Spezialambulanzen oder bei hausärztlichen Konsultationen) kann auch vor der Erregeridentifikation initial eine Monotherapie mit Ceftriaxon 1-2 g i.m. oder i.v. einmalig durchgeführt werden.
3. Zur gezielten Therapie der Gonorrhoe auf Basis einer Empfindlichkeitstestung sollten Cephalosporine der Gruppe 3 und Azithromycin vermieden werden. Bei bestätigter Gonorrhoe und vorliegender Empfindlichkeitstestung sollten andere Antibiotika-Substanzklassen eingesetzt werden, um den Selektionsdruck auf die Cephalosporine der Gruppe 3 zu vermindern.
4. Die zunehmende Resistenzentwicklung gegen Azithromycin und Cephalosporine der Gruppe 3 muss hierbei im Rahmen nationaler und internationaler Surveillance-Protokolle genau beobachtet werden (vgl. Leitsätze zur Resistenzentwicklung).
5. Azithromycin sollte zur kalkulierten Therapie der Gonorrhoe nicht als Monotherapie zum Einsatz kommen.
6. Zur kalkulierten Therapie der Gonorrhoe des Pharynx soll Ceftriaxon parenteral eingesetzt werden.
7. Bei Gonorrhoe sollte eine Kultur zur Gewinnung einer Empfindlichkeitstestung anal, pharyngeal und genital veranlasst werden. Bei Verdacht auf ein Rezidiv bzw. Therapieversagen soll eine Empfindlichkeitstestung erfolgen.

8. Fälle von Therapieversagen oder ungewöhnliche Resistenzmuster, insbesondere in Bezug auf Cephalosporine der Gruppe 3 und /oder high-level Azithromycinresistenz (MHK > 4 mg/L), sollen dem Robert Koch-Institut oder dem Konsiliarlabor für Gonokokken in Berlin mitgeteilt werden.

## 10. Allgemeine Maßnahmen

Nach Abschluss der Behandlung und bei Symptombefreiheit von PatientInnen und ggf. PartnerInnen sollte über 1 Woche kein Geschlechtsverkehr erfolgen.

Die PatientInnen müssen über die Erkrankung, deren Übertragung und mögliche Spätfolgen informiert werden. Hierzu steht auf der Web-Site der DSTIG ein Patienten-Informationsblatt zur Verfügung <sup>215</sup>.

Neben der Information ist die Beratung von zentraler Bedeutung: Eine Gonokokken-Infektion kann für Betroffene eine große seelische Belastung darstellen, verbunden mit Scham und Selbstvorwürfen. Diese Thematik sollte im Beratungsgespräch aktiv aufgegriffen werden, auch um es den Betroffenen leichter zu machen, evtl. frühere SexualpartnerInnen zu informieren und zu einer Behandlung zu motivieren.

### Information von SexualpartnerInnen (Benachrichtigung/Notifikation)

Die PartnerInnen-Benachrichtigung (Notifikation) wird für symptomatische und asymptomatische PatientInnen unterschiedlich gehandhabt: Bei symptomatischen PatientInnen sollten alle SexualpartnerInnen der letzten 8 Wochen vor Auftreten der Symptome von der Infektion in Kenntnis gesetzt werden (ggf. der/die letzte SexualpartnerIn überhaupt). Bei asymptomatischen PatientInnen erstreckt sich die Informationsnotwendigkeit auf alle SexualpartnerInnen der letzten 6 Monate (auch hier ggf. auf den/die letzte PartnerIn überhaupt). Dieser Personenkreis sollte ebenfalls untersucht und ggf. antibiotisch behandelt werden. Gleichzeitig sollte eine Untersuchung und Beratung hinsichtlich begleitender STI (Chlamydien, Syphilis, HIV) erfolgen.

Es kann damit gerechnet werden, dass etwa ein Drittel der aufgrund von Partnerbenachrichtigung durchgeführten Gonorrhoe-Diagnostik positiv verläuft <sup>216</sup>.

## 11. Therapiekontrolle

Eine Kontrolluntersuchung wird generell nach jeder Gonorrhoe-Behandlung empfohlen. Sie sollte 4 Wochen nach Beendigung der Therapie durchgeführt werden - am besten mittels Kultur in Kombination mit einem NAAT <sup>40,116</sup>.

