DER ARZNEIMITTELBRIEF

Jg. 58, S. 54; Ausgabe 07 / 2024

Resistenzentwicklung bei Neisseria gonorrhoeae [CME]

Infektionen mit *Neisseria gonorrhoeae* (Gonorrhö) sind nach aktuellen Schätzungen der WHO weltweit die dritthäufigste sexuell übertragbare Krankheit [1]. Bis zum Jahr 2022 gab es in Deutschland keine Meldepflicht für Gonorrhö, sodass bis dahin keine verlässlichen epidemiologischen Daten vorliegen. Nur im Bundesland Sachsen besteht seit 2001 eine Meldepflicht für den direkten Nachweis von *Neisseria gonorrhoeae*. Dort stieg im Zeitraum 2001 bis 2022 die Inzidenz deutlich an [2]. Es ist nicht anzunehmen, dass in anderen Bundesländern die Zunahme der Infektionen weniger stark ist, zumal in Deutschland Berlin als „Hotspot" für sexuell übertragbare Erkrankungen gilt.

Weltweit nehmen die Resistenzen von *Neisseria gonorrhoeae* gegen wichtige Antibiotika zu. Wir haben darüber aus europäischer Sicht 2018 zuletzt berichtet [3]. Um diese besorgniserregende Entwicklung zu verfolgen und gezielte Gegenmaßnahmen einleiten zu können, wurden sowohl von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) als auch vom Europäischen Zentrum zur Prävention und Kontrolle von Krankheiten (ECDC) Aktionspläne entwickelt und Surveillance-Programme initiiert [4], [5], [6], [7].

In Deutschland wurde 2013 die Surveillance der Antibiotika-Resistenz von *Neisseria gonorrhoeae* in Form einer Kooperation zwischen dem Robert Koch-Institut (RKI), dem Konsiliarlabor für Gonokokken, und einem deutschlandweiten Labornetzwerk ins Leben gerufen (GORENET-Projekt). Im Jahr 2015 wurden die Labore ausgewertet, die eine Resistenztestung der Gonokokken durchführen [8]. Dabei bestätigten sich die bekannt hohen Resistenzen gegen Ciprofloxacin und Penicillin, und die weiterhin gute Sensibilität gegenüber Ceftriaxon. Die meisten Leitlinien empfehlen Ceftriaxon, was wir nach unserer Auswertung 2018 auch getan haben [3]. Seit Januar 2021 wird diese phänotypische und genotypische Resistenzsurveillance zusammen mit der Meldepflicht für Nachweise von *Neisseria gonorrhoeae* nach §7.3 des Infektionsschutzgesetzes unter dem Namen Go-Surv-AMR als Amtsaufgabe des RKI weitergeführt.

Ausgewählte, am Go-Surv-AMR teilnehmende Labore aus ganz Deutschland senden regelmäßig Gonokokken-Isolate zusammen mit den dazugehörigen pseudonymisierten epidemiologischen und klinischen Daten an das RKI [1]. Dort werden die Proben zentral auf ihre Antibiotikaempfindlichkeit nachgetestet und somit aktuelle Entwicklungen der Antibiotikaresistenz bei *Neisseria gonorrhoeae* in Deutschland kontinuierlich erfasst [1]. Des Weiteren wird die DNA extrahiert und mittels molekularer Methoden, wie beispielsweise der Ganzgenomsequenzierung, charakterisiert, um Resistenzdeterminanten zu identifizieren und Genogruppen deutschland-, europa- und weltweit miteinander vergleichen zu können. Die Daten und Analysen helfen z.B. dabei, molekulargenetische Unterschiede zwischen resistenten und nichtresistenten Gonokokkenstämmen zu identifizieren und auf dieser Basis die Therapie-Empfehlungen zu optimieren [1].

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.

