

Gonorrhoe: neue Empfehlungen zu Diagnostik und Behandlung

Laurence Toutous Trelu, Daniel Oertle, Peter Itin, Hansjakob Furrer, Claude Scheidegger, Marcel Stoeckle, Patrick Schmid, Enos Bernasconi, Matthias Cavassini, Emmanuelle Boffi El Amari, Christian Kahlert, Pietro Vernazza, Jan Fehr, Alexandra Calmy, Nicola Low, Gladys Martinetti Lucchini, Philip Tarr¹

Quintessenz

- Die Antibiotika-Resistenzsituation bei Gonokokken verschlechtert sich weltweit, und auch in der Schweiz treten resistente Gonokokkenstämme auf.
- Die unkomplizierte Gonorrhoe wird mit einer Kombination einer Einzeldosis Ceftriaxon 500 mg intramuskulär und Azithromycin 1 g per os behandelt.
- Mittels Genamplifikation beispielsweise durch die Polymerasekettenreaktion (PCR) lässt sich das Bakterium *Neisseria gonorrhoeae* zuverlässig nachweisen, nicht aber dessen Antibiotikasensibilität.
- Vor jeder Antibiotikabehandlung (symptomatische Patienten, asymptomatische Sexualpartner von Patienten mit Gonorrhoe) soll zusätzlich zur Genamplifikations-Diagnostik immer eine Gonokokkenkultur gemacht werden, denn nur die Kultur erlaubt eine Resistenztestung.
- Bei Entnahme einer Probe ohne anschliessende Antibiotikatherapie (asymptomatische Personen ohne eindeutige Gonorrhoe-Exposition) genügt eine initiale Genamplifikations-Diagnostik. Falls diese positiv ausfällt, kann die Kultur aus demselben Abstrich nachbestellt bzw. aus einem neu abgenommenen Urin veranlasst werden.
- Bei persistierenden oder neuen Symptomen nach Behandlung sollen die Diagnostik (Genamplifikation, Kultur inkl. Resistenztestung) unbedingt wiederholt und ein Spezialist beigezogen werden.

Die Häufigkeit der Gonorrhoe nimmt Jahr für Jahr deutlich zu, nicht nur in der Schweiz, sondern in vielen Gegenden der Welt [1–3]. Im Jahr 2012 wurden dem Bundesamt für Gesundheit 1517 bestätigte Gonorrhoe-fälle gemeldet; dies sind 12% mehr als 2011 [1]. Betroffen sind heterosexuelle Männer (49%), Männer, die Sex mit Männern haben (MSM; 30%), und Frauen (21%). Mit der Zunahme der Gonorrhoe geht eine zweite besorgniserregende Tendenz einher: eine deutliche Zunahme von Gonokokken, die auf multiple Antibiotika resistent sind. Fluoroquinolone weisen seit mehreren Jahren Resistenzraten von über 50% auf. Neu nimmt aber auch die Zahl der Gonorrhoe-fälle zu, die nicht auf orale und injizierbare Cephalosporine ansprechen. Da heute die Gonorrhoe quasi ausschliesslich mittels Genamplifikation diagnostiziert wird (v.a. PCR-basierte Tests), ist zudem die aktuelle Resistenzsituation in der Schweiz nur lückenhaft dokumentiert. Denn mittels Genamplifikation ist nur das Bakterium, aber nicht seine Antibiotikasensibilität nachweisbar.

Mit diesem Artikel möchte die Eidgenössische Kommission für Sexuelle Gesundheit (EKSG) aktualisierte Empfehlungen zur Diagnostik und Therapie der Gonorrhoe

in Praxis und Spital vermitteln. Die Schweizerische Gesellschaft für Infektiologie und die Schweizerische Gesellschaft für Dermatologie und Venerologie unterstützen diese Empfehlungen.

Klinik der Gonorrhoe: im Pharynx und Anus meist asymptomatisch

Die klinischen Manifestationen der Gonorrhoe sind in dieser Zeitschrift im Rahmen eines Artikels von 2009 ausführlich erörtert worden [4]. Wir weisen lediglich darauf hin, dass die Gonokokkenurethritis häufiger symptomlos verläuft als angenommen – vor allem bei Frauen. Wichtig zu betonen: Die Gonorrhoe des Pharynx und des Anus ist in mehr als 90% asymptomatisch und stellt ein wichtiges Reservoir für die Ausbreitung der Gonorrhoe dar [5, 6].

