

Nationale Referenzzentrale für Gonokokken - Jahresbericht 2018

Inhalt

Ansprechpersonen	3
Zusammenfassung.....	3
Summary.....	4
Einleitung.....	4
Klinik	4
Labordiagnostik	5
Meldepflicht und Verordnungen.....	5
Therapie.....	6
Untersuchungsergebnisse der Nationalen Referenzzentrale 2018	6
Antibiotikaresistenz	10
Diskussion	12
Danksagung	14
Literatur	14
Impressum	17

Ansprechpersonen

Dr. Steliana Huhulescu

Österreichische Agentur für Gesundheit und Ernährungssicherheit (AGES)
Institut für medizinische Mikrobiologie und Hygiene Wien
Währingerstraße 25a
1090 Wien
Tel.: 050 555-37111
E-Mail: humanmed.graz@ages.at

In Kooperation mit

Dr. Angelika Eigentler

MB-LAB Mikrobiologisches Labor
Univ.-Doz. Dr. Johannes Möst
Franz-Fischer-Straße 7b
6020 Innsbruck
Tel. 0512 563380
E-Mail: eigentleran@mb-lab.com

Zusammenfassung

Im Jahr 2018 wurden an der Nationalen Referenzzentrale 311 Gonokokken-Isolate von 286 PatientInnen analysiert. Davon wurden 73 Isolate (von 61 PatientInnen) im Rahmen eines aktiven Screenings auf sexuell übertragbare Infektionen bei SexdienstleisterInnen gewonnen. Von den 311 Isolaten stammten 270 (87%) aus Proben des Urogenitaltrakts, 1,6% der Isolate stammen von Patienten mit einer systemischen Infektion. Alle Isolate waren in vitro empfindlich gegenüber Ceftriaxon. Gegenüber Cefixim zeigten 3,4%, gegenüber Ciprofloxacin 57% der Isolate eine Resistenz. Gegenüber Azithromycin wiesen 14% eine Resistenz auf. Hier wurde gegenüber dem Vorjahr (4% Resistenz im Jahr 2017) eine deutliche Zunahme der Resistenzen beobachtet. Gegenüber Tetracyclin waren 41% und gegenüber Penicillin waren 16% der Isolate resistent. Im März 2018 wurde ein Next Generation Sequencing Workshop mit Schwerpunkt *Neisseria gonorrhoeae* von der AGES in Wien veranstaltet.

Summary

In the year 2018, a total of 311 gonococcal isolates from 286 patients were analyzed in the National Reference Centre. Of these, 73 isolates (from 61 patients) were obtained as part of an active screening for sexually transmitted infections. Of all isolates, 270 (87%) were isolated from samples of the urogenital tract. All isolates were susceptible to ceftriaxone; 3.4% were resistant to cefixime; 57% were resistant to ciprofloxacin, 16% were resistant to penicillin and 41% showed resistance against tetracycline. An increase in resistance to azithromycin, from 4% in 2017 to 14% in 2018, was observed. In March 2018 a next generation sequencing workshop with a main focus on *Neisseria gonorrhoeae* was held in Vienna.

Einleitung

Die Gonorrhoe (Tripper) ist eine weitverbreitete, sexuell übertragbare bakterielle Infektionskrankheit (sexually transmitted infection, STI). Die Erkrankung wird von *Neisseria gonorrhoeae* verursacht. Entdeckt wurden Gonokokken im Jahr 1879 von dem Breslauer Dermatologen Albert Neisser. Diese Bakterien sind gramnegative, unbewegliche, nieren- oder kaffeebohnenförmige, paarweise gelagerte Kokken (Diplokokken). Sie sind relativ anspruchsvoll und benötigen für ihr in vitro-Wachstum Temperaturen von 36-38°C, erhöhte Luftfeuchtigkeit und CO₂-Konzentrationen von 5-10%.

Klinik

Die Gonorrhoe kommt ausschließlich beim Menschen vor und die Übertragung erfolgt durch direkten Schleimhautkontakt, in erster Linie beim Geschlechtsverkehr (genital, oral und rektal) oder durch Kontakt mit infektiösem Sekret bei der Geburt. Die Bakterien befallen hauptsächlich Zylinderepithelien und verursachen nach einer Inkubationszeit von 1-14 Tagen eine eitrige Entzündung von Urethra, Zervix, Rektum oder Konjunktiva [1]. Bei 5-25% der Patienten mit urogenitaler Gonorrhoe ist auch der Rachen mitbeteiligt. In etwa 5% der Gonorrhoe-Fälle wird der Rachen als alleiniger Infektionsort dokumentiert. Die pharyngeale Gonorrhoe verläuft meist asymptomatisch, so dass eine solche Lokalisation ein wichtiges Erregerreservoir darstellen kann [1,2]. Eine Gonokokken-Infektion in der Schwangerschaft kann zu Komplikationen wie Frühgeburt oder septischem Abort führen. Ohne Behandlung besteht für das Neugeborene die Gefahr einer Ophthalmoblenorrhoe, einer purulenten Konjunktivitis, die zur Erblindung führen kann [3]. Nicht alle Gonokokken-Infektionen verlaufen symptomatisch. Bei 50% aller infizierten Frauen und 10% aller infizierten Männer

nimmt die Gonorrhoe einen asymptomatischen Verlauf [1]. Ohne entsprechende Therapie kann es in 1-3% der Fälle zwei bis drei Wochen nach der Primärinfektion zu disseminierten Gonokokken-Infektionen und zu Komplikationen kommen. Eine Disseminierung äußert sich durch Fieber, Vaskulitis, ein nekrotisierendes Exanthem, Arthritis der großen Gelenke, Perihepatitis, Meningitis oder Osteomyelitis [4]. Eine aufsteigende Gonorrhoe beim Mann kann zu eitrigen Entzündungen der Geschlechtsorgane führen wie Prostatitis, Vesikulitis, Funikulitis oder Epididymitis. Bei der Frau besteht das Risiko einer Disseminierung vor allem nach der Menstruation oder nach einer Geburt [4].

