

ROBERT KOCH INSTITUT



Vivantes

Therapie der Gonorrhoe:

Aktuelle Konzepte und moderne Entwicklungen

Susanne Buder

- **Klinik für Dermatologie und Venerologie
Vivantes Klinikum Neukölln, Berlin**
- **Konsiliarlabor für Gonokokken,
Robert Koch - Institut , Berlin**

Erklärung zu Interessenkonflikten

Es liegen keine materiellen oder immateriellen Interessenkonflikte zum Inhalt der Veranstaltung vor.

Neisseria gonorrhoeae

- steigende Antibiotika-Resistenz gegenüber *N. gonorrhoeae* als globales Problem
- Gefahr eines multiresistenten, unbehandelbaren Erregers (MDR-NG, XDR-NG)
- WHO priority pathogen seit 2017

Wie behandle ich richtig?

Tarragona-Strategie für multiresistente Erreger:

- **Look at your patient** (Reiseanamnese, Vortherapie/PeP, PreP, Partner, Lokalisation)
- **Listen to your expert/laboratory/hospital** (Labordiagnostik, globale und lokale Resistenzsituation, Leitlinien, resistance-guided therapy)
- **Hit hard** (adäquate Auswahl des AB und Dosierung, frühestmöglicher Therapiebeginn)
- **Get to the point** (Pharmakokinetik und -dynamik, Serum- und Kompartimentspiegel, Gewebegängigkeit)
- **Focus, focus, focus** (klinische Erscheinung, Deeskalation, Therapieerfolgskontrolle)

Wie behandle ich richtig?

Anamnese:

- Sexualanamnese, Reiseanamnese, antibiotische Vor-Therapie, PreP/PeP

Diagnostik:

- Erregerbestimmung (alle relevanten Lokalisationen: Pharynx!)
- kulturelle Empfindlichkeitstestung

Therapie:

- Hit hard (Dosierung, Pharmakokinetik)
- Listen to your Expert: Therapieleitlinien, Labor, Konsiliarlabor am RKI
- **Therapieerfolgskontrolle**
- **Partner*innen-Therapie**

Aktuelle Therapieempfehlungen 2019

(AWMF-Leitlinie der Deutschen STI-Gesellschaft. Diagnostik und Therapie der Gonorrhoe. 2019), **aktuell in Überarbeitung 2025**

- **Urogenitale, pharyngeale, rektale Gonorrhoe**
(bei unbekannter Patientenadhärenz)
 - Ceftriaxon 1-2 g i.v. / i.m. einmalig plus
Azithromycin 1,5 g p.o. einmalig
- bei gesicherter Adhärenz
 - Ceftriaxon 1-2 g i.v./i.m. einmalig**
- **Nach Testung**
(bei bekanntem Empfindlichkeitsprofil und sicherer Adhärenz)
 - **Ciprofloxacin 500 mg p.o.** oder
 - Ofloxacin 400 mg p.o. einmalig
 - Doxycyclin 100 mg p.o. für 7 Tage
 - Ceftriaxon 1-2 g i.v.
 - Cefixim 800 mg p.o. (Pharynx unzureichend)
 - Azithromycin 2 g p.o. einmalig

Therapieerfolgskontrolle erforderlich!

Therapie - Leitlinien

	AWMF-Leitlinie der Deutschen STI-Gesellschaft. 2019	BASHH 2025 01.04.2025	IUSTI – Europe. 2020	CDC. 2021
Unkomplizierte anogenitale Infektion bei Erwachsenen Adhärenz!	Ceftriaxon 1-2 g i.v. / i.m. single dose + Azithromycin 1,5 g p.o. single dose	Ceftriaxone 1 g i.m. single dose	Ceftriaxone 1g i.m. single dose + Azithromycin 2g p.o. single dose	• Ceftriaxon 500 mg/ 1 g i.m. einmalig für Patienten mit Körpergewicht < 150 kg bzw. >150kg
Alternative Regime	Cefixim 800 mg p.o. single dose + Azithromycin 1,5 g p.o single dose	-Cefixime 2x 400 mg p.o. - Spectinomycin 2 g i.m. - Gentamicin 240mg i.m. + Immer dual mit Azithromycin 2 g p.o. einmalig	Cefixime 400mg p.o. single dose + Azithromycin 2g p.o. single dose	Cefixim 800 mg p.o. einmalig <u>oder</u> • Gentamicin 240 mg i.m. einmalig + Azithromycin 2g p.o. einmalig
bei vorliegender Testung	-Ciprofloxacin 500 mg p.o. oder -Ofloxacin 400 mg p.o. einmalig -Doxycyclin 100 mg p.o. für 7 Tage	Ciprofloxacin 500 mg p.o. einmalig (Cave! UAW)	Ciprofloxacin 500mg p.o.einmalig (gyrA- molekulare Testung mgl., Cave! Pharynx)	Ciprofloxacin 500 mg p.o. einmalig (auch nach gyrA-Testung, ohne Pharynx)

