

Nationale Referenzzentrale für Gonokokken

Jahresbericht 2022

Wien, 2023

Impressum

Medieninhaber:in und Herausgeber:in:

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

Verlagsort: Wien

Redaktion: Österreichische Agentur für Gesundheit und Ernährungssicherheit GmbH
(AGES)

Wien, 2023. Stand: 18. Dezember 2023

Copyright und Haftung:

Ein auszugsweiser Abdruck ist nur mit Quellenangabe gestattet, alle sonstigen Rechte sind ohne schriftliche Zustimmung des Medieninhabers unzulässig. Dies gilt insbesondere für jede Art der Vervielfältigung, der Übersetzung, der Speicherung auf Datenträgern zu kommerziellen Zwecken, 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.

Es wird darauf verwiesen, dass alle Angaben in dieser Publikation trotz sorgfältiger Bearbeitung ohne Gewähr erfolgen und eine Haftung des Bundesministeriums für Soziales, Gesundheit, Pflege und Konsumentenschutz (BMSGPK) 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 vorgehen

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

Zusammenfassung.....	5
Summary.....	5
Einleitung.....	6
Ergebnisse.....	9
Diskussion.....	19
Danksagung	21
Tabellenverzeichnis.....	23
Abbildungsverzeichnis.....	24
Literaturverzeichnis	25

Nationale Referenzzentrale für Gonokokken - Jahresbericht 2022

Zusammenfassung

Im Jahr 2022 wurden an der Nationalen Referenzzentrale für Gonokokken 388 Proben von 381 Patient:innen positiv auf Gonokokken getestet. Die Einsendungen dieser Proben erfolgten in allen vier Quartalen und stammten aus allen neun Bundesländern, mit Ausnahme des Burgenlandes.

Der Großteil (78,6 %) der Stämme wurde aus Abstrichen aus dem Urogenitaltrakt isoliert, 7,7 % stammten aus der Rektal-Region, 4,1 % aus dem Rachen und bei 7,0 % aller Einsendung handelte es sich um Isolate aus extragenitalen Materialien.

Die Ergebnisse der Antibiotika-Empfindlichkeitsprüfung von 379 Isolaten konnten für die Berechnung der Resistenzraten herangezogen werden. Erstmals wurde in Österreich 2022 ein Ceftriaxon-resistentes Isolat identifiziert, welches zudem eine Resistenz gegenüber Cefixim, Azithromycin, Tetrazyklin und Ciprofloxacin aufzeigte (Extensively drug-resistant, XDR). Bei insgesamt drei Isolaten (0,8 %) wurde eine Resistenz gegenüber Cefixim festgestellt. Zu deinem deutlichen Anstieg an resistenten Isolaten im Vergleich zu den vergangenen Jahren kam es bei Ciprofloxacin (77,0 %) und Azithromycin (28,0 %; erworbene Resistenz gemäß ECOFF). Während die Resistenzrate von Tetrazyklin 2022 vergleichbar zu den Vorjahren war, setzte sich der Trend der sinkenden Penicillin-Empfindlichkeit bei Standarddosierung im Jahr 2022 weiter fort.

Summary

In 2022, 388 samples from 381 patients tested positive for gonococci at the National Reference Center for Gonococci. These samples were submitted in all four quarters and came from all nine federal states, with the exception of Burgenland.

The majority (78.6%) of strains were isolated from swabs from the urogenital tract, 7.7% were from the rectal region, 4.1% were from the throat, and 7.90% of all submissions were isolates from extragenital materials.

The results of the antibiotic susceptibility test of 379 isolates could be used to calculate the resistance rates. A ceftriaxone-resistant isolate was identified for the first time in Austria in 2022, which also showed resistance to cefixime, azithromycin, tetracycline and ciprofloxacin (extensively drug-resistant, XDR). A total of three isolates (0.8%) were found to be resistant to cefixime. The significant increase in resistant isolates compared to previous years occurred with ciprofloxacin (77.0%) and azithromycin (28.0%; acquired resistance according to ECOFF). While the tetracycline resistance rate in 2022 was comparable to previous years, the trend of decreasing penicillin sensitivity at standard doses continued in 2022.

Einleitung

Hintergrund

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

Der Erreger der Gonorrhoe ist *Neisseria (N.) gonorrhoeae* (Gonokokken), ein gramnegativer, unbeweglicher Diplokokkus. Er ist empfindlich gegenüber 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 bis 10 % erforderlich.

Gonokokken besitzen ein ausgesprochen plastisches Genom und können sich durch die variable Oberflächenbeschaffenheit ihrer äußeren Membran der Immunantwort entziehen (2). Eine durchgemachte 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 einem 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 (entzündliche Erkrankung des Beckens; PID) (4). Postentzündliche Veränderungen können zu Adhäsionen, Extrauterin gravidität sowie zur Sterilität führen (5, 6).

Bei 5 bis 25 % der Patient:innen 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 und stellt ein wichtiges Erregerreservoir dar (3, 7). Zusätzlich spielt der Rachen aufgrund der geringeren Antibiotika-Penetranz und der Kolonisation mit kommensalen Neisserien, die einen Transfer von Resistenzgenen ermöglichen, in der Entwicklung von Therapieresistenzen eine wichtige Rolle (8).

Ohne entsprechende Therapie entwickeln 1 bis 3 % der Infizierten eine disseminierte Gonorrhoe. 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 kultureller Anzucht aus Abstrichmaterialien oder anderen klinischen Proben, wie etwa Erststrahlurin, Biopsien oder 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 einem geeigneten Transportmedium (z. B. Amies-Medium mit Kohlezusatz) 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 jedoch 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

Für Gonorrhoe besteht eine beschränkte Meldepflicht. Gemäß Geschlechtskrankheitengesetz ist dann Anzeige zu erstatten, wenn eine Weiterverbreitung der Krankheit zu befürchten ist oder sich die/der Erkrankte 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 01.01.2016 beauftragt.

Therapie

Nach den derzeit gültigen Europäischen Richtlinien für die Diagnose und Therapie der Gonorrhoe des Erwachsenen ist die Therapie der Wahl eine Kombination aus Ceftriaxon (1 mg 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 (10).

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

Ergebnisse

Im Jahr 2016 hat das Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene der AGES Wien in Kooperation mit dem Mikrobiologischen Labor PD Dr. Dorothea Orth-Höllner (MB-LAB; ehemals Mikrobiologisches Labor Möst) in Innsbruck die Aufgaben einer Nationalen Referenzzentrale für Gonokokken übernommen.

