

Nationale Referenzzentrale für Gonokokken

Jahresbericht 2021

Impressum

Medieninhaber und Herausgeber:

Bundesministerium für Soziales, Gesundheit, Pflege und Konsumentenschutz (BMSGPK)
Stubenring 1, 1010 Wien

Verlags- und Herstellungsort: Wien

Druck: XXX

Wien, 2021

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) ist als Quellenangabe anzugeben: Bundesministerium für Soziales, Gesundheit, Pflege und Konsumentenschutz (BMSGPK) (Hg.); Titel der jeweiligen Publikation, Erscheinungsjahr.

Bestellinfos: Diese und weitere Publikationen sind kostenlos über das Broschürenservice des Sozialministeriums unter www.sozialministerium.at/broschuerenservice sowie unter der Telefonnummer 01 711 00-86 25 25 zu beziehen.

Inhalt

Impressum	2
Inhalt	3
Nationale Referenzzentrale für Gonokokken - Jahresbericht 2021	4
Zusammenfassung.....	4
Summary.....	4
Einleitung.....	5
Klinik	5
Labordiagnostik	6
Meldepflicht und Verordnungen.....	6
Therapie.....	7
Untersuchungsergebnisse der Nationalen Referenzzentrale 2021	7
Antibiotikaresistenz.....	12
Whole Genome Sequencing	15
Diskussion	17
Danksagung	19
Abbildungsverzeichnis	20
Literaturverzeichnis	21
Ansprechpersonen	23

Nationale Referenzzentrale für Gonokokken - Jahresbericht 2021

Zusammenfassung

Im Jahr 2021 wurden an der Nationalen Referenzzentrale 356 Gonokokken-Isolate von 341 PatientInnen analysiert. Der Großteil (80%) der Isolate stammte von Abstrichen aus dem Urogenitaltrakt, 9% aus der Anorektal-Region, 4% aus dem Pharynx und bei 1% aller Einsendungen handelte es sich um Isolate aus extragenitalen Materialien. Bei 6% aller Einsendungen konnte die Entnahmestelle nicht eruiert werden. Die Ergebnisse der Antibiotika-Empfindlichkeitsprüfung von 320 Isolaten konnten für die Berechnung der Resistenzraten herangezogen werden. Alle getesteten Isolate waren in vitro empfindlich gegenüber Ceftriaxon, ein Isolat wurde resistent auf Cefixim getestet. Gegenüber Ciprofloxacin zeigten sich 75% der Isolate eine Zunahme der Resistenz. Eine Azithromycin-Resistenz wiesen 20% der Isolate auf. Damit ist auch die Azithromycin Resistenzrate weiter angestiegen (14% im Jahr 2020, 13% im Jahr 2019). Gegenüber Tetracyclin waren 36% und gegenüber Penicillin 14% der Isolate resistent.

Summary

In 2021, 356 gonococcal isolates from 341 patients were analyzed at the National Reference Centre. The isolates originated from urogenital tract swabs (80%), from the anorectal-region (9%), from the pharyngeal region (4%) and from other regions (1%). All isolates were susceptible to ceftriaxone, one isolate was tested resistant to cefixime, 75% of the isolates were resistant to ciprofloxacin. Resistance to azithromycin was exhibited by 20% of the isolates (14% in 2020, 13% in 2019, 14% in 2018 versus 4% in 2017), consequently a further increase of resistant strain was observed. Resistance rates to penicillin and tetracycline were 14% and 36%, respectively.

Einleitung

Innerhalb der EU stellt die Gonorrhoe die zweithäufigste sexuell übertragbare bakterielle Erkrankung dar, deren Inzidenz in den letzten Jahren deutlich zugenommen hat [1].

Der Erreger ist *Neisseria gonorrhoeae*, ein gramnegativer, unbeweglicher Diplokokkus. Er ist empfindlich gegen Austrocknung und relativ anspruchsvoll, was die Kulturbedingungen betrifft. Für die Anzucht in vitro sind Temperaturen von 36 bis 38°C, erhöhte Luftfeuchtigkeit und CO₂-Konzentrationen von 5-10% erforderlich.

Gonokokken besitzen ein ausgesprochen plastisches Genom und können sich durch die variable Oberflächenbeschaffenheit ihrer äußeren Membran der Immunantwort entziehen [2]. Eine Erkrankung hinterlässt daher keine ausreichende Immunität und auch die Entwicklung eines Impfstoffes ist bis heute nicht gelungen.

Klinik

Die Gonorrhoe kommt ausschließlich beim Menschen vor. Die Übertragung erfolgt durch direkten Schleimhautkontakt beim Sexualverkehr (genital, oral und rektal) oder durch Kontakt mit infektiösem Sekret während der Geburt. Die Bakterien befallen hauptsächlich Zylinderepithelien und verursachen nach einer Inkubationszeit von 1 bis 14 Tagen eine eitrige Entzündung von Urethra, Zervix, Rektum oder Konjunktiven [3]. Beim Mann können eine Prostatitis, Vesikulitis, Funikulitis oder Epididymitis die Folge sein. Ca. 10% der Infektionen bei Männern und 50% der Infektionen bei Frauen verlaufen asymptomatisch. Bei symptomatischen Frauen finden sich vor allem unspezifische Zeichen einer Zervizitis. Eine aufsteigende Infektion führt zur Pelvic Inflammatory Disease [4] und postentzündliche Veränderungen können zu Adhäsionen, Extrauterin gravidität sowie Sterilität führen [5,6].

Bei 5 bis 25% der PatientInnen mit urogenitaler Gonorrhoe ist auch der Rachen mitbeteiligt, in etwa 5% der Gonorrhoe-Fälle wird der Rachen als alleiniger Infektionsort dokumentiert. Pharyngeale Gonorrhoe verläuft meist asymptomatisch und stellt ein wichtiges Erregerreservoir dar [3,7]. Zusätzlich spielt der Pharynx aufgrund der geringeren Antibiotika-Penetranz und der Kolonisation mit kommensalen Neisserien, die einen Transfer von Resistenzgenen ermöglichen, in der Entwicklung von Therapieresistenz eine wichtige Rolle [8].

Ohne entsprechende Therapie entwickeln 1 bis 3% der Infizierten eine disseminierte Gonokokkeninfektion. Symptome einer systemischen Infektion können Fieber, Vaskulitis, nekrotisierende Exantheme, Arthritis, Perihepatitis, Meningitis oder Osteomyelitis sein [9].