Wenn dies aus unterschiedlichen Gründen nicht möglich ist, sollte zumindest bei folgenden Konstellationen eine Kontrolle erfolgen (mod. nach <sup>40</sup>):

- Persistierende Symptome: Wiederholung von Kultur frühestens nach 3 Tagen und NAAT frühestens ab 4 Wochen nach Beendigung der Erstbehandlung
- Primär asymptomatische Infektion (pharyngeal, anal): Kultur und NAAT

- Therapie mit alternativem Schema: Kultur und NAAT
- Vor und nach erneuter Behandlung bei Therapieversagen, immer Kultur und NAAT!

Für NAATs zur Diagnostik der Gonorrhoe wurde in einzelnen Studien gezeigt, dass diese in den meisten Fällen innerhalb von 2 Wochen nach erfolgreicher Therapie negativ werden<sup>217-221</sup>. In Therapieverlaufskontrollen mit kommerziellen NAATs sind 95% der Patienten 6 Tage nach Therapiebeginn negativ bei Verwendung RNA-basierter NAATs bzw. 9 Tage bei Verwendung DNA-basierter NAATs. Bei rektalen Infektionen ist eine Clearance in der Regel schneller nachweisbar als bei zervikalen und urethralen Infektionen<sup>217</sup>. In einer Studie zur Behandlung pharyngealer und rektaler Gonokokken Infektionen war bei 8% der Probanden Gonokokken DNA 14 Tage nach Therapieende in pharyngealen und rektalen Abstrichproben noch nachweisbar<sup>219</sup>. Eine weitere Therapieverlaufsstudie bei Frauen mit Gonokokken und /oder *C. trachomatis* positiven Vaginalabstrichen beschreibt eine mediane Dauer bis zum ersten negativen PCR Ergebnis von 7 Tagen (Bandbreite 0-76 Tage) für Gonokokken und 9 Tagen (Bandbreite 0-84 Tage) für *C. trachomatis*. Nach 4 Wochen waren 95% der Probanden in der Gonokokken PCR negativ. Für *C. trachomatis* ergab sich ein vergleichbarer Anteil negativer Probanden von 94.3% nach 6 Wochen<sup>218</sup>. Generell kann somit bei klinischem Ansprechen oder asymptomatischer Infektion ein Abstand von 4 Wochen nach Therapieende als geeigneter Zeitpunkt zur Therapiekontrolle mittels NAAT empfohlen werden. Wenn die Abheilung einer gleichzeitig vorliegenden Chlamydien-Infektion kontrolliert werden soll, verlängert sich dieser Zeitraum aufgrund der intrazellulären Erreger auf 6-8 Wochen (vgl. Leitlinie Infektionen mit Chlamydia trachomatis, AWMF)<sup>112</sup>.

**Bei Verdacht auf Therapieversagen** oder Nachweis eines ungewöhnlichen Resistenzmusters (insbesondere Resistenz gegen Cephalosporine, Azithromycin oder bei Multiresistenz) sollen zeitnah das deutsche Konsiliarlabor für Gonokokken (Prof. P. Kohl, Frau Dr. Buder, <http://www.vivantes.de/vivantes-leben-in-berlin/knk/derma/konsiliarlabor-gonokokken/fachinformationen/>) oder das Robert Koch-Institut informiert werden.

Ein Therapieversagen nach WHO<sup>107</sup> (siehe auch<sup>37,108,109</sup>) liegt vor, wenn nach einer adäquaten kalkulierten Therapie mit einem Cephalosporin der empfohlenen Dosis noch Gonokokken nachweisbar sind und während dieser Zeit kein erneuter Sexualkontakt stattgefunden hat. Der Nachweis erfolgt im gefärbten Abstrich oder in der Kultur frühestens 72 h nach Beendigung der Therapie oder im NAAT frühestens 4 Wochen nach Behandlungsende.