Im Jahr 2022 erfolgte bei insgesamt 388 Proben bzw. Isolaten (im Weiteren zusammenfassend als „Proben“ bezeichnet) von 381 Patient:innen, welche an die Nationale Referenzzentrale gesendet wurden, ein positiver Nachweis von *N. gonorrhoeae*. Von sieben Patient:innen erfolgte ein positiver Nachweis in Mehrfacheinsendungen (mehrfache Einsendungen einer Patientin bzw. eines Patienten in vier Wochen).

In allen vier Quartalen wurden positive Proben eingesendet. Im dritten Quartal erfolgten mit 34,3 % der Proben (n = 133) die meisten Einsendungen mit positivem Nachweis von *N. gonorrhoeae*. Im vierten Quartal wurden 102 (26,3 %), im ersten Quartal 80 (20,6 %) und im zweiten Quartal 73 positive Proben (18,8 %) eingesendet (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1: Anzahl der an die Nationale Referenzzentrale eingesendeten Proben mit positivem Nachweis von *N. gonorrhoeae* nach Quartal (n = 388, mit Mehrfacheinsendungen), Österreich 2022

Quartal	Anzahl
1. Quartal	80
2. Quartal	73
3. Quartal	133
4. Quartal	102
Gesamt	388

Die regionale Verteilung – nach Wohnort der Patient:innen – der an die Nationale Referenzzentrale eingesandten Proben mit positivem Nachweis von *N. gonorrhoeae* ist Abbildung 1 zu entnehmen. War der Wohnort der Patient:innen nicht zu ermitteln, wurde – sofern bekannt – der Ort des Einsenders herangezogen. Vier Proben stammten von Patient:innen mit Wohnsitz im benachbarten Ausland (Deutschland und Schweiz). Wien war mit 45,1 % der Proben am häufigsten vertreten. Aus dem Burgenland wurde keine Probe eingesendet.

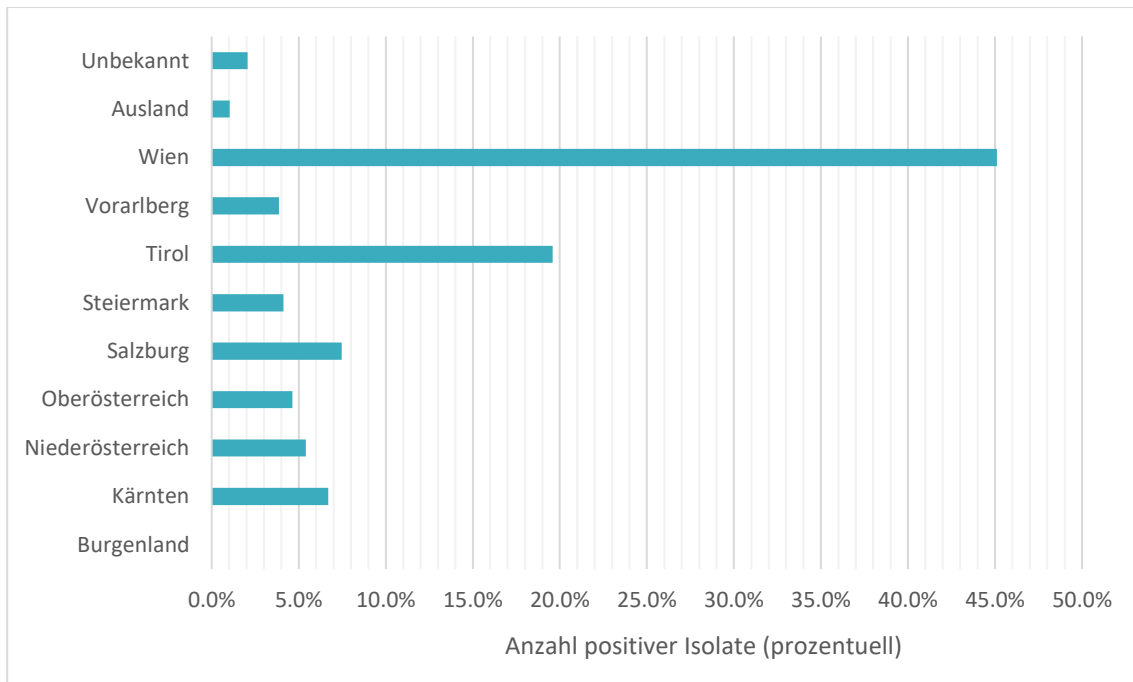


Abbildung 1: Regionale Verteilung aller an die Nationale Referenzzentrale eingesandten Proben mit positivem Nachweis von *N. gonorrhoeae* nach Wohnort der Patient:innen bzw. Ort des Einsenders (n = 388, mit Mehrfacheinsendungen), Österreich 2022

Mit 78,6 % (n = 305) entstammt der Großteil der Isolate aus der Urogenital-Region (urethral 58,2 %, vaginal 17,5 %, zervikal 2,8 %) gefolgt von Rektalabstrichen (7,7 %, n = 30) und Rachenabstrichen (4,1 %, n = 16). Insgesamt 27 Proben (7,0 %) stammen aus anderen Lokalisationen. Bei zehn Isolaten (2,6 %) ist der Entnahmeort unbekannt (siehe Abbildung 2).

