

Europejskie zalecenia diagnostyczne i terapeutyczne w rzeżączce u dorosłych, 2012

2012 European guideline on the diagnosis and treatment of gonorrhoea in adults*

Chris Bignell MBBS FRCP¹, Magnus Unemo PhD², w imieniu European STI Guidelines Editorial Board: Keith Radcliffe (Editor-in-Chief), Jørgen Skov Jensen [wydawca zaleceń dotyczących rzeżączki], Karen Babayan, Simon Barton, Marco Cusini, Mikhail Gomborg, Michel Janier, Lali Khotenashvili, Harald Moi, Martino Neumann, Raj Patel, Jonathan Ross, Jackie Sherrard, George-Sorin Tiplica, Magnus Unemo, Marita van de Laar, Willem van der Meijden

¹City Hospital Campus, Nottingham University Hospitals NHS Trust, Hucknall Road, Nottingham NG 1PB, UK

²WHO Collaborating Center for Gonorrhoea and other Sexually Transmitted Infections, National Reference Laboratory for Pathogenic Neisseria, Department of Laboratory Medicine, Microbiology, Örebro University Hospital, SE-701 85 Örebro, Sweden

Przeegl Dermatol 2014, 101, 168–178
DOI: 10.5114/dr.2014.42832

STRESZCZENIE

SŁOWA KLUCZOWE:

rzeżączka, zalecenia europejskie, postępowanie, *Neisseria gonorrhoeae*, diagnostyka, oporność na leki, leczenie, antybiotyki.

KEY WORDS:

gonorrhoea, European clinical guideline, management, *Neisseria gonorrhoeae*, diagnosis, antimicrobial resistance, antimicrobial treatment, antibiotic.

AUTOR DO KORESPONDENCJI

WERSJI ORYGINALNEJ:

Dr M. Unemo

E-mail: magnus.unemo@orebroll.se

Rzeżączka jest ważnym problemem zdrowia publicznego na świecie. Szczególnym dylematem jest oporność na cefalosporyny o szerokim spektrum, obserwowana w ostatnich latach. W niniejszych zaleceniach przedstawiono rekomendacje dotyczące diagnostyki i leczenia rzeżączki w Europie. W porównaniu z poprzednimi zaleceniami z 2009 roku zalecenia z 2012 roku zostały uaktualnione; uwzględniają szersze wskazania do przeprowadzania badań; wprowadzają leczenie niepowikłanej rzeżączki dwoma antybiotykami (ceftriakson w dawce 500 mg i azytromycyna w dawce 2 g), gdy nie jest znana wrażliwość na antybiotyki; zalecają wykonanie testu potwierdzającego wyleczenie (ang. *test of cure*) we wszystkich przypadkach rzeżączki w celu zapewnienia eradykacji zakażenia i wykrycia możliwej antybiotykooporności oraz identyfikację, weryfikację i zgłaszanie przypadków niepowodzeń po stosowaniu rekomendowanej terapii. Osiągnięcie najwyższej jakości w przeprowadzaniu badań, diagnostyce, leczeniu i kontroli po leczeniu odgrywa podstawową rolę w kontroli nad szerzeniem się rzeżączki odpornej na cefalosporyny i na wiele innych leków.

ETIOLOGIA I DROGI PRZENOSZENIA

Rzeżączka (łac. *gonorrhoea*, od greckiego „wypływ nasienia”) spowodowana jest zakażeniem Gram-ujemną bakterią *Neisseria gonorrhoeae*.

Proces chorobowy dotyczy głównie nabłonka walcowatego wyściełającego cewkę moczową, kanał szyjki macicy, odbytnicę, gardło i spojówki. Zakażenie jest zazwyczaj ograniczone do powyższych miejsc, ale może szerzyć się drogą wstępującą, co

*Angielska wersja oryginalna ukazała się drukiem w *Int J STD AIDS* 2013, 24 (2), 85-92.

Redaktor wersji oryginalnej: Jørgen S. Jensen MD, PhD, Department of Microbiological Surveillance and Research Statens Serum Institut, Copenhagen, Denmark, E-mail: JSJ@ssi.dk

Tłumaczenie: dr hab. med. Agnieszka B. Serwin, Marta Koper, Klinika Dermatologii i Wenerologii, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, e-mail: agabser@umb.edu.pl

powoduje zapalenie narządów miednicy mniejszej (ang. *pelvic inflammatory disease* – PID) lub zapalenie jąder i najądrzy, albo prowadzić do bakteriemii.

Do zakażenia dochodzi poprzez bezpośredni kontakt błon śluzowych z wydzieliną zakaźną (kontakt genitalno-genitalny, genitalno-analny, oralno-genitalny lub oralno-analny). Możliwe jest bezpośrednie zakażenie dziecka przez matkę podczas porodu.

Według szacunków Światowej Organizacji Zdrowia (ang. *World Health Organization* – WHO) w 2008 roku na świecie stwierdzono 106 milionów nowych przypadków rzeżączki, podobnie jak infekcji chlamydialnych przenoszonych drogą płciową [1]. W Europie rzeżączka jest drugim co do częstości występowania po infekcjach chlamydialnych bakteryjnym zakażeniem przenoszonym drogą płciową (ang. *sexually transmitted infection* – STI) [2]. Dane na temat zapadalności są jednak w wielu krajach zaniżone z powodu niedostatecznej diagnostyki, niepełnej zgłaszalności i słabego nadzoru epidemiologicznego. Rzeżączka cechuje się znacznym zróżnicowaniem geograficznym pod względem występowania, trzy razy częściej stwierdza się ją u mężczyzn niż u kobiet [2], co wynika z częstszego objawowego przebiegu u mężczyzn oraz wzrostu zachorowań w grupie mężczyzn homoseksualnych (ang. *men who have sex with men* – MSM). Największą zapadalność notuje się u młodych osób dorosłych (w wieku 15–29 lat), a w wielu krajach szczególnie dużą liczbę przypadków stwierdza się wśród mniejszości etnicznych i MSM [1–4].

OBRAZ KLINICZNY

Objawy podmiotowe i przedmiotowe wiążą się ze stanem zapalnym błony śluzowej układu moczowo-płciowego [5–8].

Objawy podmiotowe

U mężczyzn rzeżączka zazwyczaj objawia się ostrym zapaleniem cewki moczowej (łac. *urethritis*) z obecnością wydzieliny (> 80%) oraz objawami dyzurycznymi (> 50%), które pojawiają się 2–8 dni po ekspozycji na zakażenie. Bezobjawowe zakażenie jest u mężczyzn rzadkie (< 10% zakażeń cewki moczowej).

U kobiet objawy wiążą się z zakażeniem kanału szyjki macicy (łac. *endocervicitis*) lub cewki moczowej. Należą do nich: zwiększenie ilości lub zmiana charakteru wydzieliny z pochwy (≤ 50%), bóle w podbrzuszu (≤ 25%), objawy dyzuryczne (10–15%) albo, rzadko, krwawienie międzymiesiączkowe lub bardzo obfite krwawienia miesięczkowe (łac. *menorrhagia*). Zapalenie kanału szyjki macicy przebiega najczęściej bez objawów (≥ 50%).

Zapalenie odbytnicy i gardła są zazwyczaj bezobjawowe [9, 10].

Objawy przedmiotowe

U mężczyzn najczęściej występuje śluzowo-ropna wydzielina z cewki moczowej, często z zacerwienieniem ujścia cewki moczowej (łac. *meatitis*).

U kobiet szyjka macicy może być niez zmieniona lub można stwierdzić obecność śluzowo-ropnej wydzieliny, czasami z towarzyszącym przekrwieniem i kontaktowym krwawieniem z kanału szyjki macicy.

POWIKŁANIA

Zapalenie narządów miednicy mniejszej u kobiet i zapalenie jąder i najądrzy u mężczyzn są najczęstszymi powikłaniami zakażenia rzeżączkowego. Gonokokowa bakteremia jest rzadka (mniej niż 1% infekcji) i zazwyczaj objawia się zmianami skórnymi, gorączką, bólami stawowymi, ostrym zapaleniem stawów i zapaleniem błon maziowych. Jest to rozlane zakażenie rzeżączkowe (ang. *disseminated gonococcal infection* – DGI) [5, 11, 12].