## 12. Übersichts-Tabelle zur Therapie

(außer besondere Situationen wie Schwangerschaft, Stillzeit und Allergie, vgl. entspr. Kapitel)

<b>Unkomplizierte Gonorrhoe</b> <b>Urethra</b> <b>Zervix</b> <b>Rektum</b> <b>Pharynx</b> <u><b>Kalkulierte Therapie:</b></u> <b>a. PatientInnen-Adhärenz nicht gegeben oder unklar</b>	<b>Ceftriaxon 1-2 g i.v. oder i.m.</b> <b>plus</b> <b>Azithromycin 1,5 g p.o.</b> (jeweils als Einmaldosis)  Bei Kontraindikation für i.m.-Injektion und wenn i.v.-Gabe nicht möglich ist: Cefixim 800 mg p.o. als Einmaldosis (oder 2x 400 mg p.o. im Abstand von 8-12 h) <b>plus</b> Azithromycin 1,5 g p.o. (jeweils als Einmaldosis) (Alternative mit Cefixim ist für den Pharynx <b>nicht</b> ausreichend! Hier soll die Gabe von Ceftriaxon erfolgen.)
<b>b. PatientInnen-Adhärenz bezüglich Therapiekontrollen gegeben</b> <b>Erregerdiagnostik liegt noch nicht vor</b>	<b>Ceftriaxon 1-2 g i.v. oder i.m.</b> (einmalig als Monotherapie) ergänzende Diagnostik (mind. <i>C. trachomatis</i> , <i>M. genitalium</i> ) Wiedervorstellung zur Kontrolle (Befundbesprechung) <b>und</b> 4 Wochen nach Therapie soll eine Therapiekontrolle mittels NAAT aus allen Regionen (genito-urethral, rektal, pharyngeal) erfolgen
<b>c. PatientInnen-Adhärenz gegeben</b> <b><i>N. gonorrhoeae</i> gesichert</b> <b>Koinfektion (<i>Chlamydia trachomatis</i>, <i>Mycoplasma genitalium</i>) ausgeschlossen</b>	<b>Ceftriaxon 1-2 g i.v. oder i.m.</b> (einmalig als Monotherapie) Wiedervorstellung 4 Wochen nach Therapie zur Therapiekontrolle mittels NAAT aus allen Regionen (genito-urethral, rektal, pharyngeal)
<u><b>Gezielte Therapie:</b></u> <b>PatientInnen-Adhärenz gegeben</b> <b><i>N. gonorrhoeae</i> gesichert und Empfindlichkeitsprofil (Antibiogramm) liegt vor</b>	Therapie entsprechend Empfindlichkeitsprofil und, wenn möglich, Verzicht auf Cephalosporine der Gruppe 3 und Azithromycin, um einer weiteren Resistenzentwicklung vorzubeugen. Voraussetzungen für diese Monotherapien sind das Vorliegen der Empfindlichkeitstestung, die Diagnostik zum Ausschluss von Koinfektionen ( <i>C. trachomatis</i> und <i>M. genitalium</i> ) und eine gegebene PatientInnen-Adhärenz mit Wiedervorstellung 4 Wochen nach Therapie zur Therapiekontrolle. Diese soll mittels NAAT aus allen Regionen (genito-urethral, rektal, pharyngeal) erfolgen!

	<p>Ciprofloxacin 500 mg p.o. als Einmaldosis</p> <p><i>oder</i></p> <p>Ofloxacin 400 mg p.o. als Einmaldosis</p> <p><i>oder</i></p> <p>Doxycyclin 100 mg 2xtgl. p.o. über 7 Tage</p> <p><i>oder</i></p> <p>Ceftriaxon 1-2 g i.v. oder i.m. als Einmaldosis</p> <p><i>oder</i></p> <p>Cefixim 800 mg p.o. als Einmaldosis oder 2x 400 mg p.o. im Abstand von 8-12 h</p> <p>(Diese Alternative ist für den Pharynx nicht ausreichend! Cefixim wird bei pharyngealer Gonorrhoe nicht empfohlen.)</p> <p><i>oder</i></p> <p>Azithromycin 2 g p.o. als Einmaldosis</p>
<p><b>Epididymitis/ Orchitis</b></p> <p><b>Anmerkung:</b> duale Therapie und wegen begleitender Chlamydieninfektion als syndromische Therapie <b>nachfolgend Doxycyclin</b></p>	<p><b>Ceftriaxon 1-2 g i.m. oder i.v.</b></p> <p><i>plus</i></p> <p><b>Azithromycin 1,5 g p.o. (jeweils als Einmaldosis)</b></p> <p>gefolgt von:</p> <p><b>Doxycyclin 2x 100 mg p.o. über 14 Tage</b></p> <p>Alternativ: bei nachgewiesener Empfindlichkeit:</p> <p>Ciprofloxacin 500 mg p.o. als Einmaldosis statt Ceftriaxon</p>
<p><b>PID</b></p> <p><b>Anmerkung:</b> analog Chlamydien-Leitlinie AWMF</p>	<p>Leichte bis mäßige Form:</p> <p>1. <b>Ceftriaxon 1-2 g i.m. oder i.v. einmalig</b></p> <p><i>plus</i></p> <p><b>Doxycyclin 2x100 mg/ Tag p.o. über 14 Tage</b></p> <p>2. Moxifloxacin 1x400 mg/ Tag p.o. über 14 Tage</p> <p>3. Amoxicillin /Clavulansäure 2-3x875/125 mg /Tag p.o. über 7-14 Tage</p> <p><i>plus</i></p> <p>Doxycyclin 2x100 mg /Tag p.o. über 14 Tage</p> <p>Schema 1 und 3 kann zusätzlich mit Metronidazol kombiniert werden (zur besseren Wirkung auf Anaerobier). Doxycyclin kann durch Azithromycin ersetzt werden: 1,5 g p.o. einmalig, gefolgt von einer 2. Dosis nach 1 Woche</p> <p>Schwere Form :</p> <p>Stationär behandlungsbedürftig, vgl. Kap. 8.5</p>