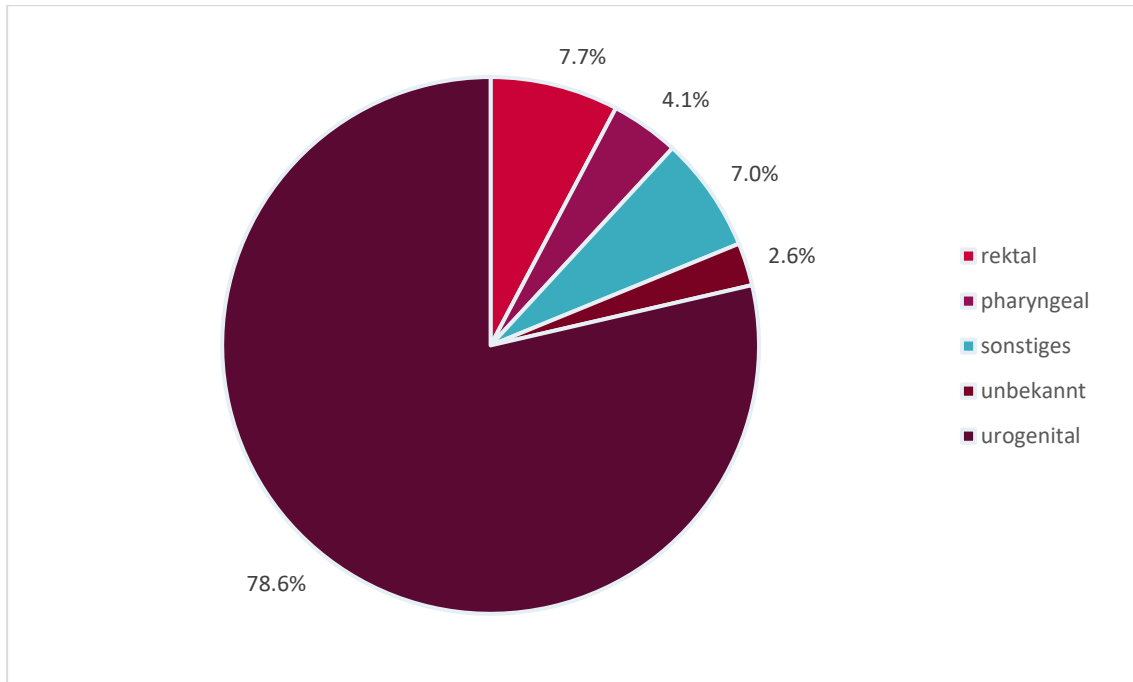


Abbildung 2: Entnahmeorte der an die Nationale Referenzzentrale eingesandten Proben mit positivem Nachweis von *N. gonorrhoeae* (n = 388, mit Mehrfacheinsendungen), Österreich 2022

Von allen 381 Patient:innen waren Angaben zu Alter und Geschlecht verfügbar. Ein positiver Nachweis von *N. gonorrhoeae* erfolgte in Proben von 276 (72,4 %) männlichen, 104 (27,3 %) weiblichen und einer (0,3 %) diversen Person.

Das Durchschnittsalter betrug 35 Jahre (Median 32 Jahre). In der Altersgruppe der 25- bis 34-Jährigen wurden insgesamt die meisten Gonokokken-Infektionen diagnostiziert. Vor allem bei den Männern zeigt sich hier ein deutlicher Häufigkeitsgipfel, während bei den Frauen die meisten Gonokokken-Infektionen unter den 15- bis 24-Jährigen verifiziert wurden. Die diverse Person stammt ebenfalls aus der Gruppe der 25- bis 34-Jährigen (siehe Abbildung 3).

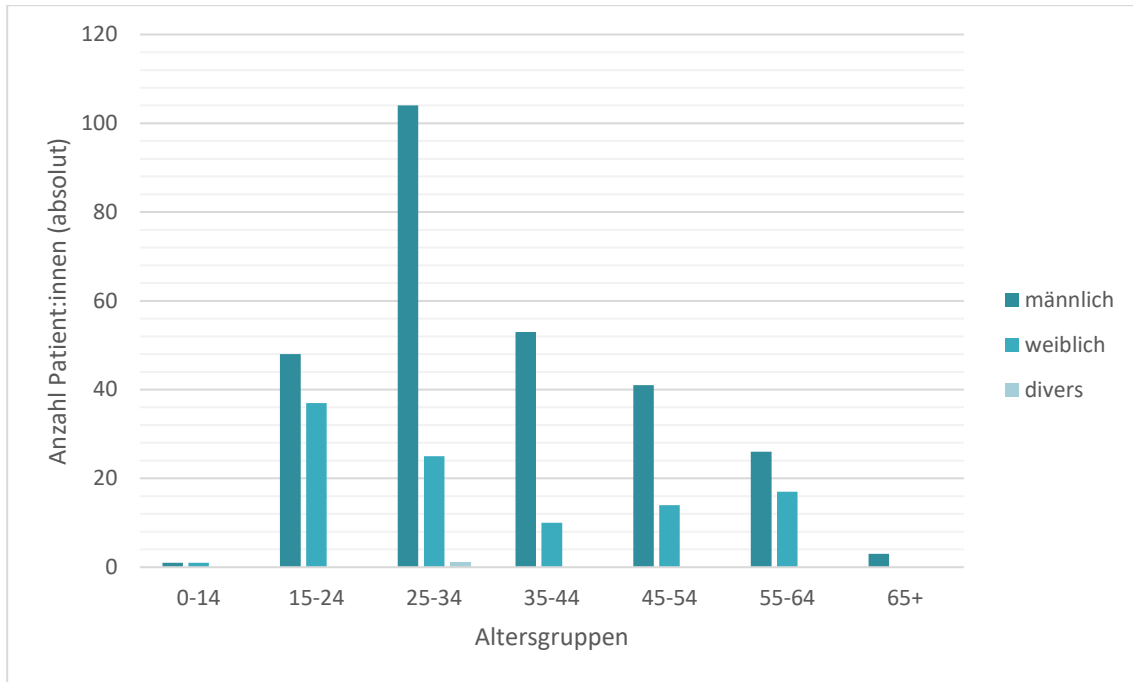


Abbildung 3: Kumulierte Altersverteilung der Patient:innen von denen Proben mit positivem Nachweis von *N. gonorrhoeae* an die Nationale Referenzzentrale eingesandt wurden (n = 381, ohne Mehrfacheinsendungen), Österreich 2022

Bei insgesamt 138 (36,2 %) Patient:innen mit positivem Gonokokken-Nachweis wurde eine Urethritis diagnostiziert. Eine sonstige Entzündung bzw. Beschwerden im Genitaltrakt wurden bei 28 (7,3 %) Patient:innen festgestellt. Bei je einer Person (0,3 %) wurde eine Konjunktivitis bzw. Arthritis diagnostiziert. Insgesamt 32 (8,4 %) Patient:innen waren asymptomatisch, für 181 (47,5 %) Patient:innen gab es keine Angaben zur Symptomatik (siehe Abbildung 4).

