



Nationale Referenzzentrale für Gonokokken



Jahresbericht 2023

Dr.ⁱⁿ Stefanie Schindler

Dr.ⁱⁿ Ingrid Heller

24.06.2024

Inhalt

Inhalt	2
Zusammenfassung.....	3
Summary.....	4
Einleitung.....	5
Hintergrund	5
Erreger	5
Klinik	6
Labordiagnostik.....	7
Meldepflicht und Verordnungen.....	7
Therapie.....	8
Ergebnisse.....	8
Probeneinsendungen.....	9
Epidemiologische Daten.....	10
Antibiotikaresistenz	13
Whole Genome Sequencing.....	18
Diskussion	21
Ansprechpersonen.....	23
Danksagung	24
Tabellenverzeichnis	25
Abbildungsverzeichnis	26
Literaturverzeichnis.....	27

Zusammenfassung

Im Jahr 2023 wurden an der Nationalen Referenzzentrale für Gonokokken 419 Proben von 398 Patient:innen positiv auf Gonokokken getestet. Die Einsendungen dieser Proben erfolgten in allen vier Quartalen und stammten aus allen neun Bundesländern.

Der Großteil (56,6 %) der Stämme wurde aus Urethralabstrichen isoliert, 17,1 % stammte aus Vaginalabstrichen, 14,6 %, aus Rektalabstrichen, 3,0 % aus Rachenabstrichen und 1,5 %, aus Zervikalabstrichen.

Die Ergebnisse der Antibiotika-Empfindlichkeitsprüfung von 403 Isolaten konnten für die Berechnung der Resistenzraten herangezogen werden. Nachdem im Jahr 2022 erstmals ein Ceftriaxon-resistentes Isolat identifiziert wurde, welches auch eine Resistenz gegenüber Cefixim, Ciprofloxacin, Tetrazyklin und Azithromycin (Extensively drug-resistant, XDR) aufwies, konnte im Jahr 2023 kein MDR-/XDR-Isolat identifiziert werden.

Im Jahr 2023 zeigten alle an der Referenzzentrale für Gonokokken getesteten Isolate eine in vitro Empfindlichkeit gegenüber Ceftriaxon und Cefixim. Dagegen waren 73,4 % der Isolate resistent gegenüber Ciprofloxacin. Eine erworbene Resistenz gegenüber Azithromycin deutet sich bei 22,9 % der Isolate an, da sie eine minimale Hemmkonzentration (MHK) von mehr als 1 µg/ml aufwiesen. Die Resistenzrate gegenüber Tetrazyklin lag im Jahr 2023 bei 66,7 %, gegenüber Penicillin bei 21,3 %.

Summary

In 2023, the National Reference Centre for Gonococci tested 419 samples from 398 patients for gonococci. These samples were submitted throughout all four quarters of the year and came from all nine federal states.

The majority (56.6%) of the strains were isolated from urethral swabs, 17.1% from vaginal swabs, 14.6% from rectal swabs, 3.0% from pharyngeal swabs, and 1.5% from cervical swabs.

The antibiotic susceptibility testing results of 403 isolates were used to calculate resistance rates. After the first identification of a ceftriaxone-resistant isolate in 2022, which also exhibited resistance to cefixime, ciprofloxacin, tetracycline, and azithromycin (extensively drug-resistant, XDR), no MDR/XDR isolates were identified in 2023.

In 2023, all isolates tested at the Reference Centre for Gonococci were in vitro sensitive to ceftriaxone and cefixime. However, 73.4% of the isolates were resistant to ciprofloxacin. An acquired resistance to azithromycin was indicated in 22.9% of the isolates, as they had a minimum inhibitory concentration (MIC) of more than 1 µg/ml. The resistance rate to tetracycline was 66.7% in 2023, and the resistance rate to penicillin was 21.3%.

Einleitung

Hintergrund

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

Neben dem Anstieg der Erkrankungsfälle stellt insbesondere die antimikrobielle Resistenz (AMR) von *N. gonorrhoeae* gegen verschiedene Antibiotikaklassen ein zunehmendes Problem dar. Selbst die Wirksamkeit des letzten wirksamen Antibiotikums, Ceftriaxon, ist gefährdet. Weltweit wurden Fälle von Therapieversagen gemeldet, was die dringende Notwendigkeit einer verbesserten Überwachung unterstreicht. Die Europäische Zentrale für Krankheitsprävention und -kontrolle (ECDC) hat die Intensivierung der AMR-Überwachung als eine ihrer Maßnahmen zur Bekämpfung von MDR- und XDR-Gonorrhö festgelegt (2).

In Österreich wird die Überwachung antimikrobieller Resistenz (AMR) von der Nationalen Referenzzentrale für Gonokokken geleitet. Seit 2016 hat das Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene der AGES Wien in Zusammenarbeit mit dem Mikrobiologischen Labor PD Dr. Dorothea Orth-Höller (MB-LAB; ehemals Mikrobiologisches Labor Möst) in Innsbruck die Verantwortung als Nationale Referenzzentrale für Gonokokken übernommen.

Zudem wurde am 14.07.2015 durch eine Verordnung der Bundesministerin für Gesundheit ein Rahmen für gesundheitliche Schutzmaßnahmen für Personen festgelegt, die sexuelle Dienstleistungen anbieten. Ab dem 01.01.2016 erhielt die Österreichische Agentur für Gesundheit und Ernährungssicherheit GmbH (AGES) den Auftrag zur Durchführung der erforderlichen Laboruntersuchungen im Rahmen dieser Maßnahmen.

Erreger

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 (3). 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 (4).

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) (5). Postentzündliche Veränderungen können zu Adhäsionen, Extrauterin gravidität sowie zur Sterilität führen (6, 7).

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 (4, 8). 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 (9).

Ohne entsprechende Therapie kann es zu einer disseminierten Gonorrhoe kommen. Symptome einer systemischen Infektion sind undulierende Fieberschübe, wechselnde Gelenkbeschwerden, polymorphe vaskulitische und pustulöse Hautveränderungen (5).

