Gonorrhoe bei Erwachsenen und Adoleszenten

Gonorrhoea in adults and in adolescents

Abstract

According to WHO estimates, Neisseria gonorrhoeae accounted for 106 million infections in 2008, a number of cases approximately matching those of Chlamydia infections. Gonococcal infections thus represent one of the most common causes of sexually transmitted diseases worldwide, second only to trichomonas vaginalis infections.
This guideline aims to improve patient care by optimizing the diagnosis and treatment of infections due to Neisseria gonorrhoeae and to raise awareness among medical professionals of current treatment options.

Zusammenfassung

Infektionen mit Neisseria gonorrhoeae sind nach globalen Schätzungen der WHO mit 106 Mio. Fällen in 2008 etwa gleich häufig wie Chlamydien-Infektionen und gehören damit nach Trichomonas vaginalis-Infektionen zu den häufigsten sexuell übertragenen Infektionen (STI) in der Welt.
Ziele der Leitlinie ist die Verbesserung der Versorgung der Patienten durch Optimierung von Diagnostik und Therapie bei Infektionen mit Neisseria gonorrhoeae sowie die Verbesserung der Kenntnisse von Ärztinnen und Ärzte über aktuelle Therapieoptionen.

Viviane Bremer
Norbert H. Brockmeyer[1]
Susanne Buder
Angelika Eigentler
Stefan Esser
Hans-Jochen Hagedorn
Martin Hartmann
Achim Hörauf
Winfried Kern
Peter K. Kohl
Elisabeth Köhler
Frank-Michael Köhn
Michael Kresken
Christoph Mayr
Thomas Meyer
Johannes Möst
Ioannis Mylonas
Heidrun Nitschke
Karl-Ulrich Petry
Andreas Plettenberg
Anja Potthoff
Siegbert Rieg
Petra Spornraft-Ragaller[2]
Heinrich Rasokat
Helmut Schöfer
Peter Schneede
Waltraud Throm
Gisela Walter
Wolfgang Weidner
Thomas A. Wichelhaus

1 Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie der Ruhr-Universität Bochum, Deutschland

2 Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus an der Technischen Universität Dresden, Deutschland

1 Einleitung

Infektionen mit *Neisseria gonorrhoeae* sind nach globalen Schätzungen der WHO mit 106 Mio. Fällen in 2008 etwa gleich häufig wie Chlamydien-Infektionen und gehören damit nach Trichomonas vaginalis-Infektionen (276 Mio. Fälle in 2008) zu den häufigsten sexuell übertragenen Infektionen (STI) in der Welt [1], [2]. Betroffen sind vorzugsweise junge Menschen im Alter zwischen 15 und 25 Jahren. In den Industrienationen findet ein Großteil der Infektionen unter Männern, die Sex mit Männern haben, (MSM) statt. Die urethrale Infektion des Mannes verursacht meist akute Symptome, die in der Regel zu frühzeitiger Behandlung führen, jedoch kann auch vor Auftreten von Symptomen eine Übertragung auf Sexualpartner erfolgen. Häufig bestehen gleichzeitig rektale und/oder pharyngeale Infektionen, die jedoch vielfach unerkannt bleiben. Dies auch deshalb, weil eine ausführliche Sexualanamnese und entsprechende Untersuchungen unterbleiben. Bei Frauen verläuft die Infektion häufig asymptomatisch mit einem deutlich erhöhten Risiko aufsteigender Infektionen. Die Gonorrhoe ist neben der Chlamydieninfektion bei der Frau eine wesentliche Ursache chronischer Entzündungen des kleinen Beckens, tubarer Sterilität oder ektoper Schwangerschaften. Zusätzlich können floride Infektionen mit *N. gonorrhoeae* die Empfänglichkeit für eine HIV-Infektion und ebenso deren Übertragungsrisiko erhöhen.

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; die Übertragung erfolgt durch direkten Schleimhautkontakt mit infektiösem Sekret. Die Bakterien befallen in erster Linie die Zylinder-Epithelien der Urethra, der Zervix, des Rektums oder der Konjunktiven. Sie bewirken eine eitrige Entzündung der Schleimhaut, können selten aber auch hämatogen generalisieren und eine disseminierte Gonokokken-Infektion hervorrufen.
Gonokokken entsprechen in ihrem Aufbau gramnegativen Bakterien, weisen jedoch eine besonders variable Oberflächenbeschaffenheit auf, durch die sie sich der Immunantwort entziehen können. Die Erkrankung hinterlässt daher keine Immunität; eine Impfung existiert nicht.

3 Klinik der Gonorrhoe

3.1 Genitale Gonorrhoe

Männer

Die unkomplizierte urethrale anteriore Gonorrhoe des Mannes tritt nach einer Inkubationszeit von 2–6 Tagen (z.T auch länger: im Mittel nach 8,1 Tagen, Median 5,6 Tage in einer Untersuchung [3] aus England) auf und verursacht meist ausgeprägte urethritische Symptome mit eitrigem Fluor. Gelegentlich besteht eine begleitende Balanoposthitis. Seltener sind oligosymptomatische Fälle mit eher glasigem Ausfluss und nur morgendlichem, eitrigem Sekret („Bonjour-Tropfen“), die klinisch von einer nicht-gonorrhoischen Urethritis, z.B. durch Chlamydien, nicht zu unterscheiden sind.
Bei Befall der hinteren Harnröhre kann es zu einer Infektion der bulbo-urethralen Cowper'schen Drüsen kommen; bei weiterem Fortschreiten zu Prostatitis oder Epididymitis, wobei urethraler Ausfluss häufig fehlt.

Frauen

Bei Frauen wird die Zervix am häufigsten befallen, wobei in bis zu 90% auch eine begleitende Urethritis vorhanden ist. Vermehrter weißlich-gelber vaginaler Fluor und urethritische Beschwerden sind die wesentlichen Symptome; allerdings verläuft die Infektion bei Frauen häufig asymptomatisch.
Auch hier können urethrale Drüsen und Scheidenvorhofdrüsen mitbetroffen sein (Bartholini'scher Pseudoabszess). Aufsteigende Infektionen in das kleine Becken können zu Salpingitis, Adnexitis bis hin zur PID (pelvic inflammatory disease) führen, was entsprechende Spätfolgen mit Adhäsionen, Extrauteringravidität und sekundärer Sterilität verursachen kann.

3.2 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 auch primärer Infektionsort. Bei Frauen zeigt sich in dieser Lokalisation meist ein asymptomatischer Verlauf. Männer haben häufiger Symptome bis hin zu einer Proktitis mit Schmerzen, Tenesmen und gelegentlich auch Fluor. Asymptomatische Verläufe der rektalen Gonorrhoe sind auch bei Männern nicht selten und stellen insbesondere für MSM ein Infektionsreservoir dar.

3.3 Pharyngeale Gonorrhoe

Die Infektion des Pharynx erfolgt meist über orogenitale Kontakte, wobei überwiegend eine Mitbeteiligung des Pharynx bei begleitendem genitalem oder analem Befall besteht. Die pharyngeale Gonorrhoe verläuft in der Regel asymptomatisch, sodass in dieser Lokalisation ein wichtiges Infektionsreservoir besteht.

3.4 Ophthalmoblennorrhoe

Die intrapartale Gonokokken-Infektion kann sowohl intrauterin (begünstigt durch vorzeitigen Blasensprung oder Frühgeburt) als auch im Geburtskanal erfolgen. Zur Prophylaxe wurden früher silbernitrathaltige Augentropfen (Credé-Prophylaxe) eingesetzt; heute wird Erythromycin-

oder Tetracyclin-haltige Augensalbe verwendet. Selten kann durch Autoinokulation auch beim Erwachsenen eine Ophthalmoblennorrhoea adultorum mit Gefahr der Erblindung entstehen. Patienten mit ausgeprägtem anogenitalen Fluor sollten auf dieses Risiko hingewiesen werden.

3.5 Disseminierte Gonokokken-Infektion (DGI)

Verlässliche Daten zur Häufigkeit disseminierter Gonokokken-Infektionen wurden in den letzten Jahren kaum publiziert; es handelt sich überwiegend um Fallberichte. In den USA wird die disseminierte Gonorrhoe (DGI) mit 1–3% der jährlich auftretenden Gonokokkeninfektionen angegeben [4]. Zur Dissemination kommt es etwa 2–3 Wochen nach Primärinfektion [5], wobei meist keine urogenitalen Symptome mehr bestehen [6]. Es sind überwiegend Frauen betroffen [5], [7], meist nach der Menstruation oder postpartal aufgrund des veränderten Vaginalmilieus [8]. Klinisch bestehen Fieberschübe, eine akute Polyarthritis und akral betonte vaskulitische Hautveränderungen mit splitterförmigen Hämorrhagien, sowie entzündlichen, zentral nekrotisierenden Papeln und Pusteln. Einzelne Gelenkschwellungen mit Erguss entwickeln sich häufig im Bereich der Hand- und Sprunggelenke oder größerer Gelenke, z.B. der Knie. Diese können auch als einziger Manifestationsort einseitig im Sinne einer Monarthritis gonorrhoica betroffen sein. In einer aktuellen retrospektiven Untersuchung über 34 Jahre an insgesamt 112 Frauen mit disseminierter Gonokokkeninfektion hatten fast alle Betroffenen eine Arthritis an durchschnittlich 2 Gelenken [9].Weitere seltene systemische Manifestationen sind Perihepatitis gonorrhoica, Herzbeteiligung, Meningitis oder Osteomyelitis.
Der Nachweis einer disseminierten Gonokokkeninfektion durch eine Blutkultur ist schwierig und gelingt aufgrund der schubweisen Bakteriämie nur in ca. 20–30% der Fälle, häufiger dagegen aus dem primären Infektionsort. Daher sollten bei Verdacht auf eine DGI neben Blutkulturen und Kulturen aus dem Gelenkpunktat auch bei fehlender lokaler Symptomatik Abstriche aus dem Genito-Analbereich und aus dem Pharynx untersucht werden (Klinik der Gonorrhoe nach [10]).

4 Resistenzproblematik

Zur Überwachung der Entwicklung von Resistenzen von *N. gonorrhoeae* bestehen weltweit von der WHO und den CDC koordinierte Surveillance-Programme. Hierbei zeigte sich in den letzten Jahren eine globale Ausbreitung der Chinolon-Resistenz, regional gefolgt von einem Anstieg der minimalen Hemmkonzentrationen gegen Azithromycin sowie neuerdings auch Cephalosporinen der Gruppe 3. Zunächst wurden in Schottland und Irland [11], später auch in England/Wales [12], Italien [13] und Argentinien [14] Isolate teilweise hochresistenter Gonokokken gegen Azithromycin beschrieben. Daten aus der ersten longitudinalen Studie der European Surveillance of Sexually Transmitted Infections (ESSTI) ergaben im Jahr 2008 Resistenzraten von 51% gegen Chinolone, 2% gegen Azithromycin und zum damaligen Zeitpunkt keine Resistenz gegen Ceftriaxon; nur 5% der Isolate waren gegen alle Antibiotika empfindlich [15]. Seit einigen Jahren wurde in Japan, neuerdings auch in den USA, in England und Wales, sowie in weiteren Ländern Europas (ESSTI) ein Trend zu steigenden minimalen Hemmkonzentrationen bei oral und inzwischen auch bei parenteral anzuwendenden Cephalosporinen der Gruppe 3 beobachtet. In Asien wurden bereits mehrfach Therapieversagen unter Cefixim oder anderen Breitspektrum-Cephalosporinen beschrieben [16], [17], [18]. In Europa insgesamt sowie in England und Wales wurden kürzlich Gonokokkenstämme mit verminderter Empfindlichkeit gegen Cefixim isoliert [19], [20]; ebenso in den USA [21], [22]. Klinische Therapieversagen mit Cefixim wurden aus England [23] und Norwegen berichtet [24]. 2011 wurde ein weiterer Fall mit klinischer Cefixim-Resistenz bei einer in München erworbenen und in Österreich diagnostizierten urethralen Gonorrhoe publiziert [25]. 2013 wurden aus Kanada in 6,8% der Fälle ein klinisches Therapieversagen nach Cefixim gesehen; eine minimale Hemmkonzentration von ≥0.12 µg/ml lag bei 25% der Isolate vor [26]. In einer weiteren kanadischen Studie zeigte sich, dass erhöhte minimale Hemmkonzentrationen bzw. Nichtempfindlichkeit auf Azithromycin oder Cefixim vor allem pharyngeal und rektal anzutreffen waren [27]. Amerikanische und britische Surveillance-Daten zeigen, dass insbesondere bei MSM resistente bzw. geringer sensible Gonokokken-Isolate gegen Drittgenerations-Cephalosporinen nachgewiesen wurden [22], [28], [29].
Auch erste Fälle von verminderter Empfindlichkeit gegen Ceftriaxon wurden beschrieben: In Japan wurde Anfang 2011 ein neuer Gonokokkenstamm mit hochgradiger Resistenz gegen Ceftriaxon isoliert und charakterisiert, der zusätzlich Resistenzen gegen Penicillin, Tetracyclin und Chinolone aufwies [30], [31]. Im Februar 2011 wurde in Schweden bei einer in Japan erworbenen pharyngealen Gonorrhoe eine klinische Resistenz mit erhöhter minimaler Hemmkonzentration gegen Ceftriaxon berichtet [32]; erst nach i.v.-Gabe von 1 g Ceftriaxon kam es zur Abheilung. Auch in Spanien, Frankreich und Slovenien wurden inzwischen erste Fälle von Ceftriaxon-resistenter Gonorrhoe nachgewiesen [33], [34], [35]. 2013 wurde aus Australien bei einer Therapie einer pharyngealen Gonorrhoe mit 500 mg Ceftriaxon ein Therapieversagen berichtet [36]. In Europa wurde 2009 und 2010 eine Gruppe genetisch nah verwandter Stämme von *N. gonorrhoeae* (G1407) identifiziert, die in 20 von 21 Ländern insgesamt zu 23% auftrat und eine verminderte Empfindlichkeit gegenüber Cefixim und Ciprofloxacin, sowie erhöhte minimale Hemmkonzentrationen gegenüber Ceftriaxon und Azithromycin aufwies [37].
Damit bestätigen sich Befürchtungen, wonach nunmehr auch Cephalosporine als letzte Substanzklasse für die kalkulierte Therapie der Gonorrhoe in absehbarer Zeit nicht mehr ausreichend wirksam sein könnten. Dies be-

