

## Zunahme der Antibiotika-Resistenzen bei Neisseria gonorrhoeae

Die Gonorrhoe bleibt weiterhin eine nicht zu vernachlässigende Geschlechtskrankheit mit einer jährlichen Inzidenz von mehr als 5 Erkrankungen/100 000 Einwohner in den Ländern der EU (1). Sie ist somit nach Infektionen durch Chlamydia trachomatis die zweithäufigste bakterielle sexuell übertragbare Infektion, die sich in der unkomplizierten Form als eitrige Urethritis oder als (oft wenig symptomatische) Cervicitis bei Frauen manifestiert, allerdings in der Folge aufgrund fehlender oder inadäquater Therapie zu ernsthaften Komplikationen (Adnexitis, Pelvic inflammatory disease, erhöhte Vulnerabilität für HIV-Infektion, systemische Verlaufsformen) führen kann. Auch extragenitale Infektionen (Pharyngitis, Proktitis, neonatale Konjunktivitis) sind möglich.

Die Erreger zeichnen sich dadurch aus, dass es im Verlauf der letzten Jahre relativ rasch zu vermehrtem Auftreten von Resistenzen gegenüber ursprünglich gut wirksamen Antibiotika der ersten Wahl gekommen ist, was eine laufende Resistenzüberwachung und Anpassung der Empfehlungen zur empirischen Therapie erfordert. Dieser Forderung kommen mittlerweile mehrere europäische Staaten durch nationale Überwachungsprogramme nach, die in das überregionale EURO-GASP (European gonococcal antimicrobial surveillance programme) eingebunden sind. Die kürzlich publizierten Daten (2) ergaben eine durchschnittliche Resistenz gegen Ciprofloxacin von 63% (Österreich 80%) und gegen Azithromycin von 13% (Österreich 29%). Ciprofloxacin und andere Fluorquinolone werden schon seit mehreren Jahren nicht mehr für die empirische Therapie bei Gonorrhoe empfohlen. Azithromycin gilt derzeit nicht als Mittel der ersten Wahl, ist aber eine wichtige therapeutische Option in besonderen Situationen (z.B. wenn Cephalosporine kontraindiziert sind) und wird als Kombinationspartner bei gleichzeitiger Infektion mit Chlamydia trachomatis eingesetzt.

### **Als Mittel der Wahl für die Therapie lokaler Infektionen gelten derzeit Cephalosporine mit erweitertem Wirkungsspektrum (Drittgenerations-Cephalosporine)**

unkomplizierte Gonorrhoe (Zervix, Urethra, Rektum)	Ceftriaxon 250mg i.m. einmalig oder Cefixim 400mg p.o. einmalig*
pharyngeale Gonorrhoe	Ceftriaxon 250mg i.m. einmalig
Gonokokken-Konjunktivitis	Ceftriaxon 1000mg i.m. einmalig

\* in USA und UK nur mehr bedingt (alternativ, wenn Ceftriaxon nicht möglich) empfohlen

Im oben angeführten Bericht (2) wird besonders hervorgehoben, dass in 10 der 17 teilnehmenden Länder Isolate mit einer verminderten Empfindlichkeit gegen Cefixim auftauchten, wobei Österreich mit 21% der Stämme die höchste Rate, gefolgt von Italien (19%) und Dänemark (15%), aufwies. Dies geht einher mit vereinzelt Berichten über Therapieversagen unter oraler Therapie mit Cefixim (Norwegen und England 2010) (3,4), ein Phänomen, das in Japan schon seit längerem bekannt ist. Die Empfindlichkeit der untersuchten Stämme gegen Ceftriaxon ist noch ausreichend, wenngleich auch hier eine Tendenz zu einer Sensitivitätsminderung über einen Zeitraum von 2004 bis 2009 zu registrieren war. Bislang gibt es zwei publizierte Fälle von Gonokokken-Pharyngitis mit Ceftriaxon-resistenten Stämmen (Japan und Schweden), die auf eine Ceftriaxon-Standardtherapie kein Ansprechen zeigten (5,6).