Eine Gonokokken-Infektion in der Schwangerschaft kann zur Frühgeburt oder zum septischen Abort führen. Für das Neugeborene besteht die Gefahr einer purulenten Konjunktivitis (Ophthalmoblenorrhoe), die zur Erblindung führen kann (5).

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 (10).

Die Kultur erreicht aus Zervix- und Urethralabstrichen die höchste Sensitivität und ist weniger geeignet für Urin und Vaginalabstriche (4, 10). 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 (10).

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 nur mittels Kultur möglich. Sie ist entscheidend für die individuelle Therapie und leistet einen wichtigen Beitrag zur laufenden Überwachung der Resistenzentwicklung (10).

Meldepflicht und Verordnungen

Für Gonorrhoe besteht keine allgemeine, jedoch eine beschränkte Meldepflicht. Gemäß Geschlechtskrankheitengesetz hat dann eine Meldung zu erfolgen, wenn eine Weiterverbreitung der Krankheit zu befürchten ist oder sich die/der Erkrankte der ärztlichen Behandlung bzw. Beobachtung entzieht.

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 (11).

Eine Therapiekontrolle sollte mittels Kultur frühestens 72 Stunden und mittels Nukleinsäurenachweis (PCR) frühestens zwei Wochen nach Abschluss der Therapie erfolgen. Sexualpartner:innen sollten auf Gonorrhö (und andere sexuell übertragbaren Erkrankungen) getestet werden und gegebenenfalls ebenfalls eine antimikrobielle Behandlung erhalten (10).

Ergebnisse

Probeneinsendungen

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Analysen von Isolaten beschrieben, die freiwillig von österreichischen Labors an die Nationale Referenzzentrale übermittelt wurden. Es besteht derzeit keine gesetzliche Verpflichtung zur Weiterleitung von Isolaten, daher spiegeln die Ergebnisse nur einen Teil der Stämme wider, die in Österreich zu Erkrankungen geführt haben. Mangels einer allgemeinen Meldepflicht (siehe Meldepflicht und Verordnungen) sind die Ergebnisse auch nicht als umfassend repräsentativ für die Erkrankungsfälle anzusehen.

Im Jahr 2023 erfolgte bei insgesamt 419 Proben bzw. Isolaten (im Weiteren zusammenfassend als „Proben“ bezeichnet) von 398 Patient:innen, welche an die Nationale Referenzzentrale gesendet wurden, ein positiver Nachweis von *N. gonorrhoeae* mittels Kultur. Von diesen 419 Proben sind 403 Ersteinsendungen und 16 weitere Einsendungen einer Patientin bzw. eines Patienten in vier Wochen (im Weiteren als „Mehrfacheinsendungen“ benannt).

In allen vier Quartalen wurden positive Proben eingesendet. Im dritten Quartal erfolgten mit 29,6 % der Proben (n = 124) die meisten Einsendungen mit positivem Nachweis von *N. gonorrhoeae*. Im vierten Quartal wurden 92 (22,0 %), im ersten Quartal 106 (25,3 %) und im zweiten Quartal 97 positive Proben (23,2 %) eingesendet (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1: Anzahl der an die Nationale Referenzzentrale eingesendeten Proben mit positivem Nachweis von *N. gonorrhoeae* nach Quartal (n = 419, mit Mehrfacheinsendungen), Österreich 2023

Quartal	Anzahl
1. Quartal	106
2. Quartal	97
3. Quartal	124
4. Quartal	92
Gesamt	419

Epidemiologische Daten

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. Keine der Proben stammte von Patient:innen mit Wohnsitz im benachbarten Ausland. Wien war mit 42,9 % der Proben (ohne Mehrfacheinsendungen) am häufigsten vertreten.

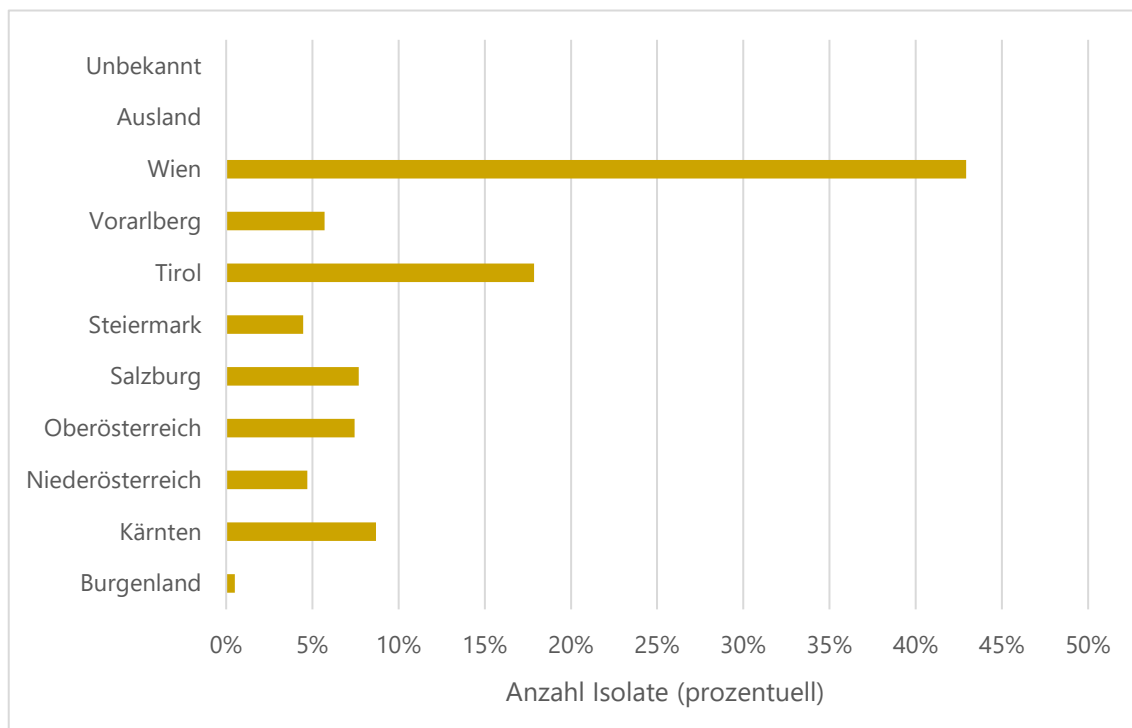


Abbildung 1: Regionale Verteilung aller an die Nationale Referenzzentrale eingesandten Proben mit positivem Nachweis von *N. gonorrhoeae* nach Wohnort der Patient:innen bzw. Ort des Einsenders (n = 403, ohne Mehrfacheinsendungen), Österreich 2023