Probeentnahme: optimale Abstrichtechnik erhöht diagnostische Ausbeute

Eine optimal gewonnene Probe verbessert die Gonorrhoe-Diagnostik. Der erfahrene Praktiker wird bei der Probeentnahme auf einige Prinzipien achten (Tab. 1 [↗](#)). Wichtig ist, dass die Probe mit den neuartigen Tupfern («flocked swab», z.B. Eswab™ SwabAX, Sigma Transwab®) und einem flüssigen Transportmedium gewonnen wird, die sowohl Genamplifikation wie auch Kultur erlauben. Der entfernte Abstrichtupfer wird unter Drehbewegung während 15 Sekunden gegen die Wand des Transportröhrchens gedrückt, um das gewonnene Körpersekret aus dem Tupfer hinauszupressen.

Genamplifikations-Diagnostik liefert keine Information über Antibiotikaresistenzen

Während Jahrzehnten basierte die Gonorrhoe-Diagnostik auf Gramfärbung und Kultur von Urethralabstrichen, falls überhaupt eine Diagnostik durchgeführt wurde. Heute hat die Genamplifikation die Kulturen weitgehend ersetzt, denn sie erlaubt den Nachweis von Chlamydien, Gonokokken und anderen Erregern zuverlässig auch in Urinproben [7, 8]. Dies hat die Hemmschwelle für die Diagnostik von sexuell übertragbaren Infektionen (se-

Die Autoren haben keine finanzielle Unterstützung und keine Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

¹ Für die Eidgenössische Kommission für Sexuelle Gesundheit, die Schweizerische Gesellschaft für Infektiologie und die Schweizerische Gesellschaft für Dermatologie und Venerologie.

Tabelle 1

Massnahmen für eine optimale Probeentnahme zur Gonorrhoe-Diagnostik.

Urinprobe	Achtung: Genamplifikations-Diagnostik aus Urinproben ist bei Frauen weniger sensitiv als Cervix- oder Vaginalabstriche Probeentnahme mindestens eine Stunde seit letzter Miktion Erststrahlurin abnehmen (im Gegensatz zur Harnwegsinfektionsdiagnostik, wo Mittelstrahlurin optimal ist). Konkret: Patient soll den ersten Tropfen Urin erwischen und dann Urinbecher bis max. 20 ml auffüllen
Cervixabstrich	Abstrich am besten vor allfälligem Papanicolaou-Abstrich («Krebsabstrich») abnehmen Vor Abstrichentnahme mit einem Schwamm oder grossem Tupfer allfällige Cervixsekrete entfernen Abstrichtupfer genügend weit (1–2 cm) in die Cervix einführen und die Cervixwand mittels Drehbewegung (mindestens 2 Rotationen) abstreichen Beim Entfernen des Tupfers Kontakt mit der Vaginalwand vermeiden
Pharynxabstrich	Beim Abstreichen genügend Druck ausüben Gründlich abstreichen: nicht nur Rachenhinterwand, sondern zusätzlich beide Tonsillen abstreichen
Analabstrich	Kein Gleitmittel oder Lokalanästhetikum verwenden Unter leichter Rotationsbewegung den Abstrichtupfer genügend weit einführen (3–5 cm – das Watteteil des Abstrichtupfers soll nicht mehr sichtbar sein) Mittels behutsamer Drehbewegung und leichtem Druck während 30 Sekunden die Anuswand abstreichen, um die Absorption von Gonokokken in den Tupfer zu erhöhen

xually transmitted infections, STI) gegenüber früher erfreulicherweise deutlich gesenkt, war doch der STI-Nachweis mit einer relativ invasiven (gynäkologische Untersuchung) oder oft schmerzhaften (Harnröhrenabstrich beim Mann) Abstrichentnahme verbunden. Was die Gonorrhoe betrifft, sind Urinproben bei Frauen weniger sensitiv als Cervix- oder Vaginalabstriche (Tab. 1). Bei Männern und für die Chlamydien-Diagnostik bei Frauen sind Urinproben adäquat.