trifft auch das nahezu weltweit als First-line-Therapie empfohlene Ceftriaxon.
Die Gründe für die rasche Resistenzentwicklung sind vielfältig: Inadäquater Antibiotika-Einsatz, in manchen Ländern OTC-Erhältlichkeit von Antibiotika, niedrig dosierte „Uroformen“ (bes. von Ciprofloxacin), langer Einsatz einzelner Substanzen (lange Gültigkeit der Leitlinien!) und unzureichende Resistenzdaten.
Aufgrund der geschilderten Entwicklung hat die WHO im Juni 2012 einen Global Action Plan (WHO) zur Bekämpfung der Gonorrhoe veröffentlicht; 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 [38], [39], [40].
Eine Aktualisierung von Leitlinien zur Therapie der Gonorrhoe ist vor diesem Hintergrund dringend erforderlich.

5 Datenlage in Deutschland

Aufgrund der fehlenden Meldepflicht für Gonorrhoe seit Einführung des Infektionsschutzgesetzes 2001 stehen in Deutschland kaum epidemiologische Daten zur Verfügung. In der inzwischen beendeten STD-Sentinel-Studie des Robert Koch-Instituts nahm die Gonorrhoe einen Anteil zwischen 3,3 und 4,5% positiver Diagnosen der hierauf untersuchten Patienten aus den teilnehmenden Einrichtungen ein, was jedoch nicht als repräsentativ für die Bevölkerung angesehen werden kann [41]. In Sachsen, wo nach der sächsischen IfSG Meldeverordnung die Gonorrhoe und Chlamydieninfektionen meldepflichtig sind, fanden sich für die Gonorrhoe zunehmende Inzidenzraten, die von 2001–2010 auf 14,3/100.000 EW anstiegen (2011: 13,7%) [42]. Aus einer Studie des Robert Koch-Instituts geht hervor, dass bei asymptomatischen MSM neben Chlamydien in nicht unerheblichem Umfang Gonokokken an verschiedenen Lokalisationen nachgewiesen werden können: 5,5% pharyngeal, 4,6% anal und 2% urethral [43].
In einer europäischen Studie zur Surveillance der Gonorrhoe ergaben sich für Deutschland Resistenzraten von 59,5% bzw. 58,3% gegen Ciprofloxacin im Jahr 2007 bzw. 2008, sowie einen Anstieg der Resistenzrate gegen Azithromycin von 2% im Jahr 2007 auf 8% im Jahr 2008. Allerdings wurden im Jahr 2008 nur 12 Isolate aus Deutschland in diese Untersuchung eingebracht [44]. Frühere Veröffentlichungen zur Resistenzlage aus Deutschland beziehen sich auf einzelne Regionen aus unterschiedlichen Zeiträumen, die die etwa seit dem Jahr 2000 zunehmende Chinolon-Resistenz der Gonorrhoe bestätigen: Während zwischen 1995 und 1997 noch 84 von 85 Isolaten aus Berlin sensibel auf Ciprofloxacin waren [45], zeigte sich in Norddeutschland 1997–2000 bereits bei 34% der Isolate (n=268) eine Ciprofloxacin-Resistenz [46]. Im Raum Stuttgart-Heidelberg fand sich 2004 bis 2005 bei 47% der Stämme eine Resistenz gegen Ciprofloxacin und bei 7,7% kritische minimale Hemmkonzentrationen von Azithromycin (>1.0 mg/ml) [47]. Aus dem Rhein-Maingebiet wurden anhand von 247 Kulturen 2005–2008 bis zu 64% Resistenzen gegen Ciprofloxacin und bis zu 29% auch gegen Azithromycin gefunden [48] In einem Leipziger Labor wurden 2008/2009 bei 33 Gonokokken-Kulturen zu 40% Resistenzen bzw. eingeschränkte Sensitivität auf Ciprofloxacin festgestellt; in der gleichen Arbeit werden aus Görlitz und Bautzen, der Grenzregion zu Tschechien und Polen, von 2000–2009 bei 50 Kulturen 62% Ciprofloxacin-resistente Gonokokkenstämme berichtet, wobei es sich hier offenbar häufig um Fälle nach Therapieversagen handelte [49]. Ähnliche Zahlen ergaben sich am Universitätsklinikum Dresden mit 46% Resistenzen gegen Ciprofloxacin bei 50 Kulturen 2000–2010 [50]. In allen genannten Publikationen wurde bisher keine Resistenz gegen Cefixim oder Ceftriaxon festgestellt.
Aus dem nationalen Konsiliarlabor für Gonokokken konnten seit 2010 im Rahmen des Euro-GASP (European Gonococcal Antimicrobial Surveillance programme) aktuelle Resistenzen im Rahmen eines freiwilligen deutschen Surveillance- Systems ermittelt werden.
Dabei wurden in den Jahren 2010–2012 (bei insgesamt 326 Isolaten aus dem gesamten Bundesgebiet) Resistenzraten gegen Chinolonen zwischen 51 und 76% nachgewiesen. Gegen Azithromycin wurden 2010 Resistenzen bei 8% aller Stämme registriert, 2011 und 2012 sank die Rate auf 2%. Eine high-level Azithromycinresistenz zeigte sich nicht. Zwischen 11 und 19% aller Stämme konnten als Penicillinase-bildende *N. gonorrhoeae* (PPNG) eingestuft werden. Alle Stämme zeigten sich sensibel gegen Spectinomycin. Seit 2010 wurden im deutschen Konsiliarlabor für Gonokokken erstmals ansteigende Hemmkonzentrationen gegen Cephalosporine der 3. Generation beobachtet. 2011 war das bei 12% der Isolate der Fall (10% Cefixim, 6% Ceftriaxon, 4% gegen beide Cephalosporine), wobei alle diese Stämme gleichzeitig gegen Ciprofloxacin resistent waren. 2012 zeigten 7% der Stämme eine verminderte Empfindlichkeit gegen Cephalosporine, meist gegen Cefixim (6%). Resistente Stämme wurden bisher nicht nachgewiesen [51].
Die 2010 an die ECDC gemeldeten Fälle zeigten bei 11,9% eine verminderte Empfindlichkeit gegen Cefixim; es handelte sich dabei ausschließlich um Männer ([52], S. 11).
Im Rahmen der PEG-Resistenzstudie der Paul-Ehrlich-Gesellschaft zur Antibiotika-Resistenz-Surveillance für Gonokokken in Deutschland wurden 213 Gonokokken-Isolate aus 23 Zentren im Zeitraum vom 1.10.2010 bis 31.12.2011 bzgl. ihrer Antibiotikaempfindlichkeit analysiert, wobei sich ähnliche Ergebnisse zeigten: Basierend auf den Kriterien zur Empfindlichkeitsbewertung nach EUCAST zeigen die präliminären Daten eine Resistenz gegen Ciprofloxacin von 74% und gegen Tetracyclin von 42%. Nicht-Empfindlichkeit gegen Penicillin konnte bei 80% der Isolate festgestellt werden. Die Resistenz gegen Azithromycin lag bei 6%. Alle Gonokokken waren empfindlich gegen Spectinomycin sowie den Cephalosporinen der Gruppe 3, Cefixim und Ceftriaxon [53].

6 Screening

Im Gegensatz zum seit 2008 vom Gemeinsamen Bundesausschuss der Ärzte und Krankenkassen empfohlenen Chlamydien-Screening für Mädchen und Frauen unter 25 Jahren (aus Urin), das jährlich und vor jedem Schwangerschaftsabbruch durchgeführt werden soll, sind Screeningmaßnahmen auf Gonorrhoe bisher nicht vorgesehen. Auch in den Mutterschaftsrichtlinien ist zwar eine Untersuchung auf Chlamydien mittels eines NAAT (Nucleic Acid Amplification Test), nicht aber auf Gonokokken empfohlen [54].

Für Personen mit häufig wechselnden Sexualpartnern, insbesondere für Männer mit sexuellen Kontakten zu Männern (MSM) wurde bereits seitens verschiedener Organisationen (RKI, DSTIG, DAIG, DAGNÄ, DGHM) ein Screening auf STI einschließlich Gonorrhoe empfohlen, das allen in ärztlicher Behandlung befindlichen Personen angeboten werden sollte [55]. Für alle Menschen und Situationen mit erhöhtem Risiko für sexuell übertragbare Infektionen stehen entsprechende Empfehlungen der Deutschen STI-Gesellschaft zur Verfügung.

Bei Vorliegen einer Gonorrhoe sollte prinzipiell eine umfassende Diagnostik hinsichtlich weiterer STI (Syphilis, HIV-Infektion) durchgeführt werden. Insbesondere sollte eine häufig gleichzeitig vorliegende Chlamydien-Infektion ausgeschlossen werden. Nach britischen Daten betrug die Koinfektionsrate mit Chlamydien bei heterosexuellen Männern 33% und bei Frauen mit Gonorrhoe 34% [29]. In einer amerikanischen Studie fand sich bei einer Highschool-Population in 11% der Fälle mit Gonorrhoe auch eine Chlamydieninfektion [56]. Am Universitätsklinikum Dresden betrugen die Koinfektionsraten mit Chlamydien bei 152 Fällen von Gonorrhoe 41% bei Frauen und 17% bei Männern [50].

7 Indikation zur Untersuchung auf Gonokokken

Mod. nach [57], [58]:

- Urethraler Ausfluss bei Männern
- Vaginaler Ausfluss bei Frauen mit Risiko für STI (<30 J, neuer Partner)
- Mucopurulente Zervizitis
- Akute Epididymo-Orchitis bei Männern <40 Jahren
- Akute PID
- Eitrige Konjunktivitis beim Neugeborenen
- SexualpartnerInnen von Personen mit Gonorrhoe
- Vorhandene andere STI (Chlamydien, Syphilis, HIV)
- Als Bestandteil der STI-Diagnostik von Personen mit häufig wechselnden oder neuen SexualpartnerInnen mit erhöhtem Risiko für STI
- Ggf. nach Vergewaltigung oder sexuellem Missbrauch

8 Diagnostik und Therapie

Die Diagnostik der Gonorrhoe beruht auf dem Nachweis der Bakterien in Sekreten des Genitaltrakts, des Rektums, des Pharynx, der Konjunktiven oder in Urinproben (Erststrahlurin). Geeignete Methoden zum Nachweis der Infektion sind die mikroskopische Untersuchung gefärbter Abstrichproben, die kulturelle Anzucht der Erreger und der Nachweis von Nukleinsäuren durch Hybridisierungs- oder Amplifikationstests. Andere Verfahren, wie Antigentests, Schnelltests oder serologische Tests sind aufgrund der niedrigen Sensitivität und/oder Spezifität ungeeignet.