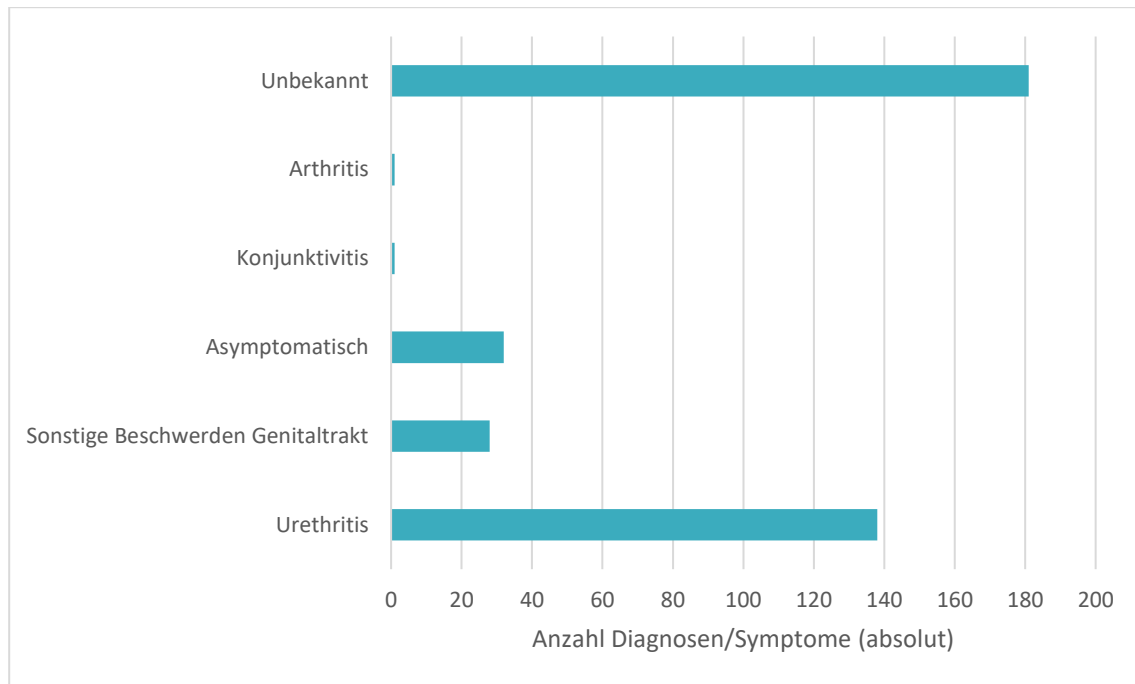


Abbildung 4: Symptomatik/Diagnose der Patient:innen von denen Proben mit positivem Nachweis von *N. gonorrhoeae* an die Nationale Referenzzentrale eingesandt wurden (n = 381, ohne Mehrfacheinsendungen), Österreich 2022

Antibiotikaresistenz

Mittels E-Test (Biomerieux, Marcy-l'Étoile, Frankreich; Liofilchem, Roseto degli Abbruzzi, Italien) wurde für 386 Isolate (inklusive Mehrfacheinsendungen) die Empfindlichkeit gegenüber Penicillin-G, Ceftriaxon, Cefixim, Ciprofloxacin, Tetracyclin und Azithromycin bestimmt. Zusätzlich wurde die Penicillinase- bzw. β -Lactamase-Produktion mittels Nitrocefin- bzw. Cefinase-Test geprüft. Zwei Isolate konnten zur Resistenztestung nicht kulturell angezüchtet werden.

Die in vitro-Sensibilität bzw. Resistenz wurde entsprechend der klinischen Breakpoints des European Committee of Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST; Version 12.0 vom 01.01.2022) bewertet. Für Azithromycin existieren keine klinischen Breakpoints. Stattdessen wird auf den epidemiologischen Grenzwert (Epidemiological cut-off value, ECOFF) verwiesen, der bei 1 $\mu\text{g/ml}$ liegt. Ein Minimale Hemmkonzentration (MHK) von über 1 $\mu\text{g/ml}$ gilt dabei als Hinweis auf eine erworbene Resistenz.

Bei Mehrfacheinsendungen innerhalb von vier Wochen wurde jeweils nur ein Isolat in die Analyse miteinbezogen, wobei je das erste Isolat bzw. Isolate nach folgender Priorität miteinbezogen wurden: Männer – erstens pharyngeale, zweitens rektale, drittens urethrale, viertens sonstige Abstriche; Frauen – erstens pharyngeale, zweitens zervikale, drittens sonstige anogenitale (vaginale/rektale/urethrale), viertens sonstige Abstriche. Von sieben Patient:innen gab es Doppeleinsendungen, somit wurden Resistenzdaten für 379 Isolate analysiert.

Im Jahr 2022 gab es unter den an der Nationalen Referenzzentrale für Gonokokken getesteten Stämmen erstmals ein Ceftriaxon-resistentes Isolat. Zusätzlich wurde bei diesem Isolat eine high-level Azithromycin-Resistenz sowie eine Resistenz gegenüber Cefixim, Ciprofloxacin und Tetrazyklin festgestellt (Extensively drug-resistant, XDR). Alle anderen Isolate im Jahr 2022 waren sensibel für Ceftriaxon (n = 378, 99,7 %).

Bei drei Isolaten (0,8 %) wurde eine Resistenz gegenüber Cefixim festgestellt. Im Jahr 2021 wurde ein resistentes Isolat, 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 77,0 % (n = 292) der Isolate eine Resistenz im Jahr 2022 (2021: 75%, 2020: 58%, 2019: 62%, 2018: 57%, 2017: 50%, 2016: 65%). Es kam somit zu einem deutlichen Anstieg des Anteils an resistenten Isolaten im Vergleich zu den vergangenen Jahren. Von den resistenten Isolaten wiesen 7,4 % (n = 28) zudem eine high-level Resistenz (MHK \geq 32) auf, was vergleichbar mit dem Vorjahr ist (2021: 7 %).

Insgesamt 28,0 % der Isolate (n = 106) hatten eine Azithromycin-MHK von mehr als 1 μ g/ml, was einen Hinweis auf eine erworbene Resistenz darstellt. Im Jahr 2022 kam es somit abermals zu einer deutlichen Zunahme der erworbenen Azithromycin-Resistenzen (2021: 20 %), 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 % (MHK > 1 μ g/ml im Jahr 2017: 2,8 %). Bei drei (0,8 %) der untersuchten Isolate aus dem Jahr 2022 lag zudem eine high-level Resistenz (MHK \geq 256 μ g/ml) vor. Im Jahr 2021 war dies bei einem Isolat (0,3 %) beobachtet worden. Im Jahr 2020 wurden erstmalig zwei Stämme mit einer Azithromycin high-level Resistenz in Österreich nachgewiesen.

Die Resistenzrate von Tetracyclin ist 2022 mit 47,0 % ähnlich hoch wie in den vergangenen Jahren, mit Ausnahme des Jahres 2021, in welchem geringere Resistenzraten beobachtet wurden (2021: 36 %, 2020: 47 %, 2019: 49 %, 2018: 41 %, 2017: 43 %). Dafür kam es mit 26,4 % im Jahr 2022, nach zuletzt steigenden Raten in den Vorjahren, zu einem Rückgang an Isolaten, dies als empfindlich bei erhöhter Antibiotika-Exposition (I) eingestuft wurden (2021: 39 %, 2020: 39%, 2019: 18%, 2018:14%, 2017: 14%).