Eine Gonokokken-Infektion in der Schwangerschaft kann zur Frühgeburt oder zum septischem Abort führen. Für das Neugeborene besteht die Gefahr einer purulenten Konjunktivitis (Ophthalmoblenorrhoe), die zur Erblindung führen kann [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 Punktaten. 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 [3]. Der Transport ins Labor soll ungekühlt in geeignetem Transportmedium (z.B. Amies- oder Stuart-Medium) erfolgen, wobei die Transportdauer 48 Stunden (maximal 72 Stunden) nicht überschreiten darf. Bei Verdacht auf Gonorrhoe wird eine duale Diagnostik mittels PCR und Kultur empfohlen. Die PCR weist eine etwas höhere Sensitivität auf und bietet die Möglichkeit der gleichzeitigen Testung auf *Chlamydia trachomatis* und *Mycoplasma genitalium*. Eine antimikrobielle Resistenzbestimmung ist im Regelfall nur mittels Kultur möglich. Sie ist entscheidend für die individuelle Therapie und leistet einen wichtigen Beitrag zur laufenden Überwachung der Resistenzentwicklung.

Meldepflicht und Verordnungen

In Österreich ist die Gonorrhoe beschränkt meldepflichtig. Gemäß Geschlechtskrankheitengesetz ist dann Anzeige zu erstatten, wenn eine Weiterverbreitung der Krankheit zu befürchten ist oder sich die/der Kranke der ärztlichen Behandlung bzw. Beobachtung entzieht. 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.

Therapie

In den neuen Richtlinien des CDC wird bei unkomplizierten urogenitalen, rektalen und pharyngealen Gonokokkeninfektionen nunmehr als Therapie der Wahl eine Monotherapie mit Ceftriaxon empfohlen, die bei gleichzeitig fehlendem Ausschluss einer Infektion mit *Chlamydia trachomatis* durch eine 7-tägige Doxycyclintherapie ergänzt wird [10]. In der derzeit gültigen Europäischen Richtlinie für die Diagnose und Therapie der Gonorrhoe des Erwachsenen ist die Therapie der Wahl eine Kombination aus Ceftriaxon (1 g i.m. oder i.v.) und Azithromycin (2 g p.o.) als Einmaldosis. Eine kalkulierte Therapie mit oralen Cephalosporinen mit erweitertem Wirkungsspektrum (Cefixim 400 mg p.o.) plus Azithromycin (2 g p.o.) sollte nur erfolgen, wenn eine Kontraindikation für eine intramuskuläre Injektion vorliegt und eine intravenöse Gabe von Ceftriaxon nicht möglich ist. Aufgrund seiner geringen Bioverfügbarkeit ist Cefixim für die Therapie der pharyngealen Gonorrhoe nicht geeignet [11].

Eine Partnerbehandlung sollte immer, auch ohne Vorliegen eines positiven Laborbefundes, durchgeführt werden. Eine Therapiekontrolle sollte mittels Kultur frühestens 72 Stunden und mittels PCR frühestens 3 Wochen nach Abschluss der Therapie erfolgen.

Untersuchungsergebnisse der Nationalen Referenzzentrale 2021

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.

Im Jahr 2021 wurden insgesamt 356 Proben von 341 PatientInnen analysiert. Einsendungen erfolgten in allen Quartalen, wobei eine deutliche Zunahme der Einsendungen in der zweiten Jahreshälfte zu beobachten war. Von einem Patienten wurden im Laufe des Jahres drei Gonokokken Episoden diagnostiziert. Die Einsendungen liegen mehr als 4 Wochen auseinander und wurden daher nicht als Doppeleinsendungen bewertet. Es verblieben daher 343 Datensätze.

Die regionale Verteilung der an die Nationale Referenzzentrale eingesandten Proben ist Abb. 1 zu entnehmen. War der Wohnort der PatientInnen nicht zu ermitteln, wurde der

Ort des Einsenders herangezogen. Sechs Proben stammten von PatientInnen mit Wohnsitz im Ausland (Deutschland, Italien und Bulgarien). Die anderen Proben verteilten sich auf alle 9 Bundesländer, wobei Wien mit 44% der Proben am häufigsten vertreten war.

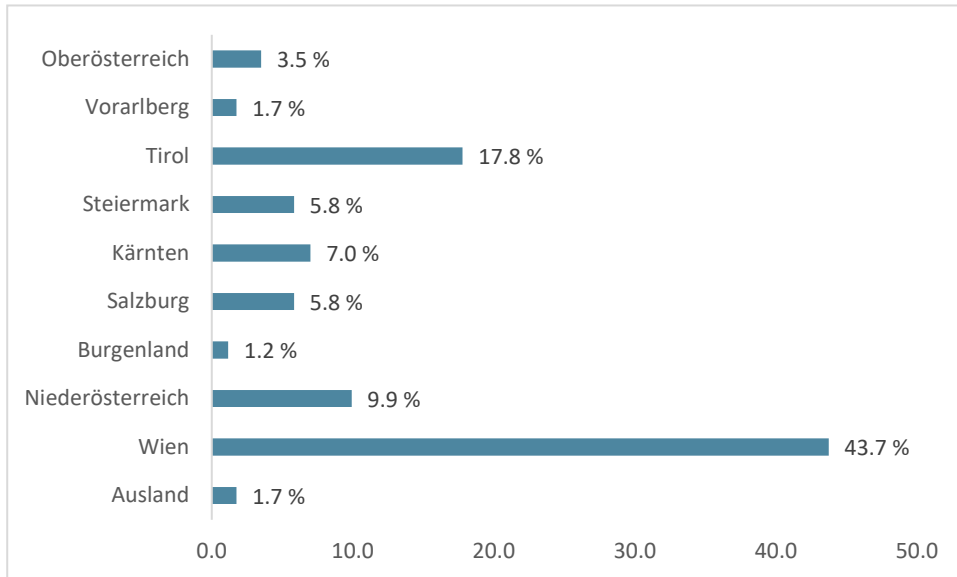


Abbildung 1: An der Nationalen Referenzzentrale im Jahr 2021 kulturell oder molekularbiologisch verifizierte Gonokokken-Infektionen; regionale Verteilung der eingesandten Proben nach Wohnort bzw. Ort des Einsenders der PatientInnen (n=343, ohne Mehrfacheinsendungen innerhalb von 4 Wochen)

Der Großteil (80%) der Isolate wurden aus dem Urogenitaltrakt gewonnen, 9% aus der Anorektal-Region, 4% aus dem Pharynx. Drei Proben stammen aus anderen Lokalisationen: Es handelt sich dabei um je einen Augenabstrich (männlich, Neugeborenes), eine Kniegelenkspunktat (männlich, 64 Jahre) und ein Wundabstrich einer Handphlegmone (männlich, 52 Jahre). Bei 7% der Isolate war die Lokalisation nicht erhebbar. Die graphische Darstellung ist Abbildung 2 zu entnehmen.