Labordiagnostik

Die Labordiagnostik der Gonorrhoe basiert auf dem Erregernachweis mittels Mikroskopie (höchste Sensitivität bei Männern mit urethralem Fluor), Nukleinsäurenachweis (PCR) und Kultur aus Abstrichmaterialien oder anderen klinischen Proben, wie etwa Erststrahlurin, Biopsien und Punktionen. Abstriche können urethral, endozervikal, pharyngeal, rektal oder konjunktival entnommen werden. Die Kultur erreicht aus Zervix- und Urethralabstrichen die höchste Sensitivität und ist weniger geeignet für Urin und Vaginalabstriche [1]. Für den kulturellen Nachweis von Gonokokken ist der Transport in geeignetem Transportmedium (z.B. Amies- oder Stuart-Medium) notwendig. Der Transport ins Labor soll ungekühlt erfolgen und die Transportdauer 48 Stunden (maximal 72 Stunden) nicht übersteigen. Prinzipiell wird bei Verdacht auf Gonorrhoe eine duale Diagnostik (PCR und Kultur) empfohlen. Die molekularbiologische Untersuchung (PCR) weist eine etwas höhere Sensitivität auf und mit dieser Methode werden in der Regel auch Koinfektionen mit *Chlamydia trachomatis* erfasst. Allerdings erlaubt nur der kulturelle Nachweis eine in vitro-Empfindlichkeitstestung der Keime. Die Resistenztestung ist wichtig für die individuelle Therapie und leistet einen wichtigen Beitrag zur laufenden Überwachung der Resistenzentwicklung.

Meldepflicht und Verordnungen

In Österreich besteht für Gonorrhoe, sowie für drei weitere sexuell übertragbare Erkrankungen, eine beschränkte Meldepflicht. Eine Anzeige ist laut Geschlechtskrankheitengesetz zu erstatten „*wenn eine Weiterverbreitung der Krankheit zu befürchten ist oder sich die/der Kranke der ärztlichen Behandlung bzw. Beobachtung entzieht*“ [5].

Mittels Verordnung der Bundesministerin für Gesundheit über gesundheitliche Vorkehrungen für Personen, die sexuelle Dienstleistungen erbringen, ausgegeben am 14.07.2015, wurde die Österreichische Agentur für Gesundheit und Ernährungssicherheit GmbH (AGES) mit der Durchführung der erforderlichen Laboruntersuchungen ab 1.1.2016 beauftragt [6].

Therapie

Bei urogenitaler und rektaler Gonorrhoe des Erwachsenen ist eine duale Therapie mit Ceftriaxon parenteral (1 g i.m. oder i.v.) plus Azithromycin (1,5 g p.o.), jeweils als Einmaldosis, die Therapie der Wahl. Eine kalkulierte Therapie mit oralen Cephalosporinen mit erweitertem Wirkungsspektrum (Cefixim 800 mg p.o.) plus Azithromycin (1,5 g p.o.) sollte nur erfolgen, wenn eine Kontraindikation für eine intramuskuläre Injektion vorliegt und eine intravenöse Gabe von Ceftriaxon nicht möglich ist [7, 8].

Die Therapie einer pharyngealen Infektion ist prinzipiell gleich wie die Therapie der urogenitalen und rektalen Infektion, mit der Einschränkung, dass Cefixim aufgrund seiner geringen Bioverfügbarkeit nicht für die Therapie der pharyngealen Gonorrhoe geeignet ist [8].

Die Partnerbehandlung sollte immer, auch ohne vorherige Labordiagnostik, durchgeführt werden. Eine Therapiekontrolle wird in allen Fällen empfohlen und sollte mittels Kultur frühestens 72 Stunden und mittels PCR frühestens 3 Wochen nach Abschluss der Therapie erfolgen.

Untersuchungsergebnisse der Nationalen Referenzzentrale 2018

Im Jahr 2016 hat das Institut für medizinische Mikrobiologie und Hygiene der AGES Wien (IMED Wien) in Kooperation mit dem Mikrobiologischen Labor Möst in Innsbruck die Aufgaben einer Nationalen Referenzzentrale für *Neisseria gonorrhoeae* übernommen. Die kontinuierliche Überwachung der antimikrobiellen Empfindlichkeit der Erreger ist eine der zentralen Aufgaben dieser Referenzzentrale.

