

Häufigkeit und Behandlung der Gonorrhö

Ein unterschätztes Problem

Sexuell übertragbare Erkrankungen nehmen in den Grosstädten der Industrieländer weiter zu. Die Gonorrhö ist nach den Chlamydieninfektionen international die zweithäufigste sexuell übertragbare Erkrankung.

ARZNEIMITTELBRIEF

Im vergangenen Jahr wurde über eine Zunahme sexuell übertragbarer Erkrankungen insbesondere bei homosexuellen Männern in den Industrieländern, also auch in Deutschland, berichtet (1). Die Gonorrhö ist nach den Chlamydieninfektionen die zweithäufigste sexuell übertragene Erkrankung. Bei homosexuellen Männern ist die Diagnose durch symptomarme oder asymptomatische Verläufe erschwert. Sie betreffen meist das Rektum und sind unbemerkt und häufig unbehandelt eine heimliche Quelle für neue Infektionen (1). Nach dem neuen Infektionsschutzgesetz ist die Gonorrhö in Deutschland nicht mehr meldepflichtig. Sentinel-Untersuchungen weisen jedoch auf eine unterschätzte Inzidenz dieser Erkrankung hin (2).

In den USA liegt die Inzidenz bei jungen Erwachsenen zwischen 18 und 26 Jahren insgesamt bei 0,43 Prozent (3), in manchen Gebieten bei jungen Männern, zum Beispiel in Georgia, bei 5,6 Prozent (3). Die Kosten, die 1994 durch die Gonorrhö in den USA entstanden, wurden auf 790 Millionen US-Dollar geschätzt (4). Dies unterstreicht die Bedeutung der Erkrankung und die Wichtigkeit einer adäquaten Behandlung. Die Therapie der Gonorrhö ist in den letzten Jahren schwieriger geworden, da die Neisserien in einigen geografischen Regionen und bei bestimmten Risikogruppen zunehmend antibiotikaresistent geworden sind (5). Insgesamt geht man anhand von Modellberechnungen davon aus, dass ein Antibiotikum, gegen das mehr als 5 Prozent der Isolate in einer bestimmten Gruppe oder Region resistent sind, nicht mehr verwendet werden sollte (4).

Chinolone

Fluorochinolonresistente Stämme von *N. gonorrhoeae* sind bei homosexuellen gegenüber heterosexuellen Männern in den USA deutlich häufiger (23,8% vs. 2,95%). Diese Resistenzent-

Merksätze

- Zunehmende antibiotische Resistenz der *Neisseria gonorrhoeae* und symptomlose Infektionen, insbesondere bei homosexuellen Männern, erschweren das therapeutische Management.
- Die antibiotische Therapie richtet sich nach dem Manifestationsort der Infektion, der Wirksamkeit (Resistenzlage und Patientencharakteristika) und der Verträglichkeit des Antibiotikums.
- Die früher oft eingesetzten Fluorochinolone sind angesichts häufiger Resistenzen nicht mehr Therapie der ersten Wahl.
- Unverändert effektiv sind Cephalosporine (Cefixim, Ceftriaxon) als Einmaldosis.

wicklung hat sich bis 2006 weiter fortgesetzt (38,3% vs. 3,8%), sodass eine Fluorochinolon-Behandlung bei homosexuellen Männern in den USA schon seit 2004 nicht mehr empfohlen wird. Mit einer ähnlichen Situation ist auch in Deutschland zu rechnen. Nach den jüngsten Entwicklungen haben die Centers for Disease Control (CDC) die Fluorochinolonbehandlung bei allen Gruppen als bedenklich eingestuft (6). Ganz neue Daten (33) zeigen, dass auch bei heterosexuellen Männern in den USA die Fluorochinolonresistenz über die 5-Prozent-Grenze auf derzeit 6,7 Prozent angestiegen ist. Dies bedeutet, dass auch für diese Gruppe Fluorochinolone in den USA nicht mehr empfohlen werden.

Cephalosporine

Cephalosporine sind hochwirksam, nebenwirkungsarm und werden daher als Therapie der ersten Wahl empfohlen (Tabelle). Bei unkomplizierten urogenitalen und analen Infektionen kann durch eine Einmalgabe bei 98,8 Prozent der Patienten eine klinische Heilung erreicht werden (7). Bei schwangeren Frauen war die Einmalgabe von Cefixim oral der intramuskulären Gabe von Ceftriaxon gleichwertig (8).