- Mikroskopischer Nachweis: Ein Ausstrichpräparat, nach Gram gefärbt, zeigt eine Sensitivität von ≥95% bei Männern mit urethralem Fluor. Bei asymptomatischen Männern [3], [59], Befall der Zervix oder des Rektums ist die Sensitivität nur unzureichend, ein Ausstrich wird daher nicht empfohlen. Bei Fehlen umfassender diagnostischer Möglichkeiten oder zur raschen Diagnostik ist bei symptomatischer urethraler Gonorrhoe beim Mann auch ein Methylenblau-Präparat sinnvoll.
- Die Kultur ist für Material aus Zervix, Urethra, Rektum, Pharynx und Konjunktiven 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, verwendetes Kulturmedium und vorangegangene antibiotische Behandlung. Aus dem Oropharynx sollte eine größere Fläche mit etwas höherem Druck abgestrichen werden, um die Ausbeute für die Kultur zu erhöhen. In einer aktuellen Studie zeigte sich hierbei eine positive Korrelation zur Auslösung des Rachenreflexes [60]. Nur mit der Kultur sind ausreichende Informationen zur Antibiotika-Resistenz zu gewinnen.
- Nukleinsäure-Amplifikationstests (NAATs) sind generell empfindlicher als die Kultur und können bei praktisch allen klinischen Untersuchungsmaterialien eingesetzt werden [61], [62]. Die Nachweisrate ist bei Urin und urethralen Abstrichproben von Männern vergleichbar, so dass für Männer Urinproben zur Abklärung der urogenitalen Infektion mittels NAAT empfohlen werden können. Bei Frauen erwiesen sich vaginale und endozervikale Abstrichproben als gleich gut geeignet für NAATs. Dagegen sind Urinproben von Frauen wegen der geringeren Sensitivität im Vergleich zu Abstrichproben des Genitaltrakts nicht optimal [61], [62], [63]. Sie lag in Studien je nach verwendetem Assay zwischen 56 und 91% [61].

  Für Material aus Rektum und Pharynx [64], [65] sind NAATs wegen ihrer im Vergleich zur Kultur höheren Sensitivität zwar ebenfalls geeignet; kommerzielle

NAATs sind für diese Materialien jedoch nicht zugelassen.
Bei Anwendung Nukleinsäure-basierter Verfahren zum Gonokokken Nachweis ist zu berücksichtigen, dass die Genauigkeit durch die genetische Variabilität der Erreger und die Plastizität des Genoms der Neisserien beeinträchtigt werden kann. Der Verlust der Zielregion führt zu einer Reduktion der Sensitivität, die Verminderung der Spezifität ist durch Kreuzreaktionen mit apathogenen Neisserien möglich [66]. Falsch-positive Ergebnisse können darüber hinaus durch den horizontalen Transfer von Gonokokken-Gensequenzen auf kommensale Neisserien auftreten [67].
Positive NAAT-Ergebnisse in extragenitalen Proben, insbesondere Abstrichproben des Pharynx, in denen in der Regel diverse kommensale Neisserien-Spezies vorkommen, sollten daher möglichst mit einem anderen NAAT (andere Target-Sequenz) bestätigt werden.

Von allen Nachweisverfahren haben NAATs zwar die höchste diagnostische Sensitivität, die kommerziell derzeit verfügbaren Gonokokken-NAATs liefern aber keine Aussage zur Antibiotika-Resistenz. Wo immer möglich, sollte daher versucht werden, gleichzeitig eine Kultur anzulegen.

8.1 Materialentnahme

Mikroskopischer Nachweis und Kultur erfordern eine Abstrichentnahme. Für Nukleinsäureamplifikationsverfahren (NAATs) ist bei Männern auch Erststrahl-Urin geeignet. Bei Frauen zeigen vaginale (auch selbst entnommene) oder endozervikale Abstriche eine vergleichbare Sensitivität der NAATs [68]. Ein Vaginalabstrich eignet sich jedoch nicht für die Kultur; hier sind Zervix- und Urethra-Abstriche erforderlich.
Der Ort der Materialentnahme richtet sich nach den Symptomen und der Sexualanamnese. Frauen, sowie Männer mit sexuellen Kontakten zu Männern (MSM) zeigen häufig einen multilokulären, oft asymptomatischen Befall [43], [65], [69]. Deshalb sollte sowohl Material aus dem Genitalbereich, Rektum und Pharynx untersucht werden.
Alle Patienten mit Gonorrhoe sollten auch auf weitere sexuell übertragbare Infektionen (STI) untersucht werden, insbesondere auf eine häufig gleichzeitig vorliegende Chlamydien-Infektion. Kommerziell erhältliche NAATs bieten die Möglichkeit einer Diagnostik für beide Infektionen in einem Test.
Gonokokken sind sehr empfindlich gegen Austrocknung und Temperaturschwankungen; sie sollten daher in feuchten, nährstoffreichen Medien, idealerweise bei 37 °C transportiert werden, z.B. in Kochblutagar oder Holzkohle-haltigen Medien, ggf. unter erhöhter CO_2-Spannung. Wenn kein spezielles Transportmedium zur Verfügung steht, kann für die Kultur dennoch versucht werden, eines der gängigen Transportmedien (z.B. Amies) zu verwenden, was erfahrungsgemäß zumindest bei floridem Befund häufig ausreichend ist.

8.2 Indikation zur Therapie

Mod. nach [57], [58]:

- Nachweis von *N. gonorrhoeae* durch Kultur und/oder NAAT in allen Lokalisationen
- mikroskopischer Nachweis intrazellulärer Diplokokken (Gram-oder Methylenblau-Präparat) aus dem Genitaltrakt mit einer entsprechenden Sexualanamnese, nach vorheriger Materialabnahme zur Erregerdiagnostik.
- Bei eitrigem urethralem Fluor (Männer und Frauen) bzw. muco-purulenter Zervizitis mit einer entsprechenden Sexualanamnese auch ohne Erregernachweis (wenn ein rascher Nachweis nicht möglich ist), nach vorheriger Abnahme der Erregerdiagnostik.

Die Therapie sollte eine Chlamydieninfektion miterfassen. Eine Partner-Behandlung sollte ggf. auch ohne vorherige Diagnostik durchgeführt werden. Eine Partner-Benachrichtigung bzw. Untersuchung ist unbedingt anzustreben (siehe auch Abschnitt 10).

8.3 Tabelle zur Therapie

Siehe Tabelle 1.

8.4 Kalkulierte Therapie der unkomplizierten Gonorrhoe der Harnröhre, Zervix und des Rektums

Ceftriaxon 1 g i.m. (oder i.v.) 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 oral als Einmaldosis
plus
Azithromycin 1,5 g p.o. als Einmaldosis

Zur i.m.-Verabreichung von Ceftriaxon vgl. 12 Anhang!

Kommentar

- Die Empfehlung einer Kombination als First-line-Therapie stützt sich auf die Beobachtung, dass auch in Deutschland (vor allem in Hot Spots mit vermehrt Patienten aus dem Ausland), trotz insgesamt sehr günstiger Resistenzlage von *N. gonorrhoeae* gegenüber Cefixim und Ceftriaxon, resistente Stämme auftreten können, die sich bei nicht adäquater Initialtherapie dann ggfs. rasch ausbreiten können. Das Konzept der Kombinationstherapie wird nach drei Jahren evaluiert, da es auf einer Expertenmeinung beruht.
- Das bisher als Therapie der ersten Wahl gebräuchliche Cefixim kann nach Beobachtungen der letzten Jahre für eine kalkulierte Therapie nicht mehr uneingeschränkt empfohlen werden; vgl. Kapitel 4. Aktuell wird in den neuesten Ergänzungen zu den Leitlinien der

Tabelle 1: Therapie

Urethra **Zervix** **Rektum**	Ceftriaxon 1 g i.m./i.v. *plus* Azithromycin 1.5 g p.o. jeweils als Einmaldosis Bei Kontraindikation für i.m.-Injektion und wenn i.v. nicht möglich: Cefixim 800 mg p.o. *plus* Azithromycin 1.5 g p.o. jeweils als Einmaldosis Alternativ: nur bei nachgewiesener Empfindlichkeit: Cefixim 400 mg p.o. *oder* Ciprofloxacin 500 mg p.o. *oder* Ofloxacin 400 mg p.o. *oder* Azithromycin 1,5 g p.o. jeweils als Einmaldosis
Pharynx	Wie bei Infektionen von Urethra, Zervix oder Rektum, jedoch kein Einsatz von Cefixim oder Spectinomycin, wegen der in dieser Lokalisation verminderten Bioverfügbarkeit (s.u.)!
Epididymis/ **Orchitis** **Anmerkung:** Wegen ggf. begleitender Chlamydieninfektion als „syndromic approach“ gefolgt von Doxycyclin	Ceftriaxon 1g i.m./ i.v. *plus* Azithromycin 1,5 g als Einmaldosis, gefolgt von: Doxycyclin 2x 100 mg p.o. über 10–14 Tage Alternativ: nur bei nachgewiesener Empfindlichkeit: Ciprofloxacin 500 mg p.o. als Einmaldosis statt Ceftriaxon
Pelvis (PID) **Anmerkung:** Wegen ggf. begleitender Chlamydieninfektion und ggf. Anaerobiern als „syndromic approach“	Leichte Fälle, ambulant:: **Ceftriaxon 1g i.m./i.v.** *plus* Azithromycin 1,5 g als Einmaldosis, gefolgt von: Breitspektrum-Antibiotika (z.B. Levofloxacin + Metronidazol): Levofloxacin 2x 500 mg p.o. 10–14 Tage *plus* Metronidazol 3x 400 mg p.o. 10–14 Tage
Disseminierte Gonorrhoe	Ceftriaxon 1 g i.v. alle 24 h über mind. 7 Tage Ggf. 24–48 h nach klinischer Besserung auch p.o nach Antibiogramm: z.B. Cefixim 2x 400 mg *oder* Ciprofloxacin 2x 500 mg *oder* Levofloxacin 2x 500 mg Meningitis und Endocarditis: Ceftriaxon 1–2 g i.v. alle 12 h Therapiedauer insg. 10–14 Tage (Meningitis) mind. 4 Wo (Endocarditis)
Konjunktivitis	Ceftriaxon 1 g i.m. oder i.v. über 3 Tage *plus* Azithromycin 1,5 g als Einmaldosis *oder* nur bei Kontraindikation gegen Ceftriaxon (Allergie): Azithromycin 2 g p.o als Einmaldosis *plus* Doxycyclin 2x 100 mg für 7 Tage *plus* Ciprofloxacin 500 mg pro Tag über 3 Tage
Penicillinallergie	Für die kalkulierte Therapie kann kein spezifisches Medikament empfohlen werden; Therapie nach Antibiogramm: Bis zu dessen Eintreffen: Azithromycin 2 g p.o. ist bei unkomplizierter Gonorrhoe oft noch wirksam, aber Gefahr Resistenz. Bei nachgewiesener Empfindlichkeit: Ciprofloxacin, Ofloxacin, Azithromycin p.o.; Dosierung je nach Krankheitsbild Alternativ kalkuliert, sofern erhältlich: Spectinomycin 2 g i,.m. *plus* Azithromycin 2 g p.o. jeweils als Einmaldosis Unbedingt auf Einhaltung der Therapiekontrolle achten!
Schwangerschaft/Stillzeit	Ceftriaxon 1 g i.v. (i.m.) als Einmaldosis Alternativ, sofern erhältlich: Spectinomycin 2 g i.m. als Einmaldosis Kultur zur Absicherung resistenzgerechter Therapie sowie Therapiekontrolle

CDC wegen gestiegener minimaler Hemmkonzentrationen und Berichten aus Europa über klinische Therapieversagen (s.o.) inzwischen von einer first line-Therapie der Gonorrhoe mit Cefixim abgeraten. Es soll nur noch in Ausnahmefällen für die ungezielte Therapie der Gonorrhoe eingesetzt werden [70].
Eine aktuelle Auswertung der minimalen Hemmkonzentrationen nach Änderung der britischen Leitlinien 2011, die zu einer geringeren Verschreibung von Cefixim geführt hatte, zeigte eine deutliche Wiederzunahme der Empfindlichkeit gegen Cefixim 2011 im Vergleich zu 2010 [71].
In einer aktuellen Metaanalyse von 13 randomisierten Studien an insgesamt 2.557 Patienten waren die Heilungsraten bei unkomplizierter Gonorrhoe mit 250 mg Ceftriaxon signifikant höher als mit Cefixim 400 mg, zwischen Ceftriaxon 250 mg und Cefixim 800 mg bestand kein Unterschied [72].

- Mit Ceftriaxon existieren umfangreiche klinische Erfahrungen bezüglich der Therapie der Gonorrhoe; Heilungsraten von 99,2% bei der urogenitalen anorektalen Gonorrhoe, sowie 98,9% bei der pharyngealen Gonorrhoe wurden beschrieben [73], [74]. Aufgrund der Berichte zunehmender minimaler Hemmkonzentrationen wurde in den Leitlinien der CDC von 2010 [75] die empfohlene Dosis von 125 mg auf 250 mg erhöht und bei der pharyngealen Gonorrhoe eine Kombination mit Azithromycin 1 g oral oder Doxycyclin empfohlen. In ergänzenden Stellungnahmen der CDC zu den Leitlinien [70], [76] wird generell eine duale Therapie unter Bevorzugung von Azithromycin favorisiert. Britische und Europäische Leitlinien empfehlen aktuell eine Ceftriaxon-Dosierung von 500 mg, kombiniert mit Azithromycin 1 g bzw. 2 g oral, für die unkomplizierte Gonorrhoe einschließlich des Pharynx [58], [77].
  Mittlerweile wurde in Japan im Januar 2011 ein neuer Gonokokken-Stamm mit hochgradiger Ceftriaxon-Resistenz isoliert und charakterisiert [30], [31]. Kurz darauf wurde in Schweden ein Fall einer pharyngealen Gonorrhoe asiatischen Ursprungs mit erhöhter minimaler Hemmkonzentration gegen Cefriaxon beschrieben, der erst auf eine Dosis von Ceftriaxon 1 g ansprach [32]. Daher wird in der vorliegenden Leitlinie nunmehr eine weitere Dosiserhöhung von Ceftriaxon auf 1 g i.m. oder i.v. für die kalkulierte Therapie der unkomplizierten Gonorrhoe einschließlich des Pharynx empfohlen.