Die Testung auf Gonorrhoe im Rahmen des Chlamydien-Screenings bei asymptomatischen heterosexuellen Erwachsenen wird nicht empfohlen [8]. Denn der Nachweis von *N. gonorrhoeae* bei «Low-risk»-Personen wird oft falsch positiv sein, kann Paarbeziehungen gefährden und unnötige Antibiotikatherapien verursachen.

Leider hat die Genamplifikations-Diagnostik einen zunehmend wichtigen Nachteil: Sie liefert nur die Diagnose der Gonorrhoe, aber keine Resistenzprüfung. Im Zeitalter der zunehmend antibiotikaresistenten Gonokokken ist eine Kulturabnahme vor Antibiotikatherapie sehr wichtig – nur das Gonokokkenwachstum in Kultur ermöglicht eine Resistenzprüfung.

Vor Antibiotikabehandlung immer Kultur abnehmen

Grundsätzlich empfiehlt die EKSG, zusätzlich zur Genamplifikation immer auch eine Gonokokkenkultur durchzuführen. Dies im Sinne von «best clinical practice». Um Kosten und Aufwand zu begrenzen, wäre aber ein differenziertes diagnostisches Vorgehen eine akzeptable Alternative. Konkret also:

- Genamplifikation plus Kultur nur vor geplanter Antibiotikabehandlung (symptomatische Patienten, asymptomatische Sexualpartner von Patienten mit Gonorrhoe);
- Genamplifikation ohne Kultur ist eine akzeptable Vorgehensweise, falls unmittelbar keine Antibiotikatherapie gegeben wird (asymptomatische Personen ohne eindeutige Gonorrhoe-Exposition) – bei positiver Genamplifikation kann die Kultur aus demselben Abstrich nachbestellt bzw. aus einem neu abgenommenen Urin veranlasst werden.

Wichtig: Wird eine Kultur durchgeführt, soll auch die Genamplifikations-Diagnostik durchgeführt werden, denn diese ist allgemein sensitiver als die Kultur, insbesondere bei Infektionen im Pharynx oder Rektum sowie bei asymptomatischen Infektionen [8]. Denn *N. gonorrhoeae* bleibt bezüglich Kulturwachstum ein anspruchsvoller Keim. Eine «genetische» Resistenztestung mittels der kommerziell erhältlichen Genamplifikationstests ist zurzeit leider noch nicht möglich. Gonokokken-Serologien haben keinen klinischen oder epidemiologischen Nutzen.

Weltweit zunehmende Antibiotikaresistenzen

Aktuell sind bei uns antibiotikaresistente Gonokokken noch selten, aber deutlich am Zunehmen. So waren im Zeitraum 2010–2012 in Basel und Zürich 4,9% (4 von 82) der getesteten Gonokokkenstämme resistent gegen die ehemalige (orale) Standardtherapie Cefixim [9]. In einer anderen Untersuchung waren in Zürich und der Nordostschweiz im Zeitraum 2007–2012 11% (12 von 109) der getesteten Gonokokken Cefixim-resistent; die Resistenz auf das (injizierte) Ceftriaxon betrug 2,4% (2 von 85) in den Jahren 2007/08 und 4,7% (2 von 43) in den Jahren 2009/10 [10]. Bis jetzt handelt es sich nicht um hochresistente Erreger, denn die minimalen Hemmkonzentrationen der resistenten Stämme gegenüber beiden Antibiotika betrug 0,125–0,25 mg/l.

Über Gonorrhoeefälle, bei denen Ceftriaxon klinisch unwirksam war, wurde in der Schweiz noch nicht berichtet. Vermutlich ist es eine Frage der Zeit, bis solche Situationen auch in der Schweiz auftreten. Aufgrund der Resistenzrends im Ausland ist zu erwarten, dass sich die Resistenzsituation auch in der Schweiz verschlechtern wird [11, 12]. Resistenzen auf das orale Cefixim haben zudem deutlich schneller zugenommen als Resistenzen auf das injizierbare Ceftriaxon. Diese Resistenzzunahme ging Hand in Hand mit der zunehmenden Zahl von STI wie Syphilis, insbesondere bei MSM. MSM haben tendenziell eine grössere Anzahl Sexualpartner, mehr anonyme Partner und häufiger eine (asymptomatische) Gonorrhoe des Pharynx als heterosexuelle Personen, was eine erfolgreiche Partnerbehandlung und somit Gonokokkeneindämmung deutlich erschwert.