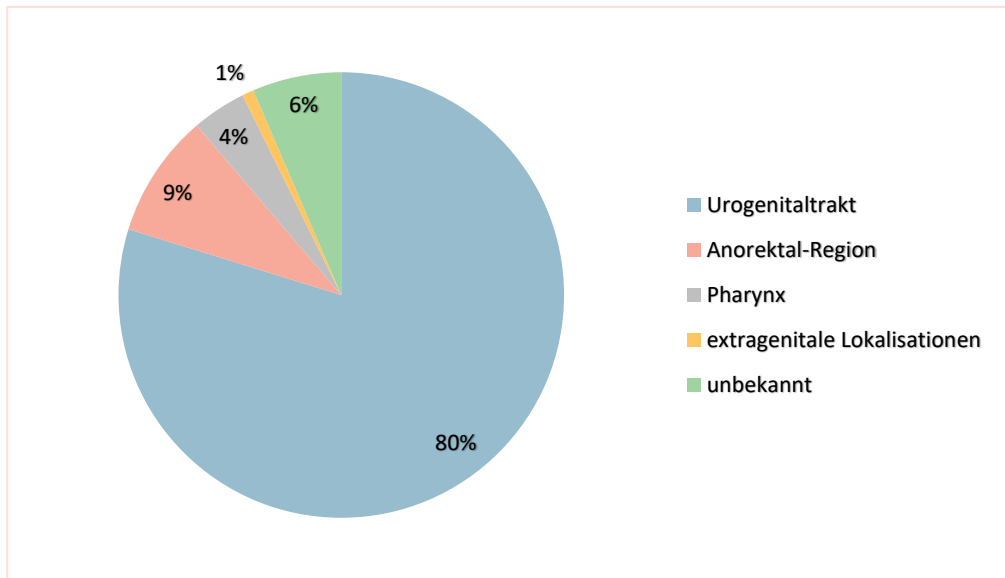


Abbildung 2: Lokalisation der Gonokokken-Infektion aller 356 Proben (inklusive Mehrfacheinsendungen)

Von 343 PatientInnen waren Angaben zum Alter verfügbar. Das Durchschnittsalter betrug 35 Jahre (0-88 Jahre; Median 32 Jahre). In der Altersgruppe der 25-34-jährigen wurden die meisten Gonokokkeninfektionen diagnostiziert. Vor allem bei männlichen Patienten zeigt sich hier ein deutlicher Häufigkeitsgipfel (Abb. 3). Es wurden deutlich mehr Isolate bzw. Proben von männlichen Patienten (n=266) als von weiblichen Patienten (n=76) bzw. trans-gesnder (n=1) eingesandt. 41 Isolate stammten von SexdienstleisterInnen.

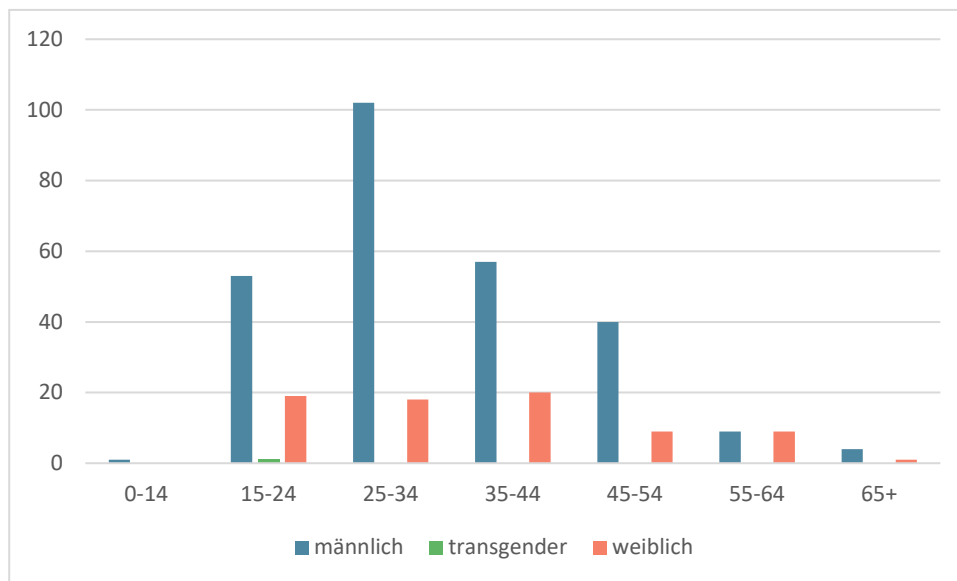


Abbildung 3: Alters- und Geschlechterverteilung der an der Nationalen Referenzzentrale im Jahr 2021 kulturell oder molekularbiologisch verifizierte Gonokokken-Infektionen (ohne Mehrfacheinsendungen, n=343)

Bei 207 PatientInnen wurde eine Urethritis diagnostiziert. Ein Patient (männlich, 41 Jahre) hatte eine Proktitis und eine Patientin (weiblich, 51 Jahre) eine Pharyngitis. Eine Entzündung bzw. Beschwerden im Genitaltrakt (Kolpitis, Zervizitis, Vulvitis, Bartholinitis, Hodenabszess, Fluor vaginalis, Epididymitis) hatten 9 PatientInnen. Drei PatientInnen hatten eine extragenitale Manifestation einer Gonorrhoe; eine Konjunktivitis (männlich, Neugeborenen), eine Phelgmone an der Hand (männlich, 52 Jahre) bzw. ein Knieempyem (männlich, 64 Jahre). Asymptomatisch waren 37 PatientInnen und für 85 PatientInnen gab es keine Angaben betreffend Symptomatik. In Abbildung 4 finden sich die Symptome/Krankheitsbilder aufgeteilt nach Geschlecht.