DIAGNOSTYKA

Diagnostyka niepowikłanej rzeżączki opiera się na identyfikacji *N. gonorrhoeae* w wydzielinie z dróg moczowo-płciowych, odbytnicy, gardła lub spojówek.

Neisseria gonorrhoeae można wykryć za pomocą metod amplifikacji kwasów nukleinowych (ang. *nucleic acid amplification tests* – NAAT) lub hodowli. Bakterie mogą być również uwidocznione w mikroskopie świetlnym, w badaniu barwionego preparatu wymazu z dróg moczowo-płciowych, co ułatwia szybkie ustalenie rozpoznania u pacjentów z objawami chorobowymi. Żadna metoda nie oferuje 100-procentowej czułości i swoistości.

Badanie mikroskopowe (pod powiększeniem 1000×) preparatu barwionego metodą Grama lub błękitem metylenowym charakteryzuje się dobrą czułością (≥ 95%) i swoistością, umożliwia uwidocznienie dwoinek rzeżączki wewnątrz leukocytów wielojądrzastych i może stanowić szybką metodę diagnostyczną u mężczyzn z wyciekami z cewki moczowej (poziom dowodu III; stopień zalecenia C) [5, 6, 13]. Badanie mikroskopowe cechuje się niską czułością (≤ 55%) w diagnostyce mężczyzn bez objawów klinicznych, a także zapalenia szyjki macicy (≤ 55%) i odbytnicy (≤ 40%) i nie może służyć do wykluczenia zakażenia w powyższych sytuacjach (III; C). Badanie mikroskopowe nie jest zalecane w diagnostyce infekcji gardła z powodu niskiej swoistości oraz czułości.

Hodowla stanowi swoistą i tanią metodę diagnostyczną, która pozwala na ostateczne potwierdzenie rozpoznania. Jako jedyna metoda umożliwia ocenę lekowrażliwości i jest niezbędna do wykrywania i monitorowania zmieniającej się antybiotykoopor-

ności. Rekomendowane są podłoża selektywne z dodatkiem substancji hamujących wzrost innych drobnoustrojów (III; B) [14]. Podłoża nieselektywne, jeżeli są dostępne, mogą być przydatne i stosowane dodatkowo do rozpoznawania zakażeń dróg moczowo-płciowych i spojówek. Hodowla jest odpowiednia do oceny wymazów z kanału szyjki macicy, cewki moczowej, odbytu, gardła i spojówek, ale nie do badania moczu. Czulość hodowli jest wysoka w przypadku badania wymazów z dróg moczowo-płciowych, przy zachowaniu optymalnych warunków w trakcie pobierania, transportu, przechowywania próbek i izolacji bakterii. Niezbędne jest zapewnienie odpowiednio wysokiej jakości hodowli, gdyż dostępne komercyjnie podłoża i procedury hodowlane różnią się czułością i swoistością. Hodowla (najlepiej uzupełniona NAAT w celu zapewnienia największej czułości) powinna być wykorzystana do oceny lekowrażliwości u pacjentów z utrzymującym się zakażeniem, jeśli objawy nie ustąpiły po leczeniu lub gdy podejrzewa się niepowodzenie lecznicze [15, 16].

Amplifikacja kwasów nukleinowych jest metodą o większej czułości niż hodowla, umożliwia badanie bardziej różnorodnych materiałów biologicznych oraz jest mniej wymagająca pod względem konieczności zapewnienia wysokich standardów pobierania materiału, jego transportu i przechowywania [17–25]. Cechuje się wysoką czułością (> 96%) w diagnostyce infekcji objawowych i bezobjawowych, porównywalną czułością badania próbek moczu i wymazu z cewki moczowej u mężczyzn [23] z czułością badania próbek z pochwy i kanału szyjki macicy pobranych przez lekarza lub samodzielnie przez pacjentki [24]. Amplifikacja kwasów nukleinowych jest znacznie lepsza niż hodowla w przypadku badania materiału transportowanego oraz jest metodą z wyboru u pacjentów bez objawów choroby [17, 18]. U kobiet badanie moczu charakteryzuje się mniejszą czułością niż badanie wymazu z dróg rodnych i nie jest optymalną metodą diagnostyki (II; B) [17, 20, 21, 25]. Dostępne komercyjnie lub opracowywane w laboratoriach systemy NAAT do rozpoznawania rzeżączki różnią się znacznie między sobą, szczególnie swoistością.

Przy zastosowaniu NAAT do wykrywania *N. gonorrhoeae* pozytywna wartość predykcyjna (ang. *positive predictive value* – PPV) przekracza 90%. Do najważniejszych czynników wpływających na PPV należą częstość występowania rzeżączki w danej populacji oraz zmienność swoistości stosowanych systemów NAAT, szczególnie w przypadku próbek pobieranych spoza okolicy anogenitalnej. Jeżeli PPV w danym systemie NAAT nie przekracza 90%, zaleca się potwierdzenie dodatniego wyniku, np. NAAT identyfikującym odmienną sekwencję (III; B) [26–28].

Amplifikacja kwasów nukleinowych charakteryzuje się znacznie wyższą czułością w porównaniu z hodowlą w badaniu wymazów z gardła oraz odbytnicy [29–35] i jest metodą z wyboru w badaniach przesiewowych w kierunku rzeżączki w tej lokalizacji. Komercyjnie dostępne systemy NAAT nie są jednak zatwierdzone do badania próbek pobranych z gardła i odbytnicy oraz znacznie różnią się swoistością [36, 37], zwłaszcza przy badaniu próbek pobranych z gardła, ze względu na współwystępowanie innych bakterii z rodzaju *Neisseria*. Przed wprowadzeniem danego NAAT do diagnostyki wymazów z gardła i odbytnicy zalecana jest dokładna lokalna ocena stosowanego systemu. Przy stosowaniu NAAT, po ewaluacji, wskazany jest test potwierdzający, czyli NAAT identyfikujący odmienną sekwencję (IIIb; B) [18, 27, 28].

U kobiet rzeżączka może przebiegać w postaci zapalenia kanału szyjki macicy lub cewki moczowej. W erze systemów NAAT u pacjentek bez klinicznych objawów infekcji można wykonać badania przesiewowe w kierunku rzeżączki i infekcji *Chlamydia trachomatis* za pomocą badania jednej próbki pobranej z pochwy lub szyjki macicy [38]. Takie pragmatyczne podejście jest zalecane, chociaż brakuje pewnych dowodów, że jest ono skuteczne w wykluczaniu rzeżączki (IV; C). Znaczenie rutynowego badania wymazów z odbytnicy i gardła podczas badań przesiewowych u kobiet jest w Europie słabo poznane, mimo to pobieranie wymazów z tych miejsc powinno być rozważone, jeżeli wywiad wskazuje na kontakty oralne i analne (IV; C) [10]. Nie ma dowodów na rekomendowanie określonego minimalnego czasu inkubacji, po którym można przeprowadzić badania, ale doświadczenie kliniczne wskazuje, że dodatnie wyniki NAAT można uzyskać w 1.–2. dniu infekcji.

U mniejszości MSM chorujących na rzeżączkę (20–30%) stwierdza się infekcje w kilku lokalizacjach [9, 39]. Próbki powinny być pobierane z cewki moczowej lub moczu, odbytnicy i gardła (z miejsc, na które wskazują praktyki seksualne).

WSKAZANIA DO WYKONANIA BADAŃ (IV; C)

- Wskazaniami do przeprowadzenia badań (IV; C) są:
- obecność wydzieliny z cewki moczowej u mężczyzn;
 - obecność patologicznych upławów przy występowaniu czynników ryzyka zachorowania na STI (wiek < 30 lat, nowy partner seksualny);
 - zapalenie szyjki macicy z obecnością śluzowo-ropnej wydzieliny;
 - rozpoznanie innych STI;
 - rozpoznanie STI lub PID u partnera;
 - ostre zapalenie jąder i najądrzy u mężczyzn < 40. roku życia;
 - ostre zapalenie narządów miednicy mniejszej;

- badania przesiewowe u młodych osób dorosłych (< 25 lat) w celu wykrycia infekcji przenoszonych drogą płciową;
- badania przesiewowe osób mających nowych lub licznych partnerów w ostatnim czasie;
- ropne zapalenie spojówek u noworodków lub dorosłych;
- matka noworodka z zapaleniem spojówek (łac. *ophthalmia neonatorum*).