Mit 56,6 % (n = 228) entstammt der Großteil der Isolate (ohne Mehrfacheinsendungen) aus Urethralabstrichen gefolgt von Vaginalabstrichen (17,1 %, n = 69), Rektalabstrichen (14,6 %, n = 59), Rachenabstrichen (3,0 %, n = 12) und Zervikalabstrichen (1,5 %, n = 6).

Insgesamt 29 Proben (7,2 %) stammen aus anderen Lokalisationen. Bei keinem der Isolate ist der Entnahmeort unbekannt (siehe Abbildung 2).

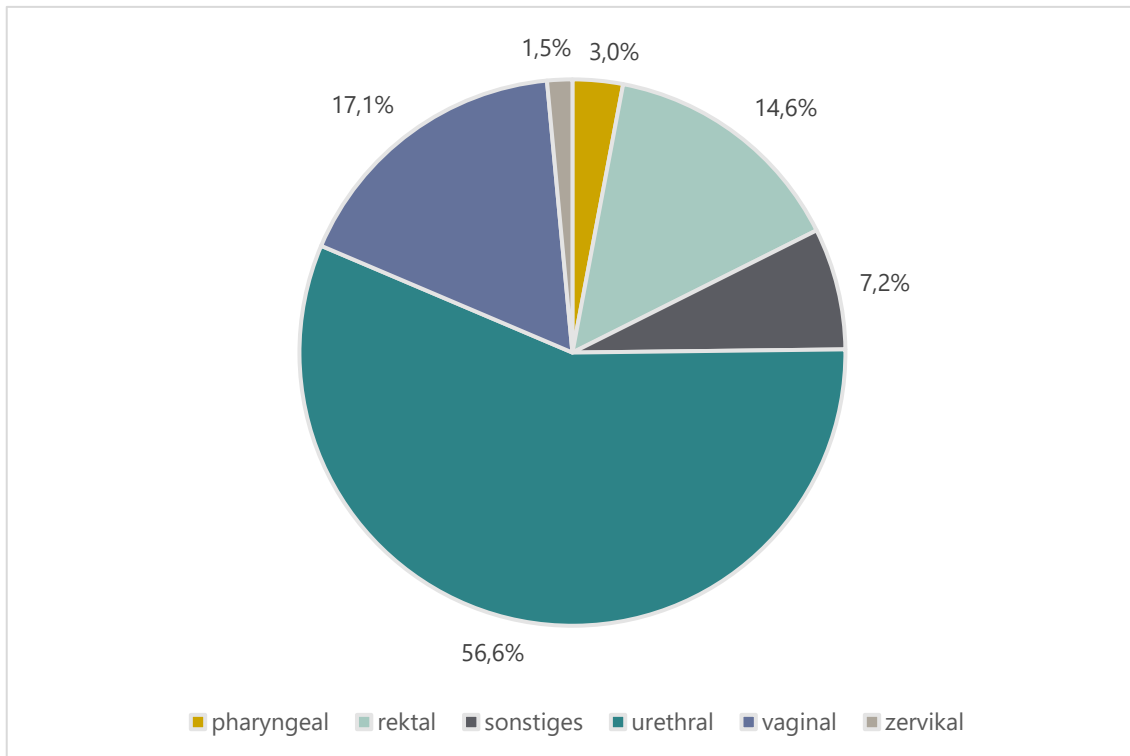


Abbildung 2: Entnahmeorte der an die Nationale Referenzzentrale eingesandten Proben mit positivem Nachweis von *N. gonorrhoeae* (n = 403, ohne Mehrfacheinsendungen), Österreich 2023

Von allen Patient:innen waren Angaben zu Alter und Geschlecht verfügbar. Ein positiver Nachweis von *N. gonorrhoeae* erfolgte in Proben (ohne Mehrfacheinsendungen) von 296 (73,4 %) männlichen, 106 (26,3 %) weiblichen und einer (0,2 %) diversen Person.

Das Durchschnittsalter (Mittelwert) betrug 35 Jahre. Bei allen Geschlechtern wurden in der Altersgruppe der 25- bis 34-Jährigen insgesamt die meisten Gonokokken-Infektionen diagnostiziert (siehe Abbildung 3).