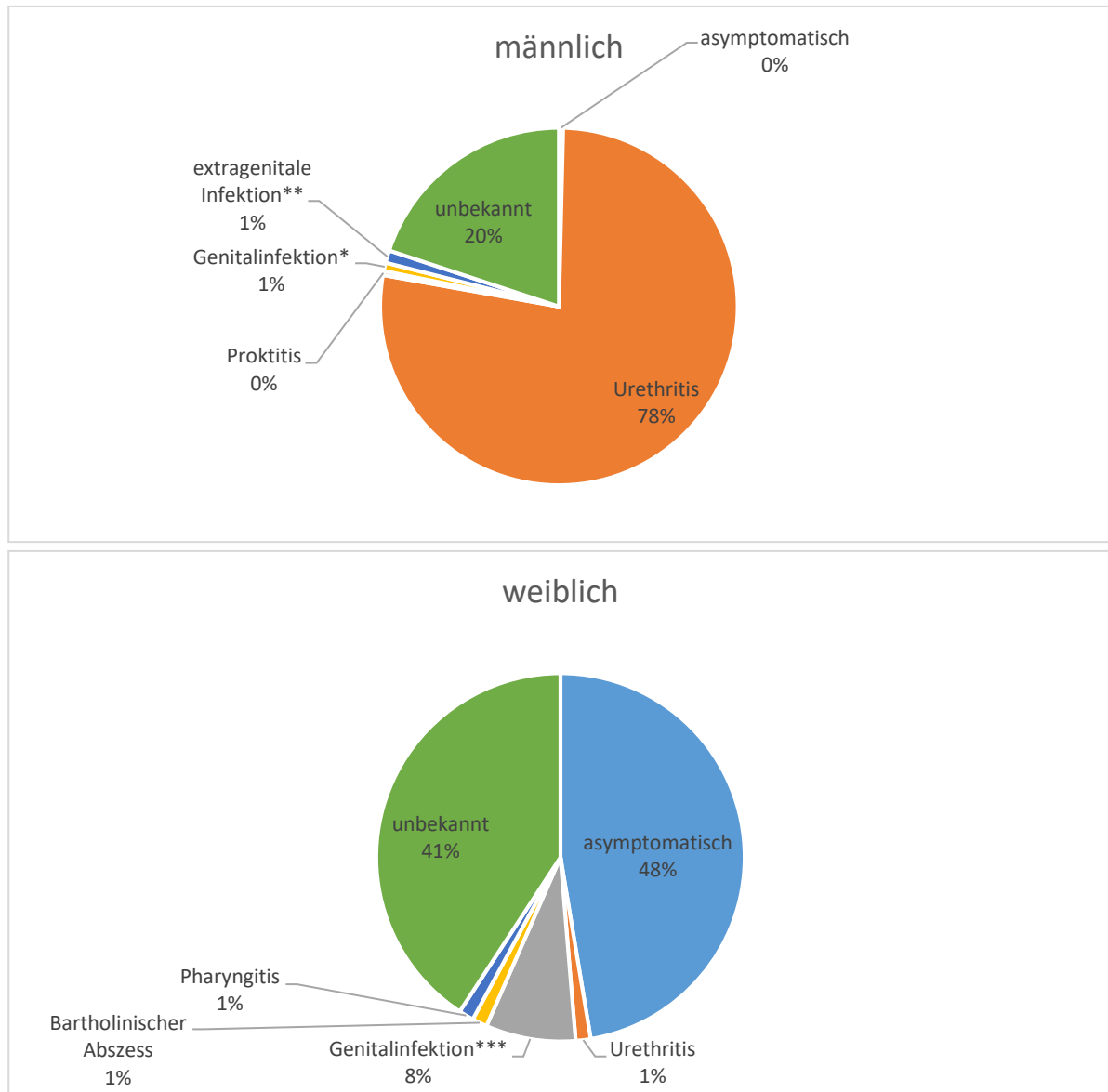


Abbildung 4: Symptomatik der an der Nationalen Referenzzentrale im Jahr 2021 kulturell oder molekularbiologisch verifizierte Gonokokken-Infektionen aufgeteilt nach Geschlecht (n=343). * Epidydimitis, Hodenabszess; ** Konjunktivitis, Handphlegmone, Knieempyem; *** Kolpitis, Zervicitis, Vulvitis

Neben der Funktion als Referenzzentrale für *Neisseria gonorrhoeae* werden am AGES Institut für medizinische Mikrobiologie in Wien auch alle Proben im Rahmen des amtsärztlichen Untersuchungsprogramm für SexdienstleisterInnen auf *Neisseria gonorrhoeae* untersucht. Im Jahr 2021 wurden hierbei von 24 662 Proben 549 mittels PCR positiv auf *N. gonorrhoeae* getestet. Somit liegt der Anteil an positiven PCR Testungen im Jahr 2021 erstmals über 2%.

Antibiotikaresistenz

Mittels E-Test (Biomerieux, Marcy-l'Étoile; Frankreich und Liofilchem, Roseto degli Abruzzi, Italien) wurde für 330 Isolate (inklusive gleichzeitige Mehrfacheinsendungen aus verschiedenen Lokalisationen) die Empfindlichkeit gegenüber Penicillin-G, Ceftriaxon, Cefixim, Ciprofloxacin, Tetracyclin und Azithromycin bestimmt. Zusätzlich wurde die Penicillinase-Produktion mittels Nitrocefin-Test geprüft. Die *in vitro* – Sensibilität bzw. Resistenz wurde entsprechend der klinischen Breakpoints des European Committee of Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST; Version 11.0 vom 1.1.2021) bewertet. Für Azithromycin wurde ab 01.01.2019 auf die Angabe von Breakpoints verzichtet, stattdessen wird auf den epidemiologischen Grenzwert (ECOFF) verwiesen, der bei 1 µg/ml liegt. Eine MHK > 1 µg/ml gilt dabei als Hinweis auf eine erworbene Resistenz. Bis 2019 galt für eine Azithromycin Resistenz ein Grenzwert von 0,5 µg/ml.

Für die Auswertungen wurden zeitgleiche Doppelseinsendungen aus verschiedenen Lokalisationen herausgenommen, somit ergaben sich Resistenzdaten für 320 Isolate (319 für die Testung von Penicillin-G).

Im Jahr 2021 waren alle an der Referenzzentrale für Gonokokken getesteten Isolate *in vitro* empfindlich gegenüber Ceftriaxon. Bei einem Isolat wurde eine Resistenz gegenüber Cefixim festgestellt. Im Jahr 2020 wurde kein Cefixim resistentes Isolat detektiert. In den Jahren zuvor waren mit 1,6% (2019), 3,4% (2018) bzw. 4% (2017 und 2016) jeweils höhere Resistenzraten gegenüber Cefixim beobachtet worden.

Gegenüber Ciprofloxacin zeigten 75% der Isolate eine Resistenz (2020: 58%, 2019: 62%, 2018: 57%, 2017: 50%, 2016: 65%). 7% wiesen einen High-level Resistenz (MHK \geq 32) auf. Es kam somit zu einem deutlichen Anstieg des Anteils an resistenten Isolaten im Vergleich zu den vergangenen Jahren.