Tabelle 2

Behandlung der unkomplizierten Gonorrhoe in der Schweiz, 2014.

Empfehlung	Antibiotika, Dosis
Erste Wahl (auch während der Schwangerschaft, Stillzeit)	Ceftriaxon 500 mg i.m. + Azithromycin 1 g per os einmalig
Alternative (bei Allergie oder Resistenz, gemäss Antibiogramm)	Rücksprache mit Infektiologie oder Dermatologie/Venerologie

Die Fluoroquinolone (z.B. Ciprofloxacin) werden seit einigen Jahren nicht mehr zur Gonorrhoe-Behandlung empfohlen, da Resistenzen weltweit häufig sind [7]. In der erwähnten Schweizer Untersuchung waren nach 2007 mehr als 70% der getesteten Gonokokken Ciprofloxacin-resistent [10]. Es wird darum zunehmend wichtiger, sowohl die Zunahme der Anzahl resistenter Stämme als auch deren Resistenzniveau in der Schweiz zu überwachen.

Gonorrhoe-Behandlung nur noch i.m.

Neu empfiehlt die EKSG für die Gonorrhoe-Behandlung an allen anatomischen Orten eine einzige Therapie, und zwar die intramuskuläre Ceftriaxon-Injektion (500-mg-Einzeldosis), zusammen mit oralem Azithromycin (1-g-Einzeldosis) (Tab. 2 ↻). Diese Empfehlung ist eine Antwort auf die deutlich zunehmenden Resistenzen gegen orales Cefixim im In- und Ausland. Zudem werden bei der empfohlenen 500-mg-Dosis auch die international zunehmenden Ceftriaxon-Resistenzen berücksichtigt (früher wurden 125 oder 250 mg empfohlen), denn Fälle von Therapieversagen mit 250 mg Ceftriaxon wurden beschrieben. Die 500-mg-Dosis ist auch bei der Gonorrhoe des Pharynx wirksam, die erfahrungsgemäss schwieriger zu behandeln ist.

Das Ziel der Doppeltherapie mit Ceftriaxon und Azithromycin ist, die Resistenzentwicklung auf Ceftriaxon zu bremsen. Eine gleichzeitige Resistenz auf beide Antibiotika ist aktuell noch selten, so dass bei partieller Ceftriaxon-Resistenz Azithromycin die Gonokokkeneradikation unterstützt. Zudem wäre Azithromycin wirksam, falls gleichzeitig eine Infektion mit Chlamydien vorliegt. In komplexen Behandlungssituationen (resistenter Keim, Antibiotikaallergie) empfehlen wir, die zu wählende Antibiotikatherapie immer mit einem erfahrenen Infektiologen oder Dermatologen/Venerologen zu besprechen und zudem den Behandlungserfolg eine Woche nach Therapie mittels Kultur zu überprüfen. Die Datenlage zu zahlreichen alternativen Antibiotikatherapien ist schwächer und beruht oft nur auf Expertenmeinungen.

Evaluation und Behandlung der Sexualpartner

Die Sexualpartner von Patienten mit Gonorrhoe haben ein sehr hohes Risiko, auch infiziert zu sein. Die Behandlung der Sexualpartner ist daher ein integraler Bestandteil eines erfolgreichen STI-Managements. Alle Partner der letzten 60 Tage sollten wegen der hohen Ansteckungsrate mittels Genamplifikation und Kultur auf *N. gonorrhoeae* getestet und *gleichentags* behandelt werden, also noch bevor das Testresultat vorliegt. Im Zeitalter der zunehmenden Resistenzen ist die Partnerbehandlung wichtiger denn je. Zudem soll mindestens eine Woche nach Behandlungsbeginn (dies betrifft so-

wohl den Indexfall als auch die Sexualpartner) und bis die Symptome verschwunden sind, Sex vermieden werden oder zumindest mit Kondomen erfolgen.

Alle Personen mit dokumentierter Gonorrhoe sollten auf andere STI getestet werden, inklusive Chlamydien, Syphilis und HIV. Bei HIV-positiven MSM mit Gonorrhoe sollte auch eine Neuansteckung mit Hepatitis C gesucht werden. Jede STI stellt zudem eine wichtige Gelegenheit dar, den Impfschutz für Hepatitis B, eine weitere STI, zu überprüfen [7].