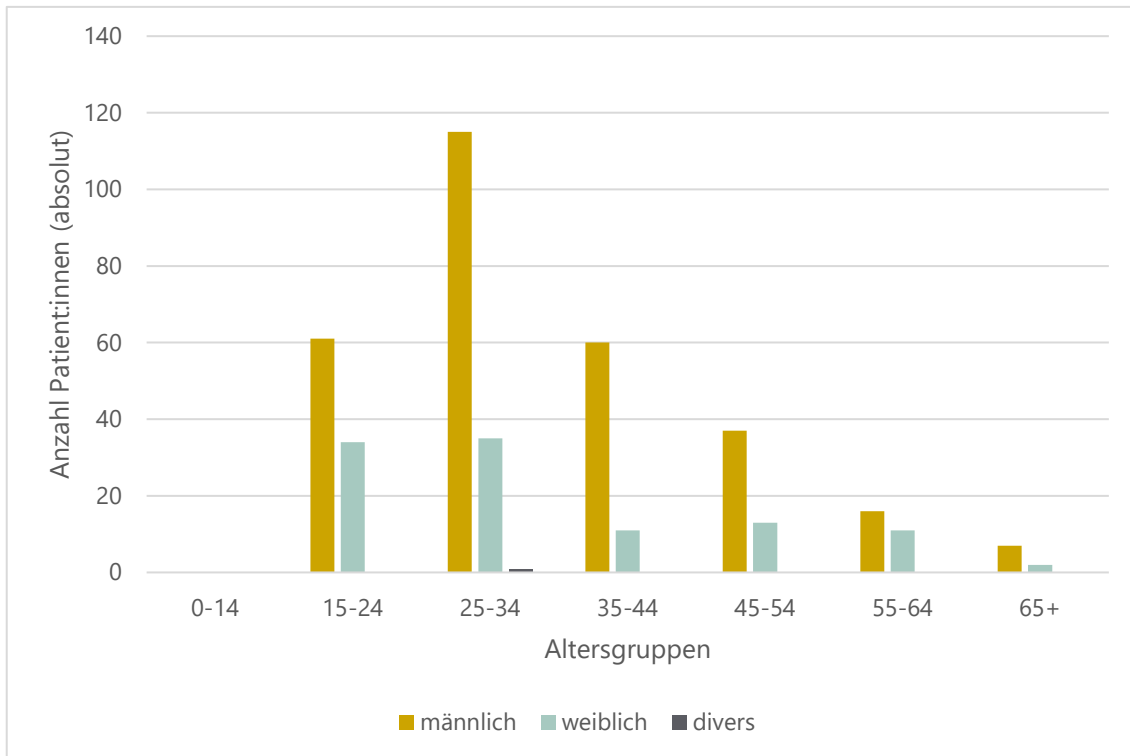


Abbildung 3: Kumulierte Altersverteilung der Patient:innen, von denen Proben mit positivem Nachweis von *N. gonorrhoeae* an die Nationale Referenzzentrale eingesandt wurden (n = 403, ohne Mehrfacheinsendungen), Österreich 2023

Bei insgesamt 90 (22,3 %) Patient:innen mit positivem Gonokokken-Nachweis wurde eine Urethritis diagnostiziert. Eine sonstige Entzündung bzw. Beschwerden im Ano-Genitaltrakt wurden bei 16 (4,0 %) Patient:innen festgestellt, bei drei (0,7 %) Patient:innen wurde eine Entzündung bzw. Beschwerden im Extragenitaltrakt diagnostiziert. Insgesamt 46 (11,4 %) Patient:innen waren asymptomatisch, für 248 (61,5 %) Patient:innen gab es keine Angaben zur Symptomatik (siehe Abbildung 4).

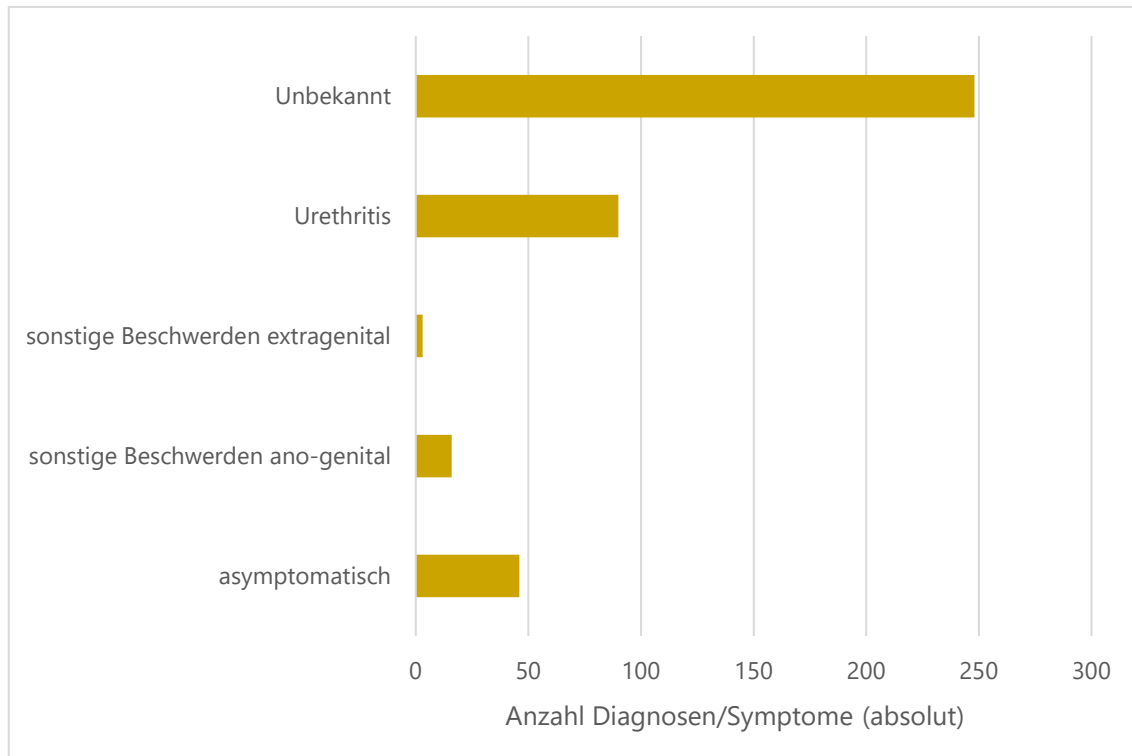


Abbildung 4: Symptomatik/Diagnose der Patient:innen, von denen Proben mit positivem Nachweis von *N. gonorrhoeae* an die Nationale Referenzzentrale eingesandt wurden (n = 403, ohne Mehrfacheinsendungen), Österreich 2023

Antibiotikaresistenz

Mittels E-Test (Biomérieux, Marcy-l'Étoile, Frankreich; Liofilchem, Roseto degli Abruzzi, Italien) wurde für 419 Isolate (inklusive Mehrfacheinsendungen) die Empfindlichkeit gegenüber Penicillin-G, Ceftriaxon, Cefixim, Ciprofloxacin und Tetracyclin bestimmt (für 418 Isolate gegenüber Azithromycin). Zusätzlich wurde die Penicillinase- bzw. β -Lactamase-Produktion mittels Nitrocefin- bzw. Cefinase-Test geprüft. Ein Isolat konnte zur Resistenztestung gegenüber Azithromycin nicht kulturell angezüchtet werden.