Einen Hinweis auf eine erworbene Azithromycin Resistenz (nach den derzeit gültigen Richtlinien: MHK Wert von mehr als 1µg/ml) zeigten 20% der Isolate. Im Jahr 2021 kam es somit abermals zu einer deutlichen Zunahme der erworbenen Azithromycin Resistenz nach einer stabilen Phase zwischen 2019 und 2020 mit einem Anteil von ca. 14% resistenter Isolate. Im Jahre 2017 lag die Resistenzrate nach den damals gültigen Richtlinien noch bei 4% (Der Anteil der der Isolate mit einer Azithromycin MHK > 1µg/ml betrug im Jahr 2017 2,8%). Bei einem der untersuchten Isolate (0,3%) lag eine High-Level Resistenz (MHK \geq 256 µg/ml) vor. Im Jahr 2020 wurden erstmalig zwei Stämme mit einer Azithromycin

High-Level Resistenz in Österreich nachgewiesen. Der Anteil an Azithromycin resistenter Stämme nahm vor allem ab dem 2. Quartal zu, mit einem etwas geringeren Anteil im 3. Quartal und den meisten Azithromycin resistenten Stämmen im 4. Quartal (mit 32% aller Resistenztestungen desselben Zeitraums).

Die Resistenzraten bei Tetracyclin sind im Vergleich zu den vergangenen Jahren leicht gesunken mit einem Anteil von 36% resistenten Isolaten (2020: 47%, 2019: 49%, 2018: 41%, 2017: 43%, 2016 erfolgte keine Resistenztestung gegenüber Tetracyclin). Dafür wurden vermehrt Isolate empfindlich bei erhöhter AB-Exposition (I) (39%) nachgewiesen. Hier setzt sich der Trend in der Zunahme im Vergleich zu den Vorjahren fort (2020: 39%, 2019: 18%, 2018:14%, 2017: 14%).

Lediglich 14% der Isolate zeigten eine volle Sensibilität gegenüber Penicillin (2020: 17%, 2019: 17%, 2018: 21%). 73% zeigten eine Empfindlichkeit bei erhöhter AB-Exposition (2020: 71%, 2019: 72%, 2018 63%) und 9% lagen mit einer MHK von mehr als 1 µg/ml im resistenten Bereich, wobei der Großteil (n=27) dieser Isolate mit dem Nitrocefin-Test positiv auf das Vorliegen einer β-Laktamase getestet wurden. Zwei Isolate waren im Nitrocefin-Test negativ. Zusammen mit weiteren 17 Isolaten mit MHK Werten von 0,5 und 1 µg/ml, bei denen ebenfalls eine β-Laktamase nachgewiesen wurde, ergaben sich 44 PPNG (Penicillinase producing *Neisseria gonorrhoeae*) Isolate und somit eine Penicillin Resistenzrate von 14% (2020:18%, 2019: 11%, 2018: 16%, 2017: 17%; 2016: 30%).

Die Ergebnisse der in vitro Empfindlichkeitstestung sind in Abbildung 5 zusammengefasst. Abbildung 6 stellt die zeitliche Entwicklung der Resistenzsituation in Österreich seit 2016 dar.

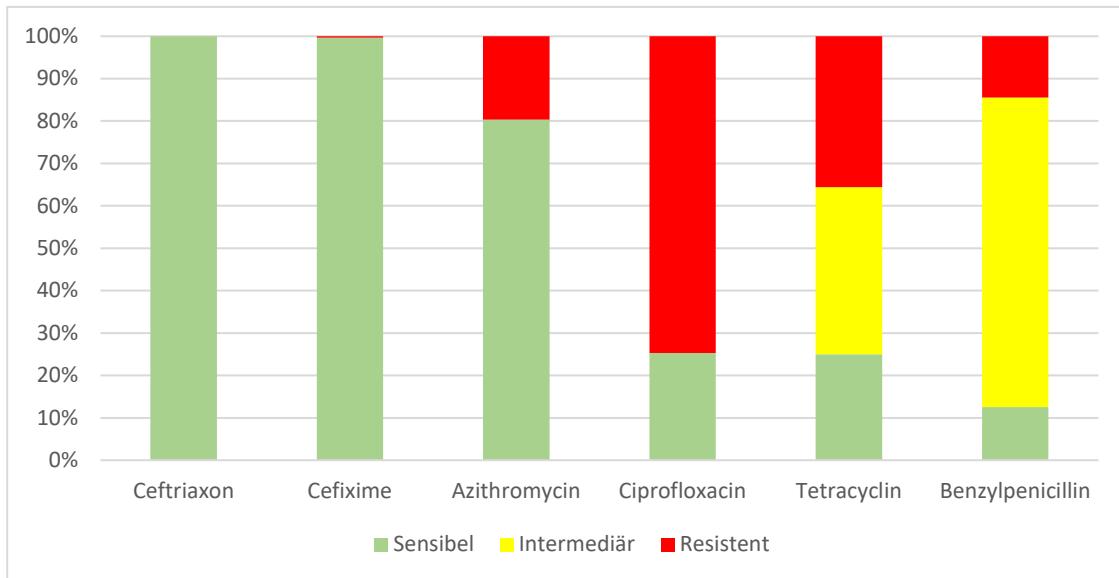


Abbildung 5: Ergebnisse der in vitro Empfindlichkeitstestung von 320 Gonokokken-Isolaten gegenüber Azithromycin, Cefixim, Ceftriaxon, Ciprofloxacin, Tetracyclin und 319 Isolate gegenüber Penicillin.