POSTĘPOWANIE W STOSUNKU DO PACJENTA

Informacja i poradnictwo

Należy doradzić pacjentom powstrzymanie się od kontaktów seksualnych przez 7 dni po zakończeniu leczenia ich samych i ich partnerów oraz do czasu ustąpienia objawów (IV; C).

Pacjenci i ich partnerzy seksualni powinni otrzymać informację na temat zakażenia, w tym dokładne dane o sposobie zakażenia, zapobieganiu i możliwych powikłaniach. Zaleca się przekazanie informacji ustnie oraz w formie pisemnej (IV; C).

Broszury informacyjne są dostępne na stronie internetowej IUSTI-Europe (<http://www.iusti.org/regions/Europe/euroguidelines.htm>) [obecnie w języku angielskim, w polskim wkrótce – przyp. tłumacza].

LECZENIE

Neisseria gonorrhoeae wykazała niezwykłą zdolność do nabywania oporności na liczne antybiotyki i chemioterapeutyki, w tym na penicyliny, tetracykliny, makrolidy i fluorochinolony [40, 41]. Po obserwowanym w ostatnich latach systematycznym wzroście minimalnego stężenia hamującego (ang. *minimum inhibitory concentration* – MIC) potwierdzono oporność, a nawet niepowodzenia po leczeniu cefalosporynami o szerokim spektrum (ceftriaksone i cefiksymem) [15, 40–49]. W tej groźnej sytuacji, włącznie z obawą, że rzeżączka może być schorzeniem niewyleczalnym, WHO opublikowała *Global Action Plan to Control the Spread and Impact of Antimicrobial Resistance in Neisseria gonorrhoeae* [50]. Europejskie Centrum Zapobiegania i Kontroli Chorób (*European Center for Disease Prevention and Control* – ECDC) wydrukowało *Response Plan to Control and Manage the Threat of Multidrug-Resistant Gonorrhoeae in Europe* [51], a Centra Zapobiegania i Kontroli Chorób (*Centers for Disease Control and Prevention* – CDC) zainicjowały plan odpowiedzi zdrowia publicznego dla Stanów Zjednoczonych [52]. Ceftriaksone i cefiksym mają dowiedzioną skuteczność w leczeniu rzeżączki i były zalecane jako leczenie z wyboru w Zaleceniach z 2009 roku. W konsekwencji istotnego klinicznie zagrożenia opornością dwoinek rzeżączki na cefalosporyny o szerokim spektrum i braku pew-

nych alternatywnych leków przeciwbakteryjnych, które mogą być stosowane w jednorazowej dawce, niniejsze Zalecenia rekomendują jako strategię opóźnienia i zwalczania rozwoju wielolekowej oporności leczenie dwoma antybiotykami zamiast zwiększenia jedynie dawki cefalosporyny o szerokim spektrum. W świetle nielicznych danych wydaje się, że cefalosporyny o szerokim spektrum i azytromycyna mają działanie synergistyczne *in vitro* i *in vivo* [53–55], a ponadto ten schemat terapeutyczny eradykuje współistniejące zakażenie *Chlamydia trachomatis*, które w wielu środowiskach jest stosunkowo częste. Opublikowane wyniki badań klinicznych na temat leczenia rzeżączki nie uwzględniają zagadnienia szybko zmieniającej się sytuacji w zakresie oporności na cefalosporyny o szerokim spektrum i dostarczają bardzo mało danych dotyczących terapii rzeżączki odpornej na wiele leków. Schematy terapeutyczne rekomendowane w niniejszych Zaleceniach opierają się na niedawnych badaniach klinicznych oceniających skuteczność, uwarunkowaniach farmakokinetycznych i farmakodynamicznych [42], danych z nadzoru nad wrażliwością na antybiotyki *in vitro* [40, 41], opisach przypadków oporności na antybiotyki [15, 43–49] oraz przewidywanych tendencjach oporności na leki przeciwbakteryjne. Ponieważ istnieją geograficzne różnice w oporności na antybiotyki, należy rozważyć leczenie alternatywne oparte na kompleksowych danych pochodzących z wysokiej jakości systemu nadzoru nad lekoopornością w danej lokalizacji geograficznej [40].

Wskazania do leczenia (IV; C)

- Wskazania do leczenia (IV; C) obejmują:
- stwierdzenie dwoinek wewnątrz leukocytów w preparacie bezpośrednim barwionym metodą Grama lub błękitem metylenowym w materiale pobranych z narządów moczowo-płciowych;
 - dodatni wynik hodowli *N. gonorrhoeae* lub potwierdzony wynik NAAT z dowolnej lokalizacji (lub dodatni, ale niepotwierdzony wynik NAAT w materiale pobranym z okolic moczowo-płciowych przy PPV > 90%);
 - wskazania epidemiologiczne – jeśli ostatni partner ma potwierdzoną rzeżączkę;
 - wskazania epidemiologiczne – u kobiet, które urodziły noworodka z potwierdzonym zakażeniem dwoinką rzeżączki;
 - wskazania epidemiologiczne – leczenie można rozważyć u ofiar przemocy seksualnej;
 - obecność śluzowo-ropnej wydzieliny z cewki moczowej u mężczyzn lub śluzowo-ropnej wydzieliny z kanału szyjki macicy u kobiet, gdy nie można wykonać szybko diagnostyki laboratoryjnej, po pobraniu materiału do badań laboratoryjnych; w takiej sytuacji należy zawsze leczyć zakażenie rzeżączkowe i chlamydialne.

Leczenie niepowikłanego zakażenia *N. gonorrhoeae* cewki moczowej, szyjki macicy i odbytnicy u dorosłych i młodzieży, gdy nie jest znana wrażliwość bakterii na antybiotyki [56–60]

Zalecane leczenie

Ceftriakson 500 mg domięśniowo jednorazowo razem z 2 g azytromycyny doustnie jednorazowo (IV; C). **UWAGA:** Tabletki azytromycyny mogą być połykane na czczo lub z posiłkiem, ale dolegliwości dyspeptyczne mogą być mniej nasilone, jeśli przyjmuje się je po posiłku.

Jeśli nie jest dostępny ceftriakson 500 mg do iniekcji domięśniowych, można sporządzić zawiesinę do iniekcji w następujący sposób: 3,5 ml z 10 mg/ml (1%) lidokainy bez adrenaliny dodać do 1 g fiołki ceftriaksonu, wymieszać, 2 ml tak przygotowanego roztworu podać domięśniowo.

Leczenie alternatywne

1. Cefiksym 400 mg doustnie w dawce jednorazowej (Ib; A) razem z azytromycyną 2 g doustnie w dawce jednorazowej (IV; C). Taka terapia może być alternatywną tylko w sytuacji, gdy ceftriakson jest niedostępny lub gdy niemożliwe jest wykonanie iniekcji domięśniowej, lub też gdy nie ma zgody pacjenta na iniekcję domięśniową.
2. Ceftriakson 500 mg domięśniowo w dawce jednorazowej (IV; C). Ten schemat terapeutyczny stanowi alternatywę tylko w sytuacji, gdy azytromycyna w tabletkach jest niedostępna lub gdy pacjent nie może przyjmować leków doustnie.
3. Spektynomycyna 2 g domięśniowo w dawce jednorazowej (Ib; A) razem z azytromycyną 2 g doustnie w dawce jednorazowej (IV; C). Takie leczenie można stosować, gdy potwierdzona lub podejrzewana jest oporność na cefalosporyny o szerokim spektrum lub u pacjentów z wywiadem reakcji anafilaktycznej na penicylinę lub alergii na cefalosporyny.

Jednoczesne zakażenie *C. trachomatis* jest częste u następujących pacjentów ze stwierdzoną rzeżączką: młodych (< 30 lat) heteroseksualnych oraz MSM [3]. Jeżeli schemat terapeutyczny rzeżączki nie uwzględnił azytromycyny, wskazane jest podanie 1 g azytromycyny doustnie w dawce jednorazowej lub doksycykliny w dawce 100 mg doustnie dwa razy dziennie przez 7 dni w celu leczenia możliwej współistniejącej infekcji chlamydialnej, chyba że taka infekcja zostanie wykluczona za pomocą NAAT (ang. *good practice point* – GPP) [57, 58].

