

PETRA SPORNRAFT-RAGALLER, DRESDEN

Gonorrhoe – Klinik, Diagnostik, Therapie

Die Gonorrhoe befällt nicht nur die Urethra. Auch Rektum, Pharynx und Konjunktiven können betroffen sein. Zum Erregernachweis stehen molekulargenetische Methoden sowie die Kultur zur Verfügung, wobei die Kultur den Vorteil der Resistenztestung bietet. Aufgrund der zunehmenden Resistenz der Gonokokken wird neuerdings selbst für die unkomplizierte Gonorrhoe die Kombination eines Cephalosporins mit Azithromycin empfohlen.

Die Gonorrhoe stellt nach Schätzungen der WHO die dritthäufigste sexuell übertragbare Infektion (STI) der Welt dar. Betroffen sind vorzugsweise junge Menschen im Alter zwischen 15 und 25 Jahren. Während die urethrale Infektion des Mannes meist akute Symptome verursacht, die in der Regel zu frühzeitiger Behandlung führen, ist dies bei rektalen und pharyngealen Infektionen meist nicht der Fall, so dass sie vielfach nicht erkannt werden. Bei Frauen verläuft die Gonorrhoe häufig asymptomatisch, was das Risiko aufsteigender Infektionen begünstigt. Die Gonorrhoe ist neben der Chlamydieninfektion eine wesentliche Ursache chronischer Entzündungen des kleinen Beckens, sekundärer tubarer Sterilität oder ektoper Schwangerschaften. Zusätzlich können Infektionen mit *N.gonorrhoeae* zu einer erleichterten Transmission von HIV führen.¹

ERREGER

Neisseria gonorrhoeae, ein gramnegativer Diplokokkus, wurde 1879 von dem Dermatologen Albert Neisser entdeckt (Abb. 1). 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, kaum dagegen die mit Plattenepithel ausgekleidete Vagina erwachsener Frauen. Sie bewirken eine lokale eitrige Entzündung der Schleimhaut,

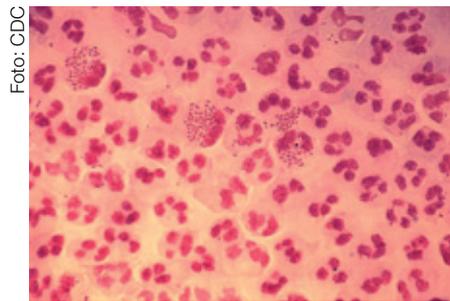


Abb. 1 Gram-gefärbte *Neisseria gonorrhoeae* aus einem Harnröhrenabstrich

können selten aber auch hämatogen generalisieren und eine disseminierte Gonokokken-Infektion hervorrufen.

EPIDEMIOLOGIE

Die Gonorrhoe ist die am zweithäufigsten gemeldete bakteriell bedingte STI.² Aus den USA werden Inzidenzraten von ca. 100 Infektionen/100.000 Einwohner pro Jahr berichtet; aus Großbritannien etwa 30, Russland 55 und aus den meisten anderen europäischen Ländern bis etwa 15/100.000 Einwohner.³ In Deutschland gibt es dagegen kaum epidemiologische Daten, da die Meldepflicht für die Gonorrhoe seit Inkrafttreten des Infektions-Schutzgesetzes 2001 nicht mehr existiert. Dies gilt auch für die häufig begleitend auftretende Chlamydien-Infektion.

DATEN AUS DEUTSCHLAND

In der bundesweiten STD-Sentinel-Studie des Robert Koch-Instituts nahm die Gonorrhoe in den teilnehmenden Ein-

richtungen einen Anteil zwischen 3,3 und 4,5% der diagnostizierten STI pro Jahr ein, was jedoch nicht als ausreichend repräsentativ für die Gesamt-Bevölkerung angesehen werden kann.⁴ In Sachsen, dem einzigen Bundesland, in dem die Gonorrhoe noch meldepflichtig ist, fanden sich zunehmende Inzidenzraten bis auf 14/100.000 EW im Jahr 2010.⁵ In welchem Umfang mit asymptomatischen Fällen gerechnet werden muss, zeigt eine bundesweite Studie des Robert Koch-Instituts zum Auftreten von Chlamydien und Gonorrhoe bei Männern mit sexuellen Kontakten zu Männern (MSM). Hier konnte bei 5,5% der Teilnehmer eine pharyngeale und bei 4,6% eine rektale Infektion mit *N. gonorrhoeae* nachgewiesen werden⁶, die ohne das in der Studie angebotene Screening nicht aufgefallen wäre.