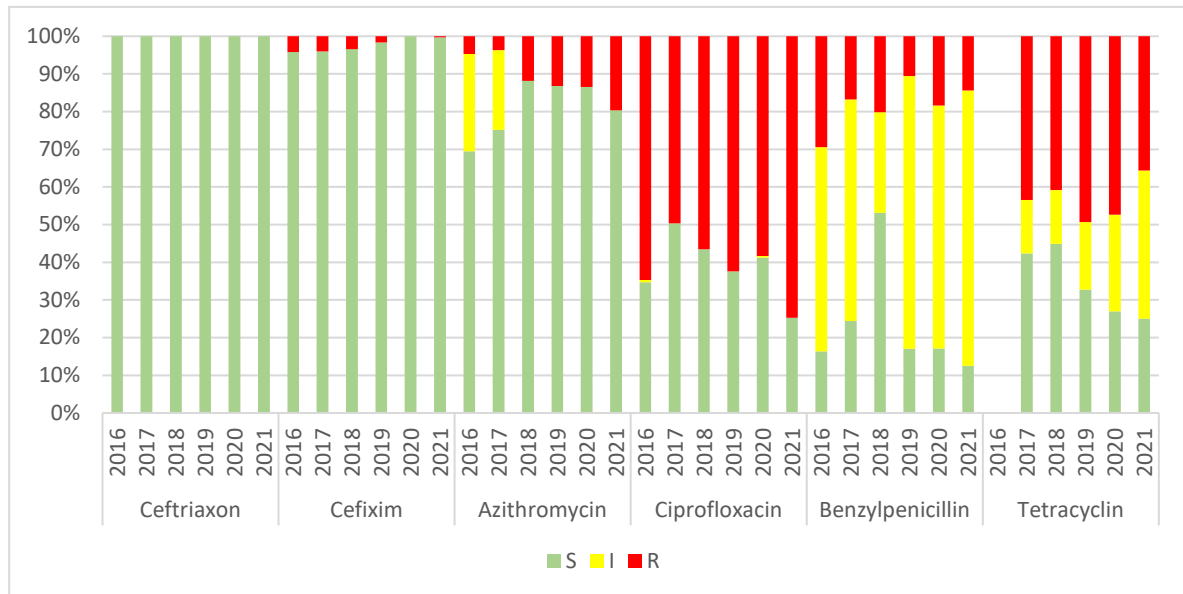


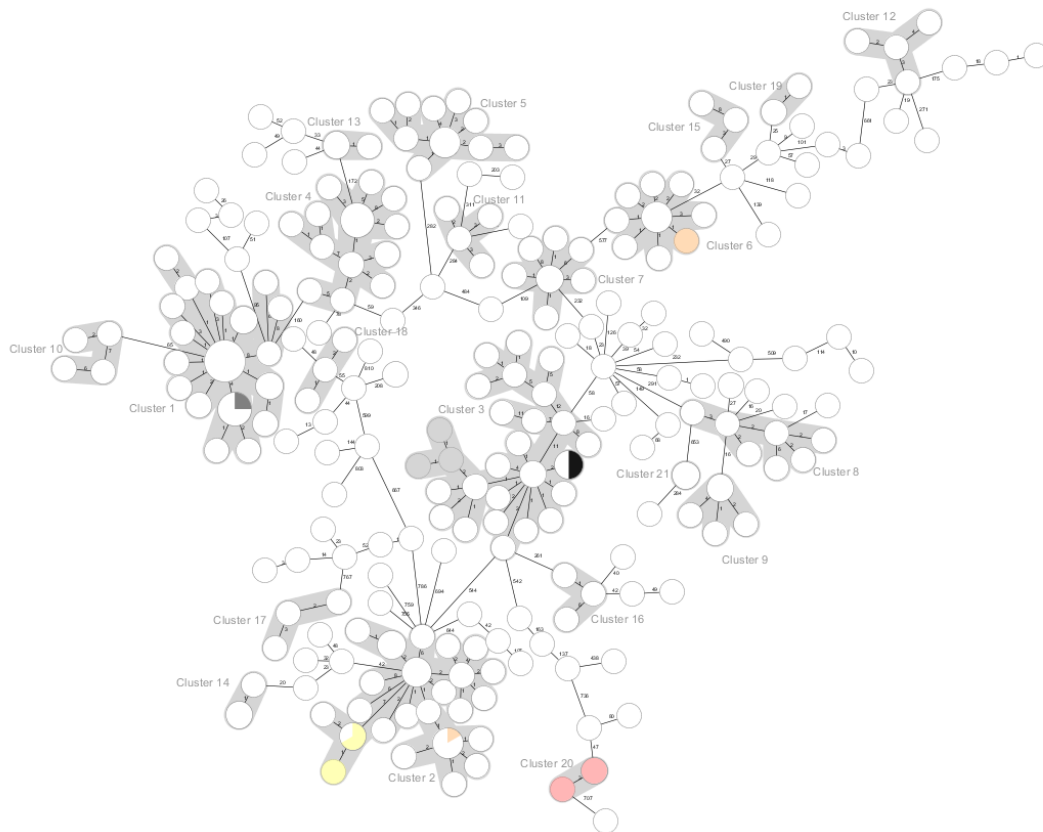
Abbildung 6: Entwicklung der Antibiotikaresistenz gegenüber 5 bzw. 6 Antibiotika im zeitlichen Verlauf. Prozentueller Anteil der Ergebnisse der in vitro Resistenztestung von *N. gonorrhoeae* Isolaten pro Jahr. Die Azithromycin-Resistenz ist nach dem jeweils gültigen Grenzwert (bis 2019 Eucast MHK 0,5 µg/ml, ab 2019 ECOFF 1 µg/ml) interpretiert.

Whole Genome Sequencing

Zusätzlich zur Spezies-Identifizierung und Resistenztestung wurden 323 Isolate einer Ganzgenom-Sequenzierung zur Verwandtschaftsanalyse unterzogen und auswertbare Datensätze gewonnen werden. Der genetische Vergleich mittels Core Genome Multilocus Sequence Typing ergab 21 Cluster, wobei ein Cluster durch zumindest 3 Proben mit maximal 12 Allelen Unterschied definiert ist [18] (Abb. 7). Innerhalb eines Clusters liegende Isolate sind daher genetisch eng miteinander verwandt.

Zwei Isolate aus unterschiedlicher Lokalisation derselben Patientin gehören jeweils zu einem anderen Cluster und unterscheiden sich voneinander in 652 Allelen. Es ist also von einer Koinfektion mit zwei verschiedenen Stämmen auszugehen. 980402 enthält im Gegensatz zu 980404 blaTEM und Tet(M).

Für eine Analyse der genotypischen Resistenz stehen derzeit noch nicht ausreichend Datensätze zur Verfügung, in Zukunft könnte dies jedoch wertvolle Zusatzinformation über die Resistenzentwicklung bieten.



Ridom SeqSphere+ MST for 323 Samples based on 1524 columns, pairwise ignoring missing values
 Distance based on columns from *N. gonorrhoeae* cgMLST 1524 targets MS11 (1524)
 MST Cluster distance threshold: 12
 Comparison Table created: 16.05.2022 16:30 (v8.3.4-rc02_(2022-03))
 Projects: *Neisseria gonorrhoeae* (*Neisseria gonorrhoeae*)
 For citing correctly in publications the tools used for this analysis see menu Help | Citations and Licenses.
 Cluster distance threshold: 12

- Doppelseinsendung 1
- Doppelseinsendung 2
- Doppelseinsendung 3
- Doppelseinsendung 4
- Doppelseinsendung 5
- Doppelseinsendung 6
- no group assigned

Abbildung 7: Genetischer Vergleich aller auswertbaren Isolate (n=311) aus dem Jahr 2021. Gekennzeichnet sind zeitgleiche Mehrfacheinsendungen derselben Patienten aus unterschiedlichen Lokalisationen.