Leczenie pojedynczą dawką innych cefalosporyn

Cefiksym w jednorazowej doustnej dawce 400 mg był szeroko stosowany w leczeniu rzeżączki. Liczne publikacje z ostatnich lat na temat niepowodzeń terapii tym lekiem oraz badania farmakodynamiczne wzbudziły poważne obawy co do zastosowania jed-

norazowej dawki 400 mg [42, 44–47, 49]. Cefiksym stanowi jedynie alternatywę, jeśli podanie domięśniowe ceftriaksonu nie jest możliwe lub gdy pacjent odmawia leczenia parenteralnego. Należy zachować szczególną czujność podczas terapii rzeżączki wyłącznie jednorazową dawką 400 mg cefiksymu, zwłaszcza przy leczeniu rzeżączkowego zapalenia gardła. Najlepiej cefiksym łączyć z azytromycyną (2 g jednorazowo) – patrz: *Leczenie alternatywne* p. 1, powyżej.

Inne cefalosporyny (doustne lub podawane w iniekcji) nie przeważają pod względem skuteczności oraz właściwości farmakokinetycznych lub farmakodynamicznych nad ceftriaksonem czy cefiksymem, niepewna jest ich skuteczność w leczeniu rzeżączkowego zapalenia gardła. W związku z tym nie mogą one być zalecane w terapii rzeżączki [56–61].

Leczenie pojedynczą dawką fluorochinolonów

Fluorochinolony nie mogą być zasadniczo zalecane w leczeniu rzeżączki ze względu na szeroko rozpowszechnioną na świecie oporność [3, 40, 41, 50]. Jeżeli szczep dwoinki ma dowiedzioną wrażliwość na fluorochinolony, potwierdzoną odpowiednimi metodami laboratoryjnymi, a ponadto znane są przeciwwskazania do podania ceftriaksonu, skuteczną terapią jest cyprofloksacyna podawana jednorazowo w dawce 500 mg lub ofloksacyna stosowana jednorazowo w dawce 400 mg (Ib; A) [56, 62].

Azytromycyna

W badaniach klinicznych wykazano wysoką skuteczność azytromycyny (> 98%) w pojedynczej dawce 2 g [63, 64]. Nie jest ona jednak zalecana w leczeniu rzeżączki, chyba że pacjent ma w wywiadzie anafilaksę na penicylinę lub uczulenie na cefalosporyny, a izolowany od niego szczep jest wrażliwy na azytromycynę. W Europie obserwowano wysoki poziom oporności na azytromycynę oraz niepowodzenia terapeutyczne [41, 65–69], a efekt kliniczny leczenia nie zawsze korelował z lekowrażliwością ocenianą *in vitro* [70].

Leczenie niepowikłanego rzeżączkowego zapalenia gardła

Wiele antybiotyków i chemioterapeutyków charakteryzuje się niższą skutecznością ($\leq 90\%$) w eradykacji *N. gonorrhoeae* z gardła niż z układu moczowo-płciowego i odbytnicy [56–60, 71, 72]. Koreluje to z farmakokinetyką poszczególnych substancji antybakteryjnych. Spektynomycyna ma niską skuteczność w leczeniu rzeżączkowego zapalenia gardła [40, 56–60].

Zalecane leczenie

Ceftriakson 500 mg domięśniowo w jednorazowej dawce wraz z azytromycyną 2 g doustnie w jednorazowej dawce (IV; C).

Leczenie alternatywne

Ceftriakson 500 mg domięśniowo w jednorazowej dawce (IV; C). Ten schemat terapeutyczny stanowi alternatywę, gdy niedostępna jest azytromycyna lub gdy pacjent nie może przyjmować leków doustnie.

Leczenie alternatywne infekcji gardła w przypadku wywiadu w kierunku reakcji anafilaktycznej na penicylinę lub alergii na cefalosporyny i gdy wykluczona jest oporność na fluorochinolony i azytromycynę za pomocą odpowiednich metod laboratoryjnych:

- ciprofloksacyna 500 mg doustnie w jednorazowej dawce lub ofloksacyna 400 mg doustnie w jednorazowej dawce, lub azytromycyna 2 g doustnie w jednorazowej dawce.

Leczenie rzeżączkowego zapalenia układu moczowo-płciowego, odbytnicy i gardła przy stwierdzonej oporności szczepu na cefalosporyny o szerokim spektrum

- Ceftriakson 1 g domięśniowo w jednorazowej dawce wraz z azytromycyną 2 g doustnie w jednorazowej dawce (IV; C).
- Gentamycyna 240 mg domięśniowo w jednorazowej dawce wraz z azytromycyną 2 g doustnie w jednorazowej dawce (IV; C). Takie połączenie jest w trakcie badań klinicznych i może być przydatne przy przetrwałym zakażeniu po leczeniu ceftriaksonem [73, 74]. Gentamycynę stosowano z dobrymi rezultatami w Malawi, Afryka, przez wiele lat (głównie przy leczeniu objawowym podawaną łącznie z doksycykliną) [75]; w Europie udowodniono dużą wrażliwość w badaniach *in vitro* [76]. W celu potwierdzenia skuteczności gentamycyny potrzebne są jednak wysokiej jakości randomizowane badania kliniczne.

Leczenie zakażenia rzeżączką w czasie ciąży lub karmienia piersią

Zalecane leczenie [77]

Ceftriakson 500 mg domięśniowo w jednorazowej dawce (Ib; A).

Leczenie alternatywne

Spektynomycyna 2 g domięśniowo w jednorazowej dawce (mała skuteczność w leczeniu rzeżączkowego zapalenia gardła) [40, 56–60].

Bezpieczeństwo azytromycyny w ciąży nie zostało dotychczas potwierdzone, jednak praktyka kliniczna pokazuje, że może ona być bezpiecznie stosowana. Należy ją podawać tylko pod nadzorem lekarza, gdy korzyści dla matki przewyższają ryzyko dla płodu [78]. Azytromycyna przechodzi do mleka matki i nie jest zalecana w czasie karmienia piersią. Kobietom w ciąży i karmiącym nie można podawać fluorochinolonów i tetracyklin.

Leczenie rzeżączki u pacjentów z alergią na penicylinę

Cefalosporyny III generacji cechuje minimalna alergologia krzyżowa z penicyliną, a alergologia na tę grupę antybiotyków jest rzadka [79, 80]. Jeżeli alergologia nie jest wykluczona, a nadal istnieje potrzeba podania cefalosporyny III generacji, to pacjent powinien pozostawać pod kontrolą lekarza przez co najmniej 30 min.

Zalecane leczenie pacjentów z wywiadem reakcji anafilaktycznej na penicylinę lub alergii na cefalosporyny

Spektynomycyna 2 g domięśniowo w jednorazowej dawce (Ib; A) łącznie z azytromycyną 2 g doustnie w jednorazowej dawce.

Leczenie alternatywne pacjentów z wywiadem reakcji anafilaktycznej na penicylinę lub alergii na cefalosporyny, gdy została potwierdzona wrażliwość szczepu na fluorochinolony lub azytromycynę

Ciprofloksacyna 500 mg doustnie w jednorazowej dawce lub ofloksacyna 400 mg doustnie w jednorazowej dawce lub azytromycyną 2 g doustnie w jednorazowej dawce (Ib; B).

Leczenie zakażenia rzeżączkowego górnego odcinka układu moczowo-płciowego

Rzeżączkowe zapalenie najądrzy i jąder

Zalecane leczenie w przypadku zdiagnozowanej rzeżączki u mężczyzn z ostrym zapaleniem najądrzy i jąder

Ceftriakson 500 mg domięśniowo w jednorazowej dawce wraz z doksycykliną 100 mg doustnie dwa razy dziennie przez 10–14 dni (IV; C).

Leczenie alternatywne

Ciprofloksacyna 500 mg doustnie w jednorazowej dawce może być alternatywą dla ceftriaksonu, przy udowodnionej wrażliwości dwoinek na ten chemioterapeutyk. (Zobacz także *European Guideline on Epididymo-orchitis*).