SCREENING

Im Gegensatz zum Chlamydien-Screening bei Frauen unter 25 Jahren, ist ein allgemeines Screening auf Gonorrhoe in Deutschland bisher nicht vorgesehen. Für Personen mit häufig wechselnden Partnern, insbesondere für Männer mit sexuellen Kontakten zu Männern empfehlen verschiedene Organisationen (RKI, DSTDG, DAIG, DAGNÄ, DGHM) ein Screening auf STI einschließlich Gonorrhoe, das allen in ärztlicher Behandlung befindlichen Personen angeboten werden sollte.⁷

Wenn eine Gonorrhoe oder andere STI bereits vorliegt, sollte eine umfassende Diagnostik hinsichtlich weiterer STI (Syphilis, HIV-Infektion) durchgeführt werden. Insbesondere muss eine häufig gleichzeitig vorliegende Chlamydien-Infektion ausgeschlossen werden.

KLINIK

GENITALE GONORRHOE

Die unkomplizierte urethrale anteriore Gonorrhoe des Mannes tritt nach einer Inkubationszeit von zwei bis sechs Tagen post infectionem auf und verursacht in der Regel ausgeprägte Symptome mit eitrigem Fluor, gelegentlich mit begleitender Balanoposthitis. Seltener kommen oligosymptomatische Fälle vor mit eher glasigem Ausfluss und nur morgendlichem eitrigem Sekret („Bonjour-Tropfen“), die klinisch nicht von einer nichtgonorrhöischen Urethritis, z.B. durch Chlamydien, zu unterscheiden sind (Abb. 2). Aufsteigende Infektionen beim Mann sind heute eher ungewöhnlich. Bei Befall der hinteren Harnröhre kann es zu

Foto: CDC



Abb. 2 Der sogenannte „Bonjour-Tropfen“

einer Infektion der bulbourethralen Cowper’schen Drüsen kommen. Bei weiterem Fortschreiten kommen Prostatitis oder Epididymitis hinzu, wobei urethraler Ausfluss häufig fehlt. Die urethrale Gonorrhoe beim Mann verläuft überwiegend symptomatisch. Bei der Frau dagegen haben nur maximal 50% Beschwerden, was einen wichtigen Faktor bei der Verbreitung der Gonorrhoe darstellt. Die Zervix wird 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. Auch hier können urethrale Drüsen und Schei-

denvorhofdrüsen mitbetroffen sein, z.B. in Form eines Bartholini’schen Pseudoabszesses. Die aufsteigende Infektion gelangt über das Endometrium in den Bereich der Tuben und Ovarien bis in das kleine Becken, was sich klinisch als Salpingitis, Adnexitis bis hin zur PID (pelvic inflammatory disease) äußert und zu entsprechenden Spätfolgen mit Adhäsionen, Extrauterin gravidität und sekundärer Sterilität führen kann.^{8,9}

REKTALE GONORRHOE

Die rektale Gonokokkeninfektion entsteht bei etwa der Hälfte der betroffenen Frauen durch Kontamination mit abfließenden Genitalsekret. Bei Männern mit sexuellen Kontakten zu Männern ist das Rektum häufig primärer Infektionsort. Bei Frauen zeigt sich in dieser Lokalisation meist ein asymptomatischer Verlauf. Männer haben häufiger Symptome bis hin zur Proktitis mit Schmerzen, Tenesmen und gelegentlich auch Fluor. Proktoskopisch findet sich eine gerötete, leicht verletzbare Schleimhaut mit eitrigem Belägen. Asymptomatische Verläufe der rektalen Gonorrhoe sind auch bei Männern nicht selten und stellen insbesondere für MSM ein Infektionsreservoir dar.

PHARYNGEALE GONORRHOE

Die Infektion des Pharynx erfolgt meist über orogenitale Kontakte, wobei dieser nur selten der einzige Infektionsort ist. Überwiegend besteht eine Mitbeteiligung des Pharynx bei genitalem oder analem Befall. Die pharyngeale Gonorrhoe verläuft in der Regel asymptomatisch, so dass in dieser Lokalisation ein weiteres Infektionsreservoir besteht.