<b>Disseminierte Gonorrhoe</b>	<b>Ceftriaxon 2 g i.v. alle 24 h</b> <i>plus</i> <b>Azithromycin 1,5 g p.o.</b> als Einmaldosis bis zum Vorliegen der Empfindlichkeitsprüfung. Resistenzgerechte Therapie in angemessener Dosierung über mind. 7 Tage, ggf. länger. <b>Weitere Verlaufsformen, z.B. Meningitis, Endokarditis, Arthritis</b> <b>Ceftriaxon 2 g i.v. alle 12h</b> <i>plus</i> <b>Azithromycin 1,5 g p.o.</b> (als Einmaldosis) Therapiedauer mindestens 10-14 Tage, ggf. länger. mindestens 4 Wochen bei Endokarditis
<b>Konjunktivitis beim Erwachsenen</b>	<b>Ceftriaxon 2 g i.m. oder i.v.</b> über 3 Tage <i>plus</i> <b>Azithromycin 1,5 g p.o.</b> als Einmaldosis
<b>Gesicherte Gonokokken-Infektion bei Kindern ab 2 Jahren</b>	Bei Kindern <45 kg/Körpergewicht (KG): <b>Ceftriaxon 20-50 mg/kg KG (max.1 g)</b> i.v. oder i.m. einmalig bei Kindern >45 kg/Körpergewicht (KG): <b>wie Erwachsenenendosis Ceftriaxon 1-2 g i.v./i.m.</b> einmalig Eine <b>duale Therapie</b> kommt nur in Betracht, wenn eine Wiedervorstellung bzw. Verlaufsbeobachtung ungewiss ist. Ceftriaxon 1-2 g i.v./i.m. einmalig <i>plus</i> Azithromycin 20 mg/kg KG (max. 1,5 g) p.o.als Einmaldosis
<b>Säuglinge</b>  Bei labordiagnostisch gesicherter Gonorrhoe des Neugeborenen wie auch bei neu diagnostizierter und noch unbehandelter Gonorrhoe der Mutter bei Geburt	<b>Blennorrhoea gonorrhoica neonatorum</b> Neugeborene < 2500 g <b>Ceftriaxon 50 mg/kg KG</b> einmalig i.v. oder i.m. Neugeborene ≥ 2500 g und im 1. Lebensjahr <b>Ceftriaxon 125 mg</b> einmalig i.v. oder i.m.  <b>Skalpabszess oder disseminierte Gonorrhoe in Form einer Sepsis, Arthritis oder Meningitis</b> <b>Ceftriaxon 25-50 mg/kg KG x Tag (max. 125 mg)</b> als Einzeldosis i.v. oder Cefotaxim 100-150 mg/kg KG x Tag in 2-3 Dosen i.v. für 7 Tage, bei dokumentierter Meningitis bis zu 14 Tage

### 13. Anhang

- Ceftriaxon zur i.m.-Anwendung: Nach Hersteller-Vorgaben werden 1-2 g Ceftriaxon mit 3,5 ml 1 % Lidocain-Lsg. (ohne Adrenalin) verdünnt und tief intramuskulär injiziert. Pro Injektionsstelle sollte nicht mehr als 1 g injiziert werden, sodass 2 g Ceftriaxon auf beide Glutaei zu verteilen sind. Kontraindikationen gegen Lidocain sind zu beachten.