Rzeżączkowe zapalenie narządów miednicy mniejszej

Leczenie PID, którego przyczyną może być rzeżączka:

Ceftriakson 500 mg domięśniowo w jednorazowej dawce razem z doksycykliną 100 mg doustnie dwa razy dziennie razem z metronidazolem 400 mg doustnie dwa razy dziennie przez 14 dni (IV; C). (Zobacz także *European Guideline on Pelvic Infection*).

Leczenie rozlanego zakażenia rzeżączkowego

Dotychczas nie przeprowadzono badań klinicznych dotyczących leczenia rozlanego zakażenia rzeżączkowego od czasu narastającej oporności *N. gonorrhoeae* na antybiotyki. Terapię opiera się na aktualnej ocenie wrażliwości na antybiotyki, ocenie przypadków klinicznych oraz na zasadach leczenia posocznicy. Na początku terapii rekomendowana jest hospitalizacja [11, 12, 57, 59, 81, 82].

Zalecane leczenie (IV; C)

Leczenie inicjujące stanowi ceftriakson 1 g domięśniowo lub dożylnie co 24 godziny lub spektynomycyna 2 g domięśniowo co 12 godzin.

Terapia powinna być kontynuowana przez 7 dni, ale może być zmieniona na jeden z poniższych schematów leczenia doustnego 24–48 godzin po uzyskaniu poprawy klinicznej: cefiksym 400 mg dwa razy dziennie lub w przypadku potwierdzonej wrażliwości na fluorochinolony ciprofloksacyna 500 mg, lub ofloksacyna 400 mg dwa razy dziennie.

Leczenie rzeżączkowego zapalenia spojówek

Zalecana jest trzydniowa terapia ze względu na możliwość wciągnięcia w proces choroby rogówki, która prawie nie zawiera naczyń (IV; C) [57]. Oko powinno być raz przemyte jałowym roztworem soli fizjologicznej.

- Ceftriakson 500 mg domięśniowo w jednorazowej dawce przez 3 dni;
- w przypadku wywiadu reakcji anafilaktycznej na penicylinę lub alergii na cefalosporyny – spektynomycyna 2 g domięśniowo w jednorazowej dawce przez 3 dni
lub
- jeżeli wykluczono oporność – azytromycyna 2 g doustnie w jednorazowej dawce wraz z doksycykliną 100 mg doustnie dwa razy dziennie przez 7 dni oraz z ciprofloksacyną w dawce 250 mg/dobę doustnie przez 3 dni (IV; C).

Leczenie rzeżączkowego zapalenia spojówek u noworodków (*ophthalmia neonatorum*) [58]

Okno powinno być często przemywane jałowym roztworem soli fizjologicznej.

- Ceftriakson 25–50 mg/kg dożylnie lub domięśniowo w pojedynczej dawce (dawka maksymalna 125 mg).

BADANIE KONTAKTÓW I POSTĘPOWANIE W STOSUNKU DO PARTNERA (PARTNERÓW)

Należy skontaktować się z partnerami seksualnymi i zaproponować wykonanie badań oraz leczenie, a także przeprowadzić poradnictwo dotyczące rzeżączki i zakażeń chlamydialnych (IV; C).

W przypadku rzeżączki powinno się zbadać i leczyć partnerów z ostatnich 60 dni od początku wystąpienia objawów lub ustalenia rozpoznania (IV; C) [57–60]. Jeżeli od ostatniego stosunku seksualnego upłynęło ponad 60 dni, należy zbadać ostatniego partnera.

KONTROLA PO LECZENIU I TEST POTWIERDZAJĄCY WYLECZENIE

Zalecana jest kontrola po terapii w celu potwierdzenia stosowania się do zaleceń leczniczych, ustąpienia objawów i dolegliwości, wykluczenia ponownej infekcji oraz potwierdzenia powiadomienia partnera (IV; C).

We wszystkich przypadkach zaleca się wykonanie testu potwierdzającego wyleczenie (ang. *test of cure*) w celu wykrycia ewentualnego przetrwałego zakażenia i możliwej oporności bakterii na antybiotyki [16]. Badanie takie jest szczególnie ważne dla potwierdzenia eradykacji rzeżączkowego zapalenia gardła, którego wyleczenie jest znacznie trudniejsze niż rzeżączki w obrębie narządów moczowo-płciowych i odbytnicy [56–60, 71, 72]. W razie utrzymywania się objawów powinno się wykonać badanie hodowlane w ciągu 3–7 dni po zakończeniu leczenia, aby wykluczyć przetrwałe zakażenie oraz ocenić wrażliwość bakterii na antybiotyki i chemioterapeutyki. Jeśli hodowla wypadła ujemnie, tydzień później, jeśli to możliwe, trzeba wykonać NAAT. U pacjentów bez objawów klinicznych i u których objawy ustąpiły, można wykonać NAAT 2 tygodnie po zakończeniu terapii. W przypadku dodatniego wyniku należy wykonać hodowlę i ocenić lekooporność izolatu przed ponownym leczeniem (IV; C) [83, 84].

IDENTYFIKACJA, POTWIERDZANIE I ZGŁASZANIE NIEPOWODZEŃ TERAPEUTYCZNYCH

Istotne znaczenie identyfikacji, potwierdzenia i zgłaszania niepowodzeń po leczeniu zgodnym z zaleceniami podkreślono i opisano dokładnie w ostatnio opublikowanym dokumencie *WHO Global Action Plan* [50], *ECDC European Response Plan* [51] oraz w Stanach Zjednoczonych – *U.S. CDC Response Plan* [52]. W przypadku niepowodzeń terapeutycznych należy zgromadzić jak najwięcej danych klinicznych i laboratoryjnych, w tym dokładne dane z wywiadu, dane dotyczące wszystkich stosowanych antybiotyków i chemioterapeutyków, wykluczyć ponowną infekcję, wykonać dokładne typowanie molekularne izolatów do celów epidemiologicznych przed leczeniem i po leczeniu oraz ustalić wrażliwość fenotypową i genetyczną (obecność genetycznych determinantów oporności). Szczegóły dotyczące identyfikacji, potwierdzenia i zgłaszania opisano w *ECDC Respons Plan* [51].

ZGŁASZANIE PRZYPADKÓW RZEŻĄCZKI

Rzeżączka podlega obowiązkowej zgłaszalności na poziomie lokalnym, regionalnym i państwowym [w Polsce zgodnie z Ustawą z dnia 5 grudnia 2008 r. o zapobieganiu oraz zwalczaniu zakażeń i chorób zakaźnych u ludzi, Dziennik Ustaw 2008 nr 234, poz. 1570 z późniejszymi zmianami – przyp. tłumacza]. W Unii Europejskiej za nadzór nad chorobami zakaźnymi, w tym rzeżączką, odpowiada ECDC.

PODZIĘKOWANIA

Autorzy dziękują następującym osobom za cenny wkład w powstanie Zaleceń: David Barlow, Marco Cusini, Mikhail Gomberg, Catherine Ison, Michel Janier, Lali Khotenashvili, Harald Moi, Raj Patel, Keith Radcliffe, Jonathan Ross, Jackie Sherrard, George-Sorin Tiplica, Angelica Stary, Marita van de Laar.