Cefpodoxim ist etwas weniger wirksam gegen *N. gonorrhoeae* als Cefixim mit Heilungsraten von 96,5 Prozent bei urogenitalem beziehungsweise analem Befall und bei pharyngealer Manifestation mit etwa 79 Prozent (9). Die Wirksamkeit anderer oraler Cephalosporine muss erst noch in Studien geprüft werden. Mittlerweile wurden mehr als 6000 Isolate von *N. gonorrhoeae* auf die mögliche Resistenz gegen Ceftriaxon und Cefixim getestet, aber nur wenige Isolate mit reduzierter Empfindlichkeit gefunden (10). Neuere Arbeiten deuten auf eine zunehmende Resistenz von Isolaten in Asien, besonders in Japan, hin (11, 12). Diese Beobachtungen unterstreichen die Notwendigkeit, zusätzliche Optionen bei der Therapie der Gonorrhö zu haben.

Spectinomycin

Spectinomycin war lange Zeit das Mittel der Wahl zur Behandlung der Gonorrhö. Es hat wenig unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) und eine klinische Erfolgsrate von 98 Prozent bei unkomplizierter urogenitaler beziehungsweise analer Manifestation. Nachteile sind aber die Notwendigkeit der intramuskulären Applikation und die schlechte Wirksamkeit (Heilungsrate nur 5%) bei pharyngealer Manifestation der Gonorrhö (7). Ein weiteres Problem mit Spectinomycin ist die relativ schnelle Entwicklung einer hochgradigen Resistenz gegenüber diesem Antibiotikum durch eine Einschnittmutation (13). Bei breitem Einsatz wurden solche Resistenzen in der Praxis auch häufig gefunden (14). Aus diesen Gründen wird Spectinomycin nicht mehr als Mittel erster Wahl, sondern als alternative Therapie empfohlen. Spectinomycin wird zurzeit nicht mehr her-

gestellt (15). Die CDC bemühen sich aber darum, dieses Medikament wieder verfügbar zu machen.

Azithromycin

Eine orale Einzeldosis von 2 g Azithromycin (Zithromax® oder Generika) hat eine sehr gute Wirksamkeit bei unkomplizierter urogenitaler Gonorrhö. Da diese Behandlung aber bei etwa 35 Prozent der Patienten zu gastrointestinalen UAW führt, wird sie nicht empfohlen. Darüber hinaus werden mit diesem Antibiotikum sehr niedrige Wirkspiegel erzielt, was die Resistenzbildung fördern könnte (16–18). Die Resistenzentwicklung von *N. gonorrhoeae* gegen Makrolide (Erythromycin, Azithromycin) wird auf eine Einbasenpaardeletion in einer Promotor-Region (mtrR) zurückgeführt (19–21). In den USA wurde 2004 eine reduzierte Empfindlichkeit von *N. gonorrhoeae* bei 6,7 Prozent (426 von 6322) der Isolate gefunden (10).

Penicillin/Tetracyclin

Penicillin war früher lange Zeit die Therapie der Wahl bei Gonorrhö. Die zunehmende Resistenz seit den Siebzigerjahren hat das Medikament schliesslich für diese Indikation unbrauchbar gemacht. Die Tetracyclinresistenz setzte zirka zehn Jahre später ein. In den USA wurde 2004 eine Häufigkeit der Resistenz gegen diese beiden Antibiotika von etwa 16 Prozent gefunden (10).

Studienlage bei neuen Entwicklungen

Trotz dieser beunruhigenden Resistenzentwicklung hat es seit 2000 nur wenige prospektive klinische Studien gegeben, die

Tabelle: Behandlung der durch *Neisseria gonorrhoeae* verursachten Zervizitis, Urethritis, Proktitis und Pharyngitis

Substanz	Dosis	Preis
Cefixim (Cephoral®)	400 mg einmal oral	Kleinste Packung: 5 Tabl. à 400 mg, ca. Fr. 45.–
Ceftriaxon (Ceftriaxon Sandoz®, Rocephin®)	125 mg einmal i.m.	Eine Flasche à 1 g ca. Fr. 18.–
Alternativen		
Cefpodoxim (z.B. Cefpodoxim Sandoz®, Orelox®, Podomexef®)	400 mg einmal oral	Kleinste Packung: 5 Kapseln à 200 mg, ca. Fr. 40.–
Ciprofloxacin ^{1,2} (Ciproxin® oder diverse Generika)	500 mg einmal oral	Kleinste Packung: 6 Tabl. à 250 mg, ca. Fr. 20.–
Levofloxacin ^{1,2} (Tavanic®)	250 mg einmal oral	Kleinste Packung: 5 Tabl. à 250 mg, ca. Fr. 40.–
Ofloxacin ^{1,2} (Tarivid®)	400 mg einmal oral	Kleinste Packung: 10 Tabl. à 200 mg, ca. Fr. 35.–
Spectinomycin ³ (Trobicin®)	2 g einmal i.m.	ca. Fr. 38.– ⁴

Alle Patienten mit Gonorrhö sollten zusätzlich eine Therapie gegen Chlamydien erhalten, wie z.B. Azithromycin einmalig 1 g oral oder zweimal 100 mg Doxycyclin/Tag eine Woche lang.