Im Jahr 2022 zeigten lediglich 5,8 % der Isolate (n = 22) eine Sensibilität gegenüber Penicillin in Standarddosierung (2021: 14 %, 2020: 17 %, 2019: 17%, 2018: 21%), wodurch sich hierbei ein sinkender Trend fortsetzt. Insgesamt 78,6 % (n = 303) der Isolate waren empfindlich bei erhöhter Penicillin-Exposition (2021: 73 %, 2020: 71 %, 2019: 72%, 2018: 63%) und 14,2 % der Isolate (n = 54) hatten eine MHK im resistenten Bereich. Von diesen wurden zehn Isolate mittels Nitrocefin- bzw. Cefinase-Test negativ und 44 Isolate positiv auf das Vorliegen einer β -Laktamase getestet wurden. Zusammen mit weiteren fünf Isolaten, welche als sensibel bei erhöhter Exposition getestet wurden, bei denen ebenfalls eine β -Laktamase nachgewiesen wurde, ergab sich somit eine Penicillin-Resistenzrate von 15,6 % für das Jahr 2022 (2021: 14 %, 2020: 18 %, 2019: 11 %, 2018: 16 %, 2017: 17 %; 2016: 30 %).

Die Ergebnisse der in vitro Empfindlichkeitstestung sind in Abbildung 5 und Tabelle 2 zusammengefasst.

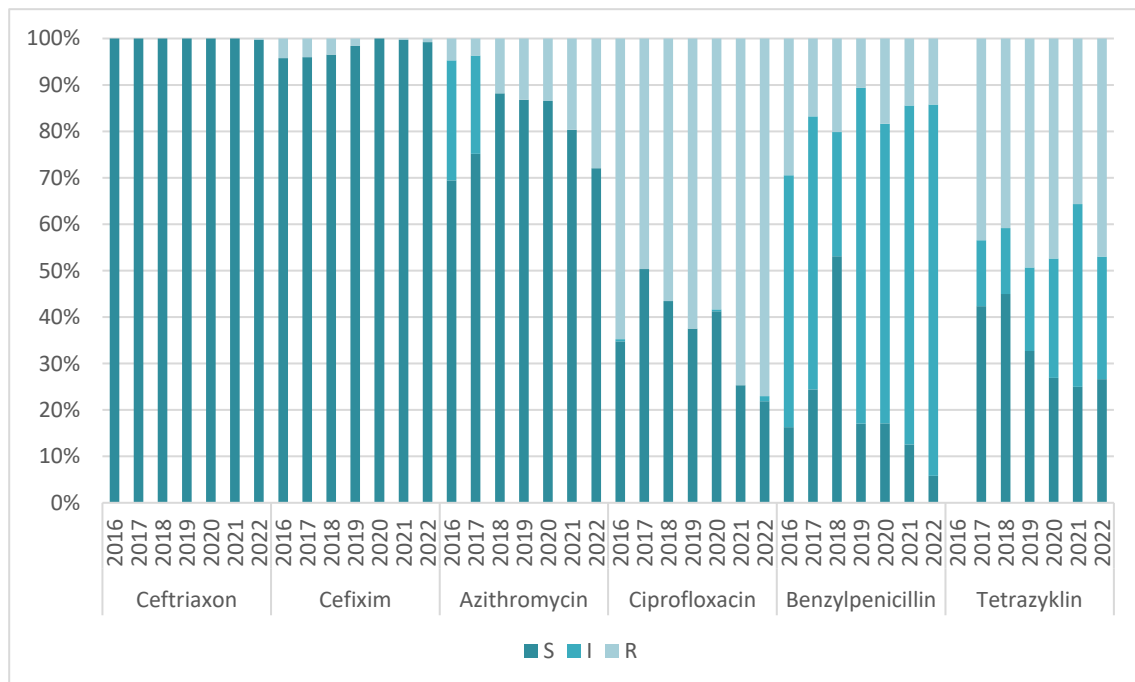


Abbildung 6 stellt die zeitliche Entwicklung der Resistenzsituation in Österreich seit 2016 dar.

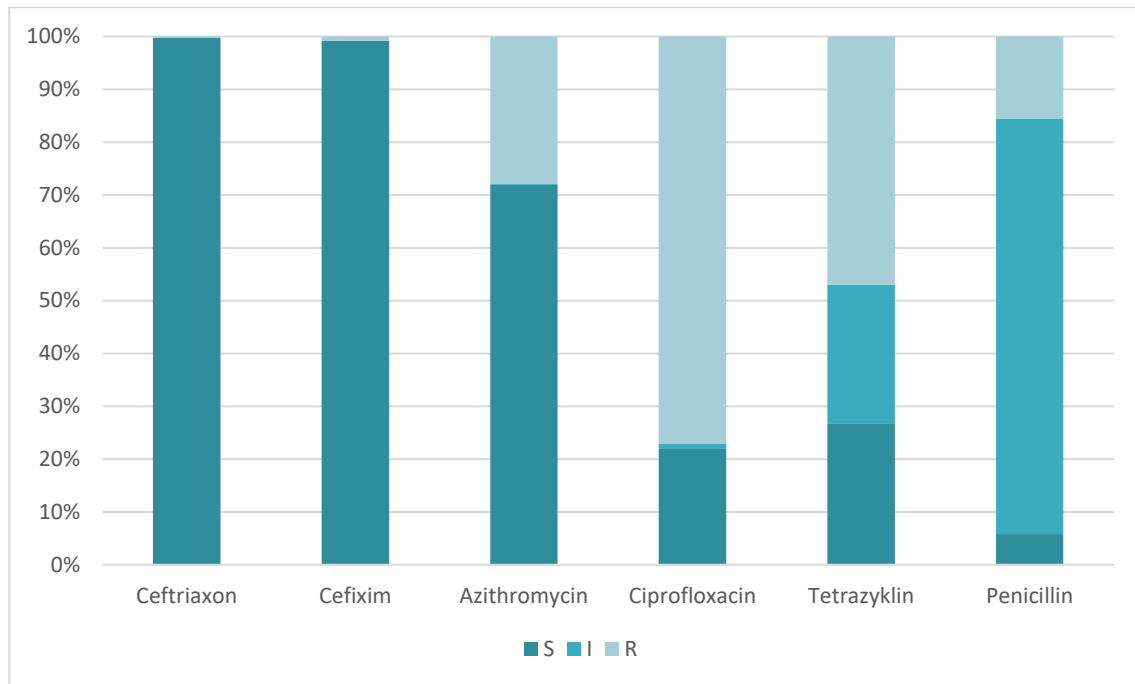


Abbildung 5: Grafische Darstellung der Ergebnisse der an der Nationale Referenzzentrale durchgeführten in vitro Empfindlichkeitstestung von aller Gonokokken-Isolaten nach Kategorie (n = 379, ohne Mehrfacheinsendungen), Österreich 2022