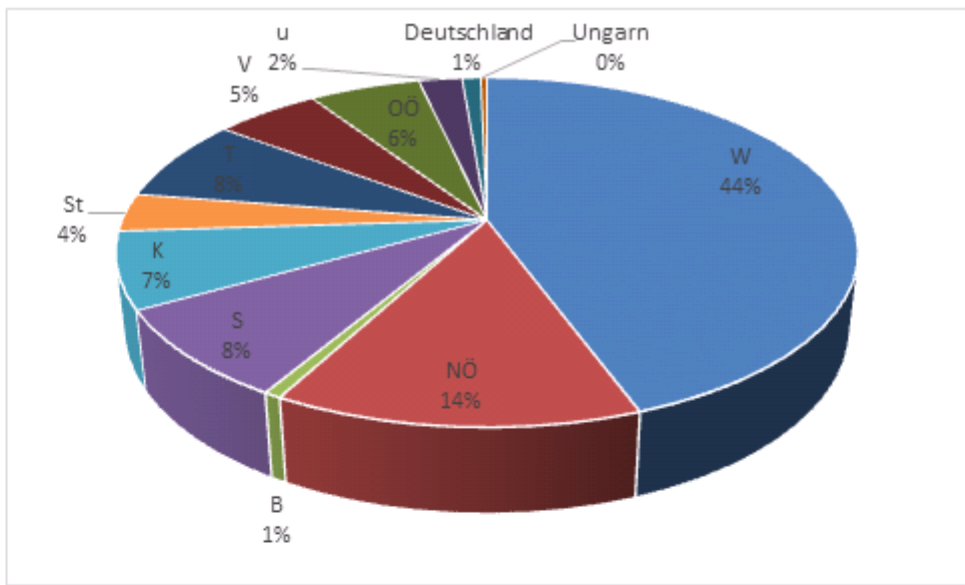
Im Jahr 2018 wurden an der Nationalen Referenzzentrale 311 Proben von 286 PatientInnen analysiert. Davon wurden 93 Proben, davon 92 Isolate (eine Probe war nur in der PCR positiv) von 68 PatientInnen in der AGES-Wien aus klinischen Untersuchungsproben gewonnen; 73 Gonokokken Isolate von 61 PatientInnen wurden im Rahmen eines aktiven STI-Screenings bei SexdienstleisterInnen detektiert. An das Labor Möst waren 218 Proben (217 PatientInnen)

im Rahmen eines flächendeckenden österreichweiten Sentinel-Systems aus neun Bundesländern eingesandt worden: 17 Proben davon wurden nur molekularbiologisch mittels PCR positiv getestet, konnten aber kulturell nicht angezchtet werden.

Bei den 93 Einsendungen an die AGES kamen 73 vom Zentrum für sexuelle Gesundheit - Dermatologische Abteilung KA Rudolfstiftung, Wien. Die restlichen Einsendungen kamen aus folgenden Bundesländern: Wien (n=2), Niederösterreich (n=15), Oberösterreich (n=1) und der Steiermark (n=2). Die Einsendungen an das Labor Möst stammten von PatientInnen aus folgenden Bundesländern: Wien (n=63), Burgenland (n=2), Kärnten (n=22), Steiermark (n=9), Niederösterreich (n=27), Oberösterreich (n=17), Salzburg (n=26), Tirol (n=24), und Vorarlberg (n=17). Bei Einsendungen von 7 PatientInnen war das Bundesland nicht erhebbbar. Bei drei Patienten war der Wohnort in Deutschland, bei einem Patienten in Ungarn. Abbildung 1 zeigt die regionale Verteilung der an die Nationale Referenzzentrale (AGES und Labor Möst) eingesandten Proben.

Die Einsendungen verteilten sich regelmäßig über das Jahr 2017: Im 1. Quartal wurden 105 Proben/Isolate eingesandt; im 2. Quartal 72, im 3. Quartal 67 und im 4. Quartal 67.

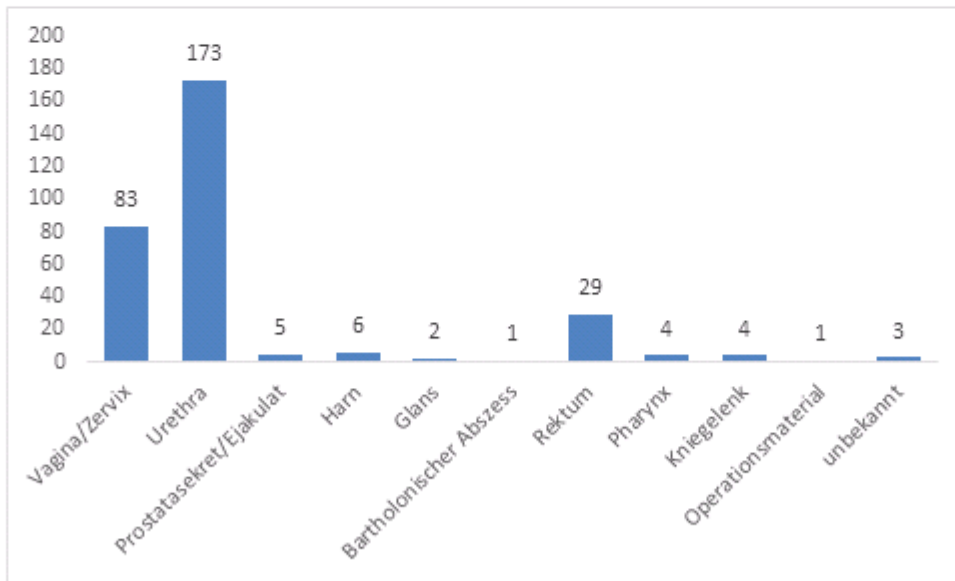
Abbildung 1: An der Nationalen Referenzzentrale im Jahr 2018 kulturell oder molekularbiologisch verifizierte Gonokokken-Infektionen; regionale Verteilung der eingesandten Proben nach Wohnort* der PatientInnen (n=311, inklusive Mehrfacheinsendungen)



*falls für SexdienstleisterInnen kein Wohnort bekannt war, wurden sie entsprechend der Einsender-Lokalisation zugeordnet.