¹ = nicht in der Schwangerschaft einsetzen.

² = Fluorochinolone sollten nicht bei Patienten eingesetzt werden, die die Gonorrhö in Asien, Hawaii, Israel, den USA oder in anderen Ländern mit Vorkommen

³ = fluorchinolonesensibler Stämme von *N. gonorrhoeae* erworben haben. Bei homosexuellen Männern mit Gonorrhö sollten wegen der zu erwartenden

⁴ = häufigeren Resistenz keine Fluorochinolone eingesetzt werden.

⁵ = nur bei Schwangeren mit Allergie gegen Betalactam-Antibiotika einzusetzen. Nicht bei pharyngealer Gonorrhö verwenden!

⁶ = zurzeit in der Schweiz nicht mehr erhältlich.

sich mit der Behandlung der Gonorrhö beschäftigt haben. Eine japanische Studie untersuchte den Erfolg einer Einzeldosis von 1 g Cefodizim i.v. bei 72 Patienten mit gonorrhöischer Urethritis oder Zervizitis (22). Es wurde eine Eradikation des Erregers in allen Fällen erreicht.

Sehr gute Ergebnisse wurden mit Cefixim oral beziehungsweise Ceftriaxon intramuskulär bei Schwangeren erreicht, wie schon oben erwähnt (8).

Zu einer Zeit, als fluoroquinolonresistente Stämme von *N. gonorrhoeae* in den USA noch nicht so weit verbreitet waren, konnte mit einer Einmalgabe von 400 mg oder 600 mg Gatifloxacin (wegen UAW seit 2006 vom Markt) beziehungsweise mit einer Einmalgabe von 400 mg Ofloxacin eine Eradikation von 99–100 Prozent erreicht werden (23). Würde diese Studie in den USA heute wiederholt, wären Ergebnisse wie auf den Philippinen zu erwarten. In einer Studie aus dieser Region (24) wurden Prostituierte randomisiert entweder mit Ciprofloxacin (500 mg) oder Cefixim (400 mg) behandelt. 28 Tage nach der Behandlung konnte bei 24 (32,3%) der Patientinnen, die mit Ciprofloxacin behandelt wurden, und bei 1 von 26 Patientinnen (3,8%), die mit Cefixim behandelt wurden, der Erreger erneut isoliert werden.

In einer grösseren Studie wurde Nonoxinol-9, eine spermizide und gering mikrobizide Substanz, als Gel auf seine Wirksamkeit zur Verhinderung sexuell übertragbarer Erkrankungen einschliesslich Gonorrhö getestet (25). Es wurde kein Vorteil bei Verwendung von Kondomen plus Nonoxinol-9-Gel gegenüber Kondomen allein gefunden.

Neuere Substanzen, wie zum Beispiel weiterentwickelte Chinolone, Carbapeneme (Ertapenem [Invanz®] i.m., Faropenem oral), Peptid-Deformylase-Inhibitoren (LBM415), Porphyrine, verschiedene Pflanzenextrakte und Tigecyclin (Tygacil®) zeigen gute Aktivität gegen verschiedene Isolate von *N. gonorrhoeae* in vitro (5). Es fehlen aber klinische Studien.

Spezielle Situationen

Schwangerschaft

Schwangere Frauen sollten nicht mit Chinolonen oder Tetracyclinen behandelt werden. Neuere Studien zeigen bei Schwangeren sehr gute Ergebnisse mit Cefixim oral beziehungsweise Ceftriaxon intramuskulär (8). Eine weitere Studie (26) an 252 schwangeren Frauen zeigte eine Heilungsrate von 95 Prozent mit Ceftriaxon beziehungsweise Spectinomycin (2 g i.m.) sowie eine Heilungsrate von 89 Prozent mit Amoxicillin (3 g per os) plus Probenecid (250 mg i.m.).