8.5 Alternative Regime

Nur bei vorab nachgewiesener Empfindlichkeit:
Cefixim 400 mg oral als Einmaldosis
oder
Ciprofloxacin 500 mg oder Ofloxacin 400 mg jeweils oral als Einmaldosis
oder
Azithromycin 1,5 g oral als Einmaldosis

Bei einem Regime ohne Azithromycin oder Chinolon ist der Ausschluss einer gleichzeitig bestehenden Chlamydieninfektion mit einem NAAT besonders zu beachten.

Kommentar

- Cefixim: Kommentar s.o.
- Chinolone werden aufgrund der weltweiten Resistenzentwicklung generell nicht mehr zur kalkulierten Therapie der Gonorrhoe empfohlen [78], [79], [80], [81]. Ciprofloxacin 500 mg oral oder Ofloxacin 400 mg oral können nur noch bei gesicherter Chinolon-Sensitivität nach Antibiogramm eingesetzt werden. Bei gegebener Empfindlichkeit zeigen beide Substanzen in der genannten Dosierung eine nachgewiesene Effektivität [82], [83], [84]. Levofloxacin ist die pharmakologisch wirksame Substanz des Racemats Ofloxacin und daher prinzipiell in den gleichen Indikationen einsetzbar. 2012 wurde es wegen Nebenwirkungen (vgl. auch Rote Hand-Brief) jedoch als Reserve-Antibiotikum eingestuft und ist für unkomplizierte Urethritis nicht zugelassen.
- Azithromycin, vor allem 2 g oral als Einmalgabe zeigte in Studien eine gute Wirksamkeit bei unkomplizierter Gonorrhoe [85], jedoch eine erhöhte Rate von gastrointestinalen Nebenwirkungen [86]. In Europa wurde inzwischen das Auftreten hochresistenter Gonokokkenstämme gegen dieses Medikament beobachtet [11], [12], [13], [44]. Aufgrund von mehrfach beschriebenem Therapieversagen ist Azithromycin 1 g als alleinige Substanz für die Therapie der Gonorrhoe nicht zu empfehlen [75]. Aus Besorgnis bezüglich der bisherigen raschen Resistenzentwicklung gegen Makrolide sollte diese Substanz auch in höherer Dosierung nicht ungezielt als alleinige Therapie der Gonorrhoe eingesetzt werden. Bei nachgewiesener Empfindlichkeit kann in Ausnahmefällen (z.B. Allergie, Ermangelung anderer Alternativen) eine alleinige Einmalgabe von Azithromycin 1,5 g p.o. erfolgen; es sollte aber unbedingt eine Therapiekontrolle durchgeführt werden, da die Empfindlichkeit in vitro und in vivo nicht immer übereinstimmt [85], [87].
- Spectinomycin: vgl. 12 Anhang
- Andere injizierbare Cephalosporine: vgl. 12 Anhang
- Gentamycin: vgl. 12 Anhang

8.6 Therapie der Gonokokken-Infektion des Pharynx

Ceftriaxon 1 g i.m. oder i.v. als Einmaldosis
plus
Azithromycin 1,5 g p.o. als Einmaldosis

Oder (nur bei vorab nachgewiesener Empfindlichkeit):
Ciprofloxacin 500 mg oder Ofloxacin 400 mg jeweils oral als Einmaldosis
oder
Azithromycin 1,5 g oral als Einmaldosis

Kommentar
Pharyngeale Gonokokken-Infektionen verlaufen meist asymptomatisch und werden daher häufig nicht erkannt. Sie sind schwerer zu behandeln als urogenitale oder anorektale Infektionen [88] und sprechen auf einmalig zu dosierende Therapie-Regime schlechter an als anogenitale Infektionen [73], [89], sodass bei Verwendung eines solchen Regimes eine vorherige Resistenztestung besonders wichtig ist. Azithromycin 1,5 g als Monotherapie sollte auch hier selbst bei nachgewiesener Empfindlichkeit nur ausnahmsweise zum Einsatz kommen (vgl. Kommentar oben).
Bei der Diagnostik ist zu beachten, dass nicht alle Nukleinsäure-Amplifikationsverfahren hinreichend sicher zwischen Gonokokken und apathogenen Neisserien im Rachenraum unterscheiden können.
Aktuell wurden klinische Therapieversagen bei pharyngealer Gonorrhoe unter Ceftriaxon in der bisher empfohlenen Dosierung von 250 mg i.m. beobachtet, die schließlich auf die einmalige Gabe von Ceftriaxon 1 g ansprachen (1 g i.m. [90], 1 g i.v. [32]). In einer japanischen Studie konnten alle Fälle mit pharyngealer Gonorrhoe (n=25), teils mit Multiresistenz, durch eine Einmalgabe von Ceftriaxon 1 g i.v. zur Abheilung gebracht werden [91].
Eine orale Einmalgabe von Cefixim 400 mg war in publizierten Studien dagegen nicht in der Lage, eine durchschnittliche Heilungsrate von über 95% bei pharyngealer Gonokokken-Infektion zu erzielen (92,2%, 95% CI= 74,9–99,1%) und sollte daher nicht in dieser Indikation eingesetzt werden. Es werden hierdurch nicht gleichermaßen hohe und anhaltende Serumspiegel wie bei parenteraler Gabe von Ceftriaxon erreicht [73], [74].
Spectinomycin hat bei pharyngealer Gonorrhoe keine ausreichende Wirksamkeit (Heilungsrate 51,8% [83]). In einer 2013 publizierten retrospektiven Studie aus den USA an 360 Fällen nachkontrollierter pharyngealer Gonorrhoe von 1993–2011 fand sich eine vergleichbare Wirksamkeit von Cefixim plus Azithromycin zu einer Monotherapie mit Ceftriaxon. Orale Cephalosporine als Monotherapie zeigten dagegen die höchste Nachweisrate von Gonorrhoe bei Therapiekontrolle (30%) [92].
Es ist den Autoren dieser Leitlinie bewusst, dass die Evidenz der besseren Wirksamkeit einer weiteren Dosiserhöhung von Ceftriaxon sich bisher nur auf einzelne Kasuistiken stützt, dass aber in Anbetracht fehlender Alternativen zur ungezielten Therapie der Gonorrhoe die Entwicklung einer durch prospektive Studien gesicherten Evidenz hier nicht abgewartet werden kann.
Nach der Argumentation britischer und US-amerikanischer Leitlinien soll eine duale Therapie sowohl der gleichzeitigen Behandlung einer möglicherweise vorliegenden Chlamydien-Infektion dienen, als auch einen weiteren Angriffspunkt zur Therapie der Gonorrhoe bieten, um damit einer Resistenzentwicklung des verabreichten Cephalosporins vorzubeugen. In vitro bestehen Hinweise auf eine synergistische [93], [94] oder zumindest indifferent/additive Wirkung von Cephalosporinen und Azithromycin [95], [96].
Vor dem Hintergrund steigender minimaler Hemmkonzentrationen der Gonokokken gegen Ceftriaxon ist eine weitere Dosiserhöhung konsequent. Zudem wurden Resistenzen gegen Ceftriaxon bisher vor allem bei pharyngealer Gonorrhoe nachgewiesen. Da diese häufig unerkannt bleibt und schwerer zu behandeln ist, sind auch deshalb höhere Dosen zu bevorzugen. In Japan wird ebenfalls eine Ceftriaxon-Dosis von 1g zur Therapie der unkomplizierten Gonorrhoe empfohlen [97], [98].
Da in Europa und in Deutschland teilweise in nicht unerheblichem Umfang Azithromycin-Resistenzen bei Gonorrhoe vorkamen (vgl. Resistenzsituation), wurde auch hier eine höhere Dosis von 1,5 g gewählt. Die Dosis von Azithromycin kann aus Verträglichkeitsgründen gewichtsadaptiert auch auf 1 g reduziert werden und ist zur Therapie einer unkomplizierten begleitenden Chlamydien-Infektion geeignet.

8.7 Therapie der gonokokkenbedingten Epididymo-Orchitis

Ceftriaxon 1 g i.m. oder i.v.
plus
Azithromycin 1,5 g p.o. jeweils als Einmaldosis
nachfolgend:
Doxycyclin 2x 100 mg für 10-14 Tage

Anmerkung
Wegen ggf. begleitender Chlamydieninfektion als „syndromic approach“ gefolgt von Doxycyclin.
Dies kann als kalkulierte Therapie bereits bei Verdacht auf eine akute STI-bedingte Epidymo-Orchitis noch vor dem Vorliegen von NAAT- oder Kultur-Befunden begonnen werden. Zur Einschätzung der STI-bedingten Genese der Epididymo-Orchitis sind sofort durchführbare mikroskopische Ausstrichpräparate und Urinuntersuchungen sinnvoll; ebenso eine entsprechende Sexualanamnese.
Alternativ zu Ceftriaxon: Ciprofloxacin 500 mg oral als Einmaldosis bei nachgewiesener Chinolonempfindlichkeit (nach [57]).

8.8 Therapie der gonokokkenbedingten Infektion des Beckens (pelvic inflammatory disease, PID)

Ambulante Fälle:
Ceftriaxon 1 g i.m. oder i.v.
plus
Azithromycin 1,5 g p.o. jeweils als Einmaldosis
gefolgt von
Breitspektrum-Antibiotika (z.B. Levofloxacin + Metronidazol)
Levofloxacin 2x 500 mg p.o. 10–14 Tage
plus
Metronidazol 3x 400 mg p.o. 10–14 Tage

Anmerkung
Für die kalkulierte Therapie aller Formen der PID ist von einer Mischinfektion auszugehen, wobei im Sinne eines syndromic approach neben *N. gonorrhoeae* auch *C. trachomatis*, *M. genitalium*, Anaerobier und weitere Erreger in Betracht zu ziehen sind. Bei der hier gewählten Dosis ist auf Nebenwirkungen zu achten!

8.9 Therapie der Ophthalmoblenorrhoe des Erwachsenen

Wegen der Gefahr der Erblindung stellt die Ophthalmoblennorrhoe eine Notfallsituation dar. Aufgrund einer möglichen Beteiligung der wenig durchbluteten Hornhaut wird ein 3 Tages-Regime empfohlen [77].

Ceftriaxon 1 g i.m. oder i.v. pro Tag über 3 Tage

Oder bei Kontraindikation gegen Ceftriaxon (Allergie):
Azithromycin 2 g oral als Einmaldosis
plus
Doxycyclin 2x 100 mg für 7 Tage
plus
Ciprofloxacin 500 mg pro Tag über 3 Tage

Das Auge sollte mit NaCl-Lösung gespült werden.

8.10 Therapie der disseminierten Gonokokken-Infektion (DGI)

Aktuelle Studien über die Häufigkeit disseminierter Gonokokken-Infektionen fehlen weitgehend; nach britischen Erfahrungen aus spezialisierten Einrichtungen ist dies jedoch als ungewöhnlich einzuschätzen [99]. Eine kürzliche retrospektive Untersuchung aus den USA zeigte eine abnehmende Häufigkeit über 34 Jahre (bis 2008). In diesem Kollektiv von 112 Patientinnen lag bei fast allen ein Gelenkbefall vor (9). Therapieempfehlungen können sich nur an überwiegend älteren Fallserien [6], [100], [101] in Kombination mit aktuellen antimikrobiellen Resistenzdaten orientieren.

Ceftriaxon 1 g i.v. alle 24 Stunden bis zum Eintreffen des Antibiogramms.
Resistenzgerechte Therapie über mind. 7 Tage, ggf. 24–48 h nach klinischer Besserung auch p.o:
z.B. Cefixim 2x 400 mg
oder
Ciprofloxacin 2x 500 mg
oder
Levofloxacin 2x 500 mg

Meningitis und Endocarditis [75]:
Ceftriaxon 1–2 g i.v. alle 12 h
Therapiedauer insg. 10–14 Tage (Meningitis)
bzw. mind. 4 Wo (Endocarditis)

Die Behandlung sollte am besten stationär begonnen und über 7 Tage fortgeführt werden. Nach Abklingen der Symptome kann nach 24–48 h auf ein orales Regime umgestellt werden:
Es sollte in jedem Fall versucht werden, einen Erreger-Nachweis über Blutkulturen und aus Genito-Analabstrichen zu erbringen, um die Therapie ggf. resistenzgerecht anpassen zu können.

9 Therapie der Gonorrhoe in besonderen Situationen

9.1 Allergie

Die Anwendung von Ceftriaxon ist kontraindiziert bei bekannter Allergie gegen Cephalosporine oder vorausgegangener Soforttyp- oder sonstiger schwerer Reaktion gegen Penicilline oder andere Betalactam-Antibiotika. Eine Kreuzreaktivität von Cephalosporinen der 3. Generation mit Penicillinen ist jedoch selten.
Eine zeitnahe Allergietestung (je nach Akuität 1–2 Tage nach Erstvorstellung mit nachfolgender Provokation bzw. Therapie mit Ceftriaxon unter stationären Bedingungen) ist aufgrund der eingeschränkten Alternativen (s.u.) zu erwägen.
Für die kalkulierte Therapie kann kein spezifisches Medikament empfohlen werden; die Therapie sollte möglichst nach Antibiogramm erfolgen.
Bis zu dessen Eintreffen: Azithromycin 2 g p.o. ist bei unkomplizierter Gonorrhoe oft noch wirksam, es besteht aber die Gefahr der Resistenz.
Unbedingt auf Einhaltung der Therapiekontrolle achten!
Als Alternative kommen folgende Regime in Betracht:

- Nur jeweils bei nachgewiesener Empfindlichkeit: Ciprofloxacin oder Ofloxacin oder Azithromycin jeweils oral (Dosierungen je nach Krankheitsbild, s.o.)
- Als kalkulierte Therapie, sofern erhältlich: Spectinomycin 2 g i.m. plus Azithromycin 2 g oral jeweils als Einmaldosis (Spectinomycin vgl. 12 Anhang)

9.2 Schwangerschaft und Stillzeit

Ceftriaxon 1 g i.v. (i.m.)

alternativ bei Erhältlichkeit:
Spectinomycin 2 g i.m. als Einmaldosis (vgl. 12 Anhang)

Ceftriaxon kann zusammen mit Lidocain zur i.m. Injektion in Schwangerschaft und Stillzeit kontraindiziert sein; vgl. Kommentar im Anhang!
Für Azithromycin besteht während der Schwangerschaft eine strenge Indikationsstellung, wiewohl klinische Erfahrungen in dieser Situation bestehen. Allerdings empfiehlt der Hersteller aufgrund des Fehlens ausreichender Studien zur Sicherheit in der Schwangerschaft die Anwendung nur in lebensbedrohlichen Fällen. Azithromycin geht

in die Muttermilch über; es wird in der Stillzeit daher nicht empfohlen [102]. Tetrazykline oder Chinolone sollten nicht eingesetzt werden. Außerdem ist zu beachten, dass Spectinomycin zur Behandlung der pharyngealen Gonorrhoe nicht ausreichend ist.
Die Abnahme einer Kultur vorab zur Möglichkeit einer resistenzgerechten Therapie der Gonorrhoe ist notwendig; eine Therapiekontrolle ist in dieser Situation besonders wichtig. Eine Chlamydieninfektion ist durch einen NAAT auszuschließen. Die Therapie einer evtl. begleitenden Chlamydieninfektion richtet sich nach entsprechenden Leitlinien.

9.3 HIV-Infektion

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

10 Allgemeine Maßnahmen

Nach Abschluss der Behandlung und Symptomfreiheit von Patient und ggf. Partnern sollte über 1 Woche kein Geschlechtsverkehr ausgeübt werden.
Die Patienten sollten über die Erkrankung, deren Übertragung und mögliche Spätfolgen informiert und beraten werden. Hierzu steht zusätzlich auf der Webseite der DSTIG ein Patienten-Informationsblatt zur Verfügung.

Information von SexualpartnerInnen

Alle PartnerInnen der letzten 60 Tage vor Auftreten der Symptome sollten informiert werden; falls länger zurückliegend, der letzte Sexualpartner (vgl. [75]).
Sexualpartner sollten ebenfalls untersucht und ggf. antibiotisch behandelt werden. Gleichzeitig sollte auch eine Untersuchung und Beratung hinsichtlich begleitender STI (Chlamydien, Syphilis, HIV) erfolgen.

11 Therapiekontrolle

Eine Therapiekontrolle wird nunmehr generell bei jeder Gonorrhoe empfohlen. Sie kann nach Abheilen der Symptome 2 Wochen nach Beendigung der Therapie durchgeführt werden; am besten mittels Kultur in Kombination mit einem NAAT [70], [77].
Dies ist in den folgenden Situationen (mod. nach [77]) unbedingt erforderlich:

- Persistierende Symptome: Kultur ab 3 Tage nach Beendigung der Erst-Behandlung
- Primär asymptomatische Infektion (pharyngeal, anal): NAAT
- Therapie mit einem alternativen Schema
- Vor und nach erneuter Therapie nach einem Therapieversagen: immer Kultur!

Für NAATs zur Diagnostik der Gonorrhoe wurde in einzelnen Studien gezeigt, dass diese innerhalb von 2 Wochen nach erfolgreicher Therapie negativ werden. Bei klinischem Ansprechen oder von vornherein asymptomatischer Infektion kann zur Therapiekontrolle mittels NAAT demnach ein Abstand von 2 Wochen nach Therapie als geeigneter Zeitpunkt empfohlen werden [103], [104].
Bei Verdacht auf Versagen einer Therapie mit Cephalosporinen und Azithromycin oder Nachweis eines ungewöhnlichen Resistenzmusters (insbesondere Resistenz gegen Cephalosporine) sollten dringend das deutsche Konsiliar-Labor für Gonokokken (Prof. P. Kohl, http://www.vivantes.de/gonokokken/) oder das Robert-Koch-Institut informiert werden.
Ein Therapieversagen nach WHO ([38], siehe auch [39], [40]) liegt vor, wenn nach einer adäquaten kalkulierten Therapie mit einem Cephalosporin in der empfohlenen Dosis bzw. im Sinne dieser Leitlinie nach dualer Therapie mit 1 g Ceftriaxon plus 1,5 g Azithromycin noch Gonokokken nachweisbar sind (im gefärbten Abstrich oder in der Kultur jeweils frühestens 72 h nach Beendigung der Therapie oder im NAAT frühestens 2–3 Wochen nach Beendigung der Therapie) und wenn während dieser Zeit kein erneuter Sexualkontakt stattgefunden hat.

12 Anhang

- Ceftriaxon zur i.m.-Anwendung: Nach Hersteller-Vorgaben werden 1 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. Kontraindikationen gegen Lidocain sind zu beachten.
  Die Serumspiegel nach Ceftriaxon 1 g i.m. und 1 g i.v. sind vergleichbar; die i.v. -Gabe erreicht einen höheren Peak, i.m. ist der Spiegel nach 24 h etwas höher; in beiden Fällen jedoch ein Mehrfaches über der zu erwartenden MHK [105].
  In Schwangerschaft und Stillzeit ist Ceftriaxon gemischt mit Lidocain nach den Fachinformationen vieler Generikahersteller kontraindiziert (z.B. [106], [107], [108], [109]),wohingegen dies in der aktuellen Fachinformation des Originalpräparates für 500 mg i.m. [105] und anderer Generikahersteller (z.B. 1 g i.m. [110]) nicht thematisiert wird. In der FDA-Fachinformation der Präparate für den amerikanischen Markt fehlt dieser Hinweis ebenso, wobei hier aber zur i.m.-Injektion auch andere Lösungsmittel (z.B. Aqua, NaCl) angegeben werden [111] . Für Lidocain per se besteht zwar eine strenge Indikationsstellung, jedoch keine Kontraindikation in Schwangerschaft und Stillzeit. Zusammenfassend bleibt in Schwangerschaft und Stillzeit die hierzulande empfohlene i.m. Anwendung von Ceftriaxon zusammen mit Lidocain eine individuelle Entscheidung des Arztes; aus rechtlichen Gründen scheint es sinnvoll, in dieser Situation Ceftriaxon i.v. anzuwenden.
  Zur intravenösen Anwendung von Ceftriaxon 1 g stehen Durchstechflaschen zur i.v.-Injektion (in 10 ml Wasser

für Injektionszwecke, langsam 2–4 min injizieren), als auch als Infusion zur Verfügung (mind. 40 ml über mind. 30 min). Ceftriaxon darf nicht mit Ca-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 derzeit nicht zugelassen, kann aber teilweise aus dem europäischen Ausland (Trobicin®) bezogen werden. Insofern dürfte sich der Einsatz dieses Medikaments vorerst auf individuelle Ausnahmefälle beschränken.
  In klinischen Studien betrug die Heilungsrate bei Verwendung von Spectinomycin 2 g bei unkomplizierter urogenitaler und anorektaler Gonorrhoe 98,2%; allerdings ist die Wirksamkeit bei pharyngealer Gonorrhoe unzureichend [73].
- Andere injizierbare Cephalosporine (Cefotaxim, Cefoxitin) sind ebenfalls zur Therapie der unkomplizierten urogenitalen und anorektalen Gonorrhoe zugelassen, bieten jedoch im Vergleich mit Ceftriaxon keinen Vorteil und ihre Wirksamkeit ist bei pharyngealer Gonorrhoe weniger gesichert [73], [74], [75].
  Cefpodoxim ist ebenfalls zur oralen Therapie der unkomplizierten gonorrhoischen Urethritis zugelassen und zeigte bei dieser Indikation in einer kleineren unkontrollierten Studie eine gute Wirksamkeit [112]. Aufgrund ungünstigerer Pharmakokinetik als Cefixim und nicht optimaler Wirksamkeit bei pharyngealer Gonorrhoe sollte diese Substanz jedoch nur mit Vorsicht in höherer Dosierung (400 mg oral) angewendet werden [77]. In dieser Dosierung zeigt es nach Cefixim 400 mg die zweithöchsten Serumspiegel bei Einmalgabe im Vergleich zu anderen oralen Drittgenerations-Cephalosporinen [113].
  Generell stellen alternative parenteral oder oral zu verabreichende Cephalosporine gegenüber Ceftriaxon oder Cefixim keinen Vorteil dar und werden daher nicht empfohlen [77]. Sollten sie dennoch für die ungezielte Therapie zum Einsatz kommen, sollte auch hier mit Azithromycin 1,5 g oral kombiniert werden. Bei anderen als den empfohlenen Therapie-Regimes ist eine Therapiekontrolle besonders zu beachten.
- Gentamycin: Diese Substanz wird ebenso wie Spectinomycin im Aktionsplan der WHO bei definiertem Therapieversagen (siehe V.a. Versagen einer Therapie) vorgeschlagen, wenn die empfohlenen Resistenzinformationen nicht zur Verfügung stehen – entweder als Monotherapie oder in Kombination mit Azithromycin (jeweils als Einzeldosis) [38].
  2 g Azithromycin p.o. plus 240 mg Getamycin i.m.
  oder
  2 g Azithromycin p.o. plus 2 g Spectinomycin i.m.
  oder
  entweder 240 mg Getamycin i.m. oder 2 g Spectinomycin i.m.
  Aktuelle Resistenzprüfungen europäischer Gonokokken- Isolate zeigten eine vergleichbare Empfindlichkeit wie in anderen Regionen: 95% der Isolate zeigen eine minimale Hemmkonzentration in einem schmalen Spektrum zwischen 4 und 8 mg/ml [114]. Nach einer aktuellen Meta-Analyse scheint jedoch eine Monotherapie mit Gentamycin für diese Indikation nicht ausreichend, da keine Wirksamkeit von ≥95% erreicht wird [115], [116]). Eine bisher noch nicht publizierte Studie aus den USA an insgesamt 401 Patienten zeigte, dass Gentamycin 240 mg i.m. in Kombination mit Azithromycin 2 g eine sehr gute Wirksamkeit u.a. bei pharyngealer Gonorrhoe aufwies (insgesamt 100%), ebenso wie Gemifloxacin 320 mg p.o. plus Azithromycin 2 g (99,5%) [116].
- Andere Substanzen: Gemifloxacin (s.o.), ein neueres Fluorchinolon, ist in Deutschland nicht zugelassen und auch in den USA nur für akute Exazerbation chronischer Brochitis und ambulant erworbene Pneumonie. Es hatte bereits im Jahr 2000 eine sehr gute in vitro Aktivität bei *N. gonorrhoeae* gezeigt [117]. Das neue Makrolid Solithromycin (gegenwärtig in Phase II-Studien zur ambulant erworbenen Pneumonie) zeigte aktuell ebenfalls eine gute in vitro Aktivität bei Gonorrhoe und wird ebenfalls als mögliche zukünftige Therapie-Option diskutiert [118], [119].

Anmerkungen

Gültigkeit

Erstellungsdatum: 08/2013
Nächste Überprüfung geplant: 12/2015

AWMF-Register

Nr. 059/004
Klasse S2k

Recherche

Aktuelle internationale Leitlinien zu STI

- IUSTI 2009
- IUSTI /WHO ; Entwurf Nov. 2012
- CDC 2010, Ergänzungen 2011, 2012
- BASHH 2011

Pubmed

- 2009–Juli 2013: Stichwort: gonorrhea treatment
- 1985–Juli 2013: Stichwort: gonorrhea treatment failure
- 2006–Juli 2013: Stichwort: gonorrhea resistance

Interessenkonflikte

Die Autoren erklären, dass sie keine Interessenkonflikte in Zusammenhang mit diesem Artikel haben.

Genehmigung

Autorisiert für elektronische Publikation: AWMF online

Beteiligte Gesellschaften

- Deutsche STI-Gesellschaft e.V. (DSTIG) – Gesellschaft zur Förderung der Sexuellen Gesundheit
- Deutsche Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)
- Deutsche AIDS-Gesellschaft e.V. (DAIG)
- Deutsche Gesellschaft für Urologie e.V. (DGU)
- Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG)
- Deutsche Gesellschaft für Andrologie (DGA) und Arbeitskreis Andrologie der DDG
- Deutsche Gesellschaft für Infektiologie (DGI)
- Paul-Ehrlich-Gesellschaft für Chemotherapie e.V. (PEG)
- Deutsche Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte für die Versorgung HIV-Infizierter (DAGNÄ e.V.)
- Kompetenznetz HIV/AIDS (KompNet)

Haftungsausschluss

Die Leitlinien der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften sind systematisch entwickelte Hilfen für Ärzte zur Entscheidungsfindung in spezifischen Situationen. Sie beruhen auf aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen und in der Praxis bewährten Verfahren. Die Leitlinien sind für Ärzte rechtlich nicht bindend und haben daher weder haftungsbegründende noch haftungsbefreiende Wirkung. Für die Richtigkeit des Inhalts kann keine Verantwortung übernehmen werden. Insbesondere bei Dosierungsangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu beachten!

Literatur

1. World Health Organization. Global incidence and prevalence of selected curable sexually transmitted infections – 2008. Geneva; 2012. Verfügbar unter: http://www.who.int/reproductivehealth/publications/rtis/2008_STI_estimates.pdf [Zugriff am 15.05.2013]
2. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Sexually transmitted infections in Europe, 1990–2010. Stockholm; 2012 [Zugriff am 15.05.2013]. DOI: 10.2900/59547
3. Sherrard J, Barlow D. Gonorrhoea in men: clinical and diagnostic aspects. Genitourin Med. 1996 Dec;72(6):422-6.
4. Levens E. Disseminated gonococcal infection. Prim Care Update Ob Gyns. 2003;10:217-9. DOI: 10.1016/S1068-607X(03)00051-9
5. Brown TJ, Yen-Moore A, Tyring SK. An overview of sexually transmitted diseases. Part I. J Am Acad Dermatol. 1999 Oct;41(4):511-32.
6. O'Brien JP, Goldenberg DL, Rice PA. Disseminated gonococcal infection: a prospective analysis of 49 patients and a review of pathophysiology and immune mechanisms. Medicine (Baltimore). 1983 Nov;62(6):395-406. DOI: 10.1097/00005792-198311000-00005
7. Rice PA. Gonococcal arthritis (disseminated gonococcal infection). Infect Dis Clin North Am. 2005 Dec;19(4):853-61. DOI: 10.1016/j.idc.2005.07.003
8. Suzaki A, Hayashi K, Kosuge K, Soma M, Hayakawa S. Disseminated gonococcal infection in Japan: a case report and literature review. Intern Med. 2011;50(18):2039-43. DOI: 10.2169/internalmedicine.50.5586
9. Bleich AT, Sheffield JS, Wendel GD Jr,Sigman A, Cunningham FG. Disseminated gonococcal infection in women. Obstet Gynecol. 2012 Mar;119(3):597-602. DOI: 10.1097/AOG.0b013e318244eda9
10. Kohl KP, Buder S. Gonorrhoe und andere Formen der Urethritis. In: Plewig G, Lanthaler M, Burgdorf W, Hertl M, Ruzicka T, Hrsg. Braun-Falco's Dermatologie, Venerologie und Allergologie. Berlin, Heidelberg: Springer; 2012. S. 287-91.
11. Palmer HM, Young H, Winter A, Dave J. Emergence and spread of azithromycin-resistant Neisseria gonorrhoeae in Scotland. J Antimicrob Chemother. 2008 Sep;62(3):490-4. DOI: 10.1093/jac/dkn235
12. Chisholm SA, Neal TJ, Alawattegama AB, Birley HD, Howe RA, Ison CA. Emergence of high-level azithromycin resistance in Neisseria gonorrhoeae in England and Wales. J Antimicrob Chemother. 2009 Aug;64(2):353-8. DOI: 10.1093/jac/dkp188
13. Starnino S, Stefanelli P; Neisseria gonorrhoeae Italian Study Group. Azithromycin-resistant Neisseria gonorrhoeae strains recently isolated in Italy. J Antimicrob Chemother. 2009 Jun;63(6):1200-4. DOI: 10.1093/jac/dkp118
14. Galarza PG, Alcalá B, Salcedo C, Canigia LF, Buscemi L, Pagano I, Oviedo C, Vázquez JA. Emergence of high level azithromycin-resistant Neisseria gonorrhoeae strain isolated in Argentina. Sex Transm Dis. 2009 Dec;36(12):787-8. DOI: 10.1097/OLQ.0b013e3181b61bb1
15. Cole MJ, Chisholm SA, Hoffmann S, Stary A, Lowndes CM, Ison CA; European Surveillance of Sexually Transmitted Infections Network. European surveillance of antimicrobial resistance in Neisseria gonorrhoeae. Sex Transm Infect. 2010 Nov;86(6):427-32. DOI: 10.1136/sti.2010.044164
16. Tapsall JW. Neisseria gonorrhoeae and emerging resistance to extended spectrum cephalosporins. Curr Opin Infect Dis. 2009 Feb;22(1):87-91. DOI: 10.1097/QCO.0b013e328320a836
17. Lo JY, Ho KM, Leung AO, Tiu FS, Tsang GK, Lo AC, Tapsall JW. Ceftibuten resistance and treatment failure of Neisseria gonorrhoeae infection. Antimicrob Agents Chemother. 2008 Oct;52(10):3564-7. DOI: 10.1128/AAC.00198-08
18. Yokoi S, Deguchi T, Ozawa T, Yasuda M, Ito S, Kubota Y, Tamaki M, Maeda S. Threat to cefixime treatment for gonorrhea. Emerging Infect Dis. 2007 Aug;13(8):1275-7. DOI: 10.3201/eid1308.060948
19. Cole MJ, Unemo M, Hoffmann S, Chisholm SA, Ison CA, van de Laar MJ. The European gonococcal antimicrobial surveillance programme, 2009. Euro Surveill. 2011 Oct 20;16(42). pii: 19995. Verfügbar unter: http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19995
20. Chisholm SA, Alexander S, Desouza-Thomas L, Maclure-Webster E, Anderson J, Nichols T, Lowndes CM, Ison CA; GRASP Collaborative Group. Emergence of a Neisseria gonorrhoeae clone showing decreased susceptibility to cefixime in England and Wales. J Antimicrob Chemother. 2011 Nov;66(11):2509-12. DOI: 10.1093/jac/dkr332
21. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Cephalosporin susceptibility among Neisseria gonorrhoeae isolates – United States, 2000–2010. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2011 Jul 8;60(26):873-7. Verfügbar unter: http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6026a2.htm

22. Bolan GA, Sparling PF, Wasserheit JN. The emerging threat of untreatable gonococcal infection. N Engl J Med. 2012 Feb 9;366(6):485-7. DOI: 10.1056/NEJMp1112456

23. Ison CA, Hussey J, Sankar KN, Evans J, Alexander S. Gonorrhoea treatment failures to cefixime and azithromycin in England, 2010. Euro Surveill. 2011 Apr 7;16(14). pii: 19833. Verfügbar unter: http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19833

24. 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 Nov 25;15(47). pii: 19721. Verfügbar unter: http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19721

25. 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 Oct 27;16(43). pii: 19998. Verfügbar unter: http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19998

26. Allen VG, Mitterni L, Seah C, Rebbapragada A, Martin IE, Lee C, Siebert H, Towns L, Melano RG, Low DE. Neisseria gonorrhoeae treatment failure and susceptibility to cefixime in Toronto, Canada. JAMA. 2013 Jan;309(2):163-70. DOI: 10.1001/jama.2012.176575

27. Hottes TS, Lester RT, Hoang LM, McKay R, Imperial M, Gilbert M, Patrick D, Wong T, Martin I, Ogilvie G. Cephalosporin and azithromycin susceptibility in Neisseria gonorrhoeae isolates by site of infection, British Columbia, 2006 to 2011. Sex Transm Dis. 2013 Jan;40(1):46-51. DOI: 10.1097/OLQ.0b013e31827bd64c

28. Kirkcaldy RD, Zaidi A, Hook EW 3rd,Holmes KK, Holmes KH, Soge O, del Rio C, Hall G, Papp J, Bolan G, Weinstock HS. Neisseria gonorrhoeae antimicrobial resistance among men who have sex with men and men who have sex exclusively with women: the Gonococcal Isolate Surveillance Project, 2005–2010. Ann Intern Med. 2013 Mar;158(5 Pt 1):321-8. DOI: 10.7326/0003-4819-158-5-201303050-00004

29. Health protection agency. GRASP 2011 report: Trends in antimicrobial resistant gonorrhea. September 2012. Verfügbar unter: http://www.hpa.org.uk/Publications/InfectiousDiseases/HIVAndSTIs/GRASPReports/1209GRASP2011/ [Zugriff am 15.05.13]

30. Ohnishi M, Golparian D, Shimuta K, Saika T, Hoshina S, Iwasaku K, Nakayama S, Kitawaki J, Unemo M. Is Neisseria gonorrhoeae initiating a future era of untreatable gonorrhea?: detailed characterization of the first strain with high-level resistance to ceftriaxone. Antimicrob Agents Chemother. 2011 Jul;55(7):3538-45. DOI: 10.1128/AAC.00325-11

31. Ohnishi M, Saika T, Hoshina S, Iwasaku K, Nakayama S, Watanabe H, Kitawaki J. Ceftriaxone-resistant Neisseria gonorrhoeae, Japan. Emerging Infect Dis. 2011 Jan;17(1):148-9. DOI: 10.3201/eid1701.100397

32. Unemo M, Golparian D, Hestner A. Ceftriaxone treatment failure of pharyngeal gonorrhoea verified by international recommendations, Sweden, July 2010. Euro Surveill. 2011 Feb 10;16(6). pii: 19792. Verfügbar unter: http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19792

33. Carnicer-Pont D, Smithson A, Fina-Homar E, Bastida MT; Gonococcus Antimicrobial Resistance Surveillance Working Group. First cases of Neisseria gonorrhoeae resistant to ceftriaxone in Catalonia, Spain, May 2011. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2012 Apr;30(4):218-9. DOI: 10.1016/j.eimc.2011.11.010

34. Unemo M, Golparian D, Nicholas R, Ohnishi M, Gallay A, Sednaoui P. High-level cefixime- and ceftriaxone-resistant Neisseria gonorrhoeae in France: novel penA mosaic allele in a successful international clone causes treatment failure. Antimicrob Agents Chemother. 2012 Mar;56(3):1273-80. DOI: 10.1128/AAC.05760-11

35. Unemo M, Golparian D, Potocnik M, Jeverica S. Treatment failure of pharyngeal gonorrhoea with internationally recommended first-line ceftriaxone verified in Slovenia, September 2011. Euro Surveill. 2012 Jun 21;17(25). pii: 20200. Verfügbar unter: http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=20200

36. Y Chen M, Stevens K, Tideman R, Zaia A, Tomita T, Fairley CK, Lahra M, Whiley D, Hogg G. Failure of 500 mg of ceftriaxone to eradicate pharyngeal gonorrhoea, Australia. J Antimicrob Chemother. 2013 Jun;68(6):1445-7. DOI: 10.1093/jac/dkt017

37. Chisholm SA, Unemo M, Quaye N, Johansson E, Cole MJ, Ison CA, Van de Laar MJ. Molecular epidemiological typing within the European Gonococcal Antimicrobial Resistance Surveillance Programme reveals predominance of a multidrug-resistant clone. Euro Surveill. 2013 Jan 17;18(3). pii: 20358. Verfügbar unter: http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=20358

38. World Health Organization (WHO) – Department of Reproductive Health and Research. Global action plan to control the spread and impact of antimicrobial resistance in Neisseria gonorrhoeae. Geneva: WHO; 2012. Verfügbar unter: http://whqlibdoc.who.int/publications/2012/9789241503501_eng.pdf [Zugriff am 15.05.13]