OPHTHALMOBLENORRHOE

Die intrapartale Gonokokken-Infektion kann sowohl intrauterin (begünstigt durch vorzeitigen Blasensprung oder Frühge-

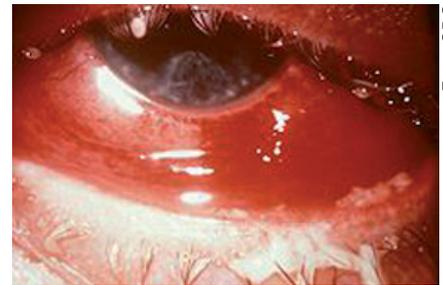


Foto: CDC

Abb. 3 Okulare Gonorrhoe

burt) oder im Geburtskanal erfolgen. Zur Prophylaxe wurden früher silbernitratthaltige Augentropfen (Credé-Prophylaxe) eingesetzt. Heute gibt man eine Erythromycin- oder Tetracyclin-haltige Augensalbe. Selten kann durch Autoinokulation auch beim Erwachsenen eine Ophthalmoblenorrhoea adultorum entstehen, die einen deutlich schwereren Verlauf zeigt (Abb. 3). Patienten mit ausgeprägtem anogenitalen Fluor sollten auf diese Möglichkeit hingewiesen werden.

DISSEMINIERTE INFektion

Verlässliche Daten zur Häufigkeit komplizierter Gonokokken-Infektionen sind in den letzten Jahren nicht publiziert worden, Beobachtungen aus Großbritannien deuten jedoch darauf hin, dass sie eher selten auftreten.¹⁰ Betroffen sind vor allem Frauen, wobei in manchen Fällen ein angeborener Komplementdefekt (C5-C9) vorliegt. Auslöser sind überwiegend Gonokokken des Protein IA-Subtyps, der ansonsten eher geringe lokale Symptome verursacht. Klinisch bestehen Fieberschübe, eine reaktive akute Polyarthrit und akral betonte vaskulitische Hautveränderungen mit splitterförmigen Hämmorrhagien sowie entzündlichen, zentral nekrotisierenden Papeln und Pusteln. Meist treten die Symptome etwa eine Woche nach der letzten Menstruation, einer Entbindung oder einem Abort auf. Einzelne Gelenkschwellungen mit Erguss entwickeln sich bei einem Drittel der Patienten erst im späteren Verlauf, häufig

im Bereich der Hand- und Sprunggelenke oder größerer Gelenke, z.B. der Knie. Letztere können auch als einzige Manifestation meist einseitig im Sinne einer Monarthrit gonorrhoea betroffen sein. Weiterhin kann es zu systemischen Manifestationen wie Perihepatitis gonorrhoea, Herzbeteiligung, Meningitis oder Osteomyelitis kommen, die aufgrund des Fehlens typischer Anzeichen für eine Gonorrhoe möglicherweise zu selten diagnostiziert werden. Der Nachweis einer disseminierten Gonokokkeninfektion durch eine Blutkultur ist schwierig und gelingt aufgrund der schubweisen Bakteriämie nur in ca. 20-30% der Fälle, dafür häufig aus dem primären Infektionsort. Daher sollten bei Verdacht auf eine DGI auch bei fehlender lokaler Symptomatik Abstriche aus dem Genito-Analbereich und aus dem Pharynx untersucht werden.⁸

NACHWEIS

Mikroskopischer Nachweis: Ein Ausstrichpräparat, nach Gram gefärbt, zeigt nur bei symptomatischen Männern mit urethralem Fluor eine hinreichende Sensitivität von > 95% und wird zur raschen Diagnostik daher auch nur in dieser Situation empfohlen.

Kultur: Diese ist nach wie vor der Goldstandard. Sie ist für Material aus Zervix, Urethra, Rektum und Pharynx geeignet und zeigt für Proben aus dem Genitalbereich ebenfalls eine hohe Sensitivität. Für die Kultur muss der Abstrich sofort auf ein geeignetes, kommerziell erhältliches Transportmedium geimpft und möglichst innerhalb von 24 h einem hierfür spezialisierten Labor zur weiteren Bebrütung (bei 36°, hoher Luftfeuchtigkeit und unter CO₂-Anreicherung) zugeführt werden. Nur mit der Kultur sind Informationen zur Antibiotika-Resistenz zu gewinnen.