Was tun bei Therapieversagen?

- 1) Konsiliarlabor für Gonokokken am RKI kontaktieren
- 2) Diagnostik mit Empfindlichkeitstestung wiederholen / anstreben
- 3) Partner-Benachrichtigung und Mitbehandlung
- 4) Behandlung nach aktueller AWMF-Therapieleitlinie

Therapie – Leitlinie

	S2k AWMF-Leitlinie der DSTIG 2019	BASHH. 2025	IU STI – Europe. 2020	CDC 2021
Therapieversagen	Bei Therapieversagen bitte Kontaktaufnahme zum <u>Konsiliarlabor für Gonokokken</u> am Robert Koch-Institut	<u>Kontakt zu UKHSA Colindale</u> Therapie nach Empfindlichkeitstestung, - Ceftriaxon - Gentamicin (Cave Pharynx!) - Eterpenem	Theapiewiederholung Ceftriaxon 1 g i.m. einmalig plus Azithromycin* 2 g p.o. einmalig • Spectinomycin 2 g i.m. einmalig plus Azithromycin* 2 g p.o. einmalig oder • Gentamicin 240 mg i.m. einmalig plus Azithromycin* 2 g p.o. einmalig oder • Ertapenem 1 g i.m. 1xtgl. für 3 Tage	Bei Therapieversagen wird eine Kultur und eine Empfindlichkeitstestung durchgeführt und ein STI- Spezialist konsultiert Therapiewiederholung mit •Ceftriaxon 500 mg i.m. oder 1g i.m. (gewichtsadaptiert) oder •Gentamicin 240mg im plus Azithromycin 2 g p.o.

***Neisseria gonorrhoeae* - Impfstoffentwicklung**

Petousis-Harris H, Paynter J, Morgan J, Saxton P, McArdle B, Goodyear-Smith F, Black S.

Effectiveness of a group B outer membrane vesicle meningococcal vaccine against gonorrhoea in New Zealand: a retrospective case-control study.

Lancet. 2017 Jul 7. pii: S0140-6736(17)31449-6.

Sami L. Gottlieb,a,* Francis Ndowa,b Edward W. Hook, III,c Carolyn Deal,d Laura Bachmann,e Laith Abu-Raddad,f Xiang-Sheng Chen,g Ann Jerse,h Nicola Low,i Calman A. MacLennan,j Helen Petousis-Harris,k Kate L. Seib,l Magnus Unemo,m Leah Vincent,d Birgitte K. Giersing,a and Gonococcal Vaccine PPC Expert Advisory Group¹

Gonococcal vaccines: Public health value and preferred product characteristics; report of a WHO global stakeholder consultation, January 2019

Vaccine. 2020 Jun 9; 38(28): 4362–4373.