Piśmiennictwo

- World Health Organization:** Global incidence and prevalence of selected curable sexually transmitted infections – 2008. Geneva: World Health Organization; 2012. (http://www.who.int/reproductivehealth/publications/rtis/2008_STI_estimates.pdf) (dostęp 30 października 2012).
- European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC):** Sexually transmitted infections in Europe, 1990-2010. Stockholm, ECDC. 2012. (<http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/201206-Sexually-Transmitted-Infections-Europe-2010.pdf>) (dostęp 30 października 2012).
- GRASP Steering Group:** The gonococcal resistance to antimicrobials programme (GRASP) year 2010 report. London: Health Protection Agency 2011. (http://www.hpa.org.uk/webc/HPAwebFile/HPAweb_C/1316016752917) (dostęp 30 października 2012).
- Risley C.L., Ward H., Choudhury B., Bishop C.J., Fenton K.A., Spratt B.G. i inni:** Geographical and demographic clustering of gonorrhoea in London. *Sex Transm Infect* 2007, 83, 481-487.
- Hook E.W. III, Handsfield H.H.:** Gonococcal infections in the adult. [w:] K.K. Holmes, P.F. Sparling i inni (red.). Sexually transmitted diseases. 4 wyd. McGraw Hill, New York 2008, 627-645.
- Sherrard J., Barlow D.:** Gonorrhoea in men: clinical and diagnostic aspects. *Genitourin Med* 1996, 72, 422-426.
- Lewis D.A., Bond M., Butt K.D., Smith C.P., Shafi M.S., Murphy S.M.:** A one-year survey of gonococcal infection seen in the genitourinary medicine department of a London district general hospital. *Int J STD AIDS* 1999, 10, 588-594.
- Barlow D., Phillips I.:** Gonorrhoea in women: diagnostic, clinical and laboratory aspects. *Lancet* 1978, 1, 761-764.
- Kent C.K., Chaw J.K., Wong W., Liska S., Gibson S., Hubbard G. i inni:** Prevalence of rectal, urethral and pharyngeal chlamydia and gonorrhoea detected in 2 clinical settings among men who have sex with men: San Francisco, California 2003. *Clin Infect Dis* 2005, 41, 67-74.
- Peters R.P.H., Nijsten N., Mutsaers J., Jansen C.L., Morre S.A., van Leeuwen A.P.:** Screening of oropharynx and anorectum increases prevalence of Chlamydia trachomatis and Neisseria gonorrhoeae infection in female STD clinic visitors. *Sex Transm Dis* 2011, 38, 783-787.
- Bleich A.T., Sheffield J.S., Wendel G.D. Jr, Sigman A., Cunningham F.G.:** Disseminated gonococcal infection in women. *Obstet Gynecol* 2012, 19, 597-602.
- O'Brien J.P., Goldenberg D.L., Rice P.A.:** Disseminated gonococcal infection: a prospective analysis of 49 patients and a review of pathophysiology and immune mechanisms. *Medicine* 1983, 62, 395-406.
- Taylor S.N., DiCarlo R.P., Martin D.H.:** Comparison of methylene blue/gentian violet stain to Gram's stain for the rapid diagnosis of gonococcal urethritis in men. *Sex Trans Dis* 2011, 38, 995-996.
- Jephcott A.E.:** Microbiological diagnosis of gonorrhoea. *Genitourin Med* 1997, 73, 245-252.
- Unemo M., Golparian D., Hestner A.:** Ceftriaxone treatment failure of pharyngeal gonorrhoea verified by international recommendations, Sweden, July 2010. *Euro Surveill* 2011, 16, pii: 19792.
- Whiley D.M., Goire N., Lahra M.M., Donovan B., Linnios A.E., Nissen M.D. i inni:** The ticking time bomb: escalating antibiotic resistance in Neisseria gonorrhoeae is a public health disaster in waiting. *J Antimicrob Chemother* 2012, 67, 2059-2061.
- Cook R.L., Hutchison S.L., Østergaard L., Braithwaite R.S., Ness R.B.:** Non-invasive testing for Chlamydia trachomatis and Neisseria gonorrhoeae. *Ann Intern Med* 2005, 142, 914-925.
- Whiley D.M., Garland S.M., Harnett G., Lum G., Smith D.W., Tabrizi S.N. i inni:** Exploring 'best practice' for nucleic acid detection of Neisseria gonorrhoeae. *Sexual Health* 2008, 5, 17-23.
- Harryman L., Scofield S., Macleod J., Carrington D., Williams O.M., Fernandes A. i inni:** Comparative performance of culture using swabs transported in Amies medium and the Aptima Combo 2 nucleic acid amplification test in detection of Neisseria gonorrhoeae from genital and extragenital sites: a retrospective study. *Sex Transm Infect* 2012, 88, 127-131.
- 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, 39, 1751-1756.
- Van der Pol B., Ferrero D.V., Buck-Barrington L., Hook E.W. 3rd, Lenderman C., Quinn T.C. i inni:** Multi-center evaluation of the BDProbeTec ET system for detection of Chlamydia trachomatis and Neisseria gonorrhoeae in urine specimens, female endocervical and male urethral swabs. *J Clin Microbiol* 2001, 39, 1008-1016.
- Moncada J., Schachter J., Hook E.W. 3rd, Ferrero D., Gaydos C., Quinn T. i inni:** The effect of urine testing in evaluations of the sensitivity of the Gen-Probe APTIMA Combo 2 Assay on endocervical swabs for Chlamydia trachomatis and Neisseria gonorrhoeae. *Sex Trans Dis* 2004, 31, 273-277.
- Chernesky M.A., Martin D.H., Hook E.W., Willis D., Jordan J., Wang S. i inni:** Ability of new APTIMA CT and APTIMA GC Assays to detect Chlamydia trachomatis and Neisseria gonorrhoeae in male urine and urethral swabs. *J Clin Microbiol* 2005, 43, 127-131.
- Schachter J., Chernesky M.A., Willis D.E., Fine P.M., Martin D.H., Fuller D. i inni:** 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 Trans Dis* 2005, 32, 725-728.
- Ison C.:** GC NAATs: is the time right? *Sex Transm Infect* 2006, 82, 515.
- Association of Public Health Laboratories:** Laboratory diagnostic testing for Chlamydia trachomatis and Neisseria