Allergie oder andere Unverträglichkeiten

Patienten, die keine Cephalosporine oder Chinolone tolerieren, sollten, wenn verfügbar, mit Spectinomycin behandelt werden. Allerdings muss der Behandlungserfolg bei Patienten mit pharyngealer Manifestation durch eine bakterielle Kultur drei bis fünf Tage nach Abschluss der Therapie überprüft werden, da bei dieser Manifestation die Therapie mit Spectinomycin häufiger versagt. Eine weitere Option ist in solcher Situation die einmalige Gabe von 2 g Azithromycin, das wie Spectinomycin auch bei Schwangeren eingesetzt werden kann.

Gonorrhö in der Schweiz

Auch in der Schweiz wurde in der letzten Dekade eine deutliche Zunahme der Gonorrhömeldungen verzeichnet, wie aus den Mitteilungen des Bundesamts für Gesundheit hervorgeht. Laboratorien, die meldepflichtige sexuell übertragene Erkrankungen diagnostizieren, sind verpflichtet, die Resultate an das Bundesamt für Gesundheit zu melden. Eine weitere Informationsquelle sind die Netzwerke der dermatologischen Polikliniken. Labormeldungen von Gonorrhö nahmen in allen Landesteilen der Schweiz zu, am stärksten im Kanton Zürich.

Eine Resistenz gegen Fluoroquinolone ist auch in der Schweiz häufig geworden. In einer Untersuchung in Genf war ein Viertel der getesteten Stämme resistent, in Zürich liegt diese Rate mittlerweile ebenfalls über 10 Prozent.

Gonokokkeninfektion des Pharynx

Ähnlich wie die anale ist die pharyngeale Gonokokkeninfektion häufig asymptomatisch. Insbesondere bei homosexuellen Männern muss mit erhöhter Prävalenz gerechnet werden (27). Dies bedeutet, dass Patienten mit ungeschütztem oralem oder analem Sexualverkehr auf Gonokokken getestet werden sollten, da diese Regionen ein Reservoir des Erregers sein können. Wie schon erwähnt, ist die Eradikation der Gonokokken aus diesem Bereich schwieriger als aus dem urogenitalen Bereich. Diese Patienten sollten mit Ceftriaxon (125 mg i.m.) behandelt werden, da diese Gruppe ein deutlich höheres Risiko für eine Fluoroquinolonresistenz hat und Spectinomycin zu schwach wirkt. Die Datenlage für Azithromycin ist nicht gut, aber möglicherweise sind 2 g oral effektiv (28).

Behandlung der Sexualpartner

Ohne Einbeziehen der Sexualpartner sind sexuell übertragbare Krankheiten meist nicht erfolgreich zu behandeln. Dies bedeutet, dass die Sexualpartner der letzten 60 Tage auf Symptome und Erreger (Gonokokken, Chlamydien und bei bestimmtem Risikoprofil auch auf HIV, Hepatitis B und Lues) untersucht werden sollten. Dies gilt natürlich auch für den Patienten beziehungsweise die Patientin selbst, da beim Sexualverkehr eine gleichzeitige Übertragung verschiedener Krankheiten möglich ist. Die Empfehlungen gehen sogar so weit, dass jeder Patient/jede Patientin mit nachgewiesener Gonokokkeninfektion ohne weitere Testung auch gegen Chlamydia trachomatis behandelt werden sollte (Tabelle).

Disseminierte Gonokokkeninfektionen (Arthritis, Endokarditis, Meningitis, Sepsis)

Neben den hier besprochenen lokalen (urogenitalen, analen, pharyngealen) Manifestationen kann *N. gonorrhoeae* auch zu systemischen Infektionen führen, die sich dann an anderen Organen manifestieren können. Diese Erkrankungen bedürfen einer anderen und längerfristigen antibiotischen Behandlung.

Von diesen Manifestationen ist die gonorrhoeische Gonarthrit die häufigste. Sie war noch bis in die Achtzigerjahre die häufigste infektiöse Arthritis in den USA (2932). Bei dieser Manifestation sollte Ceftriaxon einmal 1–2 g/Tag i.v. mindestens bis zwei Tage nach Abklingen der Symptome gegeben werden (31). Danach kann man, je nach Resistenzlage, zu einer oralen Therapie übergehen, zum Beispiel zu Cefixim (zweimal 400 mg/Tag) oder, wenn wirksam, auch zu Levofloxacin (500 mg/Tag) für eine weitere Woche (31). Bei purulenten Gelenkgüssen sollte parallel zur antibiotischen Therapie das betroffene Gelenk gespült werden.