Von den 311 Isolaten wurden 270 (86,8%) aus Abstrichen des Urogenitaltrakts gewonnen: Urethra (n=173), vaginal/genital (n=81), Zervix (n=2), Harn (n=6), Glans (n=2), Prostatasekret/Ejakulat (n=5), Bartholinische Drüse (n=1). Die 38 extragenitalen Lokalisationen des Gonokokken Nachweises stammten aus Rachen (n=4), Rektum (n=29), Kniegelenk (n=4) und einem Operationsmaterial einer Hautnekrose (n=1). Für drei Isolate war die Art des Probenmaterials nicht bekannt (siehe Abbildung 2).

Abbildung 2: Herkunft der 311 Proben nach Untersuchungsmaterial (inklusive Mehrfacheinsendungen)



Eine Aufschlüsselung der Proben nach den Fachrichtungen der behandelnden ÄrztInnen ist in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1: Eingesandte Proben aufgeschlüsselt nach Fachrichtungen der behandelnden Ärzte (inkl. Mehrfacheinsendungen; n=311)

Fachrichtung	Anzahl der Einsendungen
Urologie	93
Zentrum für sexuelle Gesundheit	73
Dermatologie	50
Krankenhaus	26
Allgemeinmedizin/allgemeine Ambulanz	22
Gynäkologie	18
Chirurgie	2
Labor	1
Innere Medizin	1
unbekannt	25

Bei den Mehrfacheinsendungen handelte es sich um Isolate eines männlichen, 27-jährigen Patienten, von dem im Abstand von 3 Monaten je ein Isolat eingesandt wurde, um Isolate einer 38-jährigen Patientin (zwei Einsendungen im Abstand von zwei Monaten), einer 24-jährigen Patientin (zwei Einsendungen im Abstand von sechs Wochen) und um den gleichzeitigen Nachweis von Gonokokken aus verschiedenen Entnahmeregionen bzw. um Einsendungen mehrerer Isolate der gleichen Lokalisation zum gleichen Zeitpunkt (n=14; 13 PatientInnen mit jeweils zwei positiven Entnahmestellen, darunter wurden von einer 3-jährigen Patientin acht Isolate aus dem vaginal und rektal Bereich eingesandt. Von einem Patienten wurden fünf Isolate aus dem Rektum untersucht).

In den nachfolgenden Analysen - bezogen auf die demographischen Patientendaten - wurden PatientInnen mit gleichzeitigen Nachweis von Gonokokken aus verschiedenen Entnahmeregionen und PatientInnen mit Mehrfacheinsendungen innerhalb von 4 Wochen nur einfach gezählt. Einsendungen, die länger als vier Wochen auseinander liegen wurden im Datensatz belassen (n=3). Insgesamt verblieben so 288 Datensätze.

Von 287 PatientInnen waren Angaben zum Alter verfügbar. Das Durchschnittsalter betrug 32 Jahre (3-65 Jahre, Median 29 Jahre). Von männlichen Patienten wurden 192 Isolate/Proben, von weiblichen Patienten 96 Isolate/Proben eingesandt. Von den 96 weiblichen Patienten waren 59 als Sexdienstleister registriert. Im Gegensatz dazu waren von den 192 männlichen Patienten nur drei als Sexdienstleister gemeldet; zu 189 männlichen und 36 weiblichen Patienten waren diesbezüglich keine Angaben bekannt.

Von symptomatischen PatientInnen stammen 205 (71%) Isolate. Bei 177 PatientInnen wurde eine Urethritis diagnostiziert. Bei fünf (1,7%) PatientInnen wurde eine disseminierte Gonokokken-Infektion diagnostiziert. Bei vier PatientInnen (männlich; 44, 49 und 45 Jahre und weiblich; 34 Jahre) äußerte sich diese durch eine Arthritis, bei einem Patienten (männlich, 52 Jahre) wurde *N. gonorrhoeae* aus einer subkutanen Nekrose des 3. Fingers isoliert. Eine Entzündung bzw. Beschwerden im Genitaltrakt (Kolpitis, Zervizitis, Bartholinitis, Fluor vaginalis, Unterbauch Schmerzen oder Pelvic inflammatory disease) hatten 18 Patientinnen. Asymptomatisch waren 48 PatientInnen und für 40 PatientInnen gab es keine Angaben betreffend Symptomatik.

Antibiotikaresistenz

Mittels Epsilon-Test (Liofilchem, Roseto degli Abruzzi, Italien) wurde für 288 Isolate (inklusive Mehrfacheinsendungen) die Empfindlichkeit gegenüber sechs Antibiotika bestimmt: Penicillin, Ceftriaxon, Cefixim, Ciprofloxacin, Tetracyclin und Azithromycin. Bei 6 Isolaten aus Wien (2 Isolate aus Mehrfacheinsendungen unterschiedlicher Lokalisation) und 17 Isolaten vom Labor Möst konnten die Keime für die Antibiotikaempfindlichkeit nicht subkultiviert werden.

Alle als Azithromycin-resistent bzw. intermediär getesteten Isolate wurden mittels E-test (Biomerieux, Marcy-l'Étoile; Frankreich) nachgetestet sofern sie rekultivierbar waren (5 Isolate waren nicht rekultivierbar). Zusätzlich wurde die Penicillinase-Produktion mittels Nitrocefin-Test geprüft. Die Interpretation der in vitro - Empfindlichkeit wurde entsprechend den klinischen Breakpoints des European Committee of Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST; Version 8.0) durchgeführt. Mit 2019 gibt es von EUCAST keine Breakpoints mehr für Azithromycin. Es wird nur mehr auf den ECOFF verwiesen, der bei 1 µg/ml liegt.

Mehrfacheinsendungen innerhalb von 4 Wochen wurden in der Auswertung nicht berücksichtigt. Die Auswertung bezieht sich somit auf 267 Isolate.

Im Jahr 2018 waren alle an der Referenzzentrale für Gonokokken getesteten Isolate in vitro empfindlich gegenüber Ceftriaxon. Gegenüber Cefixim wiesen 3,4% der Isolate, im Vergleich zu 4% in den beiden Vorjahren eine Resistenz auf (MHK-Werte: 0,19 - 0,25 µg/ml; EUCAST-Breakpoint: 0,125µg/ml). Gegenüber Ciprofloxacin zeigten 57% (im Jahr 2016: 65%; 2017: 50%) der Isolate eine Resistenz, wobei 11% davon (n=30) hochgradig resistent waren (MHK-Werte: ≥ 32 µg/ml). Gegenüber Azithromycin wiesen 14% (2017: 4%; 2016: 5%) der Isolate eine Resistenz auf. Es wurde kein Isolat mit einer High-level Resistance (MHK ≥ 256 µg/ml) nachgewiesen. Zusätzliche wiesen 14% der Isolate eine verminderte in vitro Empfindlichkeit gegenüber Azithromycin auf. Der Anstieg der Resistenzen erfolgte vor allem in der zweiten Jahreshälfte (3,5% im 1. und 2. Quartal vs. 27% im 3. und 4. Quartal). Eine Azithromycin Resistenz zeigten 15% aller männlichen Patienten. Im Vergleich dazu wurde bei 12,5% aller Frauen eine Azithromycin Resistenz festgestellt. Gegenüber Tetracyclin waren 41% (2017: 43%) der Isolate resistent und 14% der Isolate intermediär empfindlich. Gegenüber Penicillin waren 16% (2017: 17%; 2016: 30%), der Isolate resistent, weitere 63% zeigten eine intermediäre Empfindlichkeit und nur 21% waren voll sensibel. Bei insgesamt 32 Isolaten (76% der Penicillin-resistenten Isolate) lag der Penicillin-Resistenz die Bildung einer Betalaktamase zugrunde, es handelte sich somit um sog. PPNG (Penicillinase producing *Neisseria gonorrhoeae*).

Die Ergebnisse der in vitro Empfindlichkeitstestung sind in Abbildung 3 zusammengefasst.

Im Vergleich zum Vorjahr wurde für Ceftriaxon, Cefixim, Tetracyclin und Penicillin gleichbleibende Resistenzraten beobachtet. Gegenüber Ciprofloxacin kam es erneut zu einem minimalen Anstieg (57% vs. 50%) der Resistenzen, gegenüber Azithromycin jedoch zu einem deutlichen Anstieg (14% vs. 4%) (siehe Abbildung 4).

Abbildung 3: Ergebnisse der in vitro Empfindlichkeitstestung von 267 Gonokokken-Isolate gegenüber sechs Antibiotika, 2018.

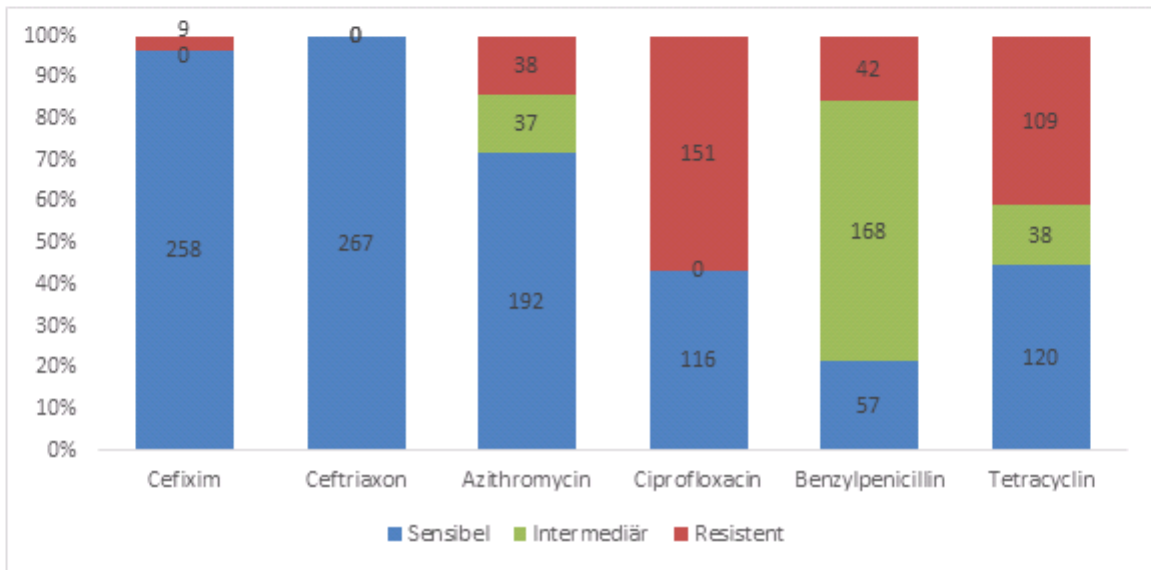
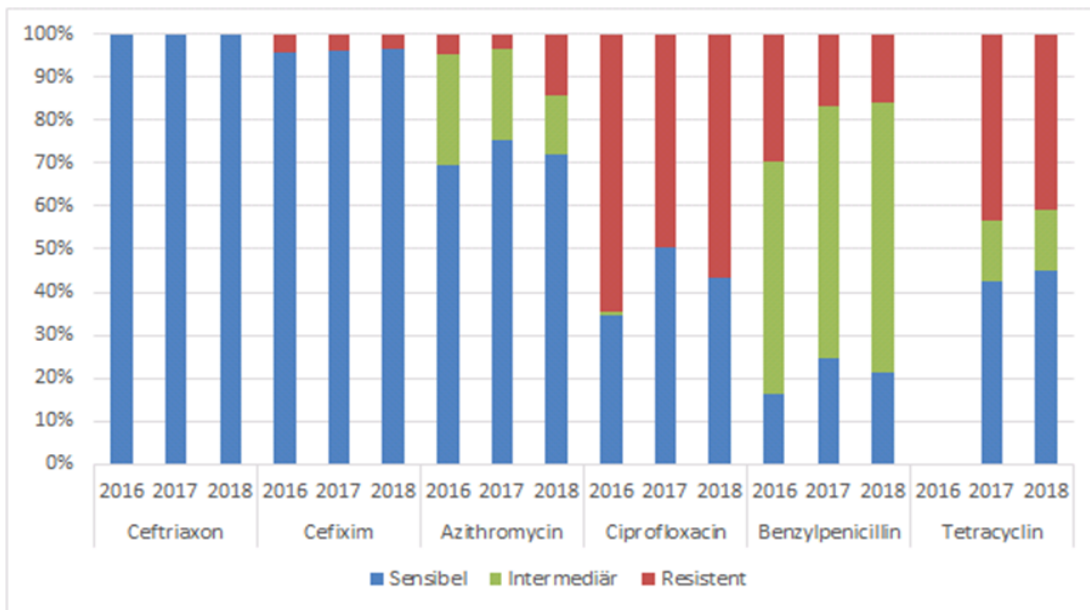


Abbildung 4: Ergebnisse der in vitro Empfindlichkeitstestung aus den Jahren 2016, 2017 und 2018 gegenüber fünf bzw. seit 2017 sechs Antibiotika. Prozentueller Anteil der Ergebnisse der in vitro Resistenztestung von *N. gonorrhoeae* Isolaten des Jahres 2016 (n=190), 2017 (n=274) und 2018 (n=267).



Diskussion

Seit mehreren Jahren wird über eine weltweite, kontinuierliche Zunahme der sexuell übertragbaren Infektionen (STI) berichtet. Nach Schätzungen der WHO ist die Gonorrhoe weltweit - hinter Infektionen mit *Trichomonas vaginalis* und nach *Chlamydia trachomatis* Infektionen - die dritthäufigste STI. Im Jahr 2008 wurden von der WHO global 106 Millionen Fälle registriert, was einem signifikanten Anstieg (um 21%) gegenüber 2005 entspricht [9]. In der Europäischen Union wurden im Jahr 2014 von 27 Mitgliedstaaten 66.413 Fälle gemeldet, um 64% mehr als im Jahr 2010; im Jahr 2016 wurden bereits 75.349 Fälle gemeldet [10]. Die mittlere Inzidenzrate in Europa betrug im Jahr 2016 18,8 Fälle pro 100.000 EinwohnerInnen [10]. Die höchsten Inzidenzraten wurden für England, Irland, Dänemark, Island und Norwegen dokumentiert [10]. In einer Übersichtsarbeit des ECDC (European Centre for Disease Prevention and Control) über sexuell übertragbare Erkrankungen zwischen 1990 und 2010 in Europa wird beschrieben, dass fast die Hälfte aller PatientInnen zwischen 15 und 24 Jahre jung waren und die meisten Patienten männlich waren. Männer, die Sex mit Männern haben (MSM) stellten eine besondere Risikogruppe dar (26% aller Fälle) [11]. In dem letzten jährlichen Bericht aus 2016 beschreibt ECDC sogar, dass 46% aller Fälle der Risikogruppe MSM zuzuordnen sind [10]. Die Daten, die der österreichischen Referenzzentrale zur Verfügung stehen, erlauben derzeit keine Rückschlüsse über die sexuelle Orientierung oder das Risikoverhalten der PatientInnen. Auch Informationen über eventuelle STI (sexuell übertragbare Infektionen) in der Anamnese oder über Ko-Infektionen mit Syphilis, Chlamydien oder HIV waren spärlich.

Angesichts der weiten Verbreitung dieser Erkrankung und der besorgniserregenden Resistenzentwicklung weltweit ist eine permanente und lückenlose Überwachung wichtig. Die relativ rasche Entwicklung von antimikrobiellen Resistenzen bei *Neisseria gonorrhoeae* limitiert die therapeutischen Optionen bei Gonorrhoe. Mit besonderer Besorgnis wurde in den letzten Jahren das Auftreten von Resistenzen gegenüber oralen Cephalosporinen mit erweitertem Wirkungsspektrum und dadurch bedingtes Therapieversagen beobachtet, was mittlerweile zur Empfehlung einer Kombinationstherapie mit parenteralem Cephalosporin (Ceftriaxon) plus Azithromycin geführt hat. Aus den Daten der WHO, des Centers for Disease Control and Prevention (CDC) und der European Surveillance of Sexually Transmitted Infections (ESSTI) geht hervor, dass neben einer globalen Ausbreitung der Chinolon-Resistenz auch regionale Anstiege der minimalen Hemmkonzentrationen (MHK) gegenüber Azithromycin und auch gegenüber Cephalosporinen der 3. Generation, wie Cefixim registriert wurden [12]. Das Auftreten von Resistenzen gegenüber Cephalosporinen mit erweitertem Wirkungsspektrum war ab 2010 auch in Europa, wie zuvor schon in Japan, mit Fällen von Therapieversagen mit Cefixim verknüpft [13,14,15,16]. Im Jahr 2011 wurde erstmalig in Japan, später auch in einigen EU-Ländern, über Fälle von reduzierter Empfindlichkeit

gegenüber Ceftriaxon [17], in Australien im Jahr 2013 sogar über Therapieversagen bei Verwendung von Ceftriaxon berichtet [18]. Im ersten Quartal 2018 wurden erstmals drei Isolate mit Ceftriaxon Resistenz in Kombination mit einer Highlevel-Azithromycin Resistenz in UK und Australien detektiert [19].

Die Resistenz gegenüber Cephalosporinen mit erweitertem Wirkungsspektrum stellt in Österreich noch keine unmittelbare Gefahr des Auftretens von nicht mehr behandelbarer Gonorrhoe dar, wobei jedoch die Resistenzraten von Cefixim über dem europäischen Durchschnitt liegen (3,4% vs. 2,1%) [20]. Das Vorkommen von Ceftriaxon-resistenten Stämmen wurde in Österreich bisher noch nicht dokumentiert.

Im Jahr 2018 wurde eine deutliche Zunahme der Azithromycin Resistenz in Österreich beobachtet. Diese ist von 4% im Jahr 2017 auf 14% im Jahr 2018 angestiegen. Europaweit wurden im Jahr 2016 in sieben Ländern (Griechenland, Ungarn, Island, Irland, Italien, Norwegen, Portugal) Azithromycin Resistenzraten von über 10% detektiert. Im Jahr zuvor war in vier dieser Länder (Ungarn, Island, Italien, Norwegen) die Resistenzrate noch deutlich unter 10% gelegen [20]. Auf die weitere Entwicklung der Resistenzsituation sollte vor allem im Hinblick auf verminderte Empfindlichkeit bzw. Resistenz gegenüber Azithromycin besonderes Aufmerksamkeit gelegt werden. Deshalb kann auf den kulturellen Nachweis des Erregers (als Ergänzung zu molekularbiologischen Methoden) nicht verzichtet werden.

Neben der Identifizierung und phänotypischen Resistenztestung von *Neisseria gonorrhoeae* wird zur Verwandtschaftsanalyse eine Whole Genome Sequencing Analyse angewandt. Es konnte gezeigt werden, dass zwei epidemiologisch zusammenhängende Fälle genauso wie Isolate derselben Entnahmestelle in der Analyse des Genoms nur in wenigen Allelen voneinander abweichen [21].

Im März 2018 wurde ein Next Generation Sequencing Workshop mit Schwerpunkt *Neisseria gonorrhoeae* von der AGES in Kooperation mit der Österreichischen Gesellschaft für Hygiene, Mikrobiologie und Präventivmedizin (ÖGHMP) und der American Society for Microbiology (ASM) organisiert.

Danksagung

Wir bedanken uns bei folgenden Einsendern:

- Division Medizinische Mikrobiologie, Universitäts-Institut für medizinisch-chemische Labordiagnostik, Salzburg;
- Institut für Hygiene, Mikrobiologie und Umweltmedizin, Medizinische Universität Graz;
- Institut für Hygiene und Mikrobiologie Universitätsklinikum St. Pölten;
- Analyse Biolab GmbH Krankenhaus der Elisabethinen, Linz;
- Institut für Pathologie, bakteriologisches Labor LKH Feldkirch;
- Institut für Labordiagnostik und Mikrobiologie, Klinikum Klagenfurt am Wörthersee;
- Sektion für Hygiene und Medizinische Mikrobiologie Medizinische Universität Innsbruck;
- Labor Dr. Breuer, Wien;
- Labor Dr. Mustafa/Dr. Richter, Salzburg;
- Labors.at Mühl-Speiser-Spitzauer und Partner, Wien;
- Dr. Kosak und Partner, Wien
- Zentrum für sexuelle Gesundheit, Dermatologische Abteilung KA Rudolfstiftung, Wien;
- Abteilung für klinische Mikrobiologie, Allgemeines Krankenhaus Wien
- Abteilung für Mikrobiologie, Kepler Universitätsklinikum, Linz
- Pathologisches Institut, Universitätsklinikum Krems
- Pathologisches Institut, Hanusch Krankenhaus der Wiener Gebietskrankenkasse

Literatur

- 1. Kidd S, Workowski KA. 2015. Management of gonorrhea in adolescents and adults in the United States. Clin Infect Dis 61:S785–S801. 10.1093/cid/civ731.
- 2. Weinstock H, Workowski KA. Pharyngeal Gonorrhea: An important reservoir of Infection? Clin Infect Dis (2009) 49 (12): 1798-1800.
- 3. CDC. Sexually Transmitted Disease Surveillance, 2015. Atlanta, GA: Department of Health and Human Services; October 2016. Available from [<https://www.cdc.gov/std/stats15/default.htm>]
- 4. Levens E. Disseminated gonococcal infection. Prim Care Update Ob/Gyns. 2003;10:217-9.
- 5. Bundesministerium für Gesundheit: Anzeigepflichtige Krankheiten in Österreich gemäß Geschlechtskrankheitengesetz, StGBI. Nr. 152/1945 idgF. Stand August 2016. Available from [http://www.bmgf.gv.at/home/Gesundheit/Krankheiten/Anzeige_uebertragbarer_Krankheiten/]
- 6. Bundesministerium für Gesundheit, 2015, Bundesgesetzblatt II Nr 198/2015. Available from [https://www.ris.bka.gv.at/Dokumente/BgblAuth/BGBLA_2015_II_198/BGBLA_2015_II_198.html]

- 7. Health protection agency: GRASP 2011 report: Trends in antimicrobial resistant gonorrhoea. 2012. Available from
[<http://www.hpa.org.uk/Publications/InfectiousDiseases/HIVAndSTIs/GRASPREports/1209GRASP2011/>]
- 8. AWMF-Leitlinie: Gonorrhoe bei Erwachsenen und Adoleszenten. Available from
[https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/059-004l_S25_Gonorrhoe_bei_Erwachsenen_Adoleszenten_2014-abgelaufen_01.pdf]
- 9. World Health Organization (WHO). Global incidence and prevalence of selected curable sexually transmitted infections—2008. Geneva: WHO; 2012. Available from
[<http://www.who.int/reproductivehealth/publications/rtis/stisestimates/en/>]
- 10. European Centre for Disease Prevention and Control. Annual Epidemiological Report 2016 – Gonorrhoea. Available from [<http://ecdc.europa.eu/en/healthtopics/gonorrhoea/Pages/Annual-Epidemiological-Report-2016.aspx>]
- 11. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Sexually transmitted infections in Europe, 1990-2010. Stockholm; 2012. Available from
[<http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/201206-Sexually-Transmitted-Infections-Europe-2010.pdf>]
- 12. Cole MJ, Chisholm SA, Hoffmann S, Stary A, Lowndes CM, Ison CA. European Surveillance of Sexually Transmitted Infections Network. European surveillance of antimicrobial resistance in *Neisseria gonorrhoeae*. *Sex Transm Infect.* 2010; 86(6):427-32.
- 13. Unemo M, Golparian, Syversen G, Vestrheim DF, Moi H. Two cases of verified clinical failures using internationally recommended first-line cefixime for gonorrhoea treatment Norway 2010. *Euro Surveillance* 2010; 15:19721
- 14. Ison CA, Hussey J, Sankar KN, Evans J, Alexander S. Gonorrhoea treatment failures to cefixime and azithromycin in England 2010. *Euro Surveillance* 2011; 16:19833
- 15. Unemo M, Golparian D, Stary A, Eigentler A. First *Neisseria gonorrhoeae* strain with resistance to cefixime causing gonorrhoea treatment failure in Austria, 2011. *Euro Surveillance* 2011; 16:19998
- 16. Unemo M, Golparian D, Nicholas R, Ohnishi M, Gallay A, Sednaoui P. High-level cefixime- and ceftriaxone-resistant *Neisseria gonorrhoeae* in France: Novel penA mosaic allele in a successful international clone causes treatment failure. *Antimicrob Agents Chemother* 2012; 56: 1273-1280
- 17. Unemo M, Golparian D, Hestner A. Ceftriaxone treatment failure of pharyngeal gonorrhoea verified by international recommendations, Sweden, July 2010. *Euro Surveill.* 2011; 16:19792. Available from [<http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=19792>]
- 18. Y Chen M, Stevens K, Tideman R, Zaia A, Tomita T, Fairley CK, Lahra M, Whiley D, Hogg G. Failure of 500 mg of ceftriaxone to eradicate pharyngeal gonorrhoea, Australia. *J Antimicrob Chemother.* 2013 Jun;68(6):1445-7
- 19. European Centre for Disease Prevention and Control. Extensively drug-resistant (XDR) *Neisseria gonorrhoeae* in the United Kingdom and Australia. *Rapid Risk*

Assessment. May 2018. Available from [<https://ecdc.europa.eu/en/publications-data/rapid-risk-assessment-extensively-drug-resistant-xdr-neisseria-gonorrhoeae-united>]

- 20. European Centre for Disease Prevention and Control. Gonococcal antimicrobial susceptibility surveillance in Europe, 2016. Aug 2018. Available from [<https://ecdc.europa.eu/sites/portal/files/documents/EURO-GASP-report-2016.pdf>]
- 21. Hirk S, Lepuschitz S, Cabal Rosel A, Huhuluescu S, Blaschitz M, Stöger A, Stadlbauer S, Hasenberger P, Indra A, Schmid D, Ruppitsch W, Allerberger F. Draft genome sequences of interpatient and inpatient epidemiologically linked *Neisseria gonorrhoeae* isolates. *Genome Announc.* 2018 April 19;6(16)

Impressum

Medieninhaber und Herausgeber:

Bundesministerium für Arbeit, Soziales, Gesundheit und Konsumentenschutz (BMASGK),

Stubenring 1, 1010 Wien

Wien, 2019

Alle Rechte vorbehalten:

Jede kommerzielle Verwertung (auch auszugsweise) ist ohne schriftliche Zustimmung des Medieninhabers unzulässig. Dies gilt insbesondere für jede Art der Vervielfältigung, der Übersetzung, der Mikroverfilmung, der Wiedergabe in Fernsehen und Hörfunk, sowie für die Verbreitung und Einspeicherung in elektronische Medien wie z.B. Internet oder CD-Rom.

Im Falle von Zitierungen im Zuge von wissenschaftlichen Arbeiten sind als Quellenangabe „BMASGK“ sowie der Titel der Publikation und das Erscheinungsjahr anzugeben.

Es wird darauf verwiesen, dass alle Angaben in dieser Publikation trotz sorgfältiger Bearbeitung ohne Gewähr erfolgen und eine Haftung des BMASGK und der Autorin/des Autors ausgeschlossen ist. Rechtausführungen stellen die unverbindliche Meinung der Autorin/des Autors dar und können der Rechtsprechung der unabhängigen Gerichte keinesfalls vorgreifen.

**Bundesministerium für
Arbeit, Soziales, Gesundheit
und Konsumentenschutz**

Stubenring 1, 1010 Wien

+43 1 711 00-0

sozialministerium.at