Anmerkung zu Abbildung 5: Die Azithromycin-Resistenz bezieht sich auf den ECOFF (R = Erworbene Resistenz, S = Wildtyp-Isolat); S = Sensibel bei Standarddosierung, I = Sensibel bei erhöhter Exposition, R = Resistent; Interpretation gemäß EUCAST v 12.0

Tabelle 2: Auflistung der Ergebnisse der an der Nationale Referenzzentrale durchgeführten in vitro Empfindlichkeitstestung von aller Gonokokken-Isolaten (in absoluten und relativen Zahlen, n = 379, ohne Mehrfacheinsendungen, gemäß EUCAST), Österreich 2022

	Sensibel (Standarddosierung)		Sensibel (erhöhte Exposition)		Resistent	
	n	%	n	%	n	%
Ceftriaxon	378	99,7%	0	0,0%	1	0,3%
Cefixim	376	99,2%	0	0,0%	3	0,8%
Ciprofloxacin	83	21,9%	4	1,1%	292	77,0%
Tetrazyklin	101	26,6%	100	26,4%	178	47,0%
Penicillin	22	5,8%	303	78,6%	54	15,6%

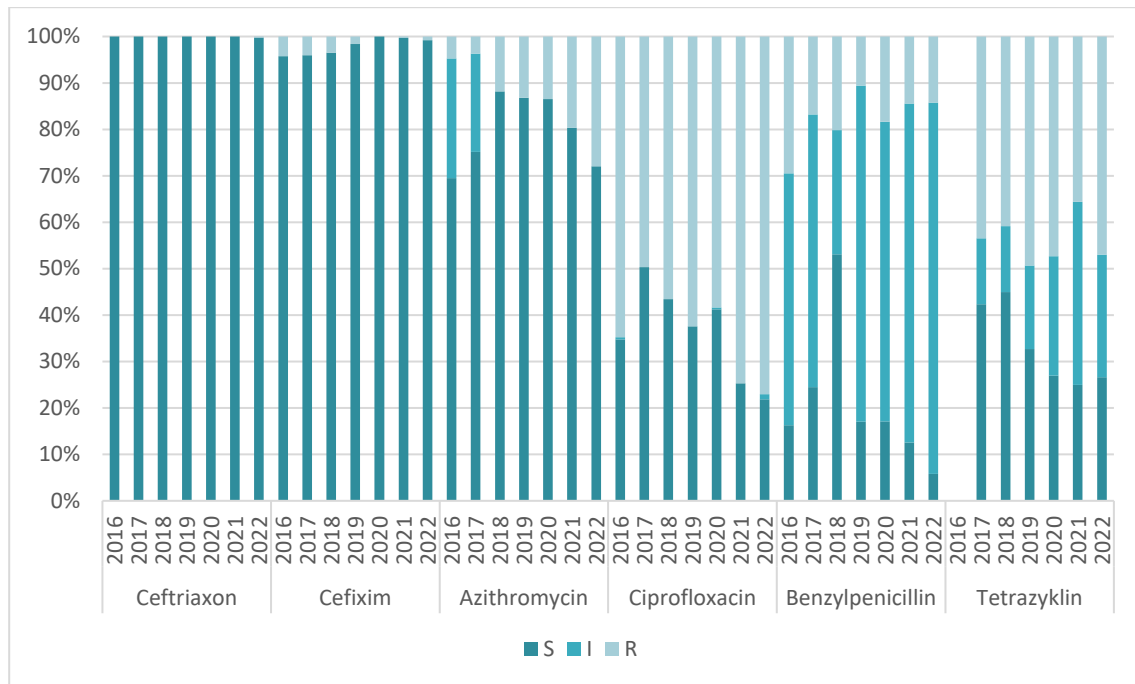


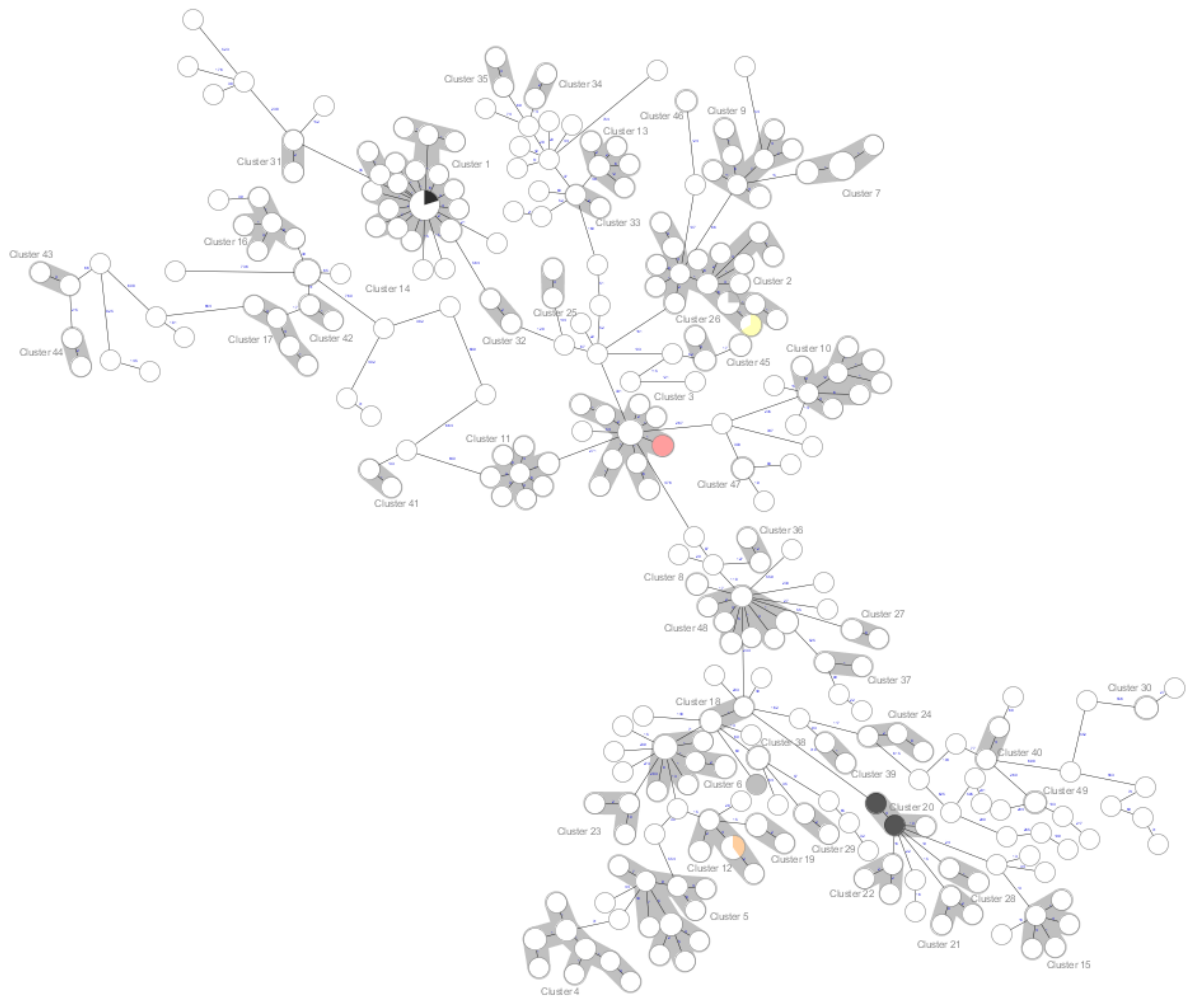
Abbildung 6: Entwicklung der Antibiotikaresistenz im zeitlichen Verlauf. Prozentueller Anteil der Ergebnisse der in vitro Resistenztestung von Gonokokken-Isolaten pro Jahr von 2016-2022.