Neisseria gonorrhoeae - Impfstoffentwicklung

- Antigene NM: Neisseria-Heparin-Bindungsantigen (NHBA), detoxifizierte äußere Membranvesikel (OMV)
- Australien: Implementierungs-Surveillance des 4CMenB-Impfstoffs, moderate Effektivität (33-45%) einer Impfung mit zwei Dosen über 2–3 Jahre, im Vergleich zu CT-Infektionsraten
- DOXYVAC-Studie 2024: kein statistisch signifikanter protektiver Effekt des 4CMenB-Impfstoffs
- seit November 2023 Immunisierungsprogramm gegen *N.gonorrhoeae* auf Basis 4CMenB-Impfstoffs in GB
- Erklärung der DSTIG 2024: Impfempfehlung für Personengruppen mit erhöhtem Infektionsrisiko
- 2025 Einstellung der Entwicklung neuer Impfstoffkandidaten GSK

Neue Therapieansätze zur Behandlung der Gonorrhoe

Erste Neuentwicklung seit über 30 Jahren

- Azithromycin *1981
- Ceftriaxon *1982
- Ciprofloxacin *1983
- Cefixim *1992

ESCMID Global 2025: Gepotidacin is non-inferior to leading gonorrhoea dual therapy

EAGLE-1 trial data shows gepotidacin's potential in treating gonorrhoea, for which no new antibiotics have been approved since the 1990s.

GlobalData | GlobalData Healthcare | April 23, 2025

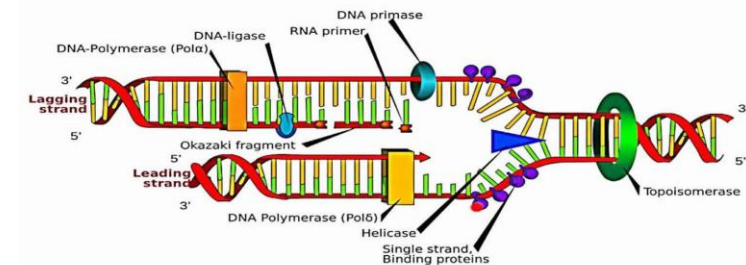
Share



Gepotidacin

- bakterizides Antibiotikum, Topoisomeraseinhibitor auf Triazaacenaphthylen-Basis
- Hemmung der bakteriellen DNA-Replikation durch Inhibition von zwei verschiedenen Typ IIA **Topoisomerase-Enzymen (DNA Gyrase und Topoisomerase IV)**
- Dual-Targets : GyrA-Untereinheit der DNA Gyrase und ParC-Untereinheit der Topoisomerase IV
- Andere Bindungsstelle als andere Chinolone (Gyrasehemmer)

DNA Replication



The first step in DNA replication is to separate the strands of DNA using helicase. Then DNA primase comes in to create a RNA primer. Then DNA polymerase comes in and synthesizes the new strand of DNA. Single strand binding proteins make sure the two strands don't come back together. Topoisomerase helps relieve the tension created by unwinding the DNA. Finally, DNA ligase sticks the Okazaki fragments together in the lagging strand.

Gepotidacin, Lancet. 14.04.2025

- Phase 3 Studie (EAGLE-1): randomised, open-label, sponsor-blinded, non-inferiority, multicentre study
- Gepotidacin 2x3000mg p.o. (im Abstand von 10-12 Stunden)
vs. Ceftriaxon 500mg i.m. plus Azithromycin 1g p.o.
zur Behandlung der unkomplizierten urogenitalen Gonorrhoe
- Teilnehmer >12 Jahre
- Mikrobiologisches Ansprechen (Kultur-basierte bakterielle Eradikation)

Ross JDC, Wilson J, Workowski KA, Taylor SN, Lewis DA, Gatsi S, Flight W, Scangarella-Oman NE, Jakielaszek C, Lythgoe D, Powell M, Janmohamed S, Absalon J, Perry C. Oral gepotidacin for the treatment of uncomplicated urogenital gonorrhoea (EAGLE-1): a phase 3 randomised, open-label, non-inferiority, multicentre study. Lancet. 2025 Apr 11:S0140-6736(25)00628-2.