Bei Mehrfacheinsendungen innerhalb von vier Wochen wurde jeweils nur ein Isolat in die Analyse der Resistenzraten 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. Damit wurden Resistenzdaten für 403 Isolate (Ersteinsendungen) analysiert.

Die in vitro-Sensibilität bzw. Resistenz wurde entsprechend der klinischen Breakpoints des European Committee of Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST; Version 13.0 vom 01.01.2023) bewertet. Für Azithromycin existieren keine klinischen Breakpoints. Stattdessen wird auf den epidemiologischen Grenzwert (Epidemiological cut-off value, ECOFF) verwiesen, der bei 1 µg/ml liegt. Eine Minimale Hemmkonzentration (MHK) von über 1 µg/ml gilt dabei als Hinweis auf eine erworbene Resistenz. Gegenüber der Vorversion (12.0) wurde der Breakpoint für Tetrazyklin-Resistenz von 1 mg/l auf 0,5 mg/l herabgesetzt, wodurch die Kategorie „sensibel bei erhöhter Exposition“ (I) entfällt und nicht mehr anwendbar ist.

Im Jahr 2023 waren alle an der Referenzzentrale für Gonokokken getesteten Isolate in vitro empfindlich gegenüber Ceftriaxon. Im Jahr 2022 gab es unter den an der Nationalen Referenzzentrale für Gonokokken getesteten Stämmen erstmals ein Ceftriaxon-resistentes Isolat. Dieses Isolat war zudem eine high-level Azithromycin-Resistenz sowie eine Resistenz gegenüber Cefixim, Ciprofloxacin und Tetrazyklin festgestellt (Extensively drug-resistant, XDR). Im Jahr 2023 traten keine MDR-/XDR-Isolate auf.

Bei keinem der Isolate wurde 2023 eine Resistenz gegenüber Cefixim festgestellt. Im Jahr 2022 wurden drei resistente Isolate, im Jahr 2021 ein resistentes Isolat, im Jahr 2020 wurde kein Cefixim-resistentes Isolat detektiert. In den Jahren zuvor waren mit 2 % (2019), 3 % (2018) bzw. 4 % (2017 und 2016) jeweils höhere Resistenzraten gegenüber Cefixim beobachtet worden.

Gegenüber Ciprofloxacin zeigten 73,4 % (n = 296) der Isolate eine Resistenz im Jahr 2023 und lag damit auf einem ähnlichen hohen Niveau wie in den Vorjahren (2022: 77 %, 2021: 75 %, 2020: 58 %, 2019: 62 %, 2018: 57 %, 2017: 50 %, 2016: 65 %). Innerhalb der resistenten Isolate wiesen 18 Isolate (entspricht 4,5 % aller Isolate) im Jahr 2023 eine high-level Resistenz (MHK \geq 32) auf, was ein leichter Rückgang im Vergleich zum Vorjahr ist (2022: 7 %).

Insgesamt 22,9 % der Isolate (n = 92) hatten eine Azithromycin-MHK von mehr als 1 µg/ml, was einen Hinweis auf eine erworbene Resistenz darstellt. Im Jahr 2023 kam es somit zu einem leichten Rückgang der erworbenen Azithromycin-Resistenz, nachdem diese nach einer stabilen Phase zwischen 2019 und 2020 mit einem Anteil von ca. 14 % resistenter Isolate zuletzt angestiegen waren (2022: 28 %, 2021: 20 %). Im Jahre 2017 lag die Resistenzrate nach den damals gültigen Richtlinien noch bei 4 % (MHK > 1 µg/ml im Jahr 2017: 2,8 %). Innerhalb der resistenten Isolate lag bei vier Isolaten (entspricht 1,0 % aller Isolate) aus dem Jahr 2023 zudem eine high-level Resistenz (MHK \geq 256 µg/ml) vor, was vergleichbar mit dem Vorjahr ist (2022: 0,8 %).

Die Resistenzrate von Tetrazyklin ist 2023 mit 66,7 % (n = 269) im Vergleich zu den Vorjahren deutlich angestiegen (2022: 47 %, 2021: 36 %, 2020: 47 %, 2019: 49 %, 2018: 41 %, 2017: 43 %), was jedoch mit der Änderung des Breakpoints durch EUCAST zusammenhängt.

Im Jahr 2023 zeigten lediglich 3,5 % der Isolate (n = 14) eine Sensibilität gegenüber Penicillin in Standarddosierung (2022: 6 %, 2021: 14 %, 2020: 17 %, 2019: 17%, 2018: 21%), wodurch sich hierbei ein sinkender Trend fortsetzt. Insgesamt 76,7 % (n = 309) der Isolate waren empfindlich bei erhöhter Penicillin-Exposition (2022: 79 %, 2021: 73 %, 2020: 71 %, 2019: 72 %, 2018: 63 %) und 19,9 % der Isolate (n = 80) hatten eine MHK im resistenten Bereich. Von diesen wurden sechs Isolate mittels Nitrocefin- bzw. Cefinase-Test negativ und 74 Isolate positiv auf das Vorliegen einer β -Laktamase getestet. Zusammen mit weiteren sieben Isolaten, welche als sensibel bei erhöhter Exposition getestet wurden, bei denen ebenfalls eine β -Laktamase nachgewiesen wurde, ergab sich somit für das Jahr 2023 eine Gesamtresistenzrate von 21,6 % der Isolate (2022: 15,6 %, 2021: 14 %, 2020: 18 %, 2019: 11 %, 2018: 16 %, 2017: 17 %; 2016: 30 %).

Die Ergebnisse der in vitro Empfindlichkeitstestung sind in Abbildung 5 und zusammengefasst. Die Abbildung 6 stellt die zeitliche Entwicklung der Resistenzsituation (auf Basis der phänotypischen Resistenztestung) in Österreich seit 2016 dar.