Die Serumspiegel nach Ceftriaxon 1-2 g i.m. und 1-2 g i.v. sind vergleichbar. Bei i.v. – Gabe erreicht der Wirkstoff einen höheren Peak. Bei i.m.-Gabe ist der Spiegel nach 24 h höher als bei i.v.-Gabe. In beiden Fällen liegt der Wirkstoffspiegel jedoch ein Mehrfaches über der zu erwartenden MHK<sup>222</sup>.

- Ceftriaxon 1-2 g wird idealerweise als Kurzinfusion verabreicht. Bei i.v.-Drogenkonsumierenden finden sich oft keine geeigneten Venen, sodass eine intramuskuläre Applikation erfolgen muss. Diese ist sehr schmerzhaft. Deshalb ist Lidocain zuzusetzen. Auch bei Schwangeren ist dies möglich (s.u. und vgl. embryotox.de<sup>223</sup>).

**In Schwangerschaft und Stillzeit** soll Ceftriaxon nach den Fachinformationen des Originalpräparates und vieler Generikahersteller<sup>222,224-227</sup> bes. im 1. Trimenon nur eingesetzt werden, wenn der therapeutische Nutzen die Risiken überwiegt. Bei i.m.-Anwendung (Mischung mit Lidocain) müssen generell Gegenanzeigen für Lidocain ausgeschlossen werden. In der FDA-Fachinformation der Präparate für den amerikanischen Markt werden zur i.m.-Injektion auch andere Lösungsmittel (z.B. Aqua, NaCl) angegeben<sup>228</sup>. Für Lidocain per se besteht zwar eine strenge Indikationsstellung, jedoch keine Kontraindikation in Schwangerschaft und Stillzeit. Insgesamt bleibt die hierzulande empfohlene i.m.-Anwendung von Ceftriaxon zusammen mit Lidocain in der Schwangerschaft eine individuelle Entscheidung des Arztes, die mit Hinweis auf die Datenlage gut begründet werden kann (vgl. embryotox.de). Insbesondere für die Stillzeit erscheint selbst ein theoretisches Risiko minimal, da die Substanz kaum in die Muttermilch übergeht und darüber hinaus ihre orale Bioverfügbarkeit sehr gering ist<sup>223,229</sup>. Zur intravenösen Anwendung von Ceftriaxon 1-2 g stehen Durchstechflaschen zur Injektion (in 10 ml Wasser für Injektionszwecke, langsam 2-4 min injizieren), oder auch als Infusion zur Verfügung (mind. 40 ml über mind. 30 min).

Ceftriaxon darf nicht mit Calcium-haltigen Lösungen aufgelöst werden (z.B. Ringer-Lösung)!

**Diese Angaben ersetzen nicht die Lektüre der entsprechenden Fachinformationen!**

- Spectinomycin ist derzeit in Deutschland und in vielen anderen Ländern nicht erhältlich. Es ist für die Humanmedizin hierzulande nicht zugelassen, kann aber aus dem europäischen Ausland (Trobicin®) bezogen werden. Insofern dürfte sich der Einsatz dieses Medikaments vorerst auf individuelle Ausnahmefälle beschränken.

Von 2010-2013 gehörte Spectinomycin zum Testpanel der Euro-GASP-Testung und zeigte dort für Deutschland jeweils 100% Sensibilität.

In klinischen Studien betrug die Heilungsrate unter Spectinomycin 2 g i.v. bei unkomplizierter urogenitaler und anorektaler Gonorrhoe 98,2%. Eine chromosomal verankerte Resistenz ist bekannt. Außerdem ist die Wirksamkeit bei pharyngealer Gonorrhoe unzureichend.