Anmerkung zu Abbildung 6: Die Azithromycin-Resistenz ist nach dem jeweils gültigen Grenzwerten bzw. ECOFF (bis 2019 EUCAST MHK 0,5 µg/ml, ab 2019 ECOFF 1 µg/ml) interpretiert; Im Jahr 2016 erfolgte keine Testung der Empfindlichkeit gegenüber Tetrazyklin; S = Sensibel bei Standarddosierung, I = Sensibel bei erhöhter Exposition, R = Resistent; Interpretation gemäß EUCAST in jeweils aktuell gültiger Version

Whole Genome Sequencing

Zusätzlich zur Spezies-Identifizierung und Resistenztestung wurden 373 Isolate einer Ganzgenom-Sequenzierung zur Verwandtschaftsanalyse unterzogen. Der genetische Vergleich mittels Core Genome Multilocus Sequence Typing ergab 48 Cluster, wobei ein Cluster durch zumindest drei Proben mit maximal zwölf Allelen Unterschied definiert ist (11) (siehe Abbildung 7). Innerhalb eines Clusters liegende Isolate sind daher genetisch eng miteinander verwandt.

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 373 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: 24.02.2023 13:14 (v8.5.1_(2022-11))

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

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

Abbildung 7: Genetischer Vergleich aller auswertbaren Gonokokken-Isolate (n = 373) aus dem Jahr 2022. Farblich gekennzeichnet sind Mehrfacheinsendungen.

Diskussion

Die Gonorrhoe ist nach der Chlamydiose die zweithäufigste sexuell übertragbare bakterielle Erkrankung. Weltweit ist in den letzten Jahren eine kontinuierliche Zunahme an sexuell übertragbaren Infektionen (STI) zu beobachten. Im Jahr 2018 wurden in Europa erstmals mehr als 100.000 Fälle (insgesamt 100.673 Fälle) innerhalb eines Jahres registriert (16). Im Jahr 2019 lag die Zahl bereits bei 117.881 bestätigte Fällen (gemeldet von 28 EU/EWR-Ländern), was einem Anstieg von 16,9 % gegenüber 2018 entspricht (1).

Die Gonorrhoe ist eine ernstzunehmende Erkrankung. Unbehandelt besteht das Risiko für schwerwiegende Folgeerscheinungen wie der Pelvic Inflammatory Disease (PID), Fehlgeburt, ektoper Schwangerschaft oder Unfruchtbarkeit (4). Darüber hinaus begünstigt eine Infektion mit *N. gonorrhoeae* auch die Übertragung von HIV (12).

Gemäß dem Jährlichen Epidemiologischen Bericht für Gonorrhoe 2019 des European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) lag der größte Anteil der im Jahr 2019 europaweit gemeldeten Fälle in den Altersgruppen 25–34 Jahre (37 % der Fälle) und 15–24 Jahre (35 % der Fälle) (1). Im Vergleich dazu fand sich auch im österreichischen Patientenkollektiv 2022 ein Häufigkeitsgipfel in diesen beiden Altersgruppen.

Eine besondere Risikogruppe stellen Männer, die Sex mit Männern haben (MSM) dar. Laut ECDC waren 2019 mehr als die Hälfte der gemeldeten Fälle (54 %) dieser Risikogruppe zuzuordnen (1). Die Daten, die der österreichischen Referenzzentrale zur Verfügung stehen, erlauben derzeit keine Rückschlüsse über die sexuelle Orientierung oder das Risikoverhalten der Patient:innen in Österreich. In einer Studie über den Zusammenhang zwischen antimikrobielle Resistenz bei *N. gonorrhoeae* und Geschlecht, sexueller Orientierung und Lokalisation der Infektion, war die sexuelle Orientierung die Hauptvariable im Zusammenhang von Antibiotika-Resistenz: überraschenderweise war das Risiko bei heterosexuellen Männern am höchsten (17).

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 2022 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 2 g) und Ceftriaxon empfohlen (10). 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 das gleichzeitige Vorliegen beider Resistenzen äußerst selten ist. Weiters ist die Azithromycin-Wirkung bei Koinfektionen mit *Chlamydia trachomatis* und *Mycoplasma genitalium* vorteilhaft. In den neuen Richtlinien des CDC wird allerdings bei unkomplizierten urogenitalen, rektalen und pharyngealen Gonokokken-Infektionen nunmehr als Therapie der Wahl eine Monotherapie mit Ceftriaxon empfohlen, die bei positivem oder fehlendem Nachweis von *Chlamydia trachomatis* durch eine 7-tägige Doxycyclin-Therapie ergänzt werden soll (13).

Im Jahr 2018 war erstmals eine deutliche Zunahme der Azithromycin-Resistenz in Österreich beobachtet worden. Nach einer stabilen Phase in den Jahren 2019 und 2020, wurde seither wieder ein steigender Trend beobachtet. Auch europaweit wurde 2019 erneut eine deutliche Zunahme der Azithromycin-Resistenz verzeichnet (14). Seit dem erstmaligen Auftreten im Jahr 2020 werden jährlich zudem einzelne Stämme mit einer Azithromycin high-level Resistenz in Österreich nachgewiesen.