Diskussion

Weltweit ist in den letzten Jahren eine kontinuierliche Zunahme an sexuell übertragbaren Infektionen zu beobachten. Die Gonorrhoe ist nach Chlamydien die zweithäufigste sexuell übertragbare bakterielle Erkrankung. Im Jahr 2018 wurden in Europa erstmals mehr als 100 000 Fälle (100 673 Fällen) innerhalb eines Jahres registriert und damit setzt sich der Trend in der Zunahme an Infektionen fort [1]. Die Gonorrhoe ist eine ernstzunehmende Erkrankung - unbehandelt besteht das Risiko schwerwiegender Folgeerscheinungen wie der Pelvic Inflammatory Disease, Fehlgeburt, ektoper Schwangerschaft oder Unfruchtbarkeit [4]. Darüber hinaus begünstigt eine Infektion mit *N. gonorrhoeae* auch die Übertragung von HIV [12]. Die Einsendungen an die Referenzzentrale sind zwar im Vergleich zum Vorjahr wieder gestiegen, liegen aber noch unter dem Niveau vor der Covid-19 Pandemie, was primär auf fehlende Kulturisolate von SexdienstleisterInnen in der ersten Jahreshälfte zurückzuführen ist. Ein Anstieg der Einsendungen war vor allem in der zweiten Jahreshälfte zu beobachten.

Im jährlichen epidemiologischen Report des European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) aus 2018 waren in der Altersgruppe der 25-34-jährigen proportional die meisten Fälle zu verzeichnen, dicht gefolgt von der Altersgruppe der 15-24-jährigen [1]. Im Vergleich dazu fand sich auch im österreichischen PatientInnen Kollektiv 2021 ein Häufigkeitsgipfel in der Altersgruppe der 25-34-jährigen. Der Peak war besonders unter den männlichen Patienten ausgeprägt. Proben weiblicher Patientinnen verteilen sich gleichermaßen auf die Altersgruppen 15-24, 25-34 und 35-44.

Eine besondere Risikogruppe stellen Männer, die Sex mit Männern haben (MSM) dar. Laut ECDC waren 2018 48% aller Krankheitsfälle dieser Risikogruppe zuzuordnen [1]. In einer Studie über den Zusammenhang zwischen antimikrobieller Resistenz bei *Neisseria gonorrhoeae* und Geschlecht, sexueller Orientierung und Lokalisation der Infektion, war die sexuelle Orientierung die Hauptvariable in Zusammenhang von Antibiotika Resistenz und hier war überraschenderweise bei heterosexuellen Männern das Risiko am höchsten [13]. Die Daten, die der österreichischen Referenzzentrale zur Verfügung stehen, erlauben derzeit keine Rückschlüsse über die sexuelle Orientierung oder das Risikoverhalten der PatientInnen.

Angesichts der Zunahme der Erkrankungsfälle und der besorgniserregenden Resistenzentwicklung weltweit ist eine kontinuierliche Überwachung der Resistenzsituation wichtig.

Nach Empfehlung der WHO sollen Antibiotika für die empirische Therapie nicht mehr eingesetzt werden, wenn die Resistenzrate über 5% liegt [4]. Dies ist in Österreich im Jahr 2021 bei Penicillin, Tetrazyklin, Ciprofloxacin und Azithromycin der Fall. Derzeit wird in den Europäischen Richtlinien zur empirischen Behandlung der Gonorrhoe eine Kombination aus Azithromycin (nunmehr in einer erhöhten Dosis von 2g) und Ceftriaxon empfohlen [11]. Die Begründungen für diese duale Therapie sind eine parallele Wirkung auf intrazelluläre und extrazelluläre Erreger, die Verhinderung einer Ausbreitung von extended spectrum Cephalosporin und Azithromycin resistenten Isolaten, da eine gleichzeitige Resistenz von beiden Antibiotika äußerst selten ist und die Azithromycin-Wirkung auf *Chlamydia trachomatis* und *Mycoplasma genitalium*. In den neuen Richtlinien des CDC wird allerdings bei unkomplizierten urogenitalen, rektalen und pharyngealen Gonokokkeninfektionen nunmehr als Therapie der Wahl eine Monotherapie mit Ceftriaxon empfohlen, die bei gleichzeitig fehlendem Ausschluss einer Infektion mit *Chlamydia trachomatis* durch eine 7-tägige Doxycyclintherapie ergänzt wird [10].

Im Jahr 2018 war erstmals eine deutliche Zunahme der Azithromycin Resistenz in Österreich beobachtet worden. Bis 2020 blieb der Wert auf erhöhtem Niveau stabil. Im Jahr 2021 konnte jedoch erneut ein deutlicher Anstieg der Azithromycin Resistenzen beobachtet werden. Im europäischen Surveillance Report aus 2018 wurde eine deutliche Zunahme der Azithromycin Resistenz verzeichnet [14]. Rezente Studien aus Deutschland und Nord Spanien berichten über eine Zunahme der Azithromycin resistenten Stämme (in Deutschland von 1,3% in 2014 auf 12,2% in 2020) [15,16]. Im Jahr 2020 wurden erstmals zwei Isolate mit einer High-Level Azithromycin Resistenz detektiert. Auch im Jahr 2021 wurde ein Isolat mit einer High-Level Azithromycin Resistenz nachgewiesen.

Die Resistenz gegenüber Cephalosporinen mit erweitertem Wirkspektrum stellt in Österreich kein nennenswertes Problem dar. Im Jahr 2021 wurde ein Isolat mit einer Resistenz gegenüber Cefixim festgestellt. Im Jahr 2019 lag die Resistenzrate von Cefixim mit 1,6% noch geringgradig über dem europäischen Durchschnitt von 2018 mit 1,4% [17]. Gegenüber Ceftriaxon waren alle an der nationalen Referenzzentrale getesteten Isolate sensibel. Das Vorkommen von Ceftriaxon-resistenten Stämmen wurde in Österreich bisher noch nicht dokumentiert.

Weltweit dokumentierte Einzelfälle von kombinierter Resistenz gegenüber Cephalosporinen und Azithromycin sind allerdings besorgniserregend und unterstreichen die Bedeutung der kontinuierlichen Überwachung der Antibiotika-Resistenzsituation [14].