- Auch andere injizierbare Cephalosporine (Cefotaxim, Cefoxitin) sind zur Therapie der unkomplizierten urogenitalen und anorektalen Gonorrhoe zugelassen, bieten jedoch im Vergleich mit Ceftriaxon keinen Vorteil und ihre Wirksamkeit ist bei pharyngealer Gonorrhoe unsicher<sup>178-180 182</sup>.
- Cefpodoxim ist ebenfalls zur oralen Therapie der unkomplizierten gonorrhoeischen Urethritis zugelassen und zeigte in einer kleineren unkontrollierten Studie eine gute Wirksamkeit<sup>230</sup>. Aufgrund ungünstigerer Pharmakokinetik als Cefixim und nicht optimaler Wirksamkeit bei pharyngealer Gonorrhoe sollte diese Substanz jedoch nur in Ausnahmefällen in höherer Dosierung (400 mg p.o.) angewendet werden<sup>40</sup>. In dieser Dosierung zeigte es, nach Cefixim 400 mg, den zweithöchsten Serumspiegel bei Einmalgabe im Vergleich zu anderen oralen Cephalosporinen der Gruppe 3<sup>231</sup>.
- Generell bieten alternative parenteral oder oral zu verabreichende Cephalosporine gegenüber Ceftriaxon oder Cefixim keinen Vorteil und werden daher nicht empfohlen<sup>40</sup>. Wenn sie dennoch für die ungezielte Therapie zum Einsatz kommen, sollte auch hier mit Azithromycin 1,5 g oral kombiniert werden. Bei nicht empfohlenen Therapieregimen ist eine Therapiekontrolle unerlässlich.
- Gemifloxacin:  
Dieses Chinolon (320 mg p.o.) wird in den Behandlungsleitlinien für die Gonorrhoe der CDC von 2015 als mögliche Alternative bei IgE-vermittelter Penicillinallergie oder Cephalosporinallergie in Kombination mit Azithromycin 2 g p.o. empfohlen. Gemifloxacin ist in Deutschland nicht zugelassen. Eine Zulassung für Atemwegs-Infektionen bei der EMA wurde 2009 zurückgezogen<sup>232</sup>.
- Gentamicin:  
In o.g. Situation werden von den CDC-Leitlinien 2015 auch Gentamicin 240 mg i.m. als Einmaldosis + Azithromycin 2 g p.o. genannt (bzw. Spectinomycin für die genitale oder anorektale Gonorrhoe, sofern erhältlich). Gentamicin steht in Deutschland Ampullen zu je 160 mg zur Verfügung. Es sollte bei Gonorrhoe jedoch nur in Ausnahmesituationen zur Anwendung kommen, vgl. unter 9.1. Allergie.

In Bezug auf künftige Entwicklungen hat die WHO kürzlich folgende Medikamente herausgestellt <sup>233,234</sup>:

*Solithromycin*: ein orales Makrolid/ Fluoroketolid , mit einem Wirkspektrum gegen Gram-positive und Gram-negative Bakterien , inclusive *N. gonorrhoeae*, *M. genitalium* and *C. trachomatis*. Es zeigte in Phase 2–Studien <sup>235,236</sup> eine gute Wirksamkeit bis zu 100 % für genitoanale, orale und rektale Infektionen mit *N. gonorrhoeae* bei Männern und Frauen. Eine Phase 3 –Studie ist noch nicht abgeschlossen. Isolate mit einer Azithromycin high-level Resistenz sprechen nicht sicher auf die Behandlung mit Solithromycin an.

*Zoliflodacin*: Neuartiger Topoisomerase II -Inhibitor, mit Aktivität gegen verschiedene Erreger, u.a. *N. gonorrhoeae*, und *C. trachomatis* <sup>237</sup>. In einer Phase 2-Studie fand sich bei einem überwiegend männlichen Kollektiv eine dosisabhängige Heilungsrate von 98-100% bei Urogenitalinfektionen (clinicaltrials.gov n° NCT02257918).

*Gepotidacin*: Ein weiterer neuartiger Topoisomerase II –Inhibitor mit guter *in vitro* Aktivität gegen zahlreiche resistente Bakterienstämme, einschließlich MRSA), ESBL (extended-spectrum -lactamases)-produzierende *Enterobacteriaceae* und *N. gonorrhoeae*. Eine kürzlich abgeschlossene Phase-2 Studie, überwiegend an Männern, ergab je nach Dosierung Heilungsraten von 96.7% und 94.8% (clinicaltrials.gov n° NCT02294682) <sup>238</sup>.