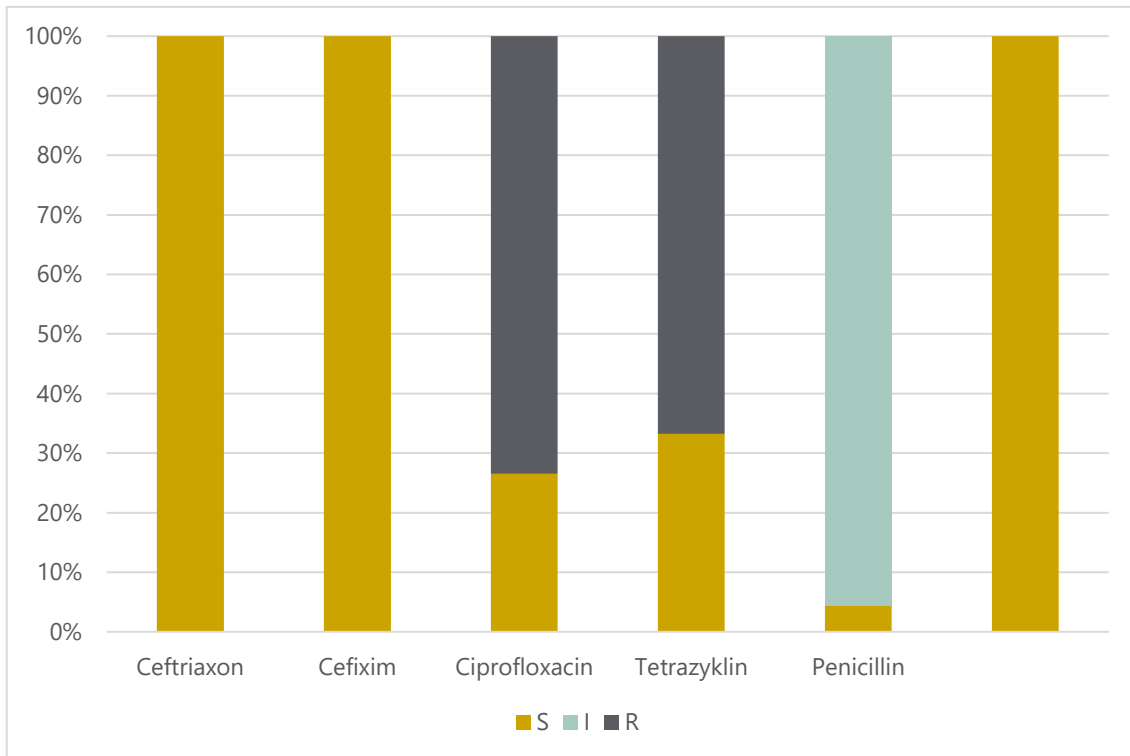


Abbildung 5: Grafische Darstellung der Ergebnisse der an der Nationale Referenzzentrale durchgeführten in vitro Empfindlichkeitstestung von aller Gonokokken-Isolaten nach Kategorie (n = 403 [402 für Azithromycin], ohne Mehrfacheinsendungen, gemäß EUCAST), Österreich 2023

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 13.0. Als resistent gegenüber Penicillin werden alle Isolate mit einer MHK im resistenten Bereich sowie alle Isolate mit Nachweis einer Penicillinase (MHK unabhängig) gewertet.

Tabelle 2: Auflistung der Ergebnisse der an der Nationale Referenzzentrale durchgeführten in vitro Empfindlichkeitstestung aller Gonokokken-Isolate (in absoluten und relativen Zahlen, n = 403 [402 für Azithromycin], ohne Mehrfacheinsendungen, gemäß EUCAST), Österreich 2023

	Sensibel (Standarddosierung)		Sensibel (erhöhte Exposition)		Resistent	
Ceftriaxon	403	100,0 %	0	0,0 %	0	0,0 %
Cefixim	403	100,0 %	0	0,0 %	0	0,0 %
Ciprofloxacin	107	26,6 %	0	0,0 %	296	73,4 %
Tetrazyklin	134	33,3 %	0	0,0 %	269	66,7 %
Penicillin	12	3,0 %	305	75,7 %	86	21,3 %
Azithromycin	310	77,1 %	0	0,0 %	92	22,9 %

Anmerkung zu Tabelle 1: Die Azithromycin-Resistenz bezieht sich auf den ECOFF (resistent = Erworbene Resistenz, sensibel = Wildtyp-Isolat); Interpretation gemäß EUCAST v 13.0. Als resistent gegenüber Penicillin werden alle Isolate mit einer MHK im resistenten Bereich sowie alle Isolate mit Nachweis einer Penicillinase (MHK-unabhängig) gewertet.