Gepotidacin, Lancet. 14.04.2025

Phase 3 Studie (EAGLE-1): randomised, open-label, sponsor-blinded, non-inferiority, multicentre study

- **urogenitalen Infektionen:** keine posttherapeutische bakterielle Persistenz
- **rektalen Infektionen** (kleine Fallzahlen): keine posttherapeutische bakterielle Persistenz
- **pharyngeal Infektionen** (kleine Fallzahlen): **Therapieansprechen in 88%**

Therapieversagen in Phase II

- durch vorexistierende ParC D86N Substitution mit MIC 1mg/L
- In Kombination GyrA A92 Alteration: high-level Gepotidacin Resistenz (MIC>32mg/L)

David A, Golparian D, Jacobsson S, Stratton C, Lan PT, Shimuta K, Sonnenberg P, Field N, Ohnishi M, Davies C, Unemo M. In silico gepotidacin target mining among 33213 global *Neisseria gonorrhoeae* genomes from 1928 to 2023 combined with gepotidacin MIC testing of 22 gonococcal isolates with different GyrA and ParC substitutions. J Antimicrob Chemother. 2024 Sep 3;79(9):2221-2226.

Gepotidacin - Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Häufig:

- Diarrhoe, Übelkeit, Kopfschmerzen, Schwindel und vaginale Hefepilzinfektionen.

Schwerwiegende side effects:

- kardiale Nebenwirkungen (QT-Verlängerung)
- cholinerge Effekte (Diarrhoe, Erbrechen, Muskelspasmen, vermehrter Speichelfluss und Schwitzen)
- Hypersensitivitätsreaktionen (Exanthem, Quincke-Symptomatik)
- Nieren- und Leberfunktionseinschränkungen

Gepotidacin, Pressemitteilung 25.03. 2025

FDA (US-amerikanischen Arzneimittelbehörde)

- Gepotidacin zugelassen
- für die Behandlung von **unkomplizierten Harnwegsinfektionen** hervorgerufen durch *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae*, *Citrobacter freundii*-Komplex, *Staphylococcus saprophyticus* und *Enterococcus faecalis*
- bei erwachsenen Frauen und pädiatrischen Patienten ab 12 Jahren
- Markteinführung in den USA ist für das zweite Halbjahr 2025 geplant
- Noch keine Zulassung für die Indikation Gonorrhoe

Zoliflodacin

- First-in-class Antibiotikum vom Typ Spiropyrimidintrion
- Topoisomeraseinhibitor II
- Dual target: Bindung an den GyrB-Teil des DNA-Gyrase-Enzyms und Hemmung und Hemmung der Topoisomerase IV
- eine höhere Wirksamkeit gegen Gyrase als gegen Topoisomerase IV
- andere Bindungsstelle als andere Chinolone (Gyrasehemmer)

Zoliflodacin

- Globale, randomisierte, kontrollierte Phase-III-Studie zur Behandlung der urogenitalen Gonorrhoe
- Orale Gabe: Dosierung 3 g p.o. einmalig
- Nichtunterlegenheit gegenüber Ceftriaxon 500mg i.m. plus Azithromycin 1g p.o
- Mikrobiologische Heilungsrate: 90.9% (Zoloflodacin), zu 96,2% (Cefftriaxon plus Azithromycin Gruppe)
- Rektale und phayngeale Heilungsrate in beiden Gruppen vergleichbar, frühere Studien mit geringerer Effektivität pharyngeal

Zoliflodacin

Neisseria gonorrhoeae:

- Hohe in-vitro-Wirksamkeit
- überwiegend ein Wildtyp-Profil (MHK-Werte 0,001 - 1 mg/L)
- In-vitro Testung von 71 internationalen Gonokokken Isolaten mit verschiedenen Mutation **in GyrB, ParC and ParE** mit Wirksamkeit
- zwei Isolate aus Kambodscha mit erhöhten MHK-Werten (0,5 mg/L und 1 mg/L) bei GyrB-D429N-Mutation

Vielen Dank!

Dr. med. Susanne Buder

Leiterin Konsiliarlabor für Gonokokken

Vivantes Klinikum Neukölln	Robert Koch-Institut
Klinik für Dermatologie und Venerologie Rudower Str. 48 12351 Berlin , Tel: +49 (0) 151 26468561	FG18 Sexuell übertragbare bakterielle Krankheitserreger Seestrasse 10 13353 Berlin Tel.: +49 (0)170 127 2286
mail: susanne.buder@vivantes.de	mail: BuderS@rki.de Web Seite : https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/NRZ/Konsiliar/ Gonokokken/gonokokken_node.html