39. Kidd S, Kirkcaldy R, Ye T, Papp J, Trees D, Shapiro SJ. Cephalosporin-Resistant Neisseria gonorrhoeae Public Health Response Plan. Centers for Disease Control and Prevention (CDC); 2012. Verfügbar unter: http://www.cdc.gov/std/treatment/ceph-r-responseplanjuly30-2012.pdf [Zugriff am 15.05.13]

40. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Response plan to control and manage the threat of multidrug-resistant gonorrhoea in Europe. Stockholm: ECDC; 2012 [Zugriff am 15.05.13]. S. 1-23. DOI: 10.2900/60053

41. Haar K. 6 Jahre STD-Sentinel-Surveillance in Deutschland – Zahlen und Fakten. Epid Bull. 2010;(3):20-7. Verfügbar unter: http://edoc.rki.de/documents/rki_fv/re9N7X7TjXxE/PDF/2730NT0nnm1tEA.pdf

42. Ehrhard I. Epidemiologische Aspekte bei Neisseria gonorrhoeae- und Chlamydia trachomatis-Infektionen, unter besonderer Berücksichtigung der Meldedaten aus Sachsen. LUA-Mitteilungen. 2012;(4):22-9. Verfügbar unter: https://publikationen.sachsen.de/bdb/artikel/17131

43. Dudareva S, Haar K, Jansen K, Marcus U. PARIS: Ergebnisse des „Pharyngeal And Rectal Infection Screening“. HIV&more. 2011;(4):43. Verfügbar unter: http://www.hivandmore.de/archiv/2011-4/Ergebnisse_des_Pharyngeal_And_Rectal_Infection_Screening.shtml

44. Cole MJ, Chisholm SA, Hoffmann S, Stary A, Lowndes CM, Ison CA; European Surveillance of Sexually Transmitted Infections Network. European surveillance of antimicrobial resistance in Neisseria gonorrhoeae. Sex Transm Infect. 2010 Nov;86(6):427-32. DOI: 10.1136/sti.2010.044164

45. Wagner J, Tebbe B, Hörnle R, Chahin M, Arvand M, Wendt C, Orfanos CE, Hahn H. Antibiotikaempfindlichkeit von Neisseria-gonorrhoeae-Isolaten in Berlin [Antibiotic susceptibility of Neisseria gonorrhoeae isolates in Berlin]. Hautarzt. 2000 Sep;51(9):666-9. DOI: 10.1007/s001050051192

46. Ungeheuer J, Michalewski-Zietz I. Stark zunehmende Resistenz von Neisseria gonorrhoeae gegen Ciprofloxacin in Norddeutschland. Chemother J. 2001;10:35-6.

47. Enders M, Turnwald-Maschler A, Regnath T. Antimicrobial resistance of Neisseria gonorrhoeae isolates from the Stuttgart and Heidelberg areas of southern Germany. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2006 May;25(5):318-22. DOI: 10.1007/s10096-006-0134-y (Erratum in: Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2006 Jun;25(6):416.)

48. Rosenthal EJK, Lemberg U, Riegel H. Zum Auftreten von Resistenzen bei Neisseria gonorrhoeae im Rhein-Main-Gebiet. Epid Bull. 2009;(13):122-3. Verfügbar unter: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2009/Ausgaben/13_09.pdf?__blob=publicationFile

49. Nenoff P, Hillert R, Handrick W, Manos A, Krüger C, Herrmann J, Mayser P. Genitale Neisseria gonorrhoeae-Infektionen – aktuelle Aspekte zur Epidemiologie, Labordiagnostik, Resistenzsituation und Therapie. Gyn. 2010;15:1-12.

50. Abraham S, Poehlmann C, Spornraft-Ragaller P. Gonorrhea: Data on antibiotic resistance and accompanying infections at the University Hospital Dresden over a 10-year time period. J Dtsch Dermatol Ges. 2013 Mar;11(3):241-9. DOI: 10.1111/j.1610-0387.2012.08044.x

51. Vivantes Klinikum Neukölln. Konsiliarlabor Gonokokken. Verfügbar unter: http://www.vivantes.de/knk/derma/konsiliarlabor-gonokokken/fachinformationen/ [Zugriff am 15.05.13]

52. Cole M, Quaye N, Chisholm S, Ison C, van de Laar M, Spiteri G. ECDC Surveillance report. Gonococcal antimicrobial susceptibility surveillance in Europe – 2010. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC); 2012. Verfügbar unter: http://ecdc.europa.eu/en/publications/publications/1206-gonococcal-amr.pdf

53. Wichelhaus TA, Horn N. Neisseria gonorrhoeae – Antibiotika-Resistenz in Deutschland [Abstract]. Chemother J. 2012;21(2):7.

54. Gemeinsamer Bundesausschuss (GB). Richtlinien des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen über die ärztliche Betreuung während der Schwangerschaft und nach der Entbindung („Mutterschafts-Richtlinien"). Version vom 19. Mai 2011 [außer Kraft]. Verfügbar unter: http://www.g-ba.de/downloads/62-492-550/Mu-RL_2011-05-19.pdf [Zugriff am 15.05.13]

55. Robert Koch Institut; Deutsche STD-Gesellschaft; Deutsche AIDS-Gesellschaft; Deutsche Arbeitsgemeinschaft niedergelassener Ärzte in der HIV-Versorgung; Deutsche Gesellschaft für Hygiene und Mikrobiologie. Personen mit häufig wechselnden Sexualpartnern sollten spezielle Angebote der Untersuchung auf STD erhalten. Gemeinsame Empfehlung des RKI, der DSTDG, der DAIG, der DAGNÄ, der DGHM (gekürzte Fassung). Epid Bull. 2003;(36):289. Verfügbar unter: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2003/Ausgabenlinks/36_03.pdf?__blob=publicationFile

56. Nsuami M, Cammarata CL, Brooks BN, Taylor SN, Martin DH. Chlamydia and gonorrhea co-occurrence in a high school population. Sex Transm Dis. 2004 Jul;31(7):424-7.

57. Bignell C; IUSTI/WHO. 2009 European (IUSTI/WHO) guideline on the diagnosis and treatment of gonorrhoea in adults. Int J STD AIDS. 2009 Jul;20(7):453-7. DOI: 10.1258/ijsa.2009.009160

58. Unemo M; European STI Guidelines Editorial Board. The 2012 European guideline on the diagnosis and treatment of gonorrhoea in adults recommends dual antimicrobial therapy. Euro Surveill. 2012 Nov 22;17(47). pii: 20323. Verfügbar unter: http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=20323

59. Taylor SN, DiCarlo RP, Martin DH. Comparison of methylene blue/gentian violet stain to Gram's stain for the rapid diagnosis of gonococcal urethritis in men. Sex Transm Dis. 2011 Nov;38(11):995-6. DOI: 10.1097/OLQ.0b013e318225f7c2

60. Mitchell M, Rane V, Fairley CK, Whiley DM, Bradshaw CS, Bissessor M, Chen MY. Sampling technique is important for optimal isolation of pharyngeal gonorrhoea. Sex Transm Infect. 2013 Nov;89(7):557-60. DOI: 10.1136/sextrans-2013-051077

61. Cook RL, Hutchison SL, Østergaard L, Braithwaite RS, Ness RB. Systematic review: noninvasive testing for Chlamydia trachomatis and Neisseria gonorrhoeae. Ann Intern Med. 2005 Jun 7;142(11):914-25. DOI: 10.7326/0003-4819-142-11-200506070-00010

62. Van Dyck E, Ieven M, Pattyn S, Van Damme L, Laga M. Detection of Chlamydia trachomatis and Neisseria gonorrhoeae by enzyme immunoassay, culture, and three nucleic acid amplification tests. J Clin Microbiol. 2001 May;39(5):1751-6. DOI: 10.1128/JCM.39.5.1751-1756.2001

63. Van Der Pol B, Ferrero DV, Buck-Barrington L, Hook E 3rd, Lenderman C, Quinn T, Gaydos CA, Lovchik J, Schachter J, Moncada J, Hall G, Tuohy MJ, Jones RB. Multicenter evaluation of the BDProbeTec ET System for detection of Chlamydia trachomatis and Neisseria gonorrhoeae in urine specimens, female endocervical swabs, and male urethral swabs. J Clin Microbiol. 2001 Mar;39(3):1008-16. DOI: 10.1128/JCM.39.3.1008-1016.2001

64. Page-Shafer K, Graves A, Kent C, Balls JE, Zapitz VM, Klausner JD. Increased sensitivity of DNA amplification testing for the detection of pharyngeal gonorrhea in men who have sex with men. Clin Infect Dis. 2002 Jan 15;34(2):173-6. DOI: 10.1086/338236

65. Schachter J, Moncada J, Liska S, Shayevich C, Klausner JD. Nucleic acid amplification tests in the diagnosis of chlamydial and gonococcal infections of the oropharynx and rectum in men who have sex with men. Sex Transm Dis. 2008 Jul;35(7):637-42. DOI: 10.1097/OLQ.0b013e31817bdd7e

66. Palmer HM, Arnold C. Genotyping Neisseria gonorrhoeae using fluorescent amplified fragment length polymorphism analysis. J Clin Microbiol. 2001 Jun;39(6):2325-9. DOI: 10.1128/JCM.39.6.2325-2329.2001

67. Frosch M, Meyer TF. Transformation-mediated exchange of virulence determinants by co-cultivation of pathogenic Neisseriae. FEMS Microbiol Lett. 1992 Dec 15;79(1-3):345-9.

68. Schachter J, Chernesky MA, Willis DE, Fine PM, Martin DH, Fuller D, Jordan JA, Janda W, Hook EW 3rd. Vaginal swabs are the specimens of choice when screening for Chlamydia trachomatis and Neisseria gonorrhoeae: results from a multicenter evaluation of the APTIMA assays for both infections. Sex Transm Dis. 2005 Dec;32(12):725-8.

69. Mimiaga MJ, Mayer KH, Reisner SL, Gonzalez A, Dumas B, Vanderwarker R, Novak DS, Bertrand T. Asymptomatic gonorrhea and chlamydial infections detected by nucleic acid amplification tests among Boston area men who have sex with men. Sex Transm Dis. 2008 May;35(5):495-8. DOI: 10.1097/OLQ.0b013e31816471ae

70. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Update to CDC's Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2010: oral cephalosporins no longer a recommended treatment for gonococcal infections. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2012 Aug 10;61(31):590-4. Verfügbar unter: http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6131a3.htm

71. Ison CA, Town K, Obi C, Chisholm S, Hughes G, Livermore DM, Lowndes CM; GRASP collaborative group. Decreased susceptibility to cephalosporins among gonococci: data from the Gonococcal Resistance to Antimicrobials Surveillance Programme (GRASP) in England and Wales, 2007–2011. Lancet Infect Dis. 2013 Sep;13(9):762-8. DOI: 10.1016/S1473-3099(13)70143-9

72. Bai ZG, Bao XJ, Cheng WD, Yang KH, Li YP. Efficacy and safety of ceftriaxone for uncomplicated gonorrhoea: a meta-analysis of randomized controlled trials. Int J STD AIDS. 2012 Feb;23(2):126-32. DOI: 10.1258/ijsa.2009.009198

73. Moran JS, Levine WC. Drugs of choice for the treatment of uncomplicated gonococcal infections. Clin Infect Dis. 1995 Apr;20 Suppl 1:S47-65. DOI: 10.1093/clinids/20.Supplement_1.S47

74. Newman LM, Moran JS, Workowski KA. Update on the management of gonorrhea in adults in the United States. Clin Infect Dis. 2007 Apr;44 Suppl 3:S84-101. DOI: 10.1086/511422

75. Workowski KA, Berman S; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2010. MMWR Recomm Rep. 2010 Dec 17;59(RR-12):1-110. Verfügbar unter: http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/rr5912a1.htm [Erratum in: MMWR Recomm Rep. 2011 Jan 14;60(1):18. Dosage error in article text.]

76. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Cephalosporin susceptibility among Neisseria gonorrhoeae isolates – United States, 2000–2010. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2011 Jul 8;60(26):873-7. Verfügbar unter: http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6026a2.htm

77. Bignell C, Fitzgerald M; Guideline Development Group; British Association for Sexual Health and HIV UK. UK national guideline for the management of gonorrhoea in adults, 2011. Int J STD AIDS. 2011 Oct;22(10):541-7. DOI: 10.1258/ijsa.2011.011267

78. Health protection agency. Gonococcal Resistance to Antimicrobials Surveillance Programme in England and Wales (GRASP): report of 2009 data. Health Protection Report. 2010 Aug 27;4(34). Verfügbar unter: http://www.hpa.org.uk/hpr/archives/2010/hpr3410.pdf

79. Martin IM, Hoffmann S, Ison CA; ESSTI Network. European Surveillance of Sexually Transmitted Infections (ESSTI): the first combined antimicrobial susceptibility data for Neisseria gonorrhoeae in Western Europe. J Antimicrob Chemother. 2006 Sep;58(3):587-93. DOI: 10.1093/jac/dkl265

80. Tapsall JW. Antibiotic resistance in Neisseria gonorrhoeae. Clin Infect Dis. 2005 Aug;41 Suppl 4:S263-8. DOI: 10.1086/430787

81. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Update to CDC's sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2006: fluoroquinolones no longer recommended for treatment of gonococcal infections. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2007 Apr 13;56(14):332-6. Verfügbar unter: http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm5614a3.htm

82. Echols RM, Heyd A, O'Keeffe BJ, Schacht P. Single-dose ciprofloxacin for the treatment of uncomplicated gonorrhea: a worldwide summary. Sex Transm Dis. 1994 Nov-Dec;21(6):345-52. DOI: 10.1097/00007435-199411000-00009

83. Moran JS. Ciprofloxacin for gonorrhea – 250 mg or 500 mg? Sex Transm Dis. 1996 Mar-Apr;23(2):165-7. DOI: 10.1097/00007435-199603000-00015

84. Black JR, Long JM, Zwickl BE, Ray BS, Verdon MS, Wetherby S, Hook EW 3rd, Handsfield HH. Multicenter randomized study of single-dose ofloxacin versus amoxicillin-probenecid for treatment of uncomplicated gonococcal infection. Antimicrob Agents Chemother. 1989 Feb;33(2):167-70. DOI: 10.1128/AAC.33.2.167

85. Bignell C, Garley J. Azithromycin in the treatment of infection with Neisseria gonorrhoeae. Sex Transm Infect. 2010 Nov;86(6):422-6. DOI: 10.1136/sti.2010.044586

86. Handsfield HH, Dalu ZA, Martin DH, Douglas JM Jr,McCarty JM, Schlossberg D. Multicenter trial of single-dose azithromycin vs. ceftriaxone in the treatment of uncomplicated gonorrhea. Azithromycin Gonorrhea Study Group. Sex Transm Dis. 1994 Mar-Apr;21(2):107-11. DOI: 10.1097/00007435-199403000-00010

87. Tapsall JW, Shultz TR, Limnios EA, Donovan B, Lum G, Mulhall BP. Failure of azithromycin therapy in gonorrhea and discorrelation with laboratory test parameters. Sex Transm Dis. 1998 Nov;25(10):505-8. DOI: 10.1097/00007435-199811000-00002

88. Ota KV, Fisman DN, Tamari IE, Smieja M, Ng LK, Jones KE, Diprima A, Richardson SE. Incidence and treatment outcomes of pharyngeal Neisseria gonorrhoeae and Chlamydia trachomatis infections in men who have sex with men: a 13-year retrospective cohort study. Clin Infect Dis. 2009 May;48(9):1237-43. DOI: 10.1086/597586

89. Moran JS. Treating uncomplicated Neisseria gonorrhoeae infections: is the anatomic site of infection important? Sex Transm Dis. 1995 Jan-Feb;22(1):39-47.

90. Tapsall J, Read P, Carmody C, Bourne C, Ray S, Limnios A, Sloots T, Whiley D. Two cases of failed ceftriaxone treatment in pharyngeal gonorrhoea verified by molecular microbiological methods. J Med Microbiol. 2009 May;58(Pt 5):683-7. DOI: 10.1099/jmm.0.007641-0

91. Muratani T, Inatomi H, Ando Y, Kawai S, Akasaka S, Matsumoto T. Single dose 1 g ceftriaxone for urogenital and pharyngeal infection caused by Neisseria gonorrhoeae. Int J Urol. 2008 Sep;15(9):837-42. DOI: 10.1111/j.1442-2042.2008.02100.x

92. Barbee LA, Kerani RP, Dombrowski JC, Soge OO, Golden MR. A retrospective comparative study of 2-drug oral and intramuscular cephalosporin treatment regimens for pharyngeal gonorrhea. Clin Infect Dis. 2013 Jun;56(11):1539-45. DOI: 10.1093/cid/cit084

93. Chisholm SA, Mouton JW, Lewis DA, Nichols T, Ison CA, Livermore DM. Cephalosporin MIC creep among gonococci: time for a pharmacodynamic rethink? J Antimicrob Chemother. 2010 Oct;65(10):2141-8. DOI: 10.1093/jac/dkq289

94. Furuya R, Nakayama H, Kanayama A, Saika T, Iyoda T, Tatewaki M, Matsuzaki K, Kobayashi I, Tanaka M. In vitro synergistic effects of double combinations of beta-lactams and azithromycin against clinical isolates of Neisseria gonorrhoeae. J Infect Chemother. 2006 Aug;12(4):172-6. DOI: 10.1007/s10156-006-0445-z

95. Furuya R, Koga Y, Irie S, Ikeda F, Kanayama A, Kobayashi I, Tanaka M. In vitro activities of antimicrobial combinations against clinical isolates of Neisseria gonorrhoeae. J Infect Chemother. 2013 Dec;19(6):1218-20. DOI: 10.1007/s10156-013-0597-6

96. Pereira R, Cole MJ, Ison CA. Combination therapy for gonorrhoea: in vitro synergy testing. J Antimicrob Chemother. 2013 Mar;68(3):640-3. DOI: 10.1093/jac/dks449

97. Matsumoto T. [Guidelines on the diagnosis and treatment of sexually transmitted diseases]. Nippon Rinsho. 2009 Jan;67(1):23-9.

98. Tanaka M. Emergence of multidrug-resistant Neisseria gonorrhoeae strains circulating worldwide. Int J Urol. 2012 Feb;19(2):98-9. DOI: 10.1111/j.1442-2042.2011.02891.x

99. Health Protection Agency. The gonococcal Resistance to antimicrobials programme. GRASP 2010 Report. London: Health protection agency; September 2011. http://www.hpa.org.uk/webc/HPAwebFile/HPAweb_C/1316016752917 [Zugriff am 15.05.13]

100. Wise CM, Morris CR, Wasilauskas BL, Salzer WL. Gonococcal arthritis in an era of increasing penicillin resistance. Presentations and outcomes in 41 recent cases (1985–1991). Arch Intern Med. 1994 Dec 12-26;154(23):2690-5. DOI: 10.1001/archinte.1994.00420230077009

101. Thompson SE 3rd. Treatment of disseminated gonococcal infections. Sex Transm Dis. 1979 Apr-Jun;6(2 Suppl):181-4. DOI: 10.1097/00007435-197904000-00025

102. Fachinformation Azithromycin Sandoz® 250 mg/500 mg. Stand Februar 2009. Verfügbar unter: http://www.sz-produkte.de/pdf/fi/azithromycin_sandoz_250_mg_500_mg_ftb.pdf [Zugriff am 15.05.13]

103. Bachmann LH, Desmond RA, Stephens J, Hughes A, Hook EW 3rd. Duration of persistence of gonococcal DNA detected by ligase chain reaction in men and women following recommended therapy for uncomplicated gonorrhea. J Clin Microbiol. 2002 Oct;40(10):3596-601. DOI: 10.1128/JCM.40.10.3596-3601.2002

104. Hjelmevoll SO, Olsen ME, Sollid JU, Haaheim H, Melby KK, Moi H, Unemo M, Skogen V. Appropriate time for test-of-cure when diagnosing gonorrhoea with a nucleic acid amplification test. Acta Derm Venereol. 2012 May;92(3):316-9. DOI: 10.2340/00015555-1275

105. Fachinformation Rocephin® 500 mg, 1 g, 2 g. Stand Februar 2013.

106. Fachinformation Ceftriaxon Fresenius Kabi 1 g. Stand Januar 2010.

107. Fachinformation Ceftriaxon ratiopharm GmbH. Stand August 2009.

108. UKPAR Ceftriaxone Sodium 1 g & 2 g Powder for Solution for Injection. PL 14894/0342-3. Stand 26.03.2009. Verfügbar unter: http://www.mhra.gov.uk/home/groups/par/documents/websiteresources/con046628.pdf [Zugriff am 15.05.2013]

109. European Medicines Agency. Ceftriaxone Tyrol Pharma. Annexes I–III. Verfügbar unter: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Ceftriaxone_Tyrol_Pharma_29/WC500009948.pdf [Zugriff am 15.05.2013]

110. Fachinformation Ceftriaxon Hikma Pharma 1 g. Stand März 2011.

111. Ceftriaxone Official FDA information, side effects and uses. Verfügbar unter: http://www.drugs.com/pro/ceftriaxone.html [Zugriff am 15.05.2013]

112. Novak E, Paxton LM, Tubbs HJ, Turner LF, Keck CW, Yatsu J. Orally administered cefpodoxime proxetil for treatment of uncomplicated gonococcal urethritis in males: a dose-response study. Antimicrob Agents Chemother. 1992 Aug;36(8):1764-5. DOI: 10.1128/AAC.36.8.1764

113. Barry PM, Klausner JD. The use of cephalosporins for gonorrhea: the impending problem of resistance. Expert Opin Pharmacother. 2009 Mar;10(4):555-77. DOI: 10.1517/14656560902731993

114. Chisholm SA, Quaye N, Cole MJ, Fredlund H, Hoffmann S, Jensen JS, van de Laar MJ, Unemo M, Ison CA. An evaluation of gentamicin susceptibility of Neisseria gonorrhoeae isolates in Europe. J Antimicrob Chemother. 2011 Mar;66(3):592-5. DOI: 10.1093/jac/dkq476

115. Dowell D, Kirkcaldy RD. Effectiveness of gentamicin for gonorrhoea treatment: systematic review and meta-analysis. Postgrad Med J. 2013 Mar;89(1049):142-7. DOI: 10.1136/postgradmedj-2012-050604rep

116. Kirkcaldy RD. Treatment of gonorrhoea in an era of emerging cephalosporin resistance and results of a randomised trial of new potential treatment options [Abstract]. Sex Transm Infect. 2013;89:A14-15. DOI:10.1136/sextrans-2013-051184.0043

117. Tanaka M, Tunoe H, Mochida O, Kanayama A, Saika T, Kobayashi I, Naito S. Antimicrobial activity of gemifloxacin (SB-265805), a newer fluoroquinolone, against clinical isolates of Neisseria gonorrhoeae, including fluoroquinolone-resistant isolates. Diagn Microbiol Infect Dis. 2000 Oct;38(2):109-13. DOI: 10.1016/S0732-8893(00)00180-2

118. Golparian D, Fernandes P, Ohnishi M, Jensen JS, Unemo M. In vitro activity of the new fluoroketolide solithromycin (CEM-101) against a large collection of clinical Neisseria gonorrhoeae isolates and international reference strains, including those with high-level antimicrobial resistance: potential treatment option for gonorrhea? Antimicrob Agents Chemother. 2012 May;56(5):2739-42. DOI: 10.1128/AAC.00036-12

119. Mallegol J, Fernandes P, Seah C, Guyard C, Melano RG. Determination of in vitro activity of solithromycin at different pHs and its intracellular activity tested against clinical isolates of Neisseria gonorrhoeae from a laboratory collection. Antimicrob Agents Chemother. 2013 Jun 24. DOI: 10.1128/AAC.00564-13 [Epub ahead of print]

Korrespondenzadressen:

Dr. Norbert H. Brockmeyer
Klinik für Dermatologie und Allergologie der Ruhr-Universität, St. Josef-Hospital, Gudrunstr. 56, 44791 Bochum, Deutschland, Tel.: +49 234-509 3471, Fax: +49 234-509 3472
n.brockmeyer@derma.de

Dr. Petra Spornraft-Ragaller
Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus an der Technischen Universität Dresden, Fetscherstr. 74, 01307 Dresden, Deutschland, Tel.: +49 351 458-3878, Fax: +49 351 458-5373
Petra.Spornraft-Ragaller@uniklinikum-dresden.de

Bitte zitieren als

Bremer V, Brockmeyer NH, Buder S, Eigentler A, Esser S, Hagedorn HJ, Hartmann M, Hörauf A, Kern W, Kohl PK, Köhler E, Köhn FM, Kresken M, Mayr C, Meyer T, Möst J, Mylonas I, Nitschke H, Petry KU, Plettenberg A, Potthoff A, Rieg S, Spornraft-Ragaller P, Rasokat H, Schöfer H, Schneede P, Throm W, Walter G, Weidner W, Wichelhaus TA. Gonorrhoe bei Erwachsenen und Adoleszenten. GMS Infect Dis. 2014;2:Doc02. DOI: 10.3205/id000010, URN: urn:nbn:de:0183-id0000103

Artikel online frei zugänglich unter

http://www.egms.de/en/journals/id/2014-2/id000010.shtml

Veröffentlicht: *08.04.2014*

Copyright

©2014 Bremer et al. Dieser Artikel ist ein Open Access-Artikel und steht unter den Creative Commons Lizenzbedingungen (http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/deed.de). Er darf vervielfältigt, verbreitet und öffentlich zugänglich gemacht werden, vorausgesetzt dass Autor und Quelle genannt werden.