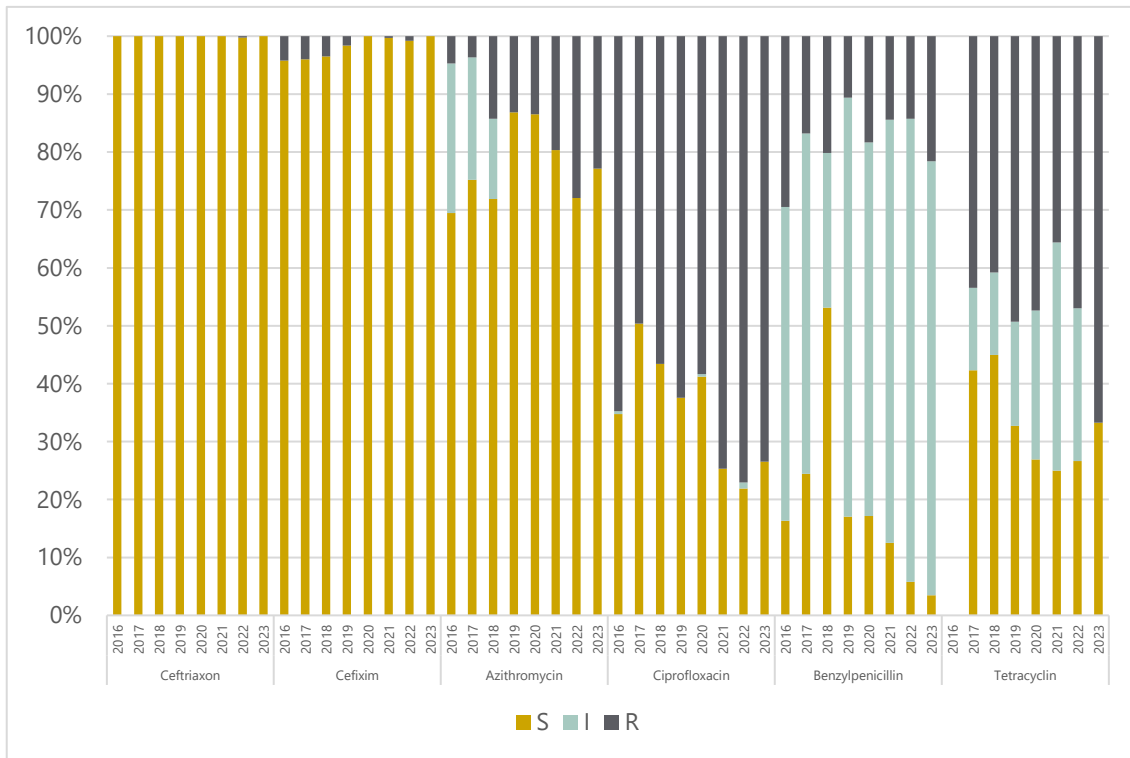


Abbildung 6: Entwicklung der Antibiotikaresistenz im zeitlichen Verlauf. Prozentueller Anteil der Ergebnisse der in vitro Resistenztestung von Gonokokken-Isolaten pro Jahr von 2016-2023.

Anmerkung zu Abbildung 6: Die Azithromycin-Resistenz ist nach den 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 Tetracyclin; 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 388 Isolate einer Ganzgenom-Sequenzierung zur Verwandtschaftsanalyse unterzogen. Der genetische Vergleich mittels Core Genome Multilocus Sequence Typing ergab 66 Cluster, wobei ein Cluster durch zumindest drei Proben mit maximal zwölf Allelen Unterschied definiert ist (12). Innerhalb eines Clusters liegende Isolate sind daher genetisch eng miteinander verwandt (siehe Abbildung 7).

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.



Abbildung 7: Genetischer Vergleich aller zur Sequenzierung zur Verfügung stehenden und auswertbaren Gonokokken-Isolate (n = 388) aus dem Jahr 2023. Ohne Mehrfacheinsendungen.

Anmerkung zu Abbildung 7: Ridom SeqSphere+ MST for 388 Samples based on 1524 columns, pairwise ignoring missing values, logarithmic scale Distance based on columns from *N. gonorrhoeae* cgMLST 1524 targets MS11 (1524); MST Cluster distance threshold: 12; Comparison Table created: 17.06.2024, 14:40 (v9.0.3_(2023-05)) Projects: *Neisseria gonorrhoeae* (*Neisseria gonorrhoeae*), Cluster distance threshold: 12; grey = clusters.

Diskussion

Die Gonorrhoe ist nach den Erkrankungen durch *Chlamydia trachomatis* die zweithäufigste sexuell übertragbare bakterielle Erkrankung. Weltweit ist in den letzten Jahren eine kontinuierliche Zunahme an sexuell übertragbaren Infektionen (STI) zu beobachten (1).

Die Gonorrhoe ist eine ernstzunehmende Erkrankung. Unbehandelt besteht das Risiko für schwerwiegende Folgeerscheinungen wie der Pelvic Inflammatory Disease (PID), Fehlgeburt, ektopre Schwangerschaft oder Unfruchtbarkeit (5). Darüber hinaus begünstigt eine Infektion mit *N. gonorrhoeae* auch die Übertragung von HIV (13).

Im Jahr 2022 wurden in 28 Ländern der Europäischen Union/Europäischen Wirtschaftsraum (EU/EWR) 70.881 bestätigte Fälle von Gonorrhoe gemeldet (17,9 Fällen pro 100.000 Einwohner:innen), was einem Anstieg der Rohmelderate um 48 % im Vergleich zu 2021 und um 59 % im Vergleich zu 2018 entspricht. Die Melderate für Gonorrhoe im EU/EWR im Jahr 2022 ist die höchste, die seit Beginn der europäischen Überwachung sexuell übertragbarer Infektionen im Jahr 2009 verzeichnet wurde. Am häufigsten betroffen war die Altersgruppe der 20- bis 24-Jährigen, sowohl bei Männern als auch bei Frauen. Frauen im Alter von 20 bis 24 Jahren verzeichneten 2022 den höchsten Anstieg der Melderate: 63 % im Vergleich zu 2021 (1).

Eine besondere Risikogruppe stellen Männer, die Sex mit Männern haben (MSM) dar. Laut ECDC waren 2022 mehr als die Hälfte der gemeldeten Fälle (60 %) 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 (14).

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 (5). Dies ist in Österreich im Jahr 2023 bei Penicillin, Tetracyclin, 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 (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 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 (15).

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 in den Jahren 2021 und 2022 ein steigender Trend beobachtet. Auch europaweit wurde 2022 erneut eine deutliche Zunahme der Azithromycin-Resistenz verzeichnet (16). Im Jahr 2023 war die Rate der Azithromycin-Resistenz leicht rückläufig im Vergleich zum Vorjahr. Seit dem erstmaligen Auftreten im Jahr 2020 werden jährlich – so auch im Jahr 2023 – 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 potenziellen Therapieversagen mit Ceftriaxon (1 g) plus Azithromycin (1,5 g) (17).