Danksagung

Wir bedanken uns bei den folgenden Einsenderinnen und Einsendern:

Analyse Biolab GmbH Krankenhaus der Elisabethinen, Linz

Division Medizinische Mikrobiologie, Universitäts-Institut für medizinisch-chemische Labordiagnostik, Salzburg

Dr. Kosak und Partner, Wien

Institut für Hygiene, Mikrobiologie und Umweltmedizin, Medizinische Universität Graz

Institut für Labordiagnostik und Mikrobiologie, Klinikum Klagenfurt am Wörthersee

Institut für Pathologie, bakteriologisches Labor LKH Feldkirch

Institut für Hygiene und Mikrobiologie Universitätsklinikum St. Pölten

Labor Dr. Breuer, Wien

Labor Dr. Mustafa/Dr. Richter, Salzburg

Labors.at Mühl-Speiser-Spitzauer und Partner, Wien

Sektion für Hygiene und Medizinische Mikrobiologie Medizinische Universität Innsbruck

Zentrum für sexuelle Gesundheit, Dermatologische Abteilung KA Rudolfstiftung, Wien

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: An der Nationalen Referenzzentrale im Jahr 2021 kulturell oder molekularbiologisch verifizierte Gonokokken-Infektionen; regionale Verteilung der eingesandten Proben nach Wohnort bzw. Ort des Einsenders der PatientInnen (n=343, ohne Mehrfacheinsendungen).....	8
Abbildung 2: Lokalisation der Gonokokken-Infektion aller 356 Proben (inklusive Mehrfacheinsendungen).....	9
Abbildung 3: Alters- und Geschlechterverteilung der an der Nationalen Referenzzentrale im Jahr 2021 kulturell oder molekularbiologisch verifizierte Gonokokken-Infektionen (ohne Mehrfacheinsendungen, n=343)	10
Abbildung 4: Symptomatik der an der Nationalen Referenzzentrale im Jahr 2021 kulturell oder molekularbiologisch verifizierte Gonokokken-Infektionen aufgeteilt nach Geschlecht (n=258).	11
Abbildung 5: Ergebnisse der in vitro Empfindlichkeitstestung von 320 Gonokokken-Isolaten gegenüber Azithromycin, Cefixim, Ceftriaxon, Ciprofloxacin, Tetracyclin und Penicillin.	14
Abbildung 6: Entwicklung der Antibiotikaresistenz gegenüber 5 bzw. 6 Antibiotika im zeitlichen Verlauf. Prozentueller Anteil der Ergebnisse der in vitro Resistenztestung von <i>N. gonorrhoeae</i> Isolaten pro Jahr. Die Azithromycin-Resistenz ist nach dem jeweils gültigen Grenzwert (bis 2019 Eucast MHK 0,5 µg/ml, ab 2019 ECOFF 1 µg/ml) interpretiert.....	15
Abbildung 7: Genetischer Vergleich aller auswertbaren Isolate (n=324) aus dem Jahr 2021. Gekennzeichnet sind zeitgleiche Mehrfacheinsendungen derselben Patienten aus unterschiedlichen Lokalisationen.....	16

Literaturverzeichnis

- 1 ECDC. Gonorrhoea Annual Epidemiological Report for 2018. Stockholm: ECDC; 2020.
2. Tobiason DM, Seifert HS. Genomic content of Neisseria species. J Bacteriol. 2010;192(8):2160-8.
3. Kidd S, Workowski KA. Management of Gonorrhea in Adolescents and Adults in the United States. Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 2015;61 Suppl 8(Suppl 8):S785-801.
4. AWMF. S2k-Leitlinie Diagnostik und Therapie der Gonorrhoe 2019 [Available from: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/059-004l_S2k_Gonorrhoe-Diagnostik-Therapie_2019-03.pdf.]
5. Weström LV. Sexually transmitted diseases and infertility. Sex Transm Dis. 1994;21(2 Suppl):S32-7.
6. Wiesenfeld HC, Hillier SL, Meyn LA, Amortegui AJ, Sweet RL. Subclinical pelvic inflammatory disease and infertility. Obstet Gynecol. 2012;120(1):37-43.
7. Weinstock H, Workowski KA. Pharyngeal gonorrhea: an important reservoir of infection? Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America. 2009;49(12):1798-800.
8. Lilith K Whittles XD, Yonatan H Grad, Peter J White. Testing for gonorrhoea should routinely include the pharynx. The Lancet Infectious Diseases. 2018;18(7):716-7.
9. Levens E. Disseminated gonococcal infection. Primary Care Update for OB/GYNS. 2003;10(5):217-9.
10. St Cyr S, Barbee L, Workowski KA, Bachmann LH, Pham C, Schlanger K, et al. Update to CDC's Treatment Guidelines for Gonococcal Infection, 2020. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2020;69(50):1911-6.

11. Unemo M, Ross J, Serwin AB, Gomberg M, Cusini M, Jensen JS. 2020 European guideline for the diagnosis and treatment of gonorrhoea in adults. *Int J STD AIDS*. 2020;956462420949126.
12. Laga M, Manoka A, Kivuvu M, Malele B, Tuliza M, Nzila N, et al. Non-ulcerative sexually transmitted diseases as risk factors for HIV-1 transmission in women: results from a cohort study. *Aids*. 1993;7(1):95-102.
13. Jacobsson S, Cole MJ, Spiteri G, Day M, Unemo M; Euro-GASP Network. Associations between antimicrobial susceptibility/resistance of *Neisseria gonorrhoeae* isolates in European Union/European Economic Area and patients' gender, sexual orientation and anatomical site of infection, 2009-2016. *BMC Infect Dis*. 2021 Mar 18;21(1):273. doi: 10.1186/s12879-021-05931-0. PMID: 33736608; PMCID: PMC7976712.
14. ECDC. Gonococcal antimicrobial susceptibility surveillance in Europe – Results summary 2018. Stockholm: ECDC; 2020.
15. Selb R, Buder S, Dudareva S, Tamminga T, Bremer V, Banhart S, Heuer D, Jansen K. Markedly decreasing azithromycin susceptibility of *Neisseria gonorrhoeae*, Germany, 2014 to 2021. *Euro Surveill*. 2021 Aug;26(31):2100616. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2021.26.31.2100616. Erratum in: *Euro Surveill*. 2021 Sep;26(35): PMID: 34355690; PMCID: PMC8343548.
16. Carballo R, Pova MC, Abad R, Navarro C, Martin E, Alvarez M, Salgado A, Potel C. Large Increase in Azithromycin-Resistant *Neisseria gonorrhoeae* in Northern Spain. *Microb Drug Resist*. 2022 Jan;28(1):81-86. doi: 10.1089/mdr.2020.0594. Epub 2021 Aug 16. PMID: 34402689.
17. ECDC. Surveillance Atlas of Infectious Diseases 2018 [Available from: <http://atlas.ecdc.europa.eu/public/index.aspx>]
18. Junemann S, Sedlazeck FJ, Prior K, Albersmeier A, John U, Kalinowski J, et al. Updating benchtop sequencing performance comparison. *Nat Biotechnol*. 2013;31(4):294-6.


Ansprechpersonen

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.wien@ages.at

Ansprechperson
Dr. Sonja Pleininger MSc

in Kooperation mit

MB-LAB Mikrobiologisches Labor
Franz-Fischer-Straße 7b
6020 Innsbruck
Tel. 0512 563380
E-Mail: ar@mb-lab.com



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

Stubenring 1, 1010 Wien

+43 1 711 00-0

[sozialministerium.at](https://www.sozialministerium.at)