- gonorrhoeae. Expert consultation meeting summary report; January 13-15, 2009; Atlanta, GA. Silver Spring, MD: Association of Public Health Laboratories; 2009. (<http://www.aphl.org/aphlprograms/infectious/std/documents/ctgclabguidelinesmeetingreport.pdf>) (dostęp 30 października 2012).
27. **Smith D.W., Tapsall J.W., Lum G.:** Guidelines for the use and interpretation of nucleic acid detection tests for *Neisseria gonorrhoeae* in Australia: a position paper on behalf of the Public Health Laboratory Network. *Commun Dis Intell* 2005, 29, 358-365.
 28. **Department of Health, Health Protection Agency and BASHH Feb 2010.** Guidance for gonorrhoea testing in England and Wales. (Available from: <http://www.bashh.org/guidelines> (2010 HPA guidance on Gonorrhoea testing in England & Wales) (dostęp 30 października 2012).
 29. **Page-Shafer K., Graves A., Kent C., Bals J.E., Zapitz V.M., Klausner J.D.:** Increased sensitivity of DNA amplification testing for the detection of pharyngeal gonorrhoea in men who have sex with men. *Clin Infect Dis* 2002, 34, 173-176.
 30. **McNally L.P., Templeton D.J., Jin F., Grulich A.E., Donovan B., Whitley D.M. i inni:** Low positive predictive value of a nucleic acid amplification test for nongenital *Neisseria gonorrhoeae* infection in homosexual men. *Clin Infect Dis* 2008, 47, e25-e27.
 31. **Schachter J., Moncada J., Liska S., Shayevich C., Klausner J.D.:** Nucleic acid amplification tests in the diagnosis of chlamydial and gonococcal infections in the oropharynx and rectum in men who have sex with men. *Sex Trans Dis* 2008, 35, 637-642.
 32. **Ota K.V., Tamari I.E., Smieja M., Jamieson F., Jones K.E., Towns L. i inni:** Detection of *Neisseria gonorrhoeae* and *Chlamydia trachomatis* in pharyngeal and rectal specimens using the BD Probetec ET system, the Gen-Probe Aptima Combo 2 assay and culture. *Sex Trans Infect* 2009, 85, 182-186.
 33. **Alexander S.:** The challenges of detecting gonorrhoea and chlamydia in rectal and pharyngeal sites: could we, should we, be doing more? *Sex Trans Infect* 2009, 85, 159-160.
 34. **Bachmann L.H., Johnson R.E., Cheng H., Markowitz L., Papp J.R., Diarella F.J. Jr i inni:** Nucleic acid amplification tests for diagnosis of *Neisseria gonorrhoeae* and *Chlamydia trachomatis* rectal infections. *J Clin Microbiol* 2010, 48, 1827-1832.
 35. **Mimiaga M.J., Helms D.J., Reisner S.L., Grasso C., Bertrand T., Mosure D.J. i inni:** Gonococcal, chlamydia, and syphilis infection positivity among MSM attending a large primary care clinic, Boston, 2003 to 2004. *Sex Transm Dis* 2009, 36, 507-511.
 36. **Palmer H., Mallinson H., Wood R.L., Herring A.J.:** Evaluation of the specificities of five DNA amplification methods for the detection of *Neisseria gonorrhoeae*. *J Clin Microbiol* 2003, 41, 835-837.
 37. **Tabrizi S.N., Unemo M., Limnios A.E., Hogan T.R., Hjelmvoll S.O., Garland S.M. i inni:** Evaluation of six commercial nucleic acid amplification tests for the detection of *Neisseria gonorrhoeae* and other *Neisseria* species. *J Clin Microbiol* 2011, 49, 3610-3615.
 38. **Lavelle S.J., Jones K.E., Mallinson H., Webb A.M.C.:** Finding, confirming, and managing gonorrhoea in a population screened for chlamydia using the Gen-Probe Aptima Combo2 assay. *Sex Trans Infect* 2006, 82, 221-224.
 39. **Jin F., Prestage G.P., Mao L., Kippax S.C., Pell C.M., Donovan B. i inni:** Incidence and risk factors for urethral and anal gonorrhoea and chlamydia in a cohort of HIV-negative homosexual men: the health in men study. *Sex Trans Infect* 2007, 83, 113-119.
 40. **Tapsall J.W., Ndowa F., Lewis D.A., Unemo M.:** Meeting the public health challenge of multidrug- and extensively drug-resistant *Neisseria gonorrhoeae*. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2009, 7, 821-834.
 41. **European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC):** Gonococcal antimicrobial susceptibility surveillance in Europe 2010. Stockholm: ECDC 2012. (<http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/1206-Gonococcal-AMR.pdf>) (dostęp 30 października 2012).
 42. **Chisholm S., Mouton J., Lewis D., Nichols T., Ison C., Livermore D.:** Cephalosporin MIC creep among gonococci: time for a pharmacodynamic rethink? *J Antimicrob Chemother* 2010, 65, 2141-2148.
 43. **Ohnishi M., Golparian D., Shimuta K., Saika T., Hoshina S., Iwasaku K. i inni:** Is *Neisseria gonorrhoeae* initiating a future era of untreatable gonorrhoea? Detailed characterization of the first strain with high-level resistance to ceftriaxone. *Antimicrob Agents Chemother* 2011, 55, 3538-3545.
 44. **Unemo M., Golparian D., Nicholas R., Ohnishi M., Galloway A., Sednaoui P.:** High-level cefixime- and ceftriaxone-resistant *N. gonorrhoeae* in France: novel penA mosaic allele in a successful international clone causes treatment failure. *Antimicrob Agents Chemother* 2012, 56, 1273-1280.
 45. **Unemo M., Golparian D., Syversen G., Vestheim D.F., Mol H.:** Two cases of verified clinical failures using internationally recommended first-line cefixime for gonorrhoea treatment, Norway, 2010. *Euro Surveill* 2010, 15, pii: 19721.
 46. **Ison C.A., Hussey J., Sankar K.N., Evans J., Alexander S.:** Gonorrhoea treatment failures to cefixime and azithromycin in England, 2010. *Euro Surveill* 2011, 16, pii: 19833.
 47. **Unemo M., Golparian D., Stary A., Eigentler A.:** First *Neisseria gonorrhoeae* strain with resistance to cefixime causing gonorrhoea treatment failure in Austria. *Euro Surveill* 2011, 16, pii: 19998.
 48. **Unemo M., Golparian D., Potočník M., Jeverica S.:** Treatment failure of pharyngeal gonorrhoea with internationally recommended first-line ceftriaxone verified in Slovenia, September 2011. *Euro Surveill* 2012, 17, pii: 20200.
 49. **Forsyth S., Penney P., Rooney G.:** Cefixime-resistant *Neisseria gonorrhoeae* in the UK: a time to reflect on practice and recommendations. *Int J STD AIDS* 2011, 22, 296-297.
 50. **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. p. 1-36. (http://whqlibdoc.who.int/publications/2012/9789241503501_eng.pdf) (dostęp 30 października 2012).
 51. **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. p. 1-23. (<http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/1206-ECDC-MDR-gonorrhoea-response-plan.pdf>) (dostęp 30 października 2012).
 52. **Centers for Disease Control and Prevention (CDC):** Cephalosporin-Resistant *Neisseria gonorrhoeae* Public Health Response Plan. 2012. p. 1-43. (<http://www.cdc.gov/std/gonorrhea/default.htm>) (dostęp 30 października 2012).
 53. **Furuya R., Nakayama H., Kanayama A., Saika T., Iyoda T., Tatewaki M. i inni:** In vitro synergistic effects of double combinations of beta-lactams and azithromycin against clinical isolates of *Neisseria gonorrhoeae*. *J Infect Chemotherapy* 2006, 12, 172-176.
 54. **Sathia L., Ellis B., Phillip S., Winston A., Smith A.:** Pharyngeal gonorrhoea – is dual therapy the way forward? *Int J STD AIDS* 2007, 18, 647-648.
 55. **Golden M., Kerani R., Shafiq T., Whittington W., Holmes K.:** Does azithromycin co-treatment enhance the efficacy of