Auch wenn im Jahr 2023 in Österreich kein weiterer XDR-Fall aufgetreten ist, unterstreicht dieser Fall – sowie weitere weltweit dokumentierte Fälle von kombinierter Resistenz gegenüber Cephalosporinen und Azithromycin – die Bedeutung der kontinuierlichen Überwachung der Antibiotika-Resistenzsituation (16).

Ansprechpersonen

Dr.ⁱⁿ Stefanie Schindler

Österreichische Agentur für Gesundheit und Ernährungssicherheit (AGES)

Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene Wien

Währingerstraße 25a

A-1090 Wien

Telefon: 050555-37111

E-Mail: humanmed.wien@ages.at

Dr.ⁱⁿ Ingrid Heller

MB-LAB Mikrobiologisches Labor

Franz-Fischer-Straße 7b

A-6020 Innsbruck

Telefon: 0512563380

E-Mail: ih@mb-lab.com

Danksagung

Wir bedanken uns bei all unseren zahlreichen Einsender:innen sowie Kooperationspartner:innen, die durch ihre Einsendungen eine Überwachung der Gonokokken-Resistenzsituation unterstützen!

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Anzahl der an die Nationale Referenzzentrale eingesendeten Proben mit positivem Nachweis von <i>N. gonorrhoeae</i> nach Quartal (n = 419, mit Mehrfacheinsendungen), Österreich 2023.....	9
Tabelle 2: Auflistung der Ergebnisse der an der Nationale Referenzzentrale durchgeführten in vitro Empfindlichkeitstestung aller Gonokokken-Isolate (in absoluten und relativen Zahlen, n = 403 [402 für Azithromycin], ohne Mehrfacheinsendungen, gemäß EUCAST), Österreich 2023.....	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 = 403, ohne Mehrfacheinsendungen), Österreich 2023.....	10
Abbildung 2: Entnahmeorte der an die Nationale Referenzzentrale eingesandten Proben mit positivem Nachweis von <i>N. gonorrhoeae</i> (n = 403, ohne Mehrfacheinsendungen), Österreich 2023.....	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 = 403, ohne Mehrfacheinsendungen), Österreich 2023.....	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 = 403, ohne Mehrfacheinsendungen), Österreich 2023.....	13
Abbildung 5: Grafische Darstellung der Ergebnisse der an der Nationale Referenzzentrale durchgeführten in vitro Empfindlichkeitstestung von aller Gonokokken-Isolaten nach Kategorie (n = 403 [402 für Azithromycin], ohne Mehrfacheinsendungen, gemäß EUCAST), Österreich 2023.....	16
Abbildung 6: Entwicklung der Antibiotikaresistenz im zeitlichen Verlauf. Prozentueller Anteil der Ergebnisse der in vitro Resistenztestung von Gonokokken-Isolaten pro Jahr von 2016-2023.....	18
Abbildung 7: Genetischer Vergleich aller zur Sequenzierung zur Verfügung stehenden und auswertbaren Gonokokken-Isolate (n = 388) aus dem Jahr 2023. Ohne Mehrfacheinsendungen.....	20

Literaturverzeichnis

1. Gonorrhoea. In: ECDC. Annual Epidemiological Report for 2022. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control; 2022.
2. Response plan to control and manage the threat of multi- and extensively drug-resistant gonorrhoea in Europe – Indicator monitoring 2019. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control; 2021.
3. Tobiason DM, Seifert HS. Genomic content of *Neisseria* species. *J Bacteriol.* 2010;192(8):2160-8.
4. Kidd S, Workowski KA. Management of Gonorrhoea in Adolescents and Adults in the United States. *Clin Infect Dis.* 2015;61 Suppl 8(Suppl 8):S785-801.
5. S2k-Leitlinie Diagnostik und Therapie der Gonorrhoe 2019 [Internet]. AWMF. 2019. Available from: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/059-004l_S2k_Gonorrhoe-Diagnostik-Therapie_2019-03.pdf.
6. Weström LV. Sexually transmitted diseases and infertility. *Sex Transm Dis.* 1994;21(2 Suppl):S32-7.
7. Wiesenfeld HC, Hillier SL, Meyn LA, Amortegui AJ, Sweet RL. Subclinical pelvic inflammatory disease and infertility. *Obstet Gynecol.* 2012;120(1):37-43.
8. Weinstock H, Workowski KA. Pharyngeal gonorrhoea: an important reservoir of infection? *Clin Infect Dis.* 2009;49(12):1798-800.
9. Whittles LK, Didelot X, Grad YH, White PJ. Testing for gonorrhoea should routinely include the pharynx. *Lancet Infect Dis.* 2018;18(7):716-7.
10. Laboratory and point-of-care diagnostic testing for sexually transmitted infections, including HIV. Geneva: World Health Organization; 2023.
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. Jünemann S, Sedlazeck FJ, Prior K, Albersmeier A, John U, Kalinowski J, Mellmann A, Goesmann A, von Haeseler A, Stoye J, Harmsen D. Updating benchtop sequencing performance comparison. *Nat Biotechnol.* 2013;31(4):294-6.
13. Laga M, Manoka A, Kivuvu M, Malele B, Tuliza M, Nzila N, Goeman J, Behets F, Batter V, Alary M, 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.
14. Jacobsson S, Cole MJ, Spiteri G, Day M, Unemo M. 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;21(1):273.

15. St Cyr S, Barbee L, Workowski KA, Bachmann LH, Pham C, Schlanger K, Torrone E, Weinstock H, Kersh EN, Thorpe P. Update to CDC's Treatment Guidelines for Gonococcal Infection, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2020;69(50):1911-6.

16. Gonococcal antimicrobial susceptibility surveillance in the EU/EEA: Summary of results for 2022. Stockholm: European Centre for Disease Prevention and Control; 2022.

17. 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;27(24).



GESUNDHEIT FÜR MENSCH, TIER & PFLANZE

www.ages.at

Eigentümer, Verleger und Herausgeber: AGES – Österreichische Agentur für Gesundheit und Ernährungssicherheit GmbH, Spargelfeldstraße 191 | 1220 Wien | FN 223056z © AGES, Juli 2024