

“The ticking time bomb: escalating antibiotic resistance in *Neisseria gonorrhoeae* is a public health disaster in waiting” (5)

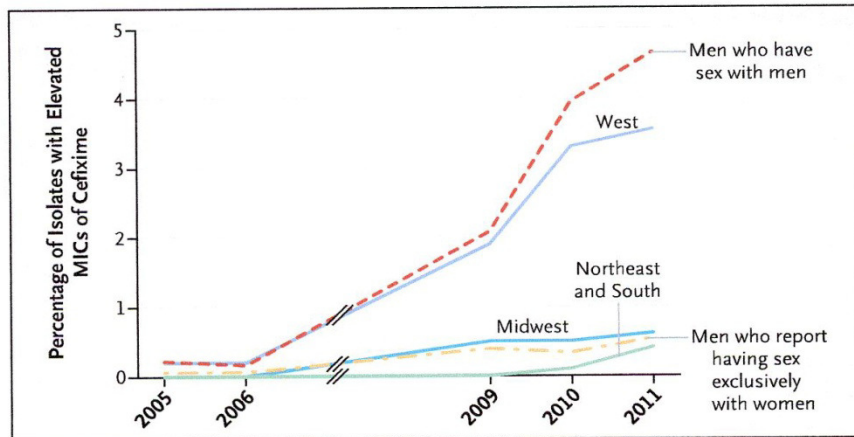
Verschillende antibiotica hebben een zeer goede intrinsieke activiteit op *Neisseria gonorrhoeae*. De gonokok ontwikkelt echter vlot resistentie aan antimicrobiële middelen: sulfanilamide in de jaren 40 van vorige eeuw, penicillines en tetracyclines in de jaren 70 en 80, en sinds een tiental jaren ook de fluoroquinolones (1, 2, 3). De penicilline-resistente gonokokken waren oorspronkelijk afkomstig uit Zuidoost-Azië en uit West-Afrika, regio's met een zeer hoge prevalentie. Ze werden waarschijnlijk geselecteerd door inadequaate antibiotica gebruik, zowel curatief (met vermoedelijk veel automedicatie) als “profylactisch”. De fluoroquinolone resistentie is opgedoken in Zuidoost-Azië en het westen van de Stille Oceaan en heeft zich nadien verder oostwaarts verspreid. In de Verenigde Staten verspreidden de quinolone-resistente gonokokken zich vanuit Hawaï en Californië naar de meer oostelijk gelegen staten (3). Nu is deze resistentie wereldwijd aanwezig. In het MCH waren 63 % van de *N. gonorrhoeae* in het jaar 2011 resistent tegen fluoroquinolones. De gonokokken van het MCH worden doorgezonden naar het referentielabo in het Instituut voor Tropische Geneeskunde in Antwerpen, waar deze resistenties werden bevestigd. In sommige landen met beperkte financiële middelen wordt eveneens, en alhoewel dit zeker niet kan worden aangeraden, nog gebruik gemaakt van andere antibiotica zoals cotrimoxazole, chloramfenicol/thiamfenicol en aminoglycosiden voor de behandeling van gonorrhoe. Beperkte data suggereren dat resistentie tegen deze antibiotica aanzienlijk is.

Zoals bij de pneumokok is de resistentievorming bij gonokokken het gevolg van het progressief optreden van chromosomale mutaties. Voor penicillines en tetracyclines werd het fenomeen bovendien versterkt door het verwerven van plasmidische resistentie factoren. Zo werden heel wat gonokokken resistent tegen penicillines door het verwerven van een TEM- β -lactamase, welke vermoedelijk afkomstig was van *Haemophilus* sp., maar ook voorkomt bij andere bacteriën zoals *Escherichia coli* (1, 5).

Gezien de toenemende resistentie tegen fluoroquinolones (50% en meer) worden deze antibiotica niet meer als eerste keuze aanbevolen voor de behandeling van gonokokken-infecties en werden zij vervangen door derde generatie cefalosporines. Spectinomycine 2 g i.m. éénmalig is een mogelijk alternatief. Hierbij moet men wel rekening houden met het feit dat spectinomycine weinig actief is op pharyngeale vormen van gonorrhoe. Azithromycine éénmalig in hoge dosis (2 g) is actief op gonokokken doch deze hoge dosis wordt gastro-intestinaal slecht verdragen. Co-infecties met *Chlamydia trachomatis* komen frequent voor bij jonge, heteroseksuele personen (<30 jaar). Daarom wordt voorgesteld om naast gonorrhoe, ook steeds te behandelen voor *C. trachomatis* met 1 g azithromycine p.o. éénmalig ofwel doxycycline 100 mg p.o. tweemaal per dag gedurende 7 dagen. Tot over enkele jaren bleken alle gonokokken gevoelig voor derde generatie cefalosporines zoals cefixime (p.o. en niet verkrijgbaar in België) en ceftriaxone (i.m.). De gevoeligheid voor derde generatie cefalosporines is nu ook aan het afnemen. Zoals bij penicillines is deze verminderde gevoeligheid voor cefalosporines het gevolg van het optreden van chromosomale mutaties (1). In de USA (1) is deze afname van de gevoeligheid het meest uitgesproken in de Westelijke Staten alsmede bij homofiele mannen (figuur 1). Ook in andere landen werd dit fenomeen waargenomen. In het MCH waren alle geteste gonokokken tot nu toe gevoelig aan ceftriaxone. Er werden ook enkele zeldzame gevallen beschreven van therapiefalen na gebruik van cefixime en ceftriaxone (1, 2, 5). In de UK en de USA wordt nu een gecombineerde therapie met ceftriaxone (250-500 mg) en azithromycine aanbevolen (1, 3, 5). Combinatie therapieën worden ook voorgesteld voor andere infectieuze aandoeningen waar resistentie een ernstige bedreiging vormt, zoals tuberculose en malaria (5). Het testen op genezing (*test of cure*) via cultuur of PCR kan overwogen worden één week na behandeling (1, 3). Het carbapenem ertapenem werd eveneens voorgesteld voor de therapie van gonorrhoe maar de beschikbare gegevens zijn zeer beperkt (5).

Update van de CDC aanbevelingen voor de behandeling van gonorrhoe (10 augustus 2012) (3)

Orale cefalosporines (cefixime) worden niet meer aanbevolen. Een gecombineerde therapie met antibiotica met verschillende werkingsmechanismen wordt aanbevolen door de CDC. Ceftriaxone (250 mg i.m.) en azithromycine (1 g p.o) worden voorgesteld als eerste keuze (1, 3, 5). Als alternatief voor azithromycine kan doxycycline (100 mg 2 x per dag p.o. gedurende 7 dagen) worden overwogen. Een nadeel van doxycycline is het feit dat er bij gonokokken duidelijk meer resistentie is tegen doxycycline dan tegen azithromycine. Een combinatietherapie met een hogere dosis ceftriaxone (500 mg i.m.) wordt door andere experts aanbevolen en biedt vermoedelijk een betere bescherming tegen resistentievorming (5). Bij allergie aan cefalosporines wordt een éénmalige dosis van 2 g azithromycine p.o. voorgesteld in combinatie met een controle laboratorium onderzoek na één week. Ook bij de minste twijfel of andere therapeutische schema's wordt een controle laboratorium onderzoek sterk aanbevolen.



Percentage of Isolates in Which Minimal Inhibitory Concentrations (MICs) of Cefixime Were 0.25 μg per Milliliter or Higher, 2005–2011.

Susceptibility to cefixime was not tested in 2007 or 2008. From the Gonococcal Isolate Surveillance Project.

Figuur 1: gonokokken met verhoogde MIC-waarden voor cefixime in de USA (1).

Diagnose van infecties met gonokokken

Voor de diagnose van infecties met *N. gonorrhoeae* verwijzen we naar Labomailing Nr. 154 (herwerking) van 2010 (4). Voor zowel de kweek van gonokokken als de PCR van gonokokken en *C. trachomatis* is de E-swab een geschikt afnamemedium. PCR kan bij mannen ook worden uitgevoerd op een *first-stream* urinestaal, bij vrouwen verdient een cervicale wisser de voorkeur. Alhoewel de PCR in principe gevoeliger is blijft de kweek van gonokokken zeer nuttig omdat het op heden de enige manier is om de gevoeligheid na te gaan (5). Vermelden we ook dat een rechtstreekse Gramkleuring een waardevol onderzoek blijft. Bij mannen kan hiermede de diagnose in veel gevallen onmiddellijk gesteld worden.

De afname instructies kunnen ook op internet worden teruggevonden: <http://www.mcharts.be> (kies 'labo' en vervolgens 'staalafname')

Referenties

1. Bolan G.A., Sparling P.F., Wasserheit J.N. 2012. The Emerging Threat of Untreatable Gonococcal Infection. *NEJM*. 366:485-487.
2. Goldstein E., Kirkcaldy R.D., Reshef D., *et al.* 2012. Factors Related to Increasing Prevalence of Resistance to Ciprofloxacin and Other Antimicrobial Drugs in *Neisseria gonorrhoeae*, United States. *EID*.18:1290-1297. (www.cdc.gov/eid, No. 8, August 2012).
3. Update to CDC's *Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2010*: Oral Cephalosporins No Longer a Recommended Treatment for Gonococcal Infections. 2012. *Morbidity and Mortality Weekly Report*. August 10, 2012 / 61(31);590-594. (<http://www.cdc.gov/mmwr/preview/mmwrhtml/mm6131a3.htm>)
4. Van Meensel B., Lontie M. 2010. *Neisseria gonorrhoeae*. LABO-MAILING Nr. 154 (herwerking).
5. Whiley D.M., Goire N., Lahra M.M., *et al.* 2012. The ticking time bomb: escalating antibiotic resistance in *Neisseria gonorrhoeae* is a public health disaster in waiting. *JAC*. 67:2059–2061.

Lontie M., Castryck H., Van Meensel B.