Nukleinsäure-Amplifikationstests (NAATs): Diese Testverfahren sind heutzutage zur Routine-Diagnostik gebräuchlich, meist mit dualer Spezifität zur Erfassung einer gleichzeitig vorliegenden Chlamydieninfektion. Sie weisen aus jedem Material generell eine höhere Sensitivität als die Kultur auf.^{11,12} Sie sind geeignet für Abstriche aus Urethra, Zervix, Vagina und für Urin, wobei sie für Urin bei Frauen wegen der geringeren Sensitivität im Vergleich zum Genitaltrakt nicht empfohlen sind.^{13,14} Für Material aus Rektum und Pharynx zeigen NAATs ebenfalls eine höhere Sensitivität als die Kultur^{15,16}, sind jedoch für diese Lokalisation nicht zugelassen. Bei Pharynx-Abstrichen muss zudem darauf geachtet werden, dass mit dem verwendeten NAAT Kreuzreaktionen mit apathogenen Neisserien ausgeschlossen werden können. Wenn möglich, sollte in diesen Lokalisationen daher ein Bestätigungstest mit einem anderen NAAT (andere Target-Sequenz) durchgeführt werden.⁹ Durch den verbreiteten Einsatz von NAATs ist der kulturelle Nachweis der Gonorrhoe in den letzten Jahren in den Hintergrund getreten. Aufgrund der aktuellen Resistenzproblematik sollte dies unbedingt wieder vermehrt durchgeführt werden.

THERAPIE

Für die Therapie der Gonorrhoe spielt die international zum Teil unterschiedliche Resistenz-Situation eine entscheidende Rolle. Nachdem in den 70er und 80er Jahren des vergangenen Jahrhunderts zunächst Resistenzen gegen Penicillin und Tetrazyklin deren Einsatz limitierten, kam es Ende der 90er Jahre ausgehend von Asien zu einem weltweiten Anstieg von Chinolon-Resistenzen, so dass diese Substanzklasse seit 2007 in den USA generell nicht mehr zur ungezielten Therapie der Gonorrhoe empfohlen wird¹⁷ und auch in den Europäischen Leitlinien nur noch als Alternative in Frage kommt. Als Mittel der ersten Wahl für die unkomplizierte Gonorrhoe sind orale oder parenterale Drittgenerations-Cephalosporine wie Cefixim 400 mg oral oder Ceftriaxon empfohlen, letzteres meist in einer Dosierung von 250 mg (bzw. früher 125 mg in den USA) als Einmalbehandlung.¹⁸⁻²¹ Aufgrund aktueller Fallberichte von Therapieversagen von Cefixim und der Beobachtung des Anstiegs minimaler Hemmkonzentrationen gegen Ceftriaxon sahen sich die CDC kürzlich veranlasst, die Dosierungsempfehlung für Ceftriaxon von 125 mg auf 250 mg heraufzusetzen² und schlugen vor wenigen Monaten vor, dies in Form einer dualen Therapie mit vorzugsweise Azithromycin zu kombinieren.²² Nach britischen Empfehlungen beträgt die Dosierung von Ceftriaxon inzwischen bereits 500 mg i.m. für die kalkulierte Therapie der Gonorrhoe, ebenfalls in Kombination mit Azithromycin 1g oral. Diese derzeit aktuellste Leitlinie soll im Folgenden zusammenfassend vorgestellt werden (Tab. 1-4).⁹ Pharyngeale Gonokokken-Infektionen verlaufen meist asymptomatisch und werden daher häufig nicht erkannt. Sie sind schwerer zu behandeln als urogenitale oder anorektale Infektionen.²³ Pharyngeale Infektionen werden häufig bei Männern mit sexuellen Kontakten zu Männern (MSM) beobachtet.^{6,15,24} Eine orale Einmalgabe von Cefixim 400 mg

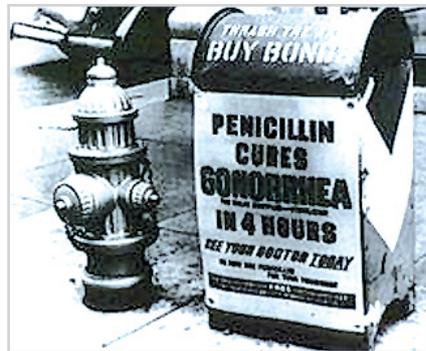


Abb. 4 Werbung für Penicillin aus dem Jahre 1944

Tab. 1 Therapie der unkomplizierten Gonorrhoe von Harnröhre, Zervix und Rektum

**Ceftriaxon 500 mg i.m. als Einmaldosis
Plus**

Azithromycin 1 g oral als Einmaldosis

Alternative Regime

Aufgrund der Resistenzlage sollten alle unten aufgeführten Antibiotika in Form einer dualen Therapie jeweils mit Azithromycin 1 g oral kombiniert werden:

**Cefixim 400 mg oral als Einmaldosis
oder**

**Spectinomycin 2 g i.m. als Einmaldosis
oder**

Andere einmalig zu dosierende (parenterale) Cephalosporine, insbesondere Cefotaxim 500 mg i.m. als Einmaldosis

oder Cefoxitin 2 g i.m. als Einmaldosis plus Probenecid 1 g oral

oder Cefpodoxim 400 mg oral als Einmaldosis

oder Ciprofloxacin 500 mg oder Ofloxacin 400 mg jeweils oral als Einmaldosis, nur bei nachgewiesener Chinolon-Empfindlichkeit