Im Jahr 2022 wurde erstmals ein Ceftriaxon-resistenter Stamm in Österreich identifiziert. Zusätzlich wurde bei diesem Isolat eine high-level Azithromycin-Resistenz sowie eine Resistenz gegenüber Cefixim, Ciprofloxacin und Tetrazyklin festgestellt (Extensively drug-resistant, XDR). Bei diesem Stamm handelt es sich um den zweiten weltweit berichteten XDR-Stamm. Das Isolat stammt von einem männlichen, heterosexuellen österreichischen Patienten, bei dem nach ungeschütztem Geschlechtsverkehr mit einer Sexarbeiterin in Kambodscha Gonorrhoe diagnostiziert wurde. Es kam zu einem potentiellen Therapieversagen mit Ceftriaxon (1 g) plus Azithromycin (1,5 g) (18).

Dieser Fall sowie weitere weltweit dokumentierte Fälle von kombinierter Resistenz gegenüber Cephalosporinen und Azithromycin sind besorgniserregend und unterstreichen die Bedeutung der kontinuierlichen Überwachung der Antibiotika-Resistenzsituation (14).

Ansprechpersonen

Dr.ⁱⁿ Stefanie Schindler

Österreichische Agentur für Gesundheit und Ernährungssicherheit (AGES)

Institut für medizinische Mikrobiologie und Hygiene Wien

Währingerstr. 25a

A-1090 Wien

Telefon: 050555 37111

E-Mail: humanmed.wien@ages.at

In Kooperation mit:

MB-LAB Mikrobiologisches Labor

Franz-Fischer-Straße 7b

6020 Innsbruck

Tel. 0512 563380

E-Mail: ar@mb-lab.com

Danksagung

Wir bedanken uns bei unseren Einsenderinnen und Einsendern:

- Gruppenpraxis der FachärztInnen für Medizinische und Chemische Labordiagnostik, Labors.at
- Klinik Landstraße, Zentrum für sexuelle Gesundheit
- Klinikum Wels-Grieskirchen, Abteilung für Kinder- und Jugendheilkunde
- Klinikum Wels-Grieskirchen, Institut für Hygiene und Mikrobiologie
- LKH Hochsteiermark, Standort Leoben, Institut für Pathologie
- Österreichische Gesundheitskasse, Mein Hanusch-Krankenhaus, Abteilung für Augenkrankheiten
- Österreichische Gesundheitskasse, Mein Hanusch-Krankenhaus, pathologisches Institut

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Anzahl der an die Nationale Referenzzentrale eingesendeten Proben mit positivem Nachweis von <i>N. gonorrhoeae</i> nach Quartal (n = 388, mit Mehrfacheinsendungen), Österreich 2022	9
Tabelle 2: Auflistung der Ergebnisse der an der Nationale Referenzzentrale durchgeführten in vitro Empfindlichkeitstestung von aller Gonokokken-Isolaten (in absoluten und relativen Zahlen, n = 379, ohne Mehrfacheinsendungen, gemäß EUCAST), Österreich 2022	16

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Regionale Verteilung aller an die Nationale Referenzzentrale eingesandten Proben mit positivem Nachweis von <i>N. gonorrhoeae</i> nach Wohnort der Patient:innen bzw. Ort des Einsenders (n = 388, mit Mehrfacheinsendungen), Österreich 2022	10
Abbildung 2: Entnahmeorte der an die Nationale Referenzzentrale eingesandten Proben mit positivem Nachweis von <i>N. gonorrhoeae</i> (n = 388, mit Mehrfacheinsendungen), Österreich 2022	11
Abbildung 3: Kumulierte Altersverteilung der Patient:innen von denen Proben mit positivem Nachweis von <i>N. gonorrhoeae</i> an die Nationale Referenzzentrale eingesandt wurden (n = 381, ohne Mehrfacheinsendungen), Österreich 2022	12
Abbildung 4: Symptomatik/Diagnose der Patient:innen von denen Proben mit positivem Nachweis von <i>N. gonorrhoeae</i> an die Nationale Referenzzentrale eingesandt wurden (n = 381, ohne Mehrfacheinsendungen), Österreich 2022.....	13
Abbildung 5: Grafische Darstellung der Ergebnisse der an der Nationale Referenzzentrale durchgeführten in vitro Empfindlichkeitstestung von aller Gonokokken-Isolaten nach Kategorie (n = 379, ohne Mehrfacheinsendungen), Österreich 2022	16
Abbildung 6: Entwicklung der Antibiotikaresistenz im zeitlichen Verlauf. Prozentueller Anteil der Ergebnisse der in vitro Resistenztestung von Gonokokken-Isolaten pro Jahr von 2016-2022.....	17
Abbildung 7: Genetischer Vergleich aller auswertbaren Gonokokken-Isolate (n = 373) aus dem Jahr 2022. Farblich gekennzeichnet sind Mehrfacheinsendungen.	18

Literaturverzeichnis

1. **European Centre for Disease Prevention and Control.** Gonorrhoea. In: ECDC. Annual Epidemiological Report for 2019. Stockholm: ECDC; 2023.
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/059-004I_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. **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.

11. **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.
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. **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.
14. **European Centre for Disease Prevention and Control.** Gonococcal antimicrobial susceptibility surveillance in the EU/EEA: Summary of results for 2019. Stockholm: ECDC; 2021.
15. **ECDC.** Surveillance Atlas of Infectious Diseases 2018 (Available from: <http://atlas.ecdc.europa.eu/public/index.aspx>.)
16. **European Centre for Disease Prevention and Control.** Gonorrhoea. In: ECDC. Annual epidemiological report for 2018. Stockholm: ECDC; 2020.
17. **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.
18. **Pleininger S, Indra A, Golparian D, Heger F, Schindler S, Jacobsson S, Heidler S, Unemo M.** Extensively drug-resistant (XDR) *Neisseria gonorrhoeae* causing possible gonorrhoea treatment failure with ceftriaxone plus azithromycin in Austria, April 2022. *Euro Surveill.* 2022 Jun;27(24):2200455. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2022.27.24.2200455. PMID: 35713023; PMCID: PMC9205165.

Bundesministerium für Soziales, Gesundheit, Pflege und Konsumentenschutz

Stubenring 1, 1010 Wien

+43 1 711 00-0

post@sozialministerium.at

sozialministerium.at