**Wir haben nunmehr auch in Österreich erstmals eine Infektion (unkomplizierte eitrige Urethritis bei einem männlichen Homosexuellen) mit einem Gonokokken-Stamm, der in vitro gegenüber Cefixim und Ceftriaxon resistent war, beschrieben.** Nach initialer, mittels PCR bestätigter Diagnose wurde der Erreger nach erfolgloser oraler Therapie mit Cefixim kultiviert und eine Resistenzprüfung sowie molekularbiologische Untersuchungen der Resistenzmechanismen durchgeführt. Die Therapie mit Azithromycin führte in diesem Fall zu klinischer Heilung, die auch durch mikrobiologische Kontrolluntersuchung bestätigt werden konnte [www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleID=19998](http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleID=19998) (7).

Dieser Fall einer Cefixim-therapierefraktären Gonorrhoe **unterstreicht die Wichtigkeit der mikrobiologischen Diagnosesicherung bei Verdacht auf Gonokokkeninfektion, die, wenn immer möglich, auch die Kultivierung des Erregers umfassen sollte** (Urethral- und/oder Zervikalabstriche unter Verwendung von Abstrichtupfern mit Amies- oder Stuart-Transportmedien), da nur in diesen Fällen eine Antibiotika-Resistenztestung möglich ist. Dies ist für den individuellen Krankheitsfall unter Umständen bedeutend, aber auch die Grundlage für die erwähnten laufenden Beobachtungen der Veränderungen der Resistenzsituation der Erreger. Unter diesen Gesichtspunkten sehen wir auch die **Empfehlung zu Therapieerfolgskontrollen** (bei klinischem Ansprechen – drei Wochen nach Abschluss der Therapie) gerechtfertigt. Bei anhaltender Symptomatik ist eine frühere Nachuntersuchung (Therapieversagen?, Reinfektion?) erforderlich. Wir möchten in diesem Zusammenhang auch auf die **dringende Notwendigkeit der Untersuchung und Mitbehandlung von Sexualpartnern** (Partner innerhalb der letzten 60 Tage vor Auftreten der Symptomatik) hinweisen. Des Weiteren wird eine Abklärung auf das Vorliegen anderer STI (C. trachomatis, Lues, HIV) empfohlen.

Unkomplizierte Gonorrhoe – wesentliche Fakten	
<b>Labordiagnose</b>	Urethral- und/oder Zervikalabstrich für Kultur (Resistenztestung möglich!) plus Urethral- und/oder Zervikalabstrich und/oder Erststrahlharn für PCR
<b>Therapie</b>	Erste Wahl: Cefixim 400mg p.o. einmalig oder Ceftriaxon 250mg i.m. einmalig Alternative: Azithromycin 2g p.o. einmalig
<b>Zusätzliche Maßnahmen</b>	Partnertherapie obligat (Sexualpartner der letzten zwei Monate) Untersuchung auf Koinfektionen (C. trachomatis, Lues, HIV) Therapieerfolgskontrolle drei Wochen nach Therapie

1. European Centre for Disease Prevention and Control. Sexually Transmitted Infections in Europe 1990-2009. Stockholm: ECDC; 2011.
2. Cole MJ, Unemo M, Hoffmann S, Chisholm SA, Ison CA, van de Laar MJ. The European gonococcal antimicrobial surveillance programme, 2009. Euro Surveill. 2011;16(42):pii=19995. Available online: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19995>
3. Unemo M, Golparian D, Syversen G, Vestrheim DF, Moi H. Two cases of verified clinical failures using internationally recommended first-line cefixime for gonorrhoea treatment, Norway, 2010. Euro Surveill. 2010;15(47):pii=19721. Available online: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19721>
4. Ison CA, Hussey J, Sankar KN, Evans J, Alexander S. Gonorrhoea treatment failures to cefixime and azithromycin in England, 2010. Euro Surveill. 2011;16(14):pii=19833. Available online: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19833>
5. Ohnishi M, Saika T, Hoshina S, Iwasaku K, Nakayama S, Watanabe H, et al. Ceftriaxone-resistant *Neisseria gonorrhoeae*, Japan [letter]. Emerg Infect Dis [serial on the Internet]. 2011 Jan [date cited]. <http://dx.doi.org/10.3201/eid1701.100397>
6. Unemo M, Golparian D, Hestner A. Ceftriaxone treatment failure of pharyngeal gonorrhoea verified by international recommendations, Sweden, July 2010. Euro Surveill. 2011;16(6):pii=19792. Available online: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19792>
7. Unemo M, Golparian D, Stary A, Eigentler A. First *Neisseria gonorrhoeae* strain with resistance to cefixime causing gonorrhoea treatment failure in Austria, 2011. Euro Surveill. 2011;16(43):pii=19998. Available online: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19998>