Tab. 2 Therapie der Gonokokken-Infektion des Pharynx

**Ceftriaxon 500 mg i.m. als Einmaldosis
plus**

Azithromycin 1 g als Einmaldosis

oder

**Ciprofloxacin 500 mg oral
als Einmaldosis**

oder

Ofloxacin 400 mg oral als Einmaldosis, jeweils nur bei bekannter Chinolon-Sensitivität

war in publizierten Studien nicht in der Lage, eine Heilungsrate von über 95% bei pharyngealer Gonokokken-Infektion zu erzielen 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.^{25, 26} Spectinomycin hat bei pharyngealer Gonorrhoe keine ausreichende Wirksamkeit (Heilungsrate 51,8%).²⁵ Konkrete Therapieempfehlungen siehe Tabelle 2.

Die Behandlung komplizierter Gonokok-

Tab. 3 Therapie komplizierter Infektionen

Gonokokkenbedingte Infektion des Beckens (pelvic inflammatory disease (PID))

Ceftriaxon 500 mg i.m. als Einmaldosis, nachfolgend:

Doxycyclin 100 mg 2x / Tag plus Metronidazol 400 mg 2x / Tag über 14 Tage

Gonokokkenbedingte Epididymo-Orchitis

Ceftriaxon 500 mg i.m. als Einmaldosis plus Doxycyclin 100 mg 2x / Tag über 10-14 Tage

Tab. 4 Therapie der disseminierten Gonokokken-Infektion (DGI)

Ceftriaxon 1 g i.m. oder i.v. alle 24 Stunden

oder Cefotaxim 1 g i.v. alle 8 Stunden

oder Ciprofloxacin 500 mg i.v. alle 12 Stunden (nur bei bekannter Empfindlichkeit)

oder Spectinomycin 2 g i.m. alle 12 Stunden

Die Behandlung sollte über 7 Tage fortgeführt werden, kann jedoch nach Abklingen der Symptome nach 24-48 h auf ein orales Regime umgestellt werden:

Cefixim 400 mg 2x / Tag

oder bei bekannter Empfindlichkeit:

Ciprofloxacin 500 mg 2x / Tag bzw. Ofloxacin 400 mg 2x / Tag

ken-Infektionen kann als kalkulierte Therapie bereits bei Verdacht auf eine STI-bedingte Epididymo-Orchitis noch vor dem Vorliegen von NAAT- oder Kulturbefunden begonnen werden. Zur Einschätzung der STI-bedingten Genese der Epididymo-Orchitis sind sofort durchführbare mikroskopische Ausstrichpräparate und Urinuntersuchungen sinnvoll, ebenso eine entsprechende Sexualanamnese (Tab. 3).

Disseminierte Infektionen sind sehr selten. Sie sollten initial parenteral und insgesamt über mindestens sieben Tage behandelt werden. Bei Besserung der Symptome nach ein bis zwei Tagen kann man auf eine orale Medikation umstellen (Tab. 4).

THERAPIEKONTROLLE UND

„TEST OF CURE“:

Ein „test of cure“ nach Therapie²² mittels Kultur, zumindest aber mit einem NAAT wird nunmehr generell bei jeder Gonorrhoe empfohlen. Wenn die Möglichkeiten hierfür aus praktischen Gründen begrenzt sind, sollte dies zumindest in

folgenden Situationen durchgeführt werden⁹:

- Persistierende Symptome (v.a. Therapieversagen)
- Pharyngeale Infektion
- Therapie mit einem alternativen Schema

INFORMATION VON SEXUALPARTNERN

Männer mit symptomatischer urethraler Gonorrhoe sollten alle Partner der letzten 2 Wochen vor Auftreten der Symptome informieren; falls länger zurückliegend, den letzten Sexualpartner. Bei allen anderen Formen von Gonorrhoe sollten die Partner der letzten 3 Monate vor Diagnose informiert werden. Sexualpartner sollten möglichst ebenfalls untersucht und nach den britischen Empfehlungen auch epidemiologisch behandelt werden.⁹

*Dr. med. Petra Spornraft-Ragaller
Klinik und Poliklinik für Dermatologie
Universitätsklinikum Carl Gustav Carus
Technische Universität Dresden
Fetscherstraße 74, 01307 Dresden
E-Mail: Petra.Spornraft-Ragaller@uniklinikum-dresden.de*

Literatur beim Verfasser