Kulturen und Resistenztestung bei persistierenden Symptomen

Der aufmerksame Praktiker wird den Patienten im Minimum telefonisch nachkontrollieren, um ein allfälliges Therapieversagen frühzeitig zu erkennen. Falls die Symptome mehr als 3–5 Tage nach Behandlungsbeginn persistieren oder nach initialem Ansprechen rezidivieren, ist die Situation mit einem Spezialisten zu diskutieren. Eine erneute Kulturabnahme und Resistenztestung müssen unbedingt durchgeführt werden. Gonorrhoe ist eine meldepflichtige Krankheit, unabhängig davon, ob antibiotikaresistent oder -sensibel.

Danksagung

Die Autoren danken den Mitgliedern der Arbeitsgruppen «Klinik und Therapie», «Diagnostik» und «Surveillance» der Eidgenössischen Kommission für Sexuelle Gesundheit für die hervorragende Zusammenarbeit.

Korrespondenz:

PD Dr. med. Philip Tarr
 Infektiologie und Spitalhygiene
 Medizinische Universitätsklinik
 Kantonsspital Baselland
 CH-4101 Bruderholz
[philip.tarr\[at\]unibas.ch](mailto:philip.tarr[at]unibas.ch)

Literatur

- 1 Bundesamt für Gesundheit 2012. HIV- und STI-Fallzahlen 2012: Berichterstattung, Analysen und Trends. www.bag.admin.ch/hiv_aids/05464/12908/12909/12913/index.html?lang=de (Zugang verifiziert am 8.2.2014).
- 2 Bundesamt für Gesundheit. HIV- und STI 2012: Tr end weiterhin steigend. BAG Bulletin. 2012;48:910–3.
- 3 European Centre for Disease Prevention and Control. Health Topics: Gonorrhoea. www.ecdc.europa.eu/en/healthtopics/gonorrhoea/pages/index.aspx (Zugang verifiziert am 8.2.2014).
- 4 Kälin U, Lauper U, Lautenschlager S. Urethritis. Erregerspektrum, Abklärung und Therapie – Teil 1. Schweiz Med Forum. 2009;9:101–4.
- 5 Morris SR, Klausner JD, Buchbinder SP, et al. Prevalence and Incidence of Pharyngeal Gonorrhoea in a Longitudinal Sample of Men Who Have Sex with Men: The EXPLORE Study. Clin Infect Dis. 2006;43:1284–90.
- 6 Dudareva-Vizule S, Haar K, Sailer A, et al. Prevalence of pharyngeal and rectal Chlamydia trachomatis and Neisseria gonorrhoeae infections among men who have sex with men in Germany. Sex Transm Infect. 2013;90:46–51.
- 7 Centers for Disease Control and Prevention: Sexually Transmitted Diseases. Treatment guidelines, 2010. Morbid Mortal Weekly Rep. 2010;59 RR-12:1–110.
- 8 Low N, Unemo M, Jensen JS, et al. Molecular Diagnostics for Gonorrhoea: Implications for Antimicrobial Resistance and the Threat of Untreatable Gonorrhoea. PLOS Med. 2014;11:e1001598.
- 9 Calligaris-Maibach RC, et al. Emergence of Neisseria gonorrhoeae showing decreased susceptibility to Cefixime and Ceftriaxon in Switzerland. Abstract, European Conference on Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ECCMID) 2013.
- 10 Kovari H, de Melo Oliveira MD, Hauser P, et al. Decreased susceptibility of Neisseria gonorrhoeae isolates from Switzerland to Cefixime and Ceftriaxon: antimicrobial susceptibility data from 1990 and 2000 to 2012. BMC Infect Dis. 2013;13:603.
- 11 Bignell C, Unemo M, on behalf of the European STI Guidelines Editorial Board. 2012 European guideline on the diagnosis and treatment of Gonorrhoea in adults. Int J STD AIDS. 2013;24:85–92. www.iusti.org/regions/europe/pdf/2012/Gonorrhoea_2012.pdf (Zugang verifiziert am 8.2.2014).
- 12 Bolan GA, Sparling PF, Wasserheit JN. The emerging threat of untreatable gonococcal infection. N Engl J Med. 2012;366:485–7.