- oral cephalosporins for pharyngeal gonorrhoea? Presented at: 18th International Society for STD Research (ISSTDR) Conference, London, UK, June 2009.
56. **Moran J.S., Levine W.C.:** Drugs of choice in the treatment of uncomplicated gonococcal infection. *Clin Infect Dis* 1995, 20 (Suppl. 1), S47-S65.
 57. **Bignell C., Fitzgerald M.; BASHH Guideline Development Group:** UK national guideline for the management of gonorrhoea in adults, 2011. *Int J STD AIDS* 2011, 22, 541-547.
 58. **Centers for Disease Control and Prevention (CDC):** Sexually Transmitted Diseases Treatment Guidelines, 2010. *MMWR* 2010, 59(No. RR-12), 49-55.
 59. **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, 61, 590-594.
 60. **Newman L.M., Moran J.S., Workowski K.A.:** Update on the management of gonorrhoea in adults in the United States. *Clin Infect Dis* 2007, 44, S84-S101.
 61. **Ison C.A., Mouton J.W., Jones K., Fenton K.A., Livermore D.A.:** Which cephalosporin for gonorrhoea? *Sex Transm Infect* 2004, 80, 386-388.
 62. **Moran J.S.:** Ciprofloxacin for gonorrhoea – 250 mg or 500 mg? *Sex Trans Dis* 1996, 23, 165-167.
 63. **Handsfield H.H., Dalu Z.A., Martin D.H., Douglas J.M. Jr, McCarty J.M., Schlossberg D.:** Multicenter trial of single-dose azithromycin vs ceftriaxone in the treatment of uncomplicated gonorrhoea. *Sex Trans Dis* 1994, 21, 107-111.
 64. **Bignell C., Garley J.:** Azithromycin in the treatment of infection with *Neisseria gonorrhoeae*. *Sex Transm Infect* 2010, 86, 422-426.
 65. **Palmer H.M., Young H., Winter A., Dave J.:** Emergence and spread of azithromycin-resistant *Neisseria gonorrhoeae* in Scotland. *J Antimicrob Chemother* 2008, 62, 490-494.
 66. **Chisholm S.A., Neal T.J., Alawatagama A.B., Birley H.D.L., Howe R.A., Ison C.A.:** Emergence of high-level azithromycin resistance in *Neisseria gonorrhoeae* in England and Wales. *J Antimicrob Chemother* 2009, 64, 353-358.
 67. **Chisholm S.A., Dave J., Ison C.A.:** High-level azithromycin resistance occurs in *Neisseria gonorrhoeae* as a result of a single point mutation in the 23S rRNA genes. *Antimicrob Agents Chemother* 2010, 54, 3812-3816.
 68. **Starnino S., Stefanelli P.; Neisseria gonorrhoeae Italian Study Group:** Azithromycin-resistant *Neisseria gonorrhoeae* strains recently isolated in Italy. *J Antimicrob Chemother* 2009, 63, 1200-1204.
 69. **Young H., Moyes A., McMillan A.:** Azithromycin and erythromycin resistant *Neisseria gonorrhoeae* following treatment with azithromycin. *Int J STD AIDS* 1997, 8, 299-302.
 70. **Tapsall J.W., Schultz T.R., Limnios E.A., Donovan B., Lum G., Mulhall B.P.:** Failure of azithromycin therapy in gonorrhoea and disconnection with laboratory parameters. *Sex Trans Dis* 1998, 25, 505-508.
 71. **Ota K.V., Fisman D.N., Tamari I.E., Smieja M., Ng L.K., Jones K.E. i inni:** 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, 48, 1237-1243.
 72. **Moran J.S.:** Treating uncomplicated *Neisseria gonorrhoeae* infections: is the anatomic site of infection important? *Sex Transm Dis* 1995, 22, 39-47.
 73. **Ross J.D.C., Lewis D.A.:** Cephalosporin resistant *Neisseria gonorrhoeae*: time to consider gentamicin? *Sex Transm Infect* 2012, 88, 6-8.
 74. **Dowell D., Kirkcaldy R.D.:** Effectiveness of gentamicin for gonorrhoea treatment: systematic review and meta-analysis. *Sex Transm Infect* 2012, 88, 589-594.
 75. **Brown L.B., Krysiak R., Kamanga G., Mapanje C., Kanyamula H., Banda B. i inni:** *Neisseria gonorrhoeae* antimicrobial susceptibility in Lilongwe, Malawi, 2007. *Sex Transm Dis* 2010, 37, 169-172.
 76. **Chisholm S.A., Quaye N., Cole M.J., Fredlund H., Hofmann S., Jensen J.S. i inni:** An evaluation of gentamicin susceptibility of *Neisseria gonorrhoeae* isolates in Europe. *J Antimicrob Chemother* 2011, 66, 592-595.
 77. **Ramus R.M., Sheffield J.S., Mayfield J.A., Wendel G.D.:** A randomised trial that compared oral cefixime and intramuscular ceftriaxone for the treatment of gonorrhoea in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2001, 185, 629-632.
 78. **Sandoz Limited.** SPC on Azithromycin 28/09/2010. (<http://www.medicines.org.uk/EMC/medicine/21720/SPC/Azithromycin+500mg+Tablets/#PREGNANCY>) (doświadczenie 30 października 2012).
 79. **Pichichero M.E., Casey J.R.:** Safe use of selected cephalosporins in penicillin-allergic patients: a meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2007, 136, 340-347.
 80. **Yates A.B.:** Management of patients with a history of allergy to beta-lactam antibiotics. *Am J Med* 2008, 121, 572-576.
 81. **Wise C.M., Morris C.R., Wasilaukas B.L., Salzer W.L.:** Gonococcal arthritis in an era of increasing penicillin resistance. Presentations and outcomes in 41 recent cases (1985-1991). *Arch Intern Med* 1994, 154, 2690-2695.
 82. **Thompson S.E.:** Treatment of disseminated gonococcal infections. *Sex Transm Dis* 1979, 6 (Suppl. 1), 181-184.
 83. **Hjelmevoll S.O., Olsen M.E., Sollid J.U., Haaheim H., Melby K.K., Moi H. i inni:** Appropriate time for test-of-cure when diagnosing gonorrhoea with a nucleic acid amplification test. *Acta Derm Venereol* 2012, 92, 316-319.
 84. **Bachmann L.H., Desmond R.A., Stephens J., Hughes A., Hook E.W. 3rd.:** Duration of persistence of gonococcal DNA detected by ligase chain reaction in men and women following recommended therapy for uncomplicated gonorrhoea. *J Clin Microbiol* 2002, 40, 3596-3601.

ZAŁĄCZNIK A

POZIOMY DOWODÓW I STOPNIOWANIE ZALECEN

Poziomy dowodów

- Ia Dowód otrzymany z metaanalizy randomizowanych badań kontrolnych
- Ib Dowód otrzymany z przynajmniej jednego randomizowanego badania kontrolnego
- IIa Dowód otrzymany z przynajmniej jednego prawidłowo zaprojektowanego badania nierandomizowanego
- IIb Dowód otrzymany z przynajmniej jednego innego rodzaju prawidłowo zaprojektowanego badania *quasi*-eksperymentalnego
- III Dowód otrzymany z prawidłowo zaprojektowanych badań opisowych nieeksperymentalnych, takich jak: badania porównawcze, korelacyjne oraz kliniczno-kontrolne

IV Dowód otrzymany z raportów i opinii komitetu ekspertów i/lub klinicznego doświadczenia uznanych autorytetów

Stopniowanie zaleceń

A (poziom dowodu Ia, Ib)

Wymaga przynajmniej jednego randomizowanego badania kontrolnego, opublikowanego, o dobrej jakości i spójności, dotyczącego konkretnych zaleceń.

B (poziom dowodu IIa, IIb, III)

Wymaga prawidłowo przeprowadzonych badań klinicznych, ale bez randomizacji, na temat poruszanej w zaleceniach.

C (poziom dowodu IV)

Wymaga dowodu z opinii komitetu ekspertów i/lub doświadczenia klinicznego uznanych autorytetów. Wskazuje na brak badań wysokiej jakości, które mogłyby służyć jako dowody.

OŚWIADCZENIE KOŃCOWE

Decyzja co do stosowania się do powyższych Zaleceń powinna opierać się na profesjonalnej ocenie sytuacji klinicznej i okoliczności dotyczących danego pacjenta, a także dostępnych środków. Dołożono wszelkich starań, aby w niniejszej publikacji znalazły się prawidłowe dawkowanie i droga podania antybiotyków. Tym niemniej odpowiedzialność za dokładność i poprawność przepisywanego leku spoczywa ostatecznie na lekarzu.

STRATEGIA POSZUKIWAŃ

Poszukiwania w bazie Medline przeprowadzono w maju 2012 roku, wykorzystując PubMed w celu znalezienia artykułów opublikowanych po opracowaniu drugich europejskich Zaleceń na temat postępowania diagnostycznego i terapeutycznego w rzeżączce u dorosłych z 2008 roku (opublikowane w 2009 roku). Ha-

śla do poszukiwań ('*gonorrhoea*' i '*Neisseria gonorrhoeae*') były na tyle szerokie, że umożliwiły znalezienie piśmiennictwa na temat epidemiologii, diagnostyki, oporności na leki przeciwbakteryjne, leczenia, badań klinicznych oraz zapobiegania i kontroli. Uwzględniono tylko publikacje i streszczenia w języku angielskim. Zasoby biblioteki Cochrane'a przeanalizowano pod kątem wszystkich wpisów związanych z rzeżączką. Przeanalizowano także zalecenia dotyczące chorób przenoszonych drogą płciową opracowane przez *US Centers for Disease Control* (www.cdc.gov/std) oraz *the British Association for Sexual Health and HIV* (www.bashh.org).

ZARZĄD WYDAWNICZY

Keith Radcliffe (redaktor naczelny); Karen Babayan, Simon Barton (UEMS), Marco Cusini, Mikhail Gomberg, Michel Janier, Jørgen Skov Jensen, Lali Khotenashvili (WHO), Harald Moi, Martino Neumann (EDF), Raj Patel, Jonathan Ross, Jackie Sherrard, George-Sorin Tiplica (EADV, EDF), Magnus Unemo, Marita van de Laar (ECDC), Willem van der Meijden

LISTA ORGANIZACJI MIĘDZYNARODOWYCH, KTÓRE WSPÓŁPRACOWAŁY PRZY TWORZENIU ZALECEŃ

Powyższe Zalecenia zostały opracowane w imieniu następujących organizacji: Europejskiej Gałęzi Międzynarodowej Unii do Zwalczania Zakażeń Przenoszonych Drogą Płciową (IUSTI Europe); Europejskiej Akademii Dermatologii i Wenerologii (EADV); Europejskiego Forum Dermatologicznego (EDF); Unii Europejskich Specjalistów Medycznych (UEMS). Wkład w powstanie Zaleceń miało Europejskie Centrum Zapobiegania i Kontroli Chorób (ECDC) oraz Europejskie Biuro Światowej Organizacji Zdrowia (WHO-Europe).

Otrzymano: 19 III 2014 r.

Zaakceptowano: 30 IV 2014 r.