Die Gonokokkenendokarditis ist heute eine seltene, aber immer noch lebensbedrohliche Erkrankung. Die Letalität wird auch im Zeitalter der Antibiotika noch auf 19 Prozent geschätzt, und etwa die Hälfte der Patienten braucht einen Herzklappenersatz (32). Eine neuere Studie zur Behandlung dieser Patienten gibt es nicht. Aber nach den oben aufgeführten Argumenten empfehlen wir eine Therapie mit Ceftriaxon zweimal 1–2 g/Tag i.v. für vier Wochen.

Die Gonokokkenmeningitis sollte mit Ceftriaxon (zweimal 12 g/Tag i.v. für 10–14 Tage) behandelt werden. Auch andere systemische Manifestationen mit oder ohne Sepsis durch Gonokokken sollten so therapiert werden. ■

Interessenkonflikte: keine deklariert

Diese Arbeit erschien zuerst in «Der Arzneimittelbrief» Nr. 7, Juni 2007. Die Übernahme erfolgt mit freundlicher Genehmigung der Herausgeber D. von Herrath und W. Thimme.

Literatur:

1. Epidemiologisches Bulletin, RKI, 3. März 2006, Nr. 9.
2. Bremer, V., et al. Deutsches Ärzteblatt 2005, 102, Ausgabe 36 vom 9. 9.2005, A-2400/B-2020/C-1913.
3. Miller, W.C., et al. JAMA 2004, 291, 2229.
4. Eng, T.R., und Butler, W.T. (Eds.): The hidden epidemic: confronting sexually transmitted diseases. National Academic Press, Washington, 1997.
5. Newman, L.M., et al. Clin. Infect. Dis. 2007, 44 Suppl. 3, S. 84.
6. Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines 2006. www.cdc.gov/std/treatment. Stand 8. Januar 2007.
7. Moran, J.S., et al. Neisseria gonorrhoeae. In: Yu, V.L., Weber, R., Raoult, D. (Eds.). Antimicrobial therapy and vaccines. 2nd. ed., Apple Trees Productions, New York, 2002. S. 457.
8. Rasmus, R.M., et al. Am. J. Obstet. Gynecol. 2001, 185, 629.
9. Centers for Disease Control and Prevention. Oral alternatives of cefixime for treatment of uncomplicated Neisseria gonorrhoeae urogenital infections. 2004. www.cdc.gov/STD/treatment/cefixime.htm. Stand 3. November 2004.
10. Centers for Disease Control and Prevention. Gonococcal Isolate Surveillance Project (GISP) annual report – 2004, Atlanta: CDC, 2005.
11. Ito, M., et al. Antimicrob. Agents Chemother. 2004, 48, 3185.
12. Tanaka, M., et al. J. Infect. Chemother. 2002, 8, 81.
13. Maness, M.J. J. Bacteriol. 1974, 120, 1293.
14. Boslego, J.W. N. Engl. J. Med. 1987, 317, 272.
15. Centers for Disease Control and Prevention. Notice to readers: discontinuation of spectinomycin. MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep. 2006, 55, 370.
16. Handsfield, H.H. Sex. Transm. Dis. 1994, 21, 107.
17. Ehret, J.M. Sex. Transm. Dis. 1996, 23, 270.
18. Young, H. Int. J. STD AIDS 1997, 8, 299.
19. Johnson, S.R., et al. Int. J. Antimicrob. Agents 2003, 21, 414.
20. Xia, M. J. Infect. Dis. 2000, 181, 2080.
21. Rouquette-Loughlin, C.E. J. Antimicrob. Chemother. 2005, 56, 856.
22. Matsumoto, T., et al. J. Infect. Chemother. 2006, 12, 97.
23. Stoner, B.P., et al. Sex. Transm. Dis. 2001, 28, 136.
24. Aplasca De Los Reyes, M.R., et al. Clin. Infect. Dis. 2001, 32, 1313.
25. Roddy, R.E., et al. JAMA 2002, 287, 1117.
26. Cavenee, M.R. Obstet. Gynecol 1993, 81, 33.
27. Janier, M. Sex. Transm. Infect. 2003, 79, 345.
28. Dan, M., et al. Sex. Transm. Dis. 2006, 33, 512.
29. Manshady, B.M., et al. J. Rheumatol. 1980, 7, 523.
30. O'Brien, J.P., et al. Medicine (Baltimore) 1983, 62, 395.
31. Rice, P.A. Infect. Dis. Clin. North. Am. 2005, 19, 853.
32. Jackman, J.D., und Glamann, D.B. Am. J. Med. Sci. 1991, 301, 221.
33. CDC: Morbid. Mortal. Wkly. Rep. 2007, 56, 332. www.cdc.gov/std/treatment.