Neuere Auswertungen: Ceftriaxon, das – den meisten Leitlinien entsprechend – weltweit als Erstlinien-Therapeutikum empfohlen wird, zeigt in Deutschland seit Jahren einen sehr niedrigen Resistenzlevel, d.h. < 1% der resistenten Isolate. Bei Cefixim, das aktuell als Ersatz für Ceftriaxon gegeben werden kann, bewegt sich der Anteil resistenter Isolate zwischen 1% und 2% [1]. Diese günstige Situation besteht allerdings nicht weltweit. Eine aktuelle Untersuchung aus Vietnam zeigt eine steigende Resistenz gegenüber Ceftriaxon und Cefixim bei dem sich in der West-Pazifik-Region ausbreitenden Gonokokken-Isolat penA-60.001 [9]. Bei der Untersuchung aus Vietnam lag die minimale Hemmkonzentration (MHK) bei 62% der Isolate > 0,125 mg/l (n = 31/50; [9]).

Bei dem Makrolid-Antibiotikum Azithromycin wird in den letzten Jahren in Europa (auch in Deutschland) eine ungünstige Entwicklung beobachtet [1]. Während im Jahr 2014 nach aktuell gültigem Standard des Europäischen Komitees für antimikrobielle Empfindlichkeitstestung (EUCAST) nur ca. 1% aller Isolate eine verminderte Empfindlichkeit gegenüber Azithromycin hatten (MHK > 1 mg/l), war dies 2022 bereits bei 24,8% der Fall [1]. Daher ist die bisherige Empfehlung, Azithromycin als Erstlinien-Therapeutikum bei nicht sicher adhärenten Patienten einzusetzen, hinfällig.

Im Jahr 2023 waren > 95,4% der Isolate resistent gegenüber Tetracyclin [1]. Eine postexpositonelle antibiotische Prophylaxe mit diesem Antibiotikum ist hinsichtlich der Verhütung der Gonorrhö in Europa und Deutschland daher nicht mehr sinnvoll, und die Empfehlungen, die aus den Ergebnissen der DoxyPEP-Studie abgeleitet wurden (vgl. [10]), müssen nach diesen Befunden teilweise revidiert werden.

Fazit

Die Gonorrhö sollte in Deutschland – der aktuellen Resistenzlage entsprechend – mit Ceftriaxon i.v. behandelt werden. Azithromicin ist als obsolet anzusehen, und eine postexpositonelle antibiotische Prophylaxe sexuell übertragbarer Erkrankungen mit Doxycyclin, wie sie in der DoxyPEP-Studie untersucht wurde, ist in Deutschland hinsichtlich der Gonorrhö nicht sinnvoll, sondern fördert nur die Entwicklung von Resistenzen.

Literatur

1. https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/G/Gonorrhoe/GORENET/GORENET_inhalt.html (Link zur Quelle)
2. LUA Sachsen, Epidemiologischer Wochenbericht 2022/52: https://www.lua.sachsen.de/download/Humanmedizin/LUA_HM_WB_2022_52.pdf (Link zur Quelle)
3. AMB 2018, 52, 54. (Link zur Quelle)
4. https://www.who.int/news-room/detail/07-07-2017-antibiotic-resistant-gonorrhoea-on-the-rise-new-drugs-needed (Link zur Quelle)
5. https://www.ecdc.europa.eu/en/about-us/partnerships-and-networks/disease-and-laboratory-networks/euro-gasp (Link zur Quelle)

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.

6. https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2014/37/Art_01.html (Link zur Quelle)
7. Deutsche Gonokokken-Resistenz-Surveillance (Go-Surv): https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/G/Gonorrhoe/GORENET/GORENET-Bericht_2021.pdf?__blob=publicationFile (Link zur Quelle)
8. Loenenbach, A., et al. Bundesgesundheitsblatt 2015, 58, 866. (Link zur Quelle)
9. Adamson, P.C., et al.: Lancet Infect. Dis. 2024, 24, e351. (Link zur Quelle)
10. Luetkemeyer, A.F., et al. (DoxyPEP = Evaluation of Doxycycline Post-Exposure Prophylaxis to Reduce Sexually Transmitted Infections in PrEP Users and HIV-infected Men Who Have Sex With Men): N. Engl. J. Med. 2023, 388, 1296. https://www.nejm.org/doi/pdf/10.1056/NEJMoa2211934?articleTools=true. Vgl. AMB 2023, 57, 76. (Link